

INHIBIDORES PD-1/PD-L1

REFERENCIA CRUZADA A SOLICITUD RELACIONADA

Esta solicitud reclama el beneficio bajo 35 U.S.C. § 119 (e) de las Solicitudes Provisionales de Estados Unidos números 62/630,187, presentada el 13 de Febrero de 2018, 62/640,534, presentada el 8 de Marzo de 2018, 62/763,116, presentada el 19 de Abril de 2018 y 62/747,029, presentada el 17 de Octubre , 2018, cada uno de los cuales se incorpora aquí como referencia en su totalidad.

CAMPO

La presente divulgación se refiere en general a compuestos útiles como inhibidores de PD-1, PD-L1 o la interacción PD-1/PD-L1. En el presente documento se proporcionan compuestos, composiciones que comprenden dichos compuestos y métodos para su uso.

ANTECEDENTES

El receptor de muerte programada-1 (CD279) es un receptor en las células T que ha demostrado suprimir las señales de activación del receptor de las células T cuando está unido por cualquiera de sus ligandos, el ligando 1 de muerte programada (PD-L1, CD274, B7-H1) o PD-L2 (CD273, B7-DC). Cuando las células T que expresan PD-1 entran en contacto con las células que expresan sus ligandos, se reducen las actividades funcionales en respuesta a los estímulos antigénicos, incluida la proliferación, la secreción de citoquinas y la citotoxicidad. Las interacciones PD-1/PD-ligando regulan la respuesta inmunitaria durante la resolución de una infección o tumor, o durante el desarrollo de la autotolerancia. La estimulación crónica del antígeno, como la que ocurre durante una enfermedad tumoral o infecciones crónicas, produce células T que expresan niveles elevados de PD-1 y son disfuncionales con respecto a la actividad hacia el antígeno crónico. Esto se denomina “agotamiento de las células T”. Las células B también muestran supresión de PD-1/PD-ligando y “agotamiento”.

Se ha demostrado que el bloqueo de la ligadura de PD-1/PD-L1 usando anticuerpos contra PD-L1 restaura y aumenta la activación de las células T en muchos sistemas. Los pacientes con cáncer avanzado se benefician de la terapia con un anticuerpo monoclonal para PD-L1. Los modelos animales preclínicos de tumores e infecciones crónicas han demostrado que el bloqueo de la vía PD-1/PD-L1 mediante anticuerpos monoclonales puede mejorar la respuesta inmune y dar como resultado el rechazo del tumor o el control de la infección. La

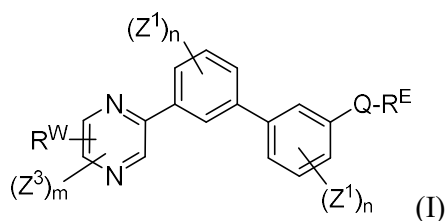
inmunoterapia antitumoral a través del bloqueo de PD-1/PD-L1 puede aumentar la respuesta inmune terapéutica a varios tumores histológicamente distintos.

La interferencia con la interacción PD-1/PD-L1 también ha demostrado una actividad mejorada de las células T en sistemas de infección crónica. La infección por el virus de la coriomeningitis linfocítica crónica en ratones también muestra una mejor eliminación del virus y restablece la inmunidad con el bloqueo de PD-L1. Los ratones humanizados infectados con VIH-1 muestran una mayor protección contra la viremia y el agotamiento viral de las células T CD4⁺. El bloqueo de PD-1/PD-L1 a través de anticuerpos monoclonales para PD-L1 puede restaurar la funcionalidad específica de antígeno in vitro en células T de pacientes con VIH, pacientes con VHC o pacientes con VHB.

Por consiguiente, se desean agentes que bloqueen la interacción PD-1, PD-L1 y/o PD-1/PD-L1. Los agentes de moléculas pequeñas que bloquean o inhiben la interacción PD-1, PD-L1 y/o la interacción PD-1/PD-L1 son particularmente deseados. Los solicitantes han descubierto compuestos de moléculas pequeñas que tienen actividad como inhibidores de PD-1, PD-L1 o inhibidores de la interacción de PD-1 con PD-L1, y por lo tanto pueden ser útiles para tratar pacientes con cáncer, VIH, VHC y/o VHB.

RESUMEN

La presente descripción proporciona un compuesto de fórmula (I):



en donde:

cada n es independientemente 0, 1, 2, 3 o 4;

cada Z¹ es independientemente halo, -OR^a, -NO₂, -CN, -NR^aR^b, -N₃, -S(O)₂R^a, -C₁₋₆ alquilo, -C₁₋₆ haloalquilo, -C₂₋₆ alquenil, -C₂₋₆ alquinilo, -O-C₁₋₆ alquilo, -O-C₁₋₆ haloalquilo, -C₃₋₈ cicloalquilo o -C₁₋₆ alquiloC₃₋₈ cicloalquilo;

en el que cada grupo alquilo, alquenilo, alquinilo, y cicloalquilo está opcionalmente sustituido con 1 a 4 grupos independientemente seleccionados entre el grupo que consiste en oxo, -NO₂, -N₃, -OR^a, halo, y ciano;

Q es arilo, heteroarilo o heterociclilo, donde el grupo arilo, heteroarilo o heterociclilo está

opcionalmente sustituido con 1 a 4 grupos independientemente seleccionados entre el grupo que consiste en halo, oxo, -OR^a, -SR^a, N₃, NO₂, -CN, -NR¹R², -S(O)₂R^a, -S(O)₂NR^aR^b, -NR^aS(O)₂R^a,

-NR^aC(O)R^a, -C(O)R^a, -C(O)OR^a,
 -C(O)NR^aR^b, -NR^aC(O)OR^a, -NR^aC(O)NR¹R², -O-C(O)NR^aR^b, -NR^aS(O)₂NR^aR^b, -
 C(O)NR^aS(O)₂NR^aR^b, -C₁₋₆ alquilo, -C₂₋₆ alquenilo, -C₂₋₆ alquinilo, -O-C₁₋₆ alquilo, -C₃₋₈
 cicloalquilo, -C₁₋₆ alquiloC₃₋₈ cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo y R^N;

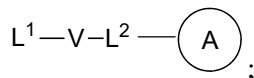
5 en donde el grupo alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, o
 heterociclilo está opcionalmente sustituido con 1 a 4 grupos independientemente
 seleccionados entre el grupo que consiste en of oxo, -NO₂, N₃, -OR^a, halo, ciano, -
 NR^aR^b, -C(O)R^a, -C(O)OR^a, -O-C₁₋₆ alquiloCN, -C(O)NR^aR^b, NR^aC(O)R^a, -
 NR^aC(O)OR^a, -S(O)₂R^a, -NR^aS(O)₂R^b, -S(O)₂NR^aR^b, -NR^aS(O)₂NR^aR^b, -
 10 C(O)NR^aS(O)₂NR^aR^b y -C₃₋₈ cicloalquilo; y en donde el grupo heteroarilo o heterociclilo
 puede oxidarse en un átomo de nitrógeno para formar un N-óxido u oxidarse en un átomo
 de azufre para formar un sulfóxido o sulfona;

m es 0, 1 o 2;

cada Z³ es independientemente halo, oxo, -OR^a, SR^a, N₃, NO₂, -CN, -NR¹R², -S(O)₂R^a, -
 15 S(O)₂NR^aR^b,
 -NR^aS(O)₂R^a, -NR^aC(O)R^a, -C(O)R^a, -C(O)OR^a, -C(O)NR^aR^b, -NR^aC(O)OR^a, -NR^aC(O)NR¹R²,
 -O-C(O)NR^aR^b, -NR^aS(O)₂NR^aR^b, -C(O)NR^aS(O)₂NR^aR^b, -C₁₋₆ alquilo, -C₂₋₆ alquenilo, -C₂₋₆
 alquinilo,
 -O-C₁₋₆ alquilo, -C₃₋₈ cicloalquilo, -C₁₋₆ alquiloC₃₋₈ cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo y
 20 R^N;

en donde el grupo alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, o
 heterociclilo está opcionalmente sustituido con 1 a 4 grupos independientemente
 seleccionados entre el grupo que consiste en oxo, -NO₂, N₃, -OR^a, halo, ciano, -NR^aR^b, -
 C(O)R^a, -C(O)OR^a, -O-C₁₋₆ alquiloCN, -C(O)NR^aR^b, NR^aC(O)R^a, -NR^aC(O)OR^a, -
 25 S(O)₂R^a, -NR^aS(O)₂R^b, -S(O)₂NR^aR^b, -NR^aS(O)₂NR^aR^b, -C(O)NR^aS(O)₂NR^aR^b y -C₃₋₈
 cicloalquilo;

cada R^N es independientemente -C₁₋₆ alquiloNR¹R², -O-C₁₋₆ alquiloNR¹R², -C₁₋₆ alquiloOC₁₋₆
 alquiloNR¹R²,
 -NR^a-C₁₋₆ alquiloNR¹R², -C₁₋₆ alquiloC(O)NR¹R², -O-C₁₋₆ alquiloC(O)NR¹R², -O-C₁₋₆
 30 alquiloC(O)OR¹,
 -S-C₁₋₆ alquiloNR¹R², -C₁₋₆ alquiloOR^a, o



en donde

L^1 es independientemente un enlace, O, NR^a , S, $S(O)$, o $S(O)_2$;

V es independientemente seleccionado de un grupo que consiste en un enlace, C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, y C_{2-6} alquinilo;

5 donde el grupo alquilo, alquenilo o alquinilo está opcionalmente independientemente sustituido con $-OR^a$, halo, ciano, NR^aR^b y $-C_{3-8}$ cicloalquilo;

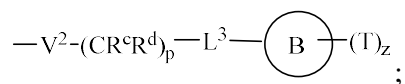
L^2 es independientemente un enlace, O, NR^a , S, $S(O)$, o $S(O)_2$;

el anillo A es independientemente cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo;

10 donde el grupo cicloalquilo, arilo, heteroarilo, o heterociclilo está opcionalmente sustituido con 1 a 4 grupos independientemente seleccionados del grupo que consiste en oxo, $-NO_2$, N_3 , $-OR^a$, halo, ciano, $-C_{1-6}$ alquilo, $-C_{1-6}$ haloalquilo, $-C_{2-6}$ alquenilo, $-C_{2-6}$ alquinilo, $-O-C_{1-6}$ haloalquilo, NR^aR^b , $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-O-C_{1-6}$ alquiloCN, 15 $-C(O)NR^aR^b$, $-NR^aC(O)R^a$, $-NR^aC(O)OR^a$, $-NR^aC(O)OR^a$, $-C(O)N(R^a)OR^b$, $-S(O)_2R^a$, $-S(O)_2NR^aR^b$, $-NR^aS(O)_2R^b$, $-NR^aS(O)_2NR^aR^b$, $-C(O)NR^aS(O)_2NR^aR^b$, C_{3-8} cicloalquilo y C_{1-6} alquilo C_{3-8} cicloalquilo;

20 donde el grupo alquilo, alquenilo o alquinilo es opcionalmente independientemente sustituido con $-OR^a$, halo, ciano, NR^aR^b y $-C_{3-8}$ cicloalquilo;

R^E y R^W son cada uno independientemente $-NR^1R^2$, $-C_{1-6}$ alquilo NR^1R^2 , $-O-C_{1-6}$ alquilo NR^1R^2 , $-C_{1-6}$ alquilo C_{1-6} alquilo NR^1R^2 , $-NR^a-C_{1-6}$ alquilo NR^1R^2 , $-C_{1-6}$ alquilo $N^+R^1R^2R^3$, $-S-C_{1-6}$ alquilo NR^1R^2 , 25 $-C(O)NR^1R^2$, $-S(O)_2R^a$, $-(CH_2)_uS(O)_2NR^1R^2$, $-(CH_2)_uNR^aS(O)_2NR^aR^b$, $-S(O)_2NR^aC_{1-6}$ alquilo NR^1R^2 , $-NR^aS(O)_2C_{1-6}$ alquilo NR^1R^2 , $-(CH_2)_uC(O)NR^aS(O)_2NR^aR^b$, $-(CH_2)_uN^+R^1R^2O^-$, $-(CH_2)_uP^+R^bR^cR^d$, $-(CH_2)_uP^+R^cR^dO^-$, $-(CH_2)_uP^+O[NR^aR^b][NR^cR^d]$, $-(CH_2)_uNR^cP(O)(OR^c)_2$, - 30 $(CH_2)_uCH_2OP(O)(OR^c)(OR^d)$, $-(CH_2)_uOP(O)(OR^c)(OR^d)$, $-(CH_2)_uOP(O)NR^aR^b(OR^a)$, o



en donde:

V^2 es independientemente un enlace, O, NR^a , S, S(O), S(O)₂, C(O)NR^a, NR^aC(O), S(O)₂NR¹, o NR^aS(O)₂;

L^3 es independientemente un enlace, O, NR^a , S, S(O), S(O)₂, C(O)NR^a, NR^aC(O), S(O)₂NR¹, o NR^aS(O)₂;

El anillo B es independientemente cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo;

T es independientemente H, -OR^a, (CH₂)_qNR¹R², (CH₂)_qNR^aC(O)R^c o (CH₂)_qC(O)R^c;

p es independientemente 0, 1, 2, 3, 4, o 5;

q es independientemente 0, 1, 2, 3, 4, o 5;

u es 0, 1, 2, 3 o 4;

z es 0, 1, 2 o 3; y

en donde el grupo alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo de R^E y R^W está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del

grupo que consiste en NR^aR^b, halo, ciano, oxo, -OR^a, -C₁₋₆ alquilo, -C₁₋₆ haloalquilo, -

C₁₋₆ cianoalquilo, -C₁₋₆ alquiloNR^aR^b,

-C₁₋₆ alquiloH, -C₃₋₈ cicloalquilo y -C₁₋₃ alquiloC₃₋₈cicloalquilo;

siempre que al menos uno de V², L³, el anillo B y T contenga un átomo de nitrógeno ;

cada R¹ es independientemente seleccionado del grupo que consiste en H, -C₁₋₈ alquilo, -C₂₋₆ alqueno, -C₂₋₆ alquino, -C₃₋₆ cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, -C₁₋₆ alquiloarilo, -

C₁₋₆ alquilo heteroarilo,

-C₁₋₆ alquilo heterociclilo, -C₁₋₆ alquiloC(O)OR^a, -C₂₋₆ alquenoC(O)OR^a, -S(O)₂R^a, -S(O)₂OR^a,

-S(O)₂NR^aR^b, -C(O)NR^aS(O)₂R^a, y C₁₋₆ alquiloC₃₋₈cicloalquilo;

en donde cada grupo alquilo, alqueno, cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo está opcionalmente sustituido con 1 a 4 grupos seleccionados independientemente del grupo

que consiste en -OR^a, -CN, -NO₂, halo, C₁₋₆ alquilo, -C₁₋₆ alquiloR^a, -C₁₋₆ cianoalquilo, -C₁₋₆ haloalquilo, C₃₋₈ cicloalquilo, heteroarilo, heterociclilo, -C₁₋₃ alquiloC₃₋₈cicloalquilo,

-C(O)R^a, -C₁₋₆ alquiloC(O)R^a, -C(O)OR^a, -C₁₋₆ alquiloC(O)OR^a, -NR^aR^b, -OC(O)NR^aR^b,

-NR^aC(O)OR^b, -NR^aC(O)R^b, -C₁₋₆ alquiloNR^aR^b, -C(O)NR^aR^b, -C₁₋₆ alquiloC(O)NR^aR^b,

-S(O)₂R^a, -S(O)₂OR^a, -C₁₋₆ alquiloS(O)₂R^a, -S(O)₂NR^aR^b,

-C₁₋₆ alquiloS(O)₂NR^aR^b, -C(O)NR^aS(O)₂R^b, -NR^aC(O)NR^b, -C₁₋₆

alquiloC(O)NR^aS(O)₂R^b, -NR^aC(O)R^b, y -C₁₋₆ alquiloNR^aC(O)R^b;

cada R^2 es independientemente seleccionado del grupo que consiste en H, $-C_{1-6}$ alquilo, $-C_{2-6}$ alquenilo, $-C_{2-6}$ alquinilo, $-C_{3-6}$ cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, $-C_{1-6}$ alquiloarilo, $-C_{1-6}$ alquiloheteroarilo, $-C_{1-6}$ alquiloheterociclilo, $-C_{2-6}$ alquilo-OR^a, $-C_{1-6}$ alquiloC(O)OR^a, y $-C_{2-6}$ alqueniloC(O)OR^a;

5 en donde cada grupo alquilo, alquenilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo está opcionalmente sustituido con 1 a 4 grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en -OR^a, -CN, halo, C_{1-6} alquilo, $-C_{1-6}$ alquiloR^a, $-C_{1-6}$ cianoalquilo, $-C_{1-6}$ haloalquilo, $-C_{3-8}$ cicloalquilo, $-C_{1-3}$ alquilo C_{3-8} cicloalquilo, $-C(O)R^a$, $-C_{1-6}$ alquiloC(O)R^a, $-C(O)OR^a$, $-C_{1-6}$ alquiloC(O)OR^a, $-NR^aR^b$, $-C_{1-6}$ alquiloNR^aR^b, $-C(O)NR^aR^b$, C_{1-6} alquiloC(O)NR^aR^b, $-S(O)_2R^a$, $-C_{1-6}$ alquiloS(O)₂R^a, $-S(O)_2NR^aR^b$, $-C_{1-6}$ alquiloS(O)₂NR^aR^b, $-C(O)NR^aS(O)_2R^b$ y $-NR^aC(O)R^b$;

10

o R¹ y R² se combinan para formar un grupo heterociclilo que opcionalmente contiene 1, 2, o 3 heteroátomos adicionales seleccionados independientemente entre oxígeno, azufre y nitrógeno, y opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos seleccionados independientemente del grupo que

15 consiste en oxo, $-C_{1-6}$ alquilo, $-C_{3-8}$ cicloalquilo, $-C_{2-6}$ alquenilo, $-C_{2-6}$ alquinilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, -OR^a, -CN, halo, $-C(O)OR^a$, $-C_{1-6}$ cianoalquilo, $-C_{1-6}$ alquiloR^a, $-C_{1-6}$ haloalquilo, $-C_{1-3}$ alquilo C_{3-8} cicloalquilo, $-C(O)R^a$, C_{1-6} alquiloC(O)R^a, $-C_{1-6}$ alquiloC(O)OR^a, $-NR^aR^b$, $-C_{1-6}$ alquiloNR^aR^b, $-C(O)NR^aR^b$, $-NR^aC(O)OR^b$, $-NR^aC(O)NR^aR^b$, $-NR^aS(O)_2NR^aR^b$, $-NR^aS(O)_2R^b$, $-C_{1-6}$ alquiloC(O)NR^aR^b, $-S(O)_2R^a$, $-C_{1-6}$ alquiloS(O)₂R^a, $-S(O)_2NR^aR^b$, y

20 C_{1-6} alquiloS(O)₂NR^aR^b;

cada R³ es independientemente H, $-C_{1-6}$ alquilo, $-C_{2-6}$ alquenilo, $-C_{3-6}$ cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, $-C_{1-6}$ alquiloarilo, $-C_{1-6}$ alquiloheteroarilo, $-C_{1-6}$ alquiloheterociclilo, $-C_{2-6}$ alquilo-OR^a, $-C_{1-6}$ alquiloC(O)OR^a, o $-C_{2-6}$ alqueniloC(O)OR^a;

cada R^a es independientemente seleccionado del grupo que consiste en H, $-C_{1-6}$ alquilo, $-C_{1-6}$ haloalquilo, $-C_{3-8}$ cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, $-C_{1-3}$ alquilo C_{3-8} cicloalquilo, $-C_{1-6}$ alquiloarilo, $-C_{1-6}$ alquiloheteroarilo, y $-C_{1-6}$ alquiloheterociclilo;

25

cada R^b es independientemente seleccionado del grupo que consiste en H, $-C_{1-6}$ alquilo, $-C_{1-6}$ haloalquilo, $-C_{3-8}$ cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, $-C_{1-3}$ alquilo C_{3-8} cicloalquilo, $-C_{1-6}$ alquiloarilo, $-C_{1-6}$ alquiloheteroarilo, y $-C_{1-6}$ alquiloheterociclilo;

30 o R^a y R^b pueden combinarse para formar un anillo que consiste en 3-8 átomos del anillo que son C, N, O, o S; en donde el anillo está opcionalmente sustituido con 1 a 4 grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en -OR^f, -CN, halo, $-C_{1-6}$ alquiloR^f, $-C_{1-6}$ cianoalquilo, $-C_{1-6}$ haloalquilo, $-C_{3-8}$ cicloalquilo, $-C_{1-3}$ alquilo C_{3-8} cicloalquilo, $-C(O)R^f$, -

C_{1-6} alquiloC(O)R^f, -C(O)OR^f, -C₁₋₆ alquiloC(O)OR^f, -NR^fR^g, -C₁₋₆ alquiloNR^fR^g, -C(O)NR^fR^g,
 C_{1-6} alquiloC(O)NR^fR^g, -S(O)₂R^f, -C₁₋₆ alquiloS(O)₂R^f, -S(O)₂NR^fR^g,
 -C₁₋₆ alquiloS(O)₂NR^fR^g, -C(O)NR^fS(O)₂R^g y -NR^fC(O)R^g;

5 cada R^c es independientemente seleccionado del grupo que consiste en H, OH, -C₁₋₆ alquilo, -C₃₋₈ cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, -C₁₋₃ alquiloC₃₋₈ cicloalquilo, -C₁₋₆ alquiloarilo, -C₁₋₆ alquiloheteroarilo, y -C₁₋₆ alquiloheterociclilo; y

cada R^d es independientemente seleccionado del grupo que consiste en H, -C₁₋₆ alquilo, -C₃₋₈ cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, -C₁₋₃ alquiloC₃₋₈ cicloalquilo, -C₁₋₆ alquiloarilo, -C₁₋₆ alquiloheteroarilo, y -C₁₋₆ alquiloheterociclilo;

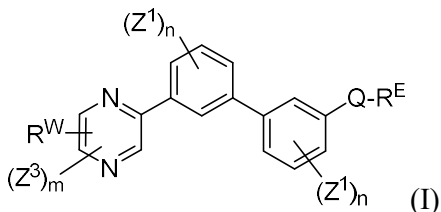
10 cada R^e es independientemente seleccionado del grupo que consiste en H, -C₁₋₆ alquilo, -O-C₁₋₆ alquilo, -C₃₋₈ cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, -O-C₃₋₈ cicloalquilo, -O-arilo, -O-heteroarilo, -O-heterociclilo, -C₁₋₃ alquiloC₃₋₈ cicloalquilo, -C₁₋₆ alquiloarilo, -C₁₋₆ alquiloheteroarilo, -NR^fR^g, -C₁₋₆ alquiloNR^fR^g, -C(O)NR^fR^g, -C₁₋₆ alquiloC(O)NR^fR^g, -NHS(O)₂R^f, -C₁₋₆ alquiloS(O)₂R^f, y -C₁₋₆ alquiloS(O)₂NR^fR^g;

15 cada R^f es independientemente seleccionado del grupo que consiste en H, -C₁₋₆ alquilo, -C₃₋₈ cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, -C₁₋₃ alquiloC₃₋₈ cicloalquilo, -C₁₋₆ alquiloarilo, -C₁₋₆ alquiloheteroarilo, y -C₁₋₆ alquiloheterociclilo;

20 cada R^g es independientemente seleccionado del grupo que consiste en H, -C₁₋₆ alquilo, -C₃₋₈ cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, -C₁₋₃ alquiloC₃₋₈ cicloalquilo, -C₁₋₆ alquiloarilo, -C₁₋₆ alquiloheteroarilo, y -C₁₋₆ alquiloheterociclilo;

o una sal, estereoisómero, mezcla de estereoisómeros, o tautómero farmacéuticamente aceptable de los mismos.

La presente descripción proporciona además un compuesto de fórmula (I):



25 en donde:

cada n es independientemente 0, 1, 2, 3 o 4;

cada Z^1 es independientemente halo, $-OR^a$, $-NO_2$, $-CN$, $-NR^aR^b$, $-N_3$, $-S(O)_2R^a$, $-C_{1-6}$ alquilo, $-C_{1-6}$ haloalquilo, $-C_{2-6}$ alquenilo, $-C_{2-6}$ alquinilo, $-O-C_{1-6}$ alquilo, $-O-C_{1-6}$ haloalquilo, $-C_{3-8}$ cicloalquilo o $-C_{1-6}$ alquilo C_{3-8} cicloalquilo;

5 en donde cada grupo alquilo, alquenilo, alquinilo, y cicloalquilo está opcionalmente sustituido con 1 a 4 grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en oxo, $-NO_2$, $-N_3$, $-OR^a$, halo, y ciano;

Q es arilo, heteroarilo o heterociclilo, en donde el grupo arilo, heteroarilo y heterociclilo está opcionalmente sustituido con 1 a 4 grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, oxo, $-OR^a$, N_3 , NO_2 , $-CN$, $-NR^1R^2$, $-S(O)_2R^a$, $-S(O)_2NR^aR^b$, $-NR^aS(O)_2R^a$, $-NR^aC(O)R^a$, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)NR^aR^b$, $-NR^aC(O)OR^a$, $-NR^aC(O)NR^1R^2$, $-OC(O)NR^aR^b$, $-NR^aS(O)_2NR^aR^b$, $-C(O)NR^aS(O)_2NR^aR^b$, $-C_{1-6}$ alquilo, $-C_{2-6}$ alquenilo, $-C_{2-6}$ alquinilo, $-O-C_{1-6}$ alquilo, $-C_{3-8}$ cicloalquilo, $-C_{1-6}$ alquilo C_{3-8} cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo y R^N ;

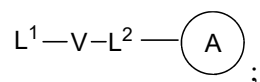
15 en donde el grupo alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, o heterociclilo está opcionalmente sustituido con 1 a 4 grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en oxo, $-NO_2$, N_3 , $-OR^a$, halo, ciano, $-NR^aR^b$, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-O-C_{1-6}$ alquilo CN , $-C(O)NR^aR^b$, $NR^aC(O)R^a$, $-NR^aC(O)OR^a$, $-S(O)_2R^a$, $-NR^aS(O)_2R^b$, $-S(O)_2NR^aR^b$, $-NR^aS(O)_2NR^aR^b$, $-C(O)NR^aS(O)_2NR^aR^b$ y $-C_{3-8}$ cicloalquilo; y en donde el grupo heteroarilo o heterociclilo puede oxidarse en un átomo de nitrógeno para formar un N-óxido u oxidarse en un átomo de azufre para formar un sulfóxido o sulfona;

20 m es 0, 1 o 2;

cada Z^3 es independientemente halo, oxo, $-OR^a$, N_3 , NO_2 , $-CN$, $-NR^1R^2$, $-S(O)_2R^a$, $-S(O)_2NR^aR^b$, $-NR^aS(O)_2R^a$, $-NR^aC(O)R^a$, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)NR^aR^b$, $-NR^aC(O)OR^a$, $-NR^aC(O)NR^1R^2$, $-OC(O)NR^aR^b$, $-NR^aS(O)_2NR^aR^b$, $-C(O)NR^aS(O)_2NR^aR^b$, $-C_{1-6}$ alquilo, $-C_{2-6}$ alquenilo, $-C_{2-6}$ alquinilo, $-O-C_{1-6}$ alquilo, $-C_{3-8}$ cicloalquilo, $-C_{1-6}$ alquilo C_{3-8} cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo y R^N ;

30 en donde el grupo alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, o heterociclilo está opcionalmente sustituido con 1 a 4 grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en oxo, $-NO_2$, N_3 , $-OR^a$, halo, ciano, $-NR^aR^b$, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-O-C_{1-6}$ alquilo CN , $-C(O)NR^aR^b$, $NR^aC(O)R^a$, $-NR^aC(O)OR^a$, $-S(O)_2R^a$, $-NR^aS(O)_2R^b$, $-S(O)_2NR^aR^b$, $-NR^aS(O)_2NR^aR^b$, $-C(O)NR^aS(O)_2NR^aR^b$ y $-C_{3-8}$ cicloalquilo;

cada R^N es independientemente $-C_{1-6}$ alquilo NR^1R^2 , $-O-C_{1-6}$ alquilo NR^1R^2 , $-C_{1-6}$ alquilo C_{1-6} alquilo NR^1R^2 , $-N-R^aC_{1-6}$ alquilo NR^1R^2 , $-C_{1-6}$ alquilo $C(O)NR^1R^2$, $-O-C_{1-6}$ alquilo $C(O)NR^1R^2$, $-O-C_{1-6}$ alquilo $C(O)OR^1$, $-S-C_{1-6}$ alquilo NR^1R^2 , $-C_{1-6}$ alquilo R^a , o



5 donde

L^1 es independientemente un enlace, O, NR^a , S, S(O), o S(O)₂;

V es independientemente seleccionado del grupo que consiste en un enlace, C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenoilo, y C_{2-6} alquinoilo;

10 en donde el grupo alquilo, alquenoilo o alquinoilo está opcionalmente sustituido independientemente con $-OR^a$, halo, ciano, NR^aR^b y $-C_{3-8}$ cicloalquilo;

L^2 es independientemente un enlace, O, NR^a , S, S(O), o S(O)₂;

El anillo A es independientemente cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo;

15 en donde el grupo cicloalquilo, arilo, heteroarilo, o heterociclilo está opcionalmente sustituido con 1 a 4 grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en oxo, $-NO_2$, N_3 , $-OR^a$, halo, ciano, $-C_{1-6}$ alquilo, $-C_{1-6}$ haloalquilo, $-C_{2-6}$ alquenoilo, $-C_{2-6}$ alquinoilo, $-O-C_{1-6}$ haloalquilo, NR^aR^b , $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-O-C_{1-6}$ alquiloCN, $-C(O)NR^aR^b$, $-NR^aC(O)R^a$, $-NR^aC(O)OR^a$, $-NR^aC(O)OR^a$, $-C(O)N(R^a)OR^b$, $-S(O)_2R^a$, $-S(O)_2NR^aR^b$, $-NR^aS(O)_2R^b$, $-NR^aS(O)_2NR^aR^b$, $-C(O)NR^aS(O)_2NR^aR^b$, C_{3-8} cicloalquilo y C_{1-6} alquilo C_{3-8} cicloalquilo;

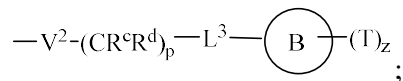
20 en donde el grupo alquilo, alquenoilo o alquinoilo está

opcionalmente sustituido independientemente con $-OR^a$, halo, ciano, NR^aR^b y $-C_{3-8}$ cicloalquilo;

25 R^E y R^W son cada uno independientemente $-NR^1R^2$, $-C_{1-6}$ alquilo NR^1R^2 , $-O-C_{1-6}$ alquilo NR^1R^2 , $-C_{1-6}$ alquilo C_{1-6} alquilo NR^1R^2 , $-NR^a-C_{1-6}$ alquilo NR^1R^2 , $-C_{1-6}$ alquilo $N^+R^1R^2R^3$, $-SC_{1-6}$ alquilo NR^1R^2 , $-C(O)NR^1R^2$, $-S(O)_2R^a$, $-(CH_2)_uS(O)_2NR^1R^2$, $-(CH_2)_uNR^aS(O)_2NR^aR^b$, $-S(O)_2NR^aC_{1-6}$ alquilo NR^1R^2 , $-NR^aS(O)_2C_{1-6}$ alquilo NR^1R^2 , $-(CH_2)_uC(O)NR^aS(O)_2NR^aR^b$, $-(CH_2)_uN^+R^1R^2O^-$, $-(CH_2)_uP^+R^bR^cR^d$,

30

$-(\text{CH}_2)_u\text{P}^+\text{R}^c\text{R}^d\text{O}^-$, $-(\text{CH}_2)_u\text{P}^+\text{O}[\text{NR}^a\text{R}^b][\text{NR}^c\text{R}^d]$, $-(\text{CH}_2)_u\text{NR}^c\text{P}(\text{O})(\text{OR}^c)_2$, -
 $(\text{CH}_2)_u\text{CH}_2\text{OP}(\text{O})(\text{OR}^c)(\text{OR}^d)$, $-(\text{CH}_2)_u\text{OP}(\text{O})(\text{OR}^c)(\text{OR}^d)$, $-(\text{CH}_2)_u\text{OP}(\text{O})\text{NR}^a\text{R}^b(\text{OR}^a)$, o



donde:

- 5 V^2 es independientemente un enlace, O, NR^a , S, $\text{S}(\text{O})$, $\text{S}(\text{O})_2$, $\text{C}(\text{O})\text{NR}^a$, $\text{NR}^a\text{C}(\text{O})$, $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^1$, o $\text{NR}^a\text{S}(\text{O})_2$;
- L^3 es independientemente un enlace, O, NR^a , S, $\text{S}(\text{O})$, $\text{S}(\text{O})_2$, $\text{C}(\text{O})\text{NR}^a$, $\text{NR}^a\text{C}(\text{O})$, $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^1$, o $\text{NR}^a\text{S}(\text{O})_2$;
- el anillo B es independientemente cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo;
- 10 T es independientemente H, $-\text{OR}^a$, $(\text{CH}_2)_q\text{NR}^1\text{R}^2$, $(\text{CH}_2)_q\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{R}^c$ o $(\text{CH}_2)_q\text{C}(\text{O})\text{R}^c$;
- p es independientemente 0, 1, 2, 3, 4, o 5;
- q es independientemente 0, 1, 2, 3, 4, o 5;
- u es 0, 1, 2, 3 o 4;
- z es 0, 1, 2 o 3; y
- 15 en donde el alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo de R^E o R^W está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en NR^aR^b , halo, ciano, oxo, $-\text{OR}^a$, $-\text{C}_{1-6}$ alquilo, $-\text{C}_{1-6}$ haloalquilo, $-\text{C}_{1-6}$ cianoalquilo, $-\text{C}_{1-6}$ alquilo NR^aR^b , $-\text{C}_{1-6}$ alquiloH, $-\text{C}_{3-8}$ cicloalquilo y $-\text{C}_{1-3}$ alquilo C_{3-8} cicloalquilo;
- 20 siempre que al menos uno de V^2 , L^3 , el anillo B y T contenga un átomo de nitrógeno;
- cada R^1 es independientemente seleccionado del grupo que consiste en H, $-\text{C}_{1-8}$ alquilo, $-\text{C}_{2-6}$ alqueno, $-\text{C}_{2-6}$ alquino, $-\text{C}_{3-6}$ cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, $-\text{C}_{1-6}$ alquiloarilo, $-\text{C}_{1-6}$ alquilo heteroarilo, $-\text{C}_{1-6}$ alquilo heterociclilo, $-\text{C}_{1-6}$ alquilo $\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$, $-\text{C}_{2-6}$ alqueno $\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^a$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^a\text{R}^b$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^a\text{S}(\text{O})_2\text{R}^a$, y C_{1-6} alquilo C_{3-8} cicloalquilo;
- 25 en donde cada grupo alquilo, alqueno, cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo está opcionalmente sustituido con 1 a 4 grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en $-\text{OR}^a$, $-\text{CN}$, halo, C_{1-6} alquilo, $-\text{C}_{1-6}$ alquilo R^a , $-\text{C}_{1-6}$ cianoalquilo, $-\text{C}_{1-6}$ haloalquilo, C_{3-8} cicloalquilo, $-\text{C}_{1-3}$ alquilo C_{3-8} cicloalquilo, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^a$, $-\text{C}_{1-6}$ alquilo $\text{C}(\text{O})\text{R}^a$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$, $-\text{C}_{1-6}$ alquilo $\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$, $-\text{NR}^a\text{R}^b$, $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^a\text{R}^b$, $\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{OR}^b$,
- 30 $-\text{C}_{1-6}$ alquilo NR^aR^b , $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^a\text{R}^b$, $-\text{C}_{1-6}$ alquilo $\text{C}(\text{O})\text{NR}^a\text{R}^b$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^a$,

-C₁₋₆ alquiloS(O)₂R^a, -S(O)₂NR^aR^b, -C₁₋₆ alquiloS(O)₂NR^aR^b, -C(O)NR^aS(O)₂R^b,
 -C₁₋₆ alquiloC(O)NR^aS(O)₂R^b, -NR^aC(O)R^b, y -C₁₋₆alquiloNR^aC(O)R^b;

5 cada R² es seleccionado independientemente del grupo que consiste en H, -C₁₋₆ alquilo, -C₂₋₆ alquenoilo, -C₂₋₆ alquinoilo, -C₃₋₆ cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, -C₁₋₆ alquiloarilo, -C₁₋₆ alquiloheteroarilo, -C₁₋₆ alquiloheterociclilo, -C₂₋₆ alquilo-OR^a, -C₁₋₆ alquiloC(O)OR^a, y -C₂₋₆ alquenoiloC(O)OR^a;

10 en donde cada grupo alquilo, alquenoilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo está opcionalmente sustituido con 1 to 4 grupos independientemente seleccionado del grupo que consiste en -OR^a, -CN, halo, C₁₋₆alquilo, -C₁₋₆ alquiloR^a, -C₁₋₆ cianoalquilo, -C₁₋₆ haloalquilo, -C₃₋₈ cicloalquilo, -C₁₋₃ alquiloC₃₋₈cicloalquilo, -C(O)R^a, -C₁₋₆ alquiloC(O)R^a, -C(O)OR^a, -C₁₋₆ alquiloC(O)OR^a, -NR^aR^b, -C₁₋₆ alquiloNR^aR^b, -C(O)NR^aR^b, C₁₋₆ alquiloC(O)NR^aR^b, -S(O)₂R^a, -C₁₋₆ alquiloS(O)₂R^a, -S(O)₂NR^aR^b, -C₁₋₆ alquiloS(O)₂NR^aR^b, -C(O)NR^aS(O)₂R^b y -NR^aC(O)R^b;

15 o R¹ y R² se combinan para formar un grupo heterociclilo que opcionalmente contiene 1, 2, o 3 heteroátomos adicionales seleccionados independientemente de oxígeno, azufre y nitrógeno, y opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en oxo, -C₁₋₆ alquilo, -C₃₋₈ cicloalquilo, -C₂₋₆ alquenoilo, -C₂₋₆ alquinoilo, -OR^a, -C(O)OR^a, -C₁₋₆ cianoalquilo, -C₁₋₆ alquiloR^a, -C₁₋₆ haloalquilo, -C₁₋₃ alquiloC₃₋₈cicloalquilo, -C(O)R^a, C₁₋₆ alquiloC(O)R^a, -C₁₋₆ alquiloC(O)OR^a, -NR^aR^b, -C₁₋₆alquiloNR^aR^b, -C(O)NR^aR^b, -C₁₋₆ alquiloC(O)NR^aR^b, -S(O)₂R^a, -C₁₋₆ alquiloS(O)₂R^a, -S(O)₂NR^aR^b, y C₁₋₆ alquiloS(O)₂NR^aR^b;

20 cada R³ es independientemente H, -C₁₋₆ alquilo, -C₂₋₆ alquenoilo, -C₃₋₆ cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, -C₁₋₆ alquiloarilo, -C₁₋₆ alquiloheteroarilo, -C₁₋₆ alquiloheterociclilo, -C₂₋₆ alquilo-OR^a, -C₁₋₆ alquiloC(O)OR^a, o -C₂₋₆ alquenoiloC(O)OR^a;

25 cada R^a es independientemente seleccionado del grupo que consiste en H, -C₁₋₆ alquilo, -C₃₋₈ cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, -C₁₋₃ alquiloC₃₋₈cicloalquilo, -C₁₋₆ alquiloarilo, -C₁₋₆ alquiloheteroarilo, y -C₁₋₆alquiloheterociclilo;

cada R^b es independientemente seleccionado del grupo que consiste en H, -C₁₋₆ alquilo, -C₃₋₈ cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, -C₁₋₃ alquiloC₃₋₈cicloalquilo, -C₁₋₆ alquiloarilo, -C₁₋₆ alquiloheteroarilo, y -C₁₋₆ alquiloheterociclilo;

30 o R^a y R^b se pueden combinar juntos para formar un anillo que consista en 3-8 átomos del anillo que son C, N, O, o S; en donde el anillo está opcionalmente sustituido con 1 a 4 grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en -OR^f, -CN, halo, -C₁₋₆ alquiloR^f, -C₁₋₆ cianoalquilo, -C₁₋₆ haloalquilo, -C₃₋₈ cicloalquilo, -C₁₋₃ alquiloC₃₋₈cicloalquilo, -C(O)R^f, -

C_{1-6} alquiloC(O)R^f, -C(O)OR^f, -C₁₋₆ alquiloC(O)OR^f, -NR^fR^g, -C₁₋₆ alquiloNR^fR^g, -C(O)NR^fR^g,
 C_{1-6} alquiloC(O)NR^fR^g, -S(O)₂R^f, -C₁₋₆ alquiloS(O)₂R^f, -S(O)₂NR^fR^g, -C₁₋₆ alquiloS(O)₂NR^fR^g, -
 C(O)NR^fS(O)₂R^g y -NR^fC(O)R^g;

5 cada R^c es independientemente seleccionado del grupo que consiste en H, OH, -C₁₋₆ alquilo, -C₃₋₈ cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, -C₁₋₃ alquiloC₃₋₈ cicloalquilo, -C₁₋₆ alquiloarilo, -C₁₋₆ alquiloheteroarilo, y -C₁₋₆ alquiloheterociclilo;

cada R^d es independientemente seleccionado del grupo que consiste en H, -C₁₋₆ alquilo, -C₃₋₈ cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, -C₁₋₃ alquiloC₃₋₈ cicloalquilo, -C₁₋₆ alquiloarilo, -C₁₋₆ alquiloheteroarilo, y -C₁₋₆ alquiloheterociclilo;

10 cada R^e es independientemente seleccionado del grupo que consiste en H, -C₁₋₆ alquilo, -O-C₁₋₆ alquilo, -C₃₋₈ cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, -O-C₃₋₈ cicloalquilo, -O-arilo, -O-heteroarilo, -O-heterociclilo, -C₁₋₃ alquiloC₃₋₈ cicloalquilo, -C₁₋₆ alquiloarilo, -C₁₋₆ alquiloheteroarilo, -NR^fR^g, -C₁₋₆ alquiloNR^fR^g, -C(O)NR^fR^g, -C₁₋₆ alquiloC(O)NR^fR^g, -NHS(O)₂R^f, -C₁₋₆ alquiloS(O)₂R^f, y -C₁₋₆ alquiloS(O)₂NR^fR^g;

15 cada R^f es independientemente seleccionado del grupo que consiste en H, -C₁₋₆ alquilo, -C₃₋₈ cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, -C₁₋₃ alquiloC₃₋₈ cicloalquilo, -C₁₋₆ alquiloarilo, -C₁₋₆ alquiloheteroarilo, y -C₁₋₆ alquiloheterociclilo;

20 cada R^g es independientemente seleccionado del grupo que consiste en H, -C₁₋₆ alquilo, -C₃₋₈ cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, -C₁₋₃ alquiloC₃₋₈ cicloalquilo, -C₁₋₆ alquiloarilo, -C₁₋₆ alquiloheteroarilo, y -C₁₋₆ alquiloheterociclilo;

o una sal, estereoisómero, mezcla de estereoisómeros, o tautómero farmacéuticamente aceptable de los mismos.

25 En el presente documento también se proporcionan compuestos de la Tabla 1, o una sal, estereoisómero, mezcla de estereoisómeros, o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo.

La presente divulgación proporciona un método para inhibir la interacción PD-1, PD-L1 y/o PD-1/PD-L1 que comprende administrar un compuesto de fórmula (I) o una sal, estereoisómero, mezcla de estereoisómeros o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, a un paciente que lo necesite.

30 La presente divulgación proporciona un método para tratar el cáncer que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) o una sal, estereoisómero, mezcla de estereoisómeros o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, a un paciente que lo necesite.

Una realización proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I) o una sal, estereoisómero, mezcla de estereoisómeros o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, para el tratamiento del cáncer o una afección en un paciente que sea susceptible de tratamiento, inhibiendo el PD-1, PD-L1 o la interacción PD-1/PD-L1, que comprende

5 administrar dicho compuesto de fórmula (I) a dicho paciente que lo necesite.

En una realización, se proporciona un método para tratar un cáncer, donde el cáncer es cáncer pancreático, cáncer de vejiga, cáncer colorrectal, cáncer de mama, cáncer de próstata, cáncer renal, cáncer hepatocelular, cáncer de pulmón, cáncer de ovario, cáncer de cuello uterino, cáncer gástrico, cáncer de esófago, cáncer de cabeza y cuello, melanoma, cáncer

10 neuroendocrino, cáncer del SNC, cáncer cerebral, cáncer de huesos, sarcoma de tejidos blandos, cáncer de pulmón de células no pequeñas, cáncer de pulmón de células pequeñas o cáncer de colon, que comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de fórmula (I) o una sal, estereoisómero, mezcla de estereoisómeros o un tautómero farmacéuticamente aceptable de la misma, a un paciente que lo necesite.

15 En una realización, se proporciona un método para tratar un cáncer o una afección en un paciente que es susceptible de tratamiento mediante la inhibición de la interacción PD-1, PD-L1 o PD-1/PD-L1, seleccionada de cáncer pancreático, cáncer de vejiga, cáncer colorrectal, cáncer de mama, cáncer de próstata, cáncer de riñón, cáncer hepatocelular, cáncer de pulmón, cáncer de ovario, cáncer de cuello uterino, cáncer gástrico, cáncer de cabeza y cuello, melanoma, cáncer
20 neuroendocrino, cáncer del SNC, cáncer cerebral, cáncer de hueso, sarcoma de tejidos blandos, cáncer de pulmón de células no pequeñas, cáncer de pulmón de células pequeñas y cáncer de colon, que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) o una sal, estereoisómero, mezcla de estereoisómeros o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo a un paciente que lo necesite, que comprende además
25 administrar al menos un agente anticancerígeno adicional o terapia anticancerígena adicional a un paciente que la necesite. En ciertas realizaciones el agente anticancerígeno adicional o la terapia anticancerígena adicional se selecciona de nivolumab, pembrolizumab, atezolizumab, ipilimumab, quimioterapia, radioterapia y terapia de resección, a un paciente que lo necesite.

En una realización, se proporciona un método para tratar el virus de la hepatitis B (VHB), que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de fórmula (I) o una
30 sal, estereoisómero, mezcla de estereoisómeros o un tautómero farmacéuticamente aceptable de la misma a un paciente que lo necesite.

En una realización, se proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable, un estereoisómero, una mezcla de estereoisómeros o un tautómero
35 del mismo, para el tratamiento del cáncer o una afección en un paciente, seleccionado de

linfoma, mieloma múltiple y leucemia. Las enfermedades o afecciones adicionales que pueden tratarse incluyen, pero no se limitan, a leucemia linfocítica aguda (LLA), leucemia mieloide aguda (LMA), leucemia linfocítica crónica (LNP), linfoma linfocítico pequeño (LLS), síndrome mielodisplásico (MDS), mieloproliferativo enfermedad (MPD), leucemia mieloide crónica (CML), mieloma múltiple (MM), linfoma no Hodgkin (LNH), linfoma de células del manto (MCL), linfoma folicular, macroglobulinemia de Waldstrom (WM), linfoma de células T, linfoma B Linfoma y linfoma difuso de células B grandes (DLBCL).

En una realización, la presente divulgación proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal, estereoisómero, mezclas de estereoisómeros o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con al menos un agente anticancerígeno adicional seleccionado de rituxan, doxorubicina, gemcitabina, nivolumab, pembrolizumab e ipilimumab.

En una realización, la presente divulgación proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal, estereoisómero, mezcla de estereoisómeros o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con al menos un inhibidor de punto de control adicional, seleccionado de nivolumab, pembrolizumab, atezolizumab y ipilimumab.

En una realización, la presente divulgación proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal, estereoisómero, mezcla de estereoisómeros o un tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable.

En una realización, la presente divulgación proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal, estereoisómero, mezcla de estereoisómeros o un tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, al menos un agente anticancerígeno adicional y al menos un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable.

En una realización, la presente divulgación proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal, estereoisómero, mezcla de estereoisómeros o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, al menos un agente terapéutico adicional adecuado para tratar una infección por VHB, y al menos un portador o excipiente farmacéuticamente aceptable.

En una realización, la presente divulgación proporciona un kit que incluye un compuesto de fórmula (I) o una sal, estereoisómero, mezcla de estereoisómeros o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, una etiqueta y/o instrucciones para el uso del compuesto en el tratamiento del cáncer o una enfermedad o afección mediada por PD-1, actividad del PD-L1 o la interacción PD-1/PD-L1.

En una realización, la presente divulgación proporciona un kit que incluye un compuesto de fórmula (I) o una sal, estereoisómero, mezcla de estereoisómeros o tautómero

farmacéuticamente aceptable del mismo, al menos un agente anticancerígeno adicional, una(s) etiqueta (s) y/o instrucciones para el uso del (de los) compuesto (s) en el tratamiento de una enfermedad o afección mediada por PD-1, actividad de PD-L1 o interacción PD-1 / PD-L1.

En una realización, la presente divulgación proporciona artículos de fabricación que incluyen un compuesto de fórmula (I) o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo; y un contenedor. En una realización, el recipiente puede ser un vial, un frasco, una ampolla, una jeringa precargada o una bolsa intravenosa.

En una realización, la presente divulgación proporciona un compuesto de fórmula (I) para uso en terapia.

En otra realización, la presente divulgación proporciona un compuesto de fórmula (I) para uso en la fabricación de un medicamento para tratar el cáncer.

DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

La Figura 1, paneles A (Figura 1A) y B (Figura 1B), muestra que el compuesto 139 mejora la producción de IFN- γ y Granzima B en células T CD8⁺ de hepatitis B (CHB) crónica.

La Figura 2, paneles A (Figura 2A) y B (Figura 2B), muestra que el compuesto 139 mejora la producción de IFN- γ y Granzima B en células T CD4⁺ de hepatitis B (CHB) crónica.

La Figura 3 muestra el diseño experimental para la eliminación de PD-L1 de ratón y el reemplazo con PD-L1 humana en la línea celular de tumor colorrectal de ratón MC38.

La Figura 4 muestra la relación entre PK (Figura 4A) y TO (Figura 4B) para el compuesto 139 en el día 6 en un modelo de tumor de ratón PD-L1 MC38 C57BL / 6 humano.

La Figura 5 muestra la actividad antitumoral del compuesto 139 en un modelo de ratón PD-L1 MC38 humano.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

Definiciones

Tal como se usa en la presente divulgación, las siguientes palabras y frases generalmente tienen el significado que se establece a continuación, a menos que se indique expresamente lo contrario o el contexto en el que se usan indique lo contrario.

La siguiente descripción establece métodos ejemplares, parámetros y similares. Sin embargo, debe reconocerse que dicha descripción no pretende ser una limitación del alcance de la presente divulgación, sino que es proporcionada en su lugar como una descripción de realizaciones ejemplares.

Tal como se utiliza en la presente memoria descriptiva, las siguientes palabras, frases y símbolos generalmente tienen el significado que se establece a continuación, excepto en la medida en que el contexto en el que se utilicen indique lo contrario.

Un guion ("-") que no esté entre dos letras o símbolos se usa para indicar un punto de unión para un sustituyente. Por ejemplo, -C(O)NH_2 está unido a través del átomo de carbono. Un guion al frente o al final de un grupo químico es una cuestión de conveniencia; Los grupos químicos pueden representarse con o sin uno o más guiones sin perder su significado ordinario. A menos que se requiera química o estructuralmente, el orden en que se escribe o nombra un grupo químico no indica ni implica ninguna direccionalidad.

Una línea ondulada en un grupo químico como se muestra a continuación, por ejemplo,  indica un punto de unión, es decir, muestra la ruptura de enlace por el cual el grupo está conectado a otro grupo descrito.

El prefijo "C_{u-v}" indica que el siguiente grupo tiene de u a v átomos de carbono. Por ejemplo, "alquilo C₁₋₆" indica que el grupo alquilo tiene de 1 a 6 átomos de carbono.

La referencia a "aproximadamente" un valor o parámetro en este documento incluye (y describe) realizaciones que se dirigen a ese valor o parámetro en sí. En ciertas realizaciones, el término "aproximadamente" incluye la cantidad indicada $\pm 10\%$. En otras realizaciones, el término "aproximadamente" incluye la cantidad indicada $\pm 5\%$. En ciertas otras formas de realización, el término "aproximadamente" incluye la cantidad indicada $\pm 1\%$. Además, el término "aproximadamente X" incluye la descripción de "X". Además, las formas singulares "un-una" y "el-la" incluyen referencias plurales a menos que el contexto indique claramente lo contrario. Así, por ejemplo, la referencia a "el compuesto" incluye una pluralidad de tales compuestos y la referencia a "el ensayo" incluye referencia a uno o más ensayos y equivalentes de los mismos conocidos por los expertos en la técnica.

El término "sustituido" significa que uno cualquiera o más (por ejemplo, de uno a 3, o de uno a cinco) átomos de hidrógeno en el átomo o grupo designado es reemplazado por uno o más (por ejemplo, uno a tres, o uno a cinco) sustituyentes distintos de hidrógeno, siempre que no se exceda la valencia normal del átomo designado. Los uno o más (por ejemplo, uno a tres, o uno a cinco) sustituyentes incluyen, pero no se limitan a, alquilo, alqueno, alquino, alcoxi, acilo, amino, amido, amidino, arilo, azido, carbamoilo, carboxilo, carboxilo éster, ciano, guanidino, halo, haloalquilo, heteroalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, hidroxilo, hidrazino, imino, oxo, nitro, alquilsulfinilo, ácido sulfónico, alquilsulfonilo, tiocianato, tiol, tiona o combinaciones de los mismos. Los polímeros o estructuras indefinidas similares alcanzadas por la definición de los sustituyentes con otros sustituyentes adjuntos infinitos (por ejemplo, un arilo sustituido que tiene

un alquilo sustituido que a su vez está sustituido con un grupo arilo sustituido, que además está sustituido con un grupo heteroalquilo sustituido, etc.) no pretenden incluirse aquí, ya sea que los sustituyentes sean iguales o diferentes. A menos que se indique lo contrario, el número máximo de sustituciones en serie en los compuestos descritos aquí es tres. Por ejemplo, las sustituciones en serie de grupos arilo sustituidos con otros dos grupos arilo sustituidos están limitadas al arilo sustituido ((arilo sustituido) arilo sustituido). De manera similar, las definiciones anteriores no pretenden incluir patrones de sustitución inadmisibles (por ejemplo, metilo sustituido con 5 fluoros o grupos heteroarilo que tienen dos átomos de anillo de oxígeno adyacentes). Tales patrones de sustitución inadmisibles son bien conocidos por los expertos en la técnica. Cuando se usa para modificar un grupo químico, el término "sustituido" puede describir otros grupos químicos definidos aquí. Por ejemplo, el término "arilo sustituido" incluye, pero no se limita a, "alquilarilo". A menos que se especifique lo contrario, cuando un grupo se describe como opcionalmente sustituido, cualquier sustituyente del grupo está sin sustituir.

Un grupo "sustituido" también incluye realizaciones en las que un sustituyente monoradical está unido a un solo átomo del grupo sustituido (por ejemplo, formando una rama), y también incluye realizaciones en las que el sustituyente puede ser un grupo puente diradical unido a dos átomos adyacentes del grupo sustituido, formando así un anillo fusionado en el grupo sustituido.

"Alquilo" se refiere a una cadena de hidrocarburo saturada ramificada o no ramificada. Como se usa en este documento, el alquilo tiene 1 a 20 átomos de carbono (es decir, alquilo C₁₋₂₀), 1 a 8 átomos de carbono (es decir, alquilo C₁₋₈), 1 a 6 átomos de carbono (es decir, alquilo C₁₋₆), o 1 a 4 átomos de carbono (es decir, alquilo C₁₋₄). Ejemplos de grupos alquilo incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, iso-butilo, terc-butilo, pentilo, 2-pentilo, isopentilo, neopentilo, hexilo, 2-hexilo, 3-hexilo y 3-metilpentilo. Cuando un residuo alquilo que tiene un número específico de carbonos se nombra por nombre químico o se identifica por una fórmula molecular, todos los isómeros posicionales que tienen ese número de carbonos pueden incluirse; así, por ejemplo, "butilo" incluye n-butilo (es decir, $-(CH_2)_3CH_3$), sec-butilo (es decir, $-CH(CH_3)CH_2CH_3$), isobutilo (es decir, $-CH_2CH(CH_3)_2$) y terc. butilo (es decir, $-C(CH_3)_3$); y "propilo" incluye n-propilo (es decir, $-(CH_2)_2CH_3$) e isopropilo (es decir, $-CH(CH_3)_2$).

"Alquenilo" se refiere a un grupo alifático que contiene al menos un doble enlace carbono-carbono y que tiene de 2 a 20 átomos de carbono (es decir, alquenilo C₂₋₂₀), 2 a 8 átomos de carbono (es decir, alquenilo C₂₋₈), 2 a 6 átomos de carbono (es decir, alquenilo C₂₋₆), o 2 a 4 átomos de carbono (es decir, alquenilo C₂₋₄). Los ejemplos de grupos alquenilo incluyen etenilo, propenilo, butadienilo (incluyendo 1,2-butadienilo y 1,3-butadienilo).

"Alquinilo" se refiere a un grupo alifático que contiene al menos un triple enlace carbono-carbono y que tiene de 2 a 20 átomos de carbono (es decir, alquinilo C_{2-20}), de 2 a 8 átomos de carbono (es decir, alquinilo C_{2-8}), de 2 a 6 átomos de carbono (es decir, alquinilo C_{2-6}), o 2 a 4 átomos de carbono (es decir, alquinilo C_{2-4}). El término "alquinilo" también incluye aquellos grupos que tienen un triple enlace y un doble enlace.

"Alcoxi" se refiere al grupo "alquil-O-" u "-O-alquilo". Los ejemplos de grupos alcoxi incluyen metoxi, etoxi, n-propoxi, iso-propoxi, n-butoxi, terc-butoxi, sec-butoxi, n-pentoxi, n-hexoxi y 1,2-dimetilbutoxi.

"Haloalcoxi" se refiere a un grupo alcoxi como se definió anteriormente, en donde uno o más (por ejemplo, uno a tres, o uno a cinco) átomos de hidrógeno son reemplazados por un halógeno.

"Amino" se refiere al grupo NR^YR^Z en el que R^Y y R^Z se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, arilo, heterociclilo o heteroarilo; cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido.

"Arilo" se refiere a un grupo carbocíclico aromático monoradical o dirradical que tiene un solo anillo (por ejemplo, monocíclico) o múltiples anillos (por ejemplo, bicíclicos o tricíclicos) que incluyen sistemas de anillos fusionados en los que uno o más (por ejemplo, uno, dos o tres) anillos fusionados es/son total o parcialmente insaturados. Como se usa en este documento, un arilo tiene de 6 a 20 átomos de carbono de anillo (es decir, arilo C_{6-20}), 6 a 12 átomos de anillo de carbono (es decir, arilo C_{6-12}), o 6 a 10 átomos de anillo de carbono (es decir, arilo C_{6-10}). Los ejemplos no limitantes de grupos arilo como se usan en este documento incluyen fenilo, naftilo, fluorenilo, indanilo, tetrahidroindanilo y antrilo. Un arilo, sin embargo, no abarca ni se superpone de ninguna manera con el heteroarilo definido a continuación. Si uno o más grupos arilo se fusionan con un anillo heteroarilo, el sistema de anillo resultante es heteroarilo. La clasificación de mono o dirradical indica si el grupo arilo termina la cadena (monoradical) o está dentro de una cadena (diradical). La definición anterior no excluye sustituyentes adicionales en el grupo arilo. Por ejemplo, como se usa en este documento, el grupo arilo en "A-aril-B" es un dirradical mientras que el grupo arilo en "A-B-arilo" es monoradical, aunque pueden estar presentes sustituyentes adicionales en cada grupo arilo.

El término "alquilsulfínilo" se refiere al grupo -S(O)-alquilo, donde alquilo es como se define anteriormente, e incluye grupos alquilo opcionalmente sustituidos como también se definió anteriormente.

El término "alquilsulfonilo" se refiere al grupo -S(O)₂-alquilo, donde alquilo es como se define anteriormente, e incluye grupos alquilo opcionalmente sustituidos como también se definió anteriormente.

"Cicloalquilo" se refiere a un grupo alquilo cíclico saturado o parcialmente saturado que tiene un solo anillo o múltiples anillos, incluidos los sistemas de anillo fusionado, con puente y espiro. Como se usa en este documento, el cicloalquilo tiene de 3 a 20 átomos de carbono en el anillo (es decir, cicloalquilo C₃₋₂₀), de 3 a 12 átomos de carbono en el anillo (es decir, cicloalquilo C₃₋₁₂), de 3 a 10 átomos de carbono en el anillo (es decir, cicloalquilo C₃₋₁₀), De 3 a 8 átomos de carbono en el anillo (es decir, cicloalquilo C₃₋₈), o de 3 a 6 átomos de carbono en el anillo (es decir, cicloalquilo C₃₋₆). Los ejemplos de grupos cicloalquilo incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo. Como se usa en el presente documento, el término "cicloalquenilo" se refiere al grupo carbocíclico no aromático (alquilo cíclico parcialmente saturado) que tiene al menos un doble enlace.

"Cianoalquilo" se refiere a un grupo alquilo sustituido con ciano (CN).

"Halógeno" o "halo" incluye flúor, cloro, bromo y yodo.

El término "haloalquilo" se refiere a un monoradical o diradical que tiene los átomos de carbono indicados del grupo alquilo en donde uno o más (por ejemplo, uno a tres, o uno a cinco) átomos de hidrógeno han sido sustituidos por un halógeno. Ejemplos de grupos haloalquilo incluyen -CH₂F, -CHF₂, -CF₃, -CH₂CF₃, -CHFCH₂F, -CF₂-, -CHF-, y similares. De manera similar, el término "haloalcoxi", por ejemplo, -O-haloalquilo C₁₋₃, se refiere a un grupo alcoxi en el que uno o más (por ejemplo, uno a tres, o uno a cinco) átomos de hidrógeno del grupo alquilo han sido sustituidos por un halógeno. Los ejemplos de grupos haloalcoxi incluyen -OCH₂F, -OCHF₂, -OCF₃, -OCH₂CF₃, -OCHFCH₂F, y similares. Un experto en la técnica es consciente de que se aplican definiciones similares para los análogos de alquenilo y alquinilo (por ejemplo, haloalquenilo C₂₋₄, -O-C₂₋₄haloalquinilo).

"Heteroalquilo" se refiere a un grupo alquilo en el que uno o más (por ejemplo, uno a tres, o uno a cinco) de los átomos de carbono (y cualquier átomo de hidrógeno asociado) se reemplazan cada uno independientemente con el mismo o diferentes grupos heteroatómicos. El término "heteroalquilo" incluye una cadena saturada ramificada o no ramificada que tiene carbono y heteroátomos. A modo de ejemplo, 1, 2 o 3 átomos de carbono pueden reemplazarse independientemente con el mismo grupo heteroatómico o con uno diferente. Los grupos heteroatómicos incluyen, pero no se limitan a, -NR-, -O-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, y similares, donde R es H, alquilo, arilo, cicloalquilo, heteroalquilo, heteroarilo o heterocicloalquilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido. Los ejemplos de grupos heteroalquilo incluyen -OCH₃, -CH₂OCH₃, -SCH₃, -CH₂SCH₃, -NRCH₃ y -CH₂NRCH₃, donde R es hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroalquilo o heteroarilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido. Como se usa en este documento, el término

heteroalquilo incluye de 1 a 10 átomos de carbono, de 1 a 8 átomos de carbono, o de 1 a 4 átomos de carbono; y 1 a 3 heteroátomos, 1 a 2 heteroátomos o 1 heteroátomo.

"Heteroarilo" se refiere a un grupo aromático monoradical o dirradical que tiene un solo anillo, múltiples anillos o múltiples anillos fusionados, con uno o más heteroátomos en el anillo seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre. El término incluye sistemas de anillos fusionados en los que uno o más (por ejemplo, uno, dos o tres) anillos fusionados está total o parcialmente insaturado. Como se usa en este documento, el término heteroarilo incluye de 1 a 20 átomos de carbono en el anillo (es decir, heteroarilo de C_{1-20}), de 3 a 12 átomos de carbono en el anillo (es decir, heteroarilo de C_{3-12}), o de 3 a 8 átomos de anillo de carbono (es decir, heteroarilo de C_{3-8}); y de 1 a 5 heteroátomos, de 1 a 4 heteroátomos, de 1 a 3 heteroátomos de anillo, de 1 a 2 heteroátomos de anillo, o de 1 heteroátomo de anillo seleccionado independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre. Los ejemplos no limitantes de grupos heteroarilo incluyen pirimidinilo, purinilo, piridilo, piridazinilo, benzotiazolilo, benzodioxanilo, indolinilo y pirazolilo. La clasificación de mono o dirradical indica si el grupo heteroarilo termina la cadena (monoradical) o está dentro de una cadena (diradical). La definición anterior no excluye sustituyentes adicionales en el grupo heteroarilo. Por ejemplo, el grupo heteroarilo en "A-heteroaril-B" es un dirradical mientras que el grupo heteroarilo en "A-B-heteroarilo" es monoradical, aunque pueden estar presentes sustituyentes adicionales en cada grupo heteroarilo. El término heteroarilo no abarca o se superpone con el término arilo como se definió anteriormente.

"Heterocicloalquilo" se refiere a un grupo alquilo cíclico saturado o insaturado, con uno o más heteroátomos en el anillo que son seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre. Un heterocicloalquilo puede ser un anillo simple o anillos múltiples en el que los anillos múltiples pueden estar fusionados, puenteados o espiro. Como se usa en este documento, heterocicloalquilo tiene de 2 a 20 átomos de carbono en el anillo (es decir, heterocicloalquilo C_{2-20}), 2 a 12 átomos de carbono en el anillo (es decir, heterocicloalquilo C_{2-12}), 2 a 10 átomos de carbono en el anillo (es decir, heterocicloalquilo C_{2-10}), 2 a 8 átomos de carbono del anillo (es decir, heterocicloalquilo C_{2-8}), 3 a 12 átomos de carbono del anillo (es decir, heterocicloalquilo C_{3-12}), 3 a 8 átomos de carbono del anillo (es decir, heterocicloalquilo C_{3-8}), o 3 a 6 átomos de carbono del anillo (es decir, heterocicloalquilo C_{3-6}); con 1 a 5 heteroátomos en el anillo, 1 a 4 heteroátomos en el anillo, 1 a 3 heteroátomos en el anillo, 1 a 2 heteroátomos en el anillo, o 1 heteroátomo de anillo seleccionado independientemente entre nitrógeno, azufre u oxígeno. Los ejemplos de grupos heterocicloalquilo incluyen pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, oxetanilo, dioxolanilo, azetidino y morfolinilo. Como se usa en este documento, el término "heterocicloalquilo de puente" se refiere a una fracción cíclica de cuatro a

diez miembros conectados a dos átomos no adyacentes del heterocicloalquilo con uno o más (por ejemplo, 1 o 2) fracciones cíclicas de cuatro a diez miembros con al menos un heteroátomo en el que cada heteroátomo se selecciona independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre.

Como se usa en el presente documento, el heterocicloalquilo de puente incluye sistemas de anillo bicíclicos y tricíclicos. También es usado en este documento, el término "espiro-heterocicloalquilo" que se refiere a un sistema de anillo en el que un heterocicloalquilo de tres a diez miembros tiene uno o más anillos adicionales, en donde el uno o más anillos adicionales es un cicloalquilo de tres a diez miembros o un heterocicloalquilo de tres a diez miembros, donde un solo átomo del uno o más anillos adicionales es también un átomo del heterocicloalquilo de tres a diez miembros. Los ejemplos de espiro-heterocicloalquilo incluyen sistemas de anillos bicíclicos y tricíclicos, tales como 2-oxa-7-azaspiro [3.5] nonanilo, 2-oxa-6-azaspiro [3.4] octanilo, y 6-oxa-1-azaspiro [3.3] heptanilo .

El término "heterociclilo", "heterociclo" o "heterocíclico" se refiere a un grupo saturado o insaturado monoradical o diradical que tiene un solo anillo o múltiples anillos condensados, que tiene de 3 a 12 átomos de carbono, de 1 a 6 heteroátomos, o 1 a 4 heteroátomos, seleccionados entre nitrógeno, azufre, fósforo y/u oxígeno dentro del anillo. Cuando el grupo no termina la molécula, es un diradical y se interpreta como tal, es decir, también se conoce como heterociclileno o heterociclino.

El término "heterociclilo" incluye grupos heterocicloalqueno (es decir, el grupo heterociclilo que tiene al menos un doble enlace), grupos heterociclilo puenteado, grupos heterociclilo fusionados y grupos espiro-heterociclilo. Un heterociclilo puede ser un anillo único o anillos múltiples los cuales pueden estar fusionados, puenteados o espiro. Cualquier anillo no aromático que contenga al menos un heteroátomo se considera un heterociclilo, independientemente de la unión (es decir, puede unirse a través de un átomo de carbono o un heteroátomo). Además, el término heterociclilo pretende abarcar cualquier anillo no aromático que contenga al menos un heteroátomo, cuyo anillo puede fusionarse con un anillo arilo o heteroarilo, independientemente de la unión a la fracción de la molécula. Un heterociclilo puede contener uno o más (por ejemplo, uno o dos) grupos oxo y/o tioxo.

Los grupos heterocíclicos ejemplares incluyen, pero no se limitan a, 2,5-diazaspiro [3.4] octan-6-ona (por ejemplo, compuesto 1), azetidina (por ejemplo, compuesto 2), 2,6-diazaspiro [3.3] heptano (por ejemplo, compuesto 4), pirrolidin-2-ona (por ejemplo, compuesto 6), tetrahidrofurano (por ejemplo, compuesto 11), pirrolidina (por ejemplo, compuesto 17), piperidin-2-ona (por ejemplo, compuesto 36), piperazin-2-ona (por ejemplo, compuesto 41), 5-oxa-2,7-diazaspiro [3.4] octan-6-ona (por ejemplo, compuesto 50), 3-azabicyclo [3.1.0] hexano (por ejemplo, compuesto 52), 2-azabicyclo [2.1.1] hexano (por ejemplo, compuesto 53),

tetrahidro-2H-pirano (por ejemplo, compuesto 55), 2,6-diazaspiro [3,4] octan-7-ona (por ejemplo, compuesto 61), 4,5-dihidro -1H-imidazol (por ejemplo, compuesto 114), 1,4,5,6-tetrahidropirimidina (por ejemplo, compuesto 119), piperidina (por ejemplo, compuesto 158), 1,2,4-oxadiazol-5 (2H) -ona (por ejemplo, compuesto 161), 2,5,7-triazaspiro [3.4] octan-6-ona (por ejemplo, compuesto 168), 2,7-diazaspiro [4.4] nonan-3-ona (por ejemplo, compuesto 193), 1, 7-diazaspiro [4.4] nonan-2-one (por ejemplo, compuesto 197), 2-azaspiro [4.4] nonan-3-one (por ejemplo, compuesto 202), 1,8-diazaespiro [4.5] decan-2-ona (por ejemplo, compuesto 203), 2-azaspiro [3.3] heptano (por ejemplo, compuesto 208), oxazolidin-2-ona (por ejemplo, compuesto 210), octahidrociclopenta [b] pirrol (por ejemplo, compuesto 216), octahidrociclopenta [c] pirrol (por ejemplo, compuesto 230), 2-oxa-7-azaspiro [4.4] nonan-1-one (por ejemplo, compuesto 232), 6-oxa-2 -azaspiro [3.4] octano (por ejemplo, compuesto 234), piperazina (por ejemplo, compuesto 250), 1,1-dioxotetrahidrotiofeno (por ejemplo, compuesto 286), hexahidropirrol [3,4-b] pirrol-6 (1H) -ona (por ejemplo, compuesto 287), 1,3,8-triazaspiro [4.5] decano-2,4-diona (por ejemplo, compuesto 290), 2-metil-1,3,7-triazaspiro [4,5] dec-2-en 4-one (por ejemplo, compuesto 291), 1,3,7-triazaspiro [4.4] nonane-2,4-diona (por ejemplo, compuesto 292), 1,3,7-triazaspiro [4.5] decano-2,4- diona (por ejemplo, compuesto 293), 6-azaspiro [3.4] octano (por ejemplo, compuesto 298), 1-tia-6-azaspiro [3.3] heptano 1,1-dióxido (por ejemplo, compuesto 301), piridin-2 (1H) -one (por ejemplo, compuesto 305), isotiazolidina 1,1-dióxido (por ejemplo, compuesto 306), tietano 1,1-dióxido (por ejemplo, compuesto 311), hexahidropirrol [3,4-b] pirrol-2 (1H) -ona (por ejemplo, compuesto 312), 2,5,7-triazaspiro [3,4] octano-6,8-diona (por ejemplo, compuesto 313), 3-azabicyclo [3.1.0] hexan-2-ona (por ejemplo, compuesto 324), 5-azaspiro [2.4] heptan-4-ona (por ejemplo, compuesto 331), oxetano (por ejemplo, compuesto 333), morfolina (por ejemplo, compuesto 351) , 2-thiaspiro [3.3] heptano 2,2-dióxido (por ejemplo, compuesto 363), hexahidrociclopenta [b] pirrol-2 (1H) -ona (por ejemplo, compuesto 388), pirrolidina-2,5-diona (por ejemplo, compuesto 403), 6,7-dihidro-5H-pirrol [3,4-b] piridina (por ejemplo, compuesto 414), y 1,3-dioxolano (por ejemplo, compuesto 433).

"Acilo" se refiere a un grupo $-C(=O)R$, en donde R es hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroalquilo o heteroarilo; cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido, como se define aquí. Los ejemplos de acilo incluyen formilo, acetilo, ciclohexilcarbonilo, ciclohexilmetilcarbonilo y benzoilo.

El término "N-alquilado" significa que un grupo alquilo está sustituido por uno de los átomos de hidrógeno de una amina monosustituida, o un grupo amina disustituida o un grupo amina tri sustituida. Cuando la alquilación está en un grupo amina trisustituido, se genera una sal

de alconio, es decir, se genera una carga positiva en el átomo de nitrógeno. La N-alquilación se asocia comúnmente con la sustitución de alquilo en un átomo de nitrógeno del anillo.

El término "ciano" se refiere al grupo -CN.

El término "oxo" se refiere a un grupo =O.

5 El término "carboxi" se refiere a un grupo -C(O)OH.

El término "éster" o "éster carboxílico" se refiere al grupo -C(O)OR, donde R es alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo, que adicionalmente puede estar opcionalmente sustituido, por ejemplo, por alquilo, alcoxi, halógeno, CF₃, amino, amino sustituido, ciano o -S(O) y R^z, en el que R^z es alquilo, arilo o heteroarilo, e y es 0, 1 o 2.

10 El término "amino sustituido" se refiere al grupo -NRR, donde cada R es independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido, o un grupo como se describe o ejemplifica en el presente documento, o donde ambos grupos R se unen para formar un grupo heterocíclico (por ejemplo, morfolino) como se describe o ejemplifica en el presente documento, que también
15 puede estar opcionalmente sustituido.

El término "amido" se refiere al grupo -C(O)NRR donde cada R es independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido, o un grupo como se describe o ejemplifica en el presente documento, o cuando ambos grupos R se unen para formar un grupo heterocíclico (por ejemplo, morfolino) como se describe o ejemplifica en el presente documento, el cual también puede estar
20 opcionalmente sustituido.

El término "sulfóxido" se refiere a un grupo -S(O)R, en el que R es alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido.

El término "sulfona" se refiere a un grupo -S(O)₂R, en el que R es alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido.
25

Como se usa en el presente documento, los términos "alquilcicloalquilo", "alquilarilo", "alquilheteroarilo" y "alquilheterociclilo" pretenden referirse a un grupo cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo, el cual está unido al resto de la molécula a través de una fracción de alquilo, donde los términos "alquilo", "cicloalquilo", "arilo", "heteroarilo" y "heterociclilo" son
30 como se definen en este documento. Los ejemplos de grupos alquilarilo incluyen bencilo, fenetilo y similares.

"Opcional" u "opcionalmente" significa que el evento o circunstancia que se describe a continuación puede ocurrir o no, y que la descripción incluye casos en los que dicho evento o circunstancia ocurre y casos en los que no.

Se pueden usar ciertos nombres químicos alternativos de uso común. Por ejemplo, un grupo divalente como un grupo "alquilo" divalente, un grupo "arilo" divalente, etc., también se puede denominar un grupo "alquileo" o un grupo "alquilenilo", un grupo "arileo" o Grupo "arilenilo", respectivamente. Además, a menos que se indique explícitamente lo contrario,

5 cuando las combinaciones de grupos se mencionan en este documento como una fracción, por ejemplo, arilalquilo, el último grupo mencionado contiene el átomo por el cual su fracción está unida al resto de la molécula.

Cuando un grupo está representado por un enlace, múltiples grupos adyacentes, ya sean iguales o diferentes, cuando están representados por enlaces, constituyen un solo enlace. Por

10 ejemplo, el grupo " $-L^1-V^1-L^2-$ " constituye un enlace simple si cada uno de L^1 , V^1 y L^2 es un enlace.

Cuando un grupo determinado (fracción) es descrito en este documento como adherido a un segundo grupo y el sitio de adhesión no es explícito, el grupo determinado puede adherirse en cualquier sitio disponible del grupo determinado o en cualquier sitio disponible del segundo

15 grupo. Por ejemplo, un "fenilo sustituido con alquilo", donde los sitios de unión no son explícitos, puede tener cualquier sitio disponible del grupo alquilo unido a cualquier sitio disponible del grupo fenilo. En este sentido, un "sitio disponible" es un sitio del grupo en el que el hidrógeno del grupo puede ser reemplazado con un sustituyente.

"Isómeros" son compuestos diferentes que tienen la misma fórmula molecular. Los

20 isómeros incluyen estereoisómeros, enantiómeros y diastereómeros.

"Estereoisómeros" son isómeros que difieren solo en la forma en que los átomos están dispuestos en el espacio.

"Enantiómeros" son un par de estereoisómeros que son imágenes especulares no superponibles entre sí. Una mezcla 1:1 de un par de enantiómeros es una mezcla "racémica". El

25 término " $(\pm)$ " se utiliza para designar una mezcla racémica cuando sea apropiado.

"Diastereoisómeros" son estereoisómeros que tienen al menos dos átomos asimétricos, pero que no son imágenes especulares entre sí.

Los compuestos de la divulgación pueden poseer uno o más centros asimétricos y pueden producirse como una mezcla racémica o como enantiómeros o diastereoisómeros individuales.

30 El número de estereoisómeros presentes en cualquier compuesto dado de una fórmula dada depende del número de centros asimétricos presentes (hay 2^n estereoisómeros posibles donde n es el número de centros asimétricos). Los estereoisómeros individuales pueden obtenerse resolviendo una mezcla racémica o no racémica de un intermedio en alguna etapa apropiada de la síntesis o mediante resolución del compuesto por medios convencionales. Los

35 estereoisómeros individuales (incluidos los enantiómeros y diastereoisómeros individuales) así

como la mezcla racémica y no racémica de estereoisómeros están incluidos dentro del alcance de la presente descripción, todos los cuales están diseñados para ser representados por las estructuras de esta memoria descriptiva a menos que se indique lo contrario.

La estereoquímica absoluta se especifica de acuerdo con el sistema Cahn Ingold Prelog R S. Cuando el compuesto es un enantiómero puro, la estereoquímica de cada carbono quiral se puede especificar mediante R o S. Un compuesto resuelto cuya configuración absoluta es desconocida puede designarse (+) o (-) según la dirección (dextro o levorotaria) que rota el plano de luz polarizada en la longitud de onda de la línea D de sodio.

Algunos de los compuestos existen como isómeros tautoméricos. Los isómeros tautoméricos están en equilibrio entre sí. Por ejemplo, los compuestos que contienen amida pueden existir en equilibrio con tautómeros de ácido imídico. Independientemente de cual tautómero se muestre, e independientemente de la naturaleza del equilibrio entre los tautómeros, un experto en la técnica entiende que los compuestos comprenden tanto tautómeros de amida como de ácido imídico. Por lo tanto, se entiende que los compuestos que contienen amida incluyen sus tautómeros de ácido imídico. Asimismo, se entiende que los compuestos que contienen ácido imídico incluyen sus tautómeros de amida.

El término "solvato" se refiere a un complejo formado combinando un compuesto de fórmula (I), o cualquier otra fórmula como se describe en este documento y un disolvente.

El término "hidrato" se refiere al complejo formado por la combinación de un compuesto de fórmula (I), o cualquier fórmula descrita en el presente documento, y agua.

El término "profármaco" se refiere a compuestos de fórmula (I), o derivados de fórmula (I) descritos en el presente documento, que incluyen grupos químicos que, in vivo, pueden convertirse y/o pueden separarse del resto de la molécula para proporcionar el fármaco activo. Las sales farmacéuticamente aceptables o sus metabolitos biológicamente activos del profármaco de un compuesto de fórmula (I) también están dentro del ámbito de la presente divulgación.

Cualquier fórmula o estructura dada en el presente documento, incluida la fórmula (I), o cualquier fórmula descrita en el presente documento, pretende representar formas marcadas y no marcadas isotópicamente de los compuestos. Los compuestos marcados isotópicamente tienen estructuras representadas por las fórmulas dadas en este documento, excepto que uno o más átomos (por ejemplo, uno a tres, o uno a cinco) se reemplazan por un isótopo que tiene una masa atómica seleccionada o un número de masa. Los ejemplos de isótopos que pueden incorporarse en los compuestos de la divulgación incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor y cloro, tales como, pero sin limitación, ^2H (deuterio, D), ^3H (tritio), ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}F , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{36}Cl y ^{125}I . Varios compuestos de la presente divulgación

marcados isotópicamente, por ejemplo aquellos en los que se incorporan isótopos radiactivos tales como ^3H , ^{13}C y ^{14}C , están dentro del ámbito de la presente divulgación. Dichos compuestos marcados con isótopos pueden ser útiles en estudios metabólicos, estudios de reacción cinética, técnicas de detección o imagen, como la tomografía por emisión de positrones (PET) o la tomografía computarizada por emisión de fotón único (SPECT), incluidos los ensayos de distribución del fármaco o sustrato en tejidos o en el tratamiento de pacientes. Tales análogos isotópicamente marcados de los compuestos de la presente divulgación también pueden ser útiles para el tratamiento de enfermedades descritas en el presente documento porque pueden proporcionar propiedades farmacocinéticas y/o farmacodinámicas mejoradas sobre las formas no marcadas de los mismos compuestos. Tales formas niveladas isotópicamente o análogos de compuestos en el presente documento están dentro del ámbito de la presente divulgación. Un experto en la técnica es capaz de preparar y usar tales formas marcadas isotópicamente siguiendo procedimientos para marcar isotópicamente compuestos o aspectos de compuestos para llegar a análogos isotópicos o radiomarcados de compuestos descritos en el presente documento.

El término "sal farmacéuticamente aceptable" de un determinado compuesto se refiere a sales que retienen la efectividad biológica y las propiedades del compuesto dado, y que no son biológicamente o de otra manera indeseables. Las sales de adición de bases farmacéuticamente aceptables pueden prepararse a partir de bases inorgánicas y orgánicas. Las sales derivadas de bases inorgánicas incluyen, solo a modo de ejemplo, sales de sodio, potasio, litio, amonio, calcio y magnesio. Las sales derivadas de bases orgánicas incluyen, pero no se limitan a, sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, tales como alquil aminas, dialquilaminas, trialkilaminas, alquil aminas sustituidas, di (alquil sustituidas) aminas, tri (alquil sustituidas) aminas, alquenilaminas, dialquenilaminas, trialkenilaminas, alquenilaminas sustituidas, di (alquenil) aminas sustituidas, tri (alquenil) aminas sustituidas, cicloalquilaminas aminas, di (cicloalquil) aminas, tri (cicloalquil) aminas, cicloalquil aminas sustituidas, cicloalquilamina disustituida, cicloalquilaminas trisustituidas, cicloalquenilaminas, cicloalquilenaminas amino, cicloalquilenaminas sustituidas cicloalquenilamina, cicloalquenilaminas tri-sustituidas, arilaminas, diarilaminas, triarilaminas, heteroarilaminas, diheteroarilaminas, triheteroarilaminas, aminas heterocíclicas, aminas diheterocíclicas, aminas triheterocíclicas, di y tri-aminas mixtas donde al menos dos de los sustituyentes en la amina son diferentes y se seleccionan entre alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo, cicloalquenilo sustituido, arilo, heteroarilo, heterocíclico, y similares. También se incluyen aminas donde los dos o tres sustituyentes, junto con el nitrógeno amino, forman un grupo heterocíclico o heteroarilo. Las aminas son de estructura general $\text{N}(\text{R}^{30})(\text{R}^{31})(\text{R}^{32})$, en

donde las aminas mono-sustituidas tienen dos de los tres sustituyentes en nitrógeno (R^{30} , R^{31} y R^{32}) como hidrógeno, las aminas di-sustituidas tienen uno de los tres sustituyentes en nitrógeno (R^{30} , R^{31} y R^{32}) como hidrógeno, mientras que las aminas tri-sustituidas no tienen ninguno de los tres sustituyentes en nitrógeno (R^{30} , R^{31} y R^{32}) como hidrógeno. R^{30} , R^{31} y R^{32} se seleccionan de una variedad de sustituyentes tales como hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterociclilo y similares.

Los ejemplos específicos de aminas adecuadas incluyen, sólo a modo de ejemplo, isopropilamina, trimetilamina, dietilamina, tri (isopropil) amina, tri (n-propil) amina, etanolamina, dietanolamina, 2-dimetilamino etanol, lisina, arginina, histidina, cafeína, procaína, hidrabamina, colina, betaína, etilendiamina, glucosamina, N-alquilglucaminas, teobromina, purinas, piperazina, piperidina, morfolina, N-etilpiperidina y similares.

Las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables pueden prepararse a partir de ácidos inorgánicos y orgánicos. Las sales derivadas de ácidos inorgánicos incluyen ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares. Las sales derivadas de ácidos orgánicos incluyen ácido acético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido málico, ácido malónico, ácido succínico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido p-tolueno-sulfónico, ácido salicílico y similares.

Como se usa en el presente documento, "portador farmacéuticamente aceptable" o "excipiente farmacéuticamente aceptable" incluye cualquiera y todos los disolventes, medios de dispersión, recubrimientos, agentes antibacterianos y antifúngicos, agentes isotónicos y de retardo de la absorción y similares. El uso de tales medios y agentes para sustancias farmacéuticamente activas es bien conocido en la técnica. Excepto en la medida en que cualquier medio o agente convencional sea incompatible con el ingrediente activo, o a menos que se indique lo contrario en el presente documento, se contempla su uso en las composiciones terapéuticas. Los ingredientes activos suplementarios también pueden incorporarse en las composiciones.

El término "agente anticancerígeno" es cualquier medicamento que sea eficaz en el tratamiento de una enfermedad maligna o cancerosa. La efectividad puede significar inhibición, remisión parcial o total, prolongación de la vida, mejora de la calidad de vida o cura. Hay varias clases principales de fármacos anticancerígenos que incluyen composiciones químicas como se describe en el presente documento o que conoce un experto en la técnica, por ejemplo, PD-1, PD-L1, inhibidores de la interacción PD-1/PD-L1, agentes alquilantes, antimetabolitos, productos naturales y hormonas.

El término "agente anticancerígeno adicional" como se usa en este documento significa el uso o combinación de un segundo, tercero, cuarto, quinto, etc., agente(s) anticancerígeno(s), además de un compuesto de acuerdo con la fórmula (I) que se describe aquí.

El término "terapia anticancerígena" significa cualquier método terapéutico conocido
5 actualmente para el tratamiento del cáncer.

El término "agente de bloqueo" o "inhibidores de punto de control" son clases de agentes de oncología inmune que inhiben el PD-1, PD-L1 o la interacción PD-1 / PD-L1.

El término "tratamiento" o "tratamiento" significa cualquier administración de un compuesto o compuestos de acuerdo con la presente divulgación a un sujeto (por ejemplo, un ser
10 humano) que tiene o es susceptible a una afección o enfermedad descrita en el presente documento con el fin de: 1) prevenir o protegerse contra la enfermedad o afección, es decir, hacer que los síntomas clínicos no se desarrollen; 2) inhibir la enfermedad o afección, es decir, detener o suprimir el desarrollo de síntomas clínicos; o 3) aliviar la enfermedad o afección que está causando la regresión de los síntomas clínicos. En algunas realizaciones, el término
15 "tratamiento" o "tratar" se refiere a aliviar la enfermedad o afección o causar la regresión de los síntomas clínicos.

Como se usa en este documento, el término "prevenir" se refiere al tratamiento profiláctico de un paciente que lo necesita. El tratamiento profiláctico puede realizarse proporcionando una dosis apropiada de un agente terapéutico a un sujeto con riesgo de padecer
20 una dolencia, evitando así sustancialmente la aparición de la dolencia. La presencia de una mutación genética o la predisposición a tener una mutación puede no ser alterable. Sin embargo, el tratamiento profiláctico (prevención) como se usa en este documento tiene el potencial de evitar/mejorar los síntomas o las consecuencias clínicas de tener la enfermedad engendrada por tal mutación genética o predisposición.

Se entenderá por los expertos en la técnica en medicina humana que no siempre es posible distinguir entre "prevenir" y "suprimir", ya que el evento o eventos inductivos finales pueden ser desconocidos, latentes o el paciente no está comprobado hasta mucho después de la
25 ocurrencia del evento o eventos. Por lo tanto, como se usa en el presente documento, el término "profilaxis" se entiende como un elemento de "tratamiento" para abarcar tanto "prevenir" como
30 "suprimir" como se define en el presente documento. El término "protección", como se usa en este documento, pretende incluir "profilaxis".

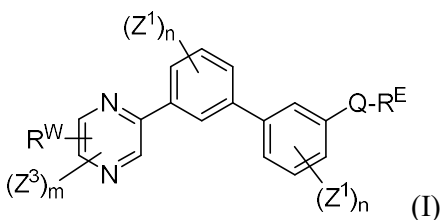
El término "paciente" generalmente se refiere a un "mamífero" que incluye, sin limitación, humanos, monos, conejos, ratones, animales domésticos, como perros y gatos, animales de granja, como vacas, caballos o cerdos, y animales de laboratorio. En algunas

realizaciones, el término paciente se refiere a un ser humano que necesita tratamiento como se define en el presente documento.

Compuestos

En este documento se proporcionan compuestos que funcionan como inhibidores de PD-1, inhibidores de PD-L1 y/o inhibidores de la interacción PD-1/PD-L1, métodos para usar dichos compuestos y composiciones que comprenden dichos compuestos opcionalmente en combinación con uno o más agentes o terapias contra el cáncer adicionales. En todas las realizaciones discutidas en el presente documento donde hay más de una aparición de un grupo o variable, se pretende que el grupo o variable se seleccione de forma independiente en la lista de más adelante. Se contempla además que todas las realizaciones dirigidas a compuestos incluyen cualquier sal, estereoisómero, mezcla de estereoisómeros, solvato, profármaco o tautómero farmacéuticamente aceptable.

En una realización, se proporciona un compuesto de fórmula (I):



en donde:

cada n es independientemente 0, 1, 2, 3 o 4;

cada Z^1 es independientemente halo, $-OR^a$, $-NO_2$, $-CN$, $-NR^aR^b$, $-N_3$, $-S(O)_2R^a$, alquilo- C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , alquilo $O-C_{1-6}$, haloalquilo $O-C_{1-6}$, cicloalquilo

C_{3-8} o alquilo C_{1-6} cicloalquilo C_{3-8} ;

en donde cada grupo alquilo, alquenilo, alquinilo y cicloalquilo está opcionalmente sustituido con 1 a 4 grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en oxo, $-NO_2$, $-N_3$, $-OR^a$, halo, y ciano;

Q es arilo, heteroarilo o heterociclilo, en donde el grupo arilo, heteroarilo y heterociclilo está opcionalmente sustituido con 1 a 4 grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, oxo, $-OR^a$, $-SR^a$, N_3 , NO_2 , $-CN$, $-NR^1R^2$, $-S(O)_2R^a$, $-S(O)_2NR^aR^b$, $-NR^aS(O)_2R^a$, $-NR^aC(O)R^a$, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)NR^aR^b$, $-NR^aC(O)OR^a$, $-NR^aC(O)NR^1R^2$, $-O-C(O)NR^aR^b$, $-NR^aS(O)_2NR^aR^b$, $-C(O)NR^aS(O)_2NR^aR^b$, alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6}

6, alquilo C₁₋₆-O, cicloalquilo C₃₋₈, alquilo C₁₋₆ cicloalquiloC₃₋₈, arilo, heteroarilo, heterociclilo y R^N;

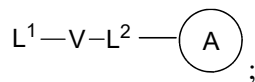
en donde el grupo alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo está opcionalmente sustituido con 1 a 4 grupos seleccionados
 5 independientemente del grupo que consiste en oxo, -NO₂, N₃, -OR^a, halo, ciano, -NR^aR^b, -C(O)R^a, -C(O)OR^a, -alquilo O-C₁₋₆ CN, -C(O)NR^aR^b, NR^aC(O)R^a, -NR^aC(O)OR^a, -S(O)₂R^a, -NR^aS(O)₂R^b, -S(O)₂NR^aR^b, -NR^aS(O)₂NR^aR^b, -C(O)NR^aS(O)₂NR^aR^b y cicloalquilo C₃₋₈; y donde el grupo heteroarilo o heterociclilo puede oxidarse en un átomo de nitrógeno para formar un N-óxido u oxidado en un átomo de azufre para formar un
 10 sulfóxido o una sulfona;

m es 0, 1 o 2;

cada Z³ is independientemente halo, oxo, -OR^a, SR^a, N₃, NO₂, -CN, -NR¹R², -S(O)₂R^a, -S(O)₂NR^aR^b, -NR^aS(O)₂R^a, -NR^aC(O)R^a, -C(O)R^a, -C(O)OR^a, -C(O)NR^aR^b, -NR^aC(O)OR^a, -NR^aC(O)NR¹R², -O-C(O)NR^aR^b, -NR^aS(O)₂NR^aR^b, -C(O)NR^aS(O)₂NR^aR^b, -alquilo C₁₋₆, -
 15 alquenilo C₂₋₆, -alquinilo C₂₋₆, -alquilo O-C₁₋₆, -cicloalquilo C₃₋₈, -alquiloC₁₋₆ cicloalquiloC₃₋₈, arilo, heteroarilo, heterociclilo y R^N;

en donde el grupo alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo está opcionalmente sustituido con 1 a 4 grupos seleccionados
 independientemente del grupo que consiste en oxo, -NO₂, N₃, -OR^a, halo, ciano, -NR^aR^b,
 20 -C(O)R^a, -C(O)OR^a, alquilo -O-C₁₋₆ CN, -C(O)NR^aR^b, NR^aC(O)R^a, -NR^aC(O)OR^a, -S(O)₂R^a, -NR^aS(O)₂R^b, -S(O)₂NR^aR^b, -NR^aS(O)₂NR^aR^b, -C(O)NR^aS(O)₂NR^aR^b y - cicloalquilo C₃₋₈;

cada R^N es independientemente -alquilo C₁₋₆ NR¹R², -alquilo O-C₁₋₆ NR¹R², -alquilo OC₁₋₆ alquilo NR¹R²C₁₋₆, -alquilo C₁₋₆ NR¹R² NR^a, -alquilo C₁₋₆ C(O)NR¹R², -alquilo O-C₁₋₆ C(O)NR¹R², -alquilo O-C₁₋₆C(O)OR¹, -alquilo S-C₁₋₆ NR¹R², alquilo C₁₋₆ OR^a, o
 25



en donde

L¹ es independientemente un enlace, O, NR^a, S, S(O), o S(O)₂;

V es seleccionado independientemente del grupo que consiste en un enlace, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, y alquinilo C₂₋₆;

en donde el grupo alquilo, alquenilo o alquinilo está opcionalmente sustituido independientemente con $-OR^a$, halo, ciano, NR^aR^b y - cicloalquilo C_{3-8} ;

L^2 es independientemente un enlace, O, NR^a , S, S(O), o S(O)₂;

5 el anillo A es independientemente cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo;

en donde el grupo cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo está opcionalmente sustituido con 1 a 4 grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en oxo, $-NO_2$, N_3 , $-OR^a$, halo, ciano, -alquilo C_{1-6} , -haloalquilo C_{1-6} , -alquenilo C_{2-6} ,

10 -alquinilo C_{2-6} , -haloalquilo O- C_{1-6} , NR^aR^b , $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, -alquilo O- C_{1-6} CN,

$-C(O)NR^aR^b$, $-NR^aC(O)R^a$, $-NR^aC(O)OR^a$, $-NR^aC(O)OR^a$, -
C(O)N(R^a)OR^b,

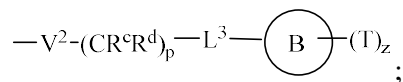
15 $-S(O)_2R^a$, $-S(O)_2NR^aR^b$, $-NR^aS(O)_2R^b$, $-NR^aS(O)_2NR^aR^b$, -
C(O)NR^aS(O)₂NR^aR^b,

cicloalquilo C_{3-8} y alquilo C_{1-6} cicloalquilo C_{3-8} ;

en donde el grupo alquilo, alquenilo o alquinilo está opcionalmente sustituido independientemente con $-OR^a$, halo, ciano, NR^aR^b y - cicloalquilo C_{3-8} ;

20 R^E y R^W son cada uno independientemente $-NR^1R^2$, -alquilo C_{1-6} NR^1R^2 , -alquilo O- C_{1-6} NR^1R^2 ,
- alquilo O- C_{1-6} alquilo C_{1-6} NR^1R^2 , -alquilo C_{1-6} NR^1R^2 NR^a , -alquilo C_{1-6} $N^+R^1R^2R^3$, -alquilo
S- C_{1-6} NR^1R^2 , $-C(O)NR^1R^2$, $-S(O)_2R^a$, $-(CH_2)_uS(O)_2NR^1R^2$, $-(CH_2)_uNR^aS(O)_2NR^aR^b$, - alquilo
 C_{1-6} NR^1R^2 S(O)₂NR^a,

25 - alquilo NR^1R^2 $NR^aS(O)_2C_{1-6}$, $-(CH_2)_uC(O)NR^aS(O)_2NR^aR^b$, $-(CH_2)_uN^+R^1R^2O^-$, -
(CH₂)_uP⁺R^bR^cR^d,
- (CH₂)_uP⁺R^cR^dO⁻, - (CH₂)_uP⁺O[NR^aR^b][NR^cR^d], - (CH₂)_uNR^cP(O)(OR^c)₂, -
(CH₂)_uCH₂OP(O)(OR^c)(OR^d),
- (CH₂)_uOP(O)(OR^c)(OR^d), - (CH₂)_uOP(O)NR^aR^b(OR^a), o



30 en donde:

V^2 es independientemente un enlace, O, NR^a , S, S(O), S(O)₂, C(O)NR^a, $NR^aC(O)$,
S(O)₂NR¹, o $NR^aS(O)_2$;

L^3 es independientemente un enlace, O, NR^a , S, $S(O)$, $S(O)_2$, $C(O)NR^a$, $NR^aC(O)$, $S(O)_2NR^1$, o $NR^aS(O)_2$;

el anillo B es independientemente cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo;

T es independientemente H, $-OR^a$, $(CH_2)_qNR^1R^2$, $(CH_2)_qNR^aC(O)R^e$ o $(CH_2)_qC(O)R^e$;

5 p es independientemente 0, 1, 2, 3, 4, o 5;

q es independientemente 0, 1, 2, 3, 4, o 5;

u es 0, 1, 2, 3 o 4;

z es 0, 1, 2 o 3; y

10 en donde el grupo alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo de R^E y R^W está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en NR^aR^b , halo, ciano, oxo, $-OR^a$, -alquilo C_{1-6} , -haloalquilo C_{1-6} , -cianoalquilo C_{1-6} , -alquilo NR^aR^b C_{1-6} , -alquilo C_{1-6} OH, -cicloalquilo C_{3-8} y -alquilo C_{1-3} cicloalquilo C_{3-8} ;

siempre que al menos uno de V^2 , L^3 , anillo B y T contenga un átomo de nitrógeno;

15 cada R^1 se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, -alquilo C_{1-8} , -alquenilo C_{2-6} , -alquinilo C_{2-6} , -cicloalquilo C_{3-6} , arilo, heteroarilo, heterociclilo, -alquil C_{1-6} arilo, -alquil C_{1-6} heteroarilo, -alquil C_{1-6} heterociclilo, -alquil C_{1-6} $C(O)OR^a$, -alquenilo C_{2-6} $C(O)OR^a$, - $S(O)_2R^a$, - $S(O)_2OR^a$, - $S(O)_2NR^aR^b$, - $C(O)NR^aS(O)_2R^a$, y alquilo C_{1-6} cicloalquilo C_{3-8} ;

20 en donde cada grupo alquilo, alquenilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo está opcionalmente sustituido con 1 a 4 grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en $-OR^a$, -CN, - NO_2 , halo, alquilo C_{1-6} , -alquilo C_{1-6} OR^a , -cianoalquilo C_{1-6} , -haloalquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-8} , heteroarilo, heterociclilo, - alquilo C_{3-8} cicloalquilo C_{1-3} , - $C(O)R^a$, -alquilo C_{1-6} $C(O)R^a$, - $C(O)OR^a$, -alquilo C_{1-6} $C(O)OR^a$, - NR^aR^b , - $OC(O)NR^aR^b$, -
25 $NR^aC(O)OR^b$, - $NR^aC(O)R^b$, -alquilo C_{1-6} NR^aR^b , - $C(O)NR^aR^b$, - alquilo C_{1-6} $C(O)NR^aR^b$, - $S(O)_2R^a$, - $S(O)_2OR^a$, -alquilo C_{1-6} $S(O)_2R^a$, - $S(O)_2NR^aR^b$, -alquilo C_{1-6} $S(O)_2NR^aR^b$, - $C(O)NR^aS(O)_2R^b$, - $NR^aC(O)NR^b$, - alquilo C_{1-6} $C(O)NR^aS(O)_2R^b$, -
30 $NR^aC(O)R^b$, y -alquilo C_{1-6} $NR^aC(O)R^b$;

cada R^2 se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, -alquilo C_{1-6} , -alquenilo C_{2-6} , -alquinilo C_{2-6} , -cicloalquilo C_{3-6} , arilo, heteroarilo, heterociclilo, -alquil C_{1-6} arilo, -alquil C_{1-6} heteroarilo, -alquil C_{1-6} heterociclilo, - alquilo C_{2-6} OR^a , -alquilo C_{1-6} $C(O)OR^a$, y -alquenilo C_{2-6} $C(O)OR^a$;

en donde cada grupo alquilo, alqueno, cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo está opcionalmente sustituido con 1 a 4 grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en -OR^a, -CN, halo, alquilo C₁₋₆, -alquilo C₁₋₆ OR^a, -cianoalquilo C₁₋₆, -haloalquilo C₁₋₆, -cicloalquilo C₃₋₈, -alquilo C₁₋₃ cicloalquilo C₃₋₈, -C(O)R^a, -alquilo C₁₋₆ C(O)R^a, -C(O)OR^a, -alquilo C₁₋₆ C(O)OR^a, -NR^aR^b, -alquilo C₁₋₆ NR^aR^b, -C(O)NR^aR^b, alquilo C₁₋₆ C(O)NR^aR^b, -S(O)₂R^a, -alquilo C₁₋₆ S(O)₂R^a, -S(O)₂NR^aR^b, -alquilo C₁₋₆ S(O)₂NR^aR^b, -C(O)NR^aS(O)₂R^b y -NR^aC(O)R^b;

o R¹ y R² se combinan para formar un grupo heterociclilo que contiene opcionalmente 1, 2 o 3 heteroátomos adicionales seleccionados independientemente entre oxígeno, azufre y nitrógeno, y opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en oxo, -alquilo C₁₋₆, -cicloalquilo C₃₋₈, -alqueno C₂₋₆, -alquino C₂₋₆, arilo, heteroarilo, heterociclilo, -OR^a, -CN, halo, -C(O)OR^a, -C₁₋₆ cianoalquilo, -alquilo C₁₋₆ OR^a, -haloalquilo C₁₋₆, -alquilo C₁₋₃ cicloalquilo C₃₋₈, -C(O)R^a, alquilo C₁₋₆ C(O)R^a, -alquilo C₁₋₆ C(O)OR^a, -NR^aR^b, -alquilo C₁₋₆ NR^aR^b, -C(O)NR^aR^b, -NR^aC(O)OR^b, -NR^aC(O)NR^aR^b, -NR^aS(O)₂NR^aR^b, -NR^aS(O)₂R^b, -alquilo C₁₋₆ C(O)NR^aR^b, -S(O)₂R^a, -alquilo C₁₋₆ S(O)₂R^a, -S(O)₂NR^aR^b, y alquilo C₁₋₆ S(O)₂NR^aR^b;

cada R³ es independientemente H, -alquilo C₁₋₆, -alqueno C₂₋₆, -cicloalquilo C₃₋₆, arilo, heteroarilo, heterociclilo, -alquilo C₁₋₆ arilo, -alquilo C₁₋₆ heteroarilo, -alquilo C₁₋₆ heterociclilo, -alquilo C₂₋₆ OR^a, -alquilo C₁₋₆ C(O)OR^a, o -alqueno C₂₋₆ C(O)OR^a;

cada R^a se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, -alquilo C₁₋₆, -haloalquilo C₁₋₆, -cicloalquilo C₃₋₈, arilo, heteroarilo, heterociclilo, -alquilo C₁₋₃ cicloalquilo C₃₋₈, -alquilo C₁₋₆ arilo, -alquilo C₁₋₆ heteroarilo, y -alquilo C₁₋₆ heterociclilo;

cada R^b se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, -alquilo C₁₋₆, -haloalquilo C₁₋₆, -cicloalquilo C₃₋₈, arilo, heteroarilo, heterociclilo, -alquilo C₁₋₃ cicloalquilo C₃₋₈, -alquilo C₁₋₆ arilo, -alquilo C₁₋₆ heteroarilo, y -alquilo C₁₋₆ heterociclilo;

o R^a y R^b pueden combinarse para formar un anillo que consta de 3-8 átomos en el anillo que son C, N, O o S; en el que el anillo está opcionalmente sustituido con 1 a 4 grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en -OR^f, -CN, halo, -alquilo C₁₋₆ OR^f, -cianoalquilo C₁₋₆, -haloalquilo C₁₋₆, -cicloalquilo C₃₋₈, -alquilo C₁₋₃ cicloalquilo C₃₋₈, -C(O)R^f, -alquilo C₁₋₆ C(O)R^f, -C(O)OR^f, -alquilo C₁₋₆ C(O)OR^f, -NR^fR^g, -alquilo C₁₋₆ NR^fR^g, -C(O)NR^fR^g, alquilo C₁₋₆ C(O)NR^fR^g, -S(O)₂R^f, -alquilo C₁₋₆ S(O)₂R^f, -

$S(O)_2NR^fR^g$,

-alquilo $C_{1-6} S(O)_2NR^fR^g$, $-C(O)NR^fS(O)_2R^g$ y $-NR^fC(O)R^g$;

cada R^c se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, OH, -alquilo C_{1-6} , -cicloalquilo C_{3-8} , arilo, heteroarilo, heterociclilo, -alquilo C_{1-3} cicloalquilo C_{3-8} , -alquil C_{1-6}

5 arilo, -alquilo C_{1-6} heteroarilo, y -alquilo C_{1-6} heterociclilo; y

cada R^d se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, -alquilo C_{1-6} , -cicloalquilo C_{3-8} , arilo, heteroarilo, heterociclilo, -alquilo C_{1-3} cicloalquilo C_{3-8} , -alquilo C_{1-6} arilo, -alquilo C_{1-6} heteroarilo, y -alquilo C_{1-6} heterociclilo;

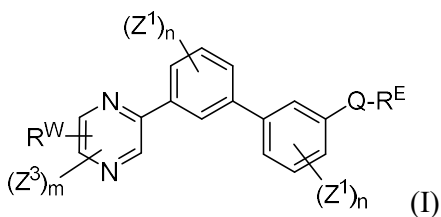
cada R^e se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, -alquilo C_{1-6} , -alquilo $C_{1-6} O$, -cicloalquilo C_{3-8} , arilo, heteroarilo, heterociclilo, -cicloalquilo $C_{3-8} O$, -O-arilo, -O-heteroarilo, -O-heterociclilo, -alquilo C_{1-3} cicloalquilo C_{3-8} , -alquilo C_{1-6} arilo, -alquilo C_{1-6} heteroarilo, $-NR^fR^g$, -alquilo $C_{1-6} NR^fR^g$, $-C(O)NR^fR^g$, -alquilo $C_{1-6} C(O)NR^fR^g$, $-NHS(O)_2R^f$, -alquilo $C_{1-6} S(O)_2R^f$, y alquilo $C_{1-6} S(O)_2NR^fR^g$;

cada R^f se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, -alquilo C_{1-6} , -cicloalquilo C_{3-8} , arilo, heteroarilo, heterociclilo, -alquilo C_{1-3} cicloalquilo C_{3-8} , -alquilo C_{1-6} arilo, -alquilo C_{1-6} heteroarilo, y -alquilo C_{1-6} heterociclilo;

cada R^g se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, -alquilo C_{1-6} , -cicloalquilo C_{3-8} , arilo, heteroarilo, heterociclilo, -alquilo C_{1-3} cicloalquilo C_{3-8} , -alquilo C_{1-6} arilo, -alquilo C_{1-6} heteroarilo, y -alquilo C_{1-6} heterociclilo;

20 o una sal, estereoisómero, mezcla de estereoisómeros o tautómero farmacéuticamente aceptable de los mismos.

La presente descripción proporciona además un compuesto de fórmula (I):



en donde:

25 cada n es independientemente 0, 1, 2, 3 o 4;

cada Z^1 es independientemente halo, $-OR^a$, $-NO_2$, $-CN$, $-NR^aR^b$, $-N_3$, $-S(O)_2R^a$, -alquilo C_{1-6} , -haloalquilo C_{1-6} ,

-alquenilo C₂₋₆, -alquinilo C₂₋₆, -alquilo C₁₋₆ O, -haloalquilo C₁₋₆ O, -cicloalquilo C₃₋₈ o -alquilo C₁₋₆ cicloalquilo C₃₋₈;

5 en donde cada grupo alquilo, alquenilo, alquinilo y cicloalquilo está opcionalmente sustituido con 1 a 4 grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en oxo, -NO₂, -N₃, -OR^a, halo, y ciano;

Q es arilo, heteroarilo o heterociclilo, en donde el grupo arilo, heteroarilo y heterociclilo está opcionalmente sustituido con 1 a 4 grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, oxo, -OR^a, N₃, NO₂, -CN, -NR¹R², -S(O)₂R^a, -S(O)₂NR^aR^b, -NR^aS(O)₂R^a, -NR^aC(O)R^a, -C(O)R^a, -C(O)OR^a,
 10 -C(O)NR^aR^b, -NR^aC(O)OR^a, -NR^aC(O)NR¹R², -OC(O)NR^aR^b, -NR^aS(O)₂NR^aR^b, -C(O)NR^aS(O)₂NR^aR^b, -alquilo C₁₋₆, -alquenilo C₂₋₆, -alquinilo C₂₋₆, -alquilo O-C₁₋₆, -cicloalquilo C₃₋₈, -alquilo C₁₋₆ cicloalquilo C₃₋₈, arilo, heteroarilo, heterociclilo y R^N;

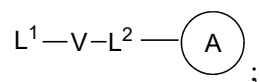
en donde el grupo alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo está opcionalmente sustituido con 1 a 4 grupos seleccionados
 15 independientemente del grupo que consiste en oxo, -NO₂, N₃, -OR^a, halo, ciano, -NR^aR^b, -C(O)R^a, -C(O)OR^a, -alquilo O-C₁₋₆ CN, -C(O)NR^aR^b, NR^aC(O)R^a, -NR^aC(O)OR^a, -S(O)₂R^a, -NR^aS(O)₂R^b, -S(O)₂NR^aR^b, -NR^aS(O)₂NR^aR^b, -C(O)NR^aS(O)₂NR^aR^b y -cicloalquilo C₃₋₈; y en el que el grupo heteroarilo o heterociclilo puede oxidarse en un átomo de nitrógeno para formar un N-óxido u oxidado en un átomo de azufre para
 20 formar un sulfóxido o una sulfona;

m es 0, 1 o 2;

cada Z³ es independientemente halo, oxo, -OR^a, N₃, NO₂, -CN, -NR¹R², -S(O)₂R^a, -S(O)₂NR^aR^b, -NR^aS(O)₂R^a, -NR^aC(O)R^a, -C(O)R^a, -C(O)OR^a, -C(O)NR^aR^b, -NR^aC(O)OR^a, -NR^aC(O)NR¹R², -OC(O)NR^aR^b,
 25 -NR^aS(O)₂NR^aR^b, -C(O)NR^aS(O)₂NR^aR^b, -alquilo C₁₋₆, -alquenilo C₂₋₆, -alquinilo C₂₋₆, -alquilo C₁₋₆ O, -cicloalquilo C₃₋₈, -alquilo C₁₋₆ cicloalquilo C₃₋₈, arilo, heteroarilo, heterociclilo y R^N;

en el que el grupo alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo está opcionalmente sustituido con 1 a 4 grupos seleccionados
 30 independientemente del grupo que consiste en oxo, -NO₂, N₃, -OR^a, halo, ciano, -NR^aR^b, -C(O)R^a, -C(O)OR^a, -alquilo O-C₁₋₆ CN, -C(O)NR^aR^b, NR^aC(O)R^a, -NR^aC(O)OR^a, -S(O)₂R^a, -NR^aS(O)₂R^b, -S(O)₂NR^aR^b, -NR^aS(O)₂NR^aR^b, -C(O)NR^aS(O)₂NR^aR^b y -cicloalquilo C₃₋₈;

cada R^N es independientemente -alquilo $C_{1-6}NR^1R^2$, -alquilo $O-C_{1-6}NR^1R^2$, -alquilo $O-C_{1-6}$
 alquilo $C_{1-6}NR^1R^2$, -alquilo $C_{1-6}NR^a-NR^1R^2$, -alquilo $C_{1-6}C(O)NR^1R^2$, -alquilo $O-C_{1-6}$
 $C(O)NR^1R^2$, -alquilo $O-C_{1-6}C(O)OR^1$, -alquilo $S-C_{1-6}NR^1R^2$, -alquilo $C_{1-6}OR^a$, o



5 en donde

L^1 es independientemente un enlace, O, NR^a , S, S(O), o $S(O)_2$;

V es independientemente seleccionado del grupo que consiste en un enlace,
 alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , y alquino C_{2-6} ;

10 en donde el grupo alquilo, alqueno o alquino está opcionalmente
 sustituido con $-OR^a$, halo, ciano, NR^aR^b y -cicloalquilo C_{3-8} ;

L^2 es independientemente un enlace, O, NR^a , S, S(O), o $S(O)_2$;

el anillo A es independientemente cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo;

15 en donde el grupo cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo está
 opcionalmente sustituido con 1 a 4 grupos independientemente
 seleccionados del grupo que consiste en oxo, $-NO_2$, N_3 , $-OR^a$, halo, ciano,
 -alquilo C_{1-6} , -haloalquilo C_{1-6} , -alqueno C_{2-6} ,
 -alquino C_{2-6} , -haloalquilo $O-C_{1-6}$, NR^aR^b , $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, -alquilo
 $O-C_{1-6}CN$, $-C(O)NR^aR^b$, $-NR^aC(O)R^a$, $-NR^aC(O)OR^a$, $-NR^aC(O)OR^a$, -
 $C(O)N(R^a)OR^b$,
 20 $-S(O)_2R^a$, $-S(O)_2NR^aR^b$, $-NR^aS(O)_2R^b$, $-NR^aS(O)_2NR^aR^b$, -
 $C(O)NR^aS(O)_2NR^aR^b$,
 cicloalquilo C_{3-8} y alquilo C_{1-6} cicloalquilo C_{3-8} ;

25 en donde el grupo alquilo, alqueno o alquino está
 opcionalmente sustituido independientemente con $-OR^a$, halo,
 ciano, NR^aR^b y -cicloalquilo C_{3-8} ;

R^E y R^W son cada uno independientemente $-NR^1R^2$, -alquilo $C_{1-6}NR^1R^2$, -alquilo $-O-C_{1-6}$
 NR^1R^2 ,
 -alquilo $-O-C_{1-6}$ alquilo $C_{1-6}NR^1R^2$, $-NR^a$ -alquilo $C_{1-6}NR^1R^2$, -alquilo $C_{1-6}N^+R^1R^2R^3$, -alquilo
 $S-C_{1-6}NR^1R^2$, $-C(O)NR^1R^2$, $-S(O)_2R^a$, $-(CH_2)_uS(O)_2NR^1R^2$, $-(CH_2)_uNR^aS(O)_2NR^aR^b$, $-S(O)_2NR^a$
 30 alquilo $C_{1-6}NR^1R^2$,
 $-NR^aS(O)_2$ alquilo $C_{1-6}NR^1R^2$, $-(CH_2)_uC(O)NR^aS(O)_2NR^aR^b$, $-(CH_2)_uN^+R^1R^2O^-$, -

$(\text{CH}_2)_u \text{P}^+ \text{R}^b \text{R}^c \text{R}^d$,
 $-(\text{CH}_2)_u \text{P}^+ \text{R}^c \text{R}^d \text{O}^-$, $-(\text{CH}_2)_u \text{P}^+ \text{O}[\text{NR}^a \text{R}^b][\text{NR}^c \text{R}^d]$, $-(\text{CH}_2)_u \text{NR}^c \text{P}(\text{O})(\text{OR}^c)_2$,
 $(\text{CH}_2)_u \text{CH}_2 \text{OP}(\text{O})(\text{OR}^c)(\text{OR}^d)$,
 $-(\text{CH}_2)_u \text{OP}(\text{O})(\text{OR}^c)(\text{OR}^d)$, $-(\text{CH}_2)_u \text{OP}(\text{O})\text{NR}^a \text{R}^b(\text{OR}^a)$, o



en donde:

V^2 es independientemente un enlace, O, NR^a , S, $\text{S}(\text{O})$, $\text{S}(\text{O})_2$, $\text{C}(\text{O})\text{NR}^a$, $\text{NR}^a \text{C}(\text{O})$,
 $\text{S}(\text{O})_2 \text{NR}^1$, o $\text{NR}^a \text{S}(\text{O})_2$;

L^3 es independientemente un enlace, O, NR^a , S, $\text{S}(\text{O})$, $\text{S}(\text{O})_2$, $\text{C}(\text{O})\text{NR}^a$, $\text{NR}^a \text{C}(\text{O})$,
 10 $\text{S}(\text{O})_2 \text{NR}^1$, o $\text{NR}^a \text{S}(\text{O})_2$;

el anillo B es independientemente cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo;

T es independientemente H, $-\text{OR}^a$, $(\text{CH}_2)_q \text{NR}^1 \text{R}^2$, $(\text{CH}_2)_q \text{NR}^a \text{C}(\text{O})\text{R}^e$ o $(\text{CH}_2)_q \text{C}(\text{O})\text{R}^e$;

p es independientemente 0, 1, 2, 3, 4, o 5;

q es independientemente 0, 1, 2, 3, 4, o 5;

15 u es 0, 1, 2, 3 o 4;

z es 0, 1, 2 o 3; y

en donde el alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo de R^E o R^W está
 opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del
 grupo que consiste en $\text{NR}^a \text{R}^b$, halo, ciano, oxo, $-\text{OR}^a$, -alquilo C_{1-6} , -haloalquilo C_{1-6} , -
 20 cianoalquilo C_{1-6} , -alquilo $\text{C}_{1-6} \text{NR}^a \text{R}^b$, -alquilo $\text{C}_{1-6} \text{OH}$, -cicloalquilo C_{3-8} y -alquilo C_{1-3}
 cicloalquilo C_{3-8} ;

siempre que al menos uno de V^2 , L^3 , anillo B y T contenga un átomo de nitrógeno;

cada R^1 es independientemente seleccionado del grupo que consiste en H, -alquilo C_{1-8} , -
 alqueno C_{2-6} , -alquino C_{2-6} , -cicloalquilo C_{3-6} , arilo, heteroarilo, heterociclilo, -alquilo C_{1-6}
 25 arilo, -alquilo C_{1-6} heteroarilo, -alquilo C_{1-6} heterociclilo, -alquilo $\text{C}_{1-6} \text{C}(\text{O})\text{OR}^a$, -alqueno C_{2-6}
 $\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$, $-\text{S}(\text{O})_2 \text{R}^a$, $-\text{S}(\text{O})_2 \text{NR}^a \text{R}^b$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^a \text{S}(\text{O})_2 \text{R}^a$, y alquilo C_{1-6} cicloalquilo C_{3-8} ;

en donde cada grupo alquilo, alqueno, cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo está
 opcionalmente sustituido con 1 a 4 grupos seleccionados independientemente del grupo
 que consiste en $-\text{OR}^a$, $-\text{CN}$, halo, -alquilo C_{1-6} , -alquilo $\text{C}_{1-6} \text{OR}^a$, -cianoalquilo C_{1-6} ,
 30 -haloalquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-8} , -alquilo C_{1-3} cicloalquilo C_{3-8} , $-\text{C}(\text{O})\text{R}^a$, -alquilo C_{1-6}

$C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, -alquilo C_{1-6} $C(O)OR^a$, $-NR^aR^b$, $-OC(O)NR^aR^b$, $NR^aC(O)OR^b$, -
 alquilo C_{1-6} NR^aR^b , $-C(O)NR^aR^b$, -alquilo C_{1-6} $C(O)NR^aR^b$, $-S(O)_2R^a$, -alquilo C_{1-6}
 $S(O)_2R^a$, $-S(O)_2NR^aR^b$, -alquilo C_{1-6} $S(O)_2NR^aR^b$, $-C(O)NR^aS(O)_2R^b$,
 -alquilo C_{1-6} $C(O)NR^aS(O)_2R^b$, $-NR^aC(O)R^b$, y -alquilo C_{1-6} $NR^aC(O)R^b$;

- 5 cada R^2 es seleccionado independientemente del grupo que consiste en H, -alquilo C_{1-6} , -
 alqueno C_{2-6} , -alquino C_{2-6} , -cicloalquilo C_{3-6} , arilo, heteroarilo, heterociclilo, -alquilo C_{1-6}
 arilo, -alquilo C_{1-6} heteroarilo, -alquilo C_{1-6} heterociclilo, -alquilo C_{2-6} $-OR^a$, -
 alquilo C_{1-6} $C(O)OR^a$, y -alqueno C_{2-6} $C(O)OR^a$;

- 10 en donde cada grupo alquilo, alqueno, cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo está
 opcionalmente sustituido con 1 a 4 grupos seleccionados independientemente del grupo
 que consiste en $-OR^a$, $-CN$, halo, alquilo C_{1-6} , -alquilo C_{1-6} OR^a , -cianoalquilo C_{1-6} , -
 haloalquilo C_{1-6} , -cicloalquilo C_{3-8} , -alquilo C_{1-3} cicloalquilo C_{3-8} , $-C(O)R^a$, -alquilo C_{1-6}
 $C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, -alquilo C_{1-6} $C(O)OR^a$, $-NR^aR^b$, -alquilo C_{1-6} NR^aR^b , $-C(O)NR^aR^b$, -
 alquilo C_{1-6} $C(O)NR^aR^b$, $-S(O)_2R^a$, -alquilo C_{1-6} $S(O)_2R^a$, $-S(O)_2NR^aR^b$, -alquilo C_{1-6}
 15 $S(O)_2NR^aR^b$, $-C(O)NR^aS(O)_2R^b$ y $-NR^aC(O)R^b$;

o R^1 y R^2 se combinan para formar un grupo heterociclilo que contiene opcionalmente 1, 2 o 3
 heteroátomos adicionales seleccionados de entre oxígeno, azufre y nitrógeno, y opcionalmente
 sustituido con 1 a 3 grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en oxo, -
 alquilo C_{1-6} , -cicloalquilo C_{3-8} ,

- 20 -alqueno C_{2-6} , -alquino C_{2-6} , $-OR^a$, $-C(O)OR^a$, -cianoalquilo C_{1-6} , -alquilo C_{1-6}
 OR^a , -haloalquilo C_{1-6} ,
 -alquilo C_{1-3} cicloalquilo C_{3-8} , $-C(O)R^a$, -alquilo C_{1-6} $C(O)R^a$, -alquilo C_{1-6} $C(O)OR^a$, $-NR^aR^b$, -
 alquilo C_{1-6} NR^aR^b , $-C(O)NR^aR^b$, -alquilo C_{1-6} $C(O)NR^aR^b$, $-S(O)_2R^a$, -alquilo C_{1-6} $S(O)_2R^a$, -
 $S(O)_2NR^aR^b$, y -alquilo C_{1-6} $S(O)_2NR^aR^b$;

- 25 cada R^3 es independientemente H, -alquilo C_{1-6} , -alqueno C_{2-6} , -cicloalquilo C_{3-6} , arilo,
 heteroarilo, heterociclilo, -alquilo C_{1-6} arilo, -alquilo C_{1-6} heteroarilo, -alquilo C_{1-6} heterociclilo, -
 alquilo C_{2-6} $-OR^a$, -alquilo C_{1-6} $C(O)OR^a$, o -alqueno C_{2-6} $C(O)OR^a$;

- cada R^a es independientemente seleccionado del grupo que consiste en H, -alquilo C_{1-6} ,
 -cicloalquilo C_{3-8} , arilo, heteroarilo, heterociclilo, -alquilo C_{1-3} cicloalquilo C_{3-8} , -alquilo C_{1-6}
 30 arilo, -alquilo C_{1-6} heteroarilo, y -alquilo C_{1-6} heterociclilo;

cada R^b es independientemente seleccionado del grupo que consiste en H, -alquilo C_{1-6} ,
 -cicloalquilo C_{3-8} , arilo, heteroarilo, heterociclilo, -alquilo C_{1-3} cicloalquilo C_{3-8} , -alquilo C_{1-6}
 arilo, -alquilo C_{1-6} heteroarilo, y -alquilo C_{1-6} heterociclilo;

o R^a y R^b se pueden combinar para formar un anillo que consta de 3-8 átomos en el anillo que son C, N, O o S; en donde el anillo está opcionalmente sustituido con 1 a 4 grupos independientemente seleccionados del grupo que consiste en $-OR^f$, $-CN$, halo, $-\text{alquilo } C_{1-6} OR^f$, $-\text{cianoalquilo } C_{1-6}$, $-\text{haloalquilo } C_{1-6}$, $-\text{cicloalquilo } C_{3-8}$, $-\text{alquilo } C_{1-3} \text{ cicloalquilo } C_{3-8}$, $-C(O)R^f$, $-\text{alquilo } C_{1-6} C(O)R^f$, $-C(O)OR^f$, $-\text{alquilo } C_{1-6} C(O)OR^f$, $-\text{NR}^f R^g$, $-\text{alquilo } C_{1-6} \text{NR}^f R^g$, $-C(O)NR^f R^g$, $-\text{alquilo } C_{1-6} C(O)NR^f R^g$, $-S(O)_2 R^f$, $-\text{alquilo } C_{1-6} S(O)_2 R^f$, $-S(O)_2 \text{NR}^f R^g$, $-\text{alquilo } C_{1-6} S(O)_2 \text{NR}^f R^g$, $-C(O)NR^f S(O)_2 R^g$ y $-\text{NR}^f C(O)R^g$;

cada R^c es independientemente seleccionado del grupo que consiste en H, OH, $-\text{alquilo } C_{1-6}$, $-\text{cicloalquilo } C_{3-8}$, arilo, heteroarilo, heterociclilo, $-\text{alquilo } C_{1-3} \text{ cicloalquilo } C_{3-8}$, $-\text{alquilo } C_{1-6}$ arilo, $-\text{alquilo } C_{1-6} \text{ heteroarilo}$, y $-\text{alquilo } C_{1-6} \text{ heterociclilo}$;

cada R^d es independientemente seleccionado del grupo que consiste en H, $-\text{alquilo } C_{1-6}$, $-\text{cicloalquilo } C_{3-8}$, arilo, heteroarilo, heterociclilo, $-\text{alquilo } C_{1-3} \text{ cicloalquilo } C_{3-8}$, $-\text{alquilo } C_{1-6}$ arilo, $-\text{alquilo } C_{1-6} \text{ heteroarilo}$, y $-\text{alquilo } C_{1-6} \text{ heterociclilo}$;

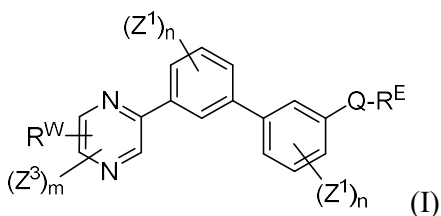
cada R^e es independientemente seleccionado del grupo que consiste en H, $-\text{alquilo } C_{1-6}$, $-\text{alquilo } O-C_{1-6}$, $-\text{cicloalquilo } C_{3-8}$, arilo, heteroarilo, heterociclilo, $-\text{cicloalquilo } O-C_{3-8}$, $-\text{arilo-O}$, $-\text{heteroarilo-O}$, $-\text{heterociclilo-O}$, $-\text{alquilo } C_{1-3} \text{ cicloalquilo } C_{3-8}$, $-\text{alquilo } C_{1-6} \text{ arilo}$, $-\text{alquilo } C_{1-6} \text{ heteroarilo}$, $-\text{NR}^f R^g$, $-\text{alquilo } C_{1-6} \text{NR}^f R^g$, $-C(O)NR^f R^g$, $-\text{alquilo } C_{1-6} C(O)NR^f R^g$, $-NHS(O)_2 R^f$, $-\text{alquilo } C_{1-6} S(O)_2 R^f$, y $-\text{alquilo } C_{1-6} S(O)_2 \text{NR}^f R^g$;

cada R^f es independientemente seleccionado del grupo que consiste en H, $-\text{alquilo } C_{1-6}$, $-\text{cicloalquilo } C_{3-8}$, arilo, heteroarilo, heterociclilo, $-\text{alquilo } C_{1-3} \text{ cicloalquilo } C_{3-8}$, $-\text{alquilo } C_{1-6}$ arilo, $-\text{alquilo } C_{1-6} \text{ heteroarilo}$, y $-\text{alquilo } C_{1-6} \text{ heterociclilo}$;

cada R^g es independientemente seleccionado del grupo que consiste en H, $-\text{alquilo } C_{1-6}$, $-\text{cicloalquilo } C_{3-8}$, arilo, heteroarilo, heterociclilo, $-\text{alquilo } C_{1-3} \text{ cicloalquilo } C_{3-8}$, $-\text{alquilo } C_{1-6}$ arilo, $-\text{alquilo } C_{1-6} \text{ heteroarilo}$, y $-\text{alquilo } C_{1-6} \text{ heterociclilo}$;

o una sal, estereoisómero, mezcla de estereoisómeros o tautómero farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En ciertas realizaciones, se proporciona un compuesto de Fórmula (I):



en donde:

cada n es independientemente 0, 1, 2, 3 o 4;

cada Z^1 es independientemente halo, $-OR^a$, $-NO_2$, $-CN$, $-NR^aR^b$, $-N_3$, $-S(O)_2R^a$, $-alquilo\ C_{1-6}$, $-haloalquilo\ C_{1-6}$, $-alqueno\ C_{2-6}$, $-alquino\ C_{2-6}$, $-alquilo\ O-C_{1-6}$, $-haloalquilo\ O-C_{1-6}$ - $cicloalquilo\ C_{3-8}$ monocíclico o $-alquilo\ C_{1-6}$ $cicloalquilo\ C_{3-8}$ monocíclico;

- 5 en donde cada grupo alquilo, alqueno, alquino y cicloalquilo está opcionalmente sustituido con 1 a 4 grupos seleccionados del grupo que consiste en oxo, $-NO_2$, $-N_3$, $-OR^a$, halo, y ciano;

Q es arilo monocíclico, heteroarilo monocíclico o heterociclilo monocíclico, en donde cada

- 10 Q es un grupo monocíclico que está opcionalmente sustituido con 1 a 4 grupos independientemente seleccionados del grupo que consiste en halo, oxo, $-OR^a$, N_3 , NO_2 , $-CN$, $-NR^1R^2$, $-S(O)_2R^a$, $-S(O)_2NR^aR^b$, $-NR^aS(O)_2R^a$, $-NR^aC(O)R^a$, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)NR^aR^b$, $-NR^aC(O)OR^a$, $-NR^aC(O)NR^1R^2$, $-OC(O)NR^aR^b$, $-NR^aS(O)_2NR^aR^b$, $-C(O)NR^aS(O)_2NR^aR^b$, $-alquilo\ C_{1-6}$, $-alqueno\ C_{2-6}$, $-alquino\ C_{2-6}$, $-alquilo\ O-C_{1-6}$, $-cicloalquilo\ C_{3-8}$ monocíclico, $-alquilo\ C_{1-6}$ $cicloalquilo\ C_{3-8}$ monocíclico, arilo monocíclico, y R^N ;

- 20 en donde el grupo alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo C_{3-8} monocíclico o arilo monocíclico está opcionalmente sustituido con 1 a 4 grupos seleccionados del grupo que consiste en oxo, $-NO_2$, N_3 , $-OR^a$, halo, ciano, $-NR^aR^b$, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-O-alquilo\ C_{1-6}CN$, $-C(O)NR^aR^b$, $NR^aC(O)R^a$, $-NR^aC(O)OR^a$, $-S(O)_2R^a$, $-NR^aS(O)_2R^b$, $-S(O)_2NR^aR^b$, $-NR^aS(O)_2NR^aR^b$, $-C(O)NR^aS(O)_2NR^aR^b$ y $-cicloalquilo\ C_{3-8}$ monocíclico; y en donde el grupo heteroarilo monocíclico o heterociclilo monocíclico puede oxidarse en un átomo de nitrógeno para formar un N-óxido u oxidado en un átomo de azufre para formar un sulfóxido o sulfona;

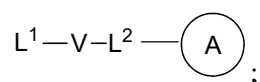
m es 0, 1 o 2;

- 25 cada Z^3 es independientemente halo, oxo, $-OR^a$, N_3 , NO_2 , $-CN$, $-NR^1R^2$, $-S(O)_2R^a$, $-S(O)_2NR^aR^b$, $-NR^aS(O)_2R^a$, $-NR^aC(O)R^a$, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)NR^aR^b$, $-NR^aC(O)OR^a$, $-NR^aC(O)NR^1R^2$, $-OC(O)NR^aR^b$, $-NR^aS(O)_2NR^aR^b$, $-C(O)NR^aS(O)_2NR^aR^b$, $-alquilo\ C_{1-6}$, $-alqueno\ C_{2-6}$, $-alquino\ C_{2-6}$, $-alquilo\ O-C_{1-6}$, $-cicloalquilo\ C_{3-8}$ monocíclico, $-alquilo\ C_{1-6}$ $cicloalquilo\ C_{3-8}$ monocíclico, arilo monocíclico, y R^N ;

en donde el grupo alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo C_{3-8} monocíclico o arilo monocíclico está opcionalmente sustituido con 1 a 4 grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en oxo, $-NO_2$, N_3 , $-OR^a$, halo, ciano, $-NR^aR^b$,

-C(O)R^a, -C(O)OR^a, -alquilo O-C₁₋₆CN, -C(O)NR^aR^b, NR^aC(O)R^a, -NR^aC(O)OR^a, -S(O)₂R^a, -NR^aS(O)₂R^b, -S(O)₂NR^aR^b, -NR^aS(O)₂NR^aR^b, -C(O)NR^aS(O)₂NR^aR^b y -cicloalquilo C₃₋₈ monocíclico;

5 cada R^N es independientemente -alquilo C₁₋₆NR¹R², -alquilo O-C₁₋₆NR¹R², -alquilo C₁₋₆alquilo O-C₁₋₆NR¹R², -NR^a-alquilo C₁₋₆NR¹R², -alquilo C₁₋₆C(O)NR¹R², -alquilo O-C₁₋₆C(O)NR¹R², -alquilo O-C₁₋₆C(O)OR¹, -S-alquilo C₁₋₆NR¹R², -alquilo C₁₋₆OR^a, o



en donde

L¹ es independientemente un enlace, O, NR^a, S, S(O), o S(O)₂;

10 V es independientemente seleccionado del grupo que consiste en un enlace, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, y alquino C₂₋₆;

L² es independientemente un enlace, O, NR^a, S, S(O), o S(O)₂;

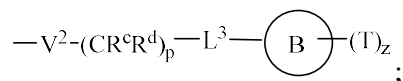
el anillo A es un cicloalquilo monocíclico, arilo monocíclico, heteroarilo monocíclico o heterociclilo monocíclico;

15 en el que el grupo cicloalquilo monocíclico, arilo monocíclico, heteroarilo monocíclico o heterociclilo monocíclico está opcionalmente sustituido con 1 a 4 grupos seleccionados del grupo que consiste en oxo, -NO₂, N₃, -OR^a, halo, ciano, -alquilo C₁₋₆, -haloalquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, -alquino C₂₋₆, -haloalquilo O-C₁₋₆, NR^aR^b, -C(O)R^a, -C(O)OR^a, -alquilo O-C₁₋₆CN, -C(O)NR^aR^b, -NR^aC(O)R^a,
20 -NR^aC(O)OR^a, -NR^aC(O)OR^a, -C(O)N(R^a)OR^b, -S(O)₂R^a, -S(O)₂NR^aR^b, -NR^aS(O)₂R^b, -NR^aS(O)₂NR^aR^b, -C(O)NR^aS(O)₂NR^aR^b, cicloalquilo C₃₋₈ monocíclico y alquilo C₁₋₆ cicloalquilo C₃₋₈ monocíclico;

25 donde el grupo alquilo, alqueno o alquino está opcionalmente sustituido independientemente con -OR^a, halo, ciano, NR^aR^b y -cicloalquilo C₃₋₈ monocíclico;

R^E y R^W son cada uno independientemente -NR¹R², -alquilo C₁₋₆NR¹R², -alquilo O-C₁₋₆NR¹R², -alquilo C₁₋₆alquilo O-C₁₋₆NR¹R², -NR^a-alquilo C₁₋₆NR¹R², -alquilo C₁₋₆N⁺R¹R²R³, -S-alquilo C₁₋₆NR¹R²,
30 -C(O)NR¹R², -S(O)₂R^a, -(CH₂)_uS(O)₂NR¹R², -(CH₂)_uNR^aS(O)₂NR^aR^b, -S(O)₂NR^aalquilo C₁₋₆NR¹R²,

- NR^aS(O)₂ alquilo C₁₋₆ NR¹R², -(CH₂)_uC(O)NR^aS(O)₂NR^aR^b, -(CH₂)_uN⁺R¹R²O⁻, -
 (CH₂)_uP⁺R^bR^cR^d,
 -(CH₂)_uP⁺R^cR^dO⁻, -(CH₂)_uP⁺O[NR^aR^b][NR^cR^d], -(CH₂)_uNR^cP(O)(OR^c)₂, -
 (CH₂)_uCH₂OP(O)(OR^c)(OR^d),
 5 -(CH₂)_uOP(O)(OR^c)(OR^d), -(CH₂)_uOP(O)NR^aR^b(OR^a), o



en donde:

- V² es independientemente un enlace, O, NR^a, S, S(O), S(O)₂, C(O)NR^a, NR^aC(O),
 S(O)₂NR¹, o NR^aS(O)₂;
- 10 L³ es independientemente un enlace, O, NR^a, S, S(O), S(O)₂, C(O)NR^a, NR^aC(O),
 S(O)₂NR¹, o NR^aS(O)₂;
- el anillo B es un cicloalquilo monocíclico, arilo monocíclico, heteroarilo monocíclico,
 heterociclilo monocíclico o heterociclilo espirocíclico;
- T es independientemente H, -OR^a, (CH₂)_qNR¹R², (CH₂)_qNR^aC(O)R^c o (CH₂)_qC(O)R^c;
- 15 p es independientemente 0, 1, 2, 3, 4, o 5;
- q es independientemente 0, 1, 2, 3, 4, o 5;
- u es 0, 1, 2, 3 o 4;
- z es 0, 1, 2 o 3; y
- en donde el alquilo, cicloalquilo monocíclico, arilo monocíclico, heteroarilo
 20 monocíclico, heterociclilo monocíclico o heterociclilo espirocíclico de R^E o R^W está
 opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados del
 grupo que consiste en NR^aR^b, halo, ciano, oxo, -OR^a, -alquilo C₁₋₆, -haloalquilo C₁₋₆, -
 cianoalquilo C₁₋₆, -alquilo C₁₋₆NR^aR^b, -alquilo C₁₋₆OH, -cicloalquilo C₃₋₈ monocíclico
 y -alquilo C₁₋₃ cicloalquilo C₃₋₈ monocíclico;
- 25 siempre que al menos uno de V², L³, anillo B y T contenga un átomo de nitrógeno;
- cada R¹ es seleccionado independientemente del grupo que consiste en H, -alquilo C₁₋₈, -
 alqueno C₂₋₆, -alquino C₂₋₆, -cicloalquilo C₃₋₆ monocíclico, arilo monocíclico, heteroarilo
 monocíclico, heterociclilo monocíclico, -alquilo C₁₋₆arilo monocíclico, -alquilo C₁₋₆heteroarilo
 monocíclico, -alquilo C₁₋₆heterociclilo monocíclico,

-alquilo C₁₋₆ C(O)OR^a, -alquenilo C₂₋₆ C(O)OR^a, -S(O)₂R^a, -S(O)₂NR^aR^b, -C(O)NR^aS(O)₂R^a, y
alquilo C₁₋₆ cicloalquilo C₃₋₈ monocíclico;

5 en donde cada grupo alquilo, alquenilo, cicloalquilo monocíclico, arilo monocíclico,
heteroarilo monocíclico o heterociclilo monocíclico está opcionalmente sustituido con 1
a 4 grupos seleccionados correctamente del grupo que consiste en-OR^a, -CN, halo,-
alquilo C₁₋₆, -alquilo C₁₋₆OR^a, -cianoalquilo C₁₋₆, -haloalquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₈
monocíclico, -alquilo C₁₋₃ cicloalquilo C₃₋₈ monocíclico,

-C(O)R^a, -alquilo C₁₋₆ C(O)R^a, -C(O)OR^a, -alquilo C₁₋₆ C(O)OR^a, -NR^aR^b, -
OC(O)NR^aR^b, NR^aC(O)OR^b, -alquilo C₁₋₆ NR^aR^b, -C(O)NR^aR^b, -alquilo C₁₋₆
10 C(O)NR^aR^b, -S(O)₂R^a, -alquilo C₁₋₆ S(O)₂R^a, -S(O)₂NR^aR^b, -alquilo C₁₋₆ S(O)₂NR^aR^b,
-C(O)NR^aS(O)₂R^b, -alquilo C₁₋₆ C(O)NR^aS(O)₂R^b, -NR^aC(O)R^b, y -alquilo C₁₋₆
NR^aC(O)R^b;

cada R² es seleccionado independientemente del grupo que consiste en H, -alquilo C₁₋₆, -
alquenilo C₂₋₆, -alquinilo C₂₋₆, -cicloalquilo C₃₋₆ monocíclico, arilo monocíclico, heteroarilo
15 monocíclico, heterociclilo monocíclico, -alquilo C₁₋₆ arilo monocíclico, -alquilo C₁₋₆ heteroarilo
monocíclico, -alquilo C₁₋₆ heterociclilo monocíclico,
-alquilo C₂₋₆ -OR^a, -alquilo C₁₋₆ C(O)OR^a, y -alquenilo C₂₋₆ C(O)OR^a;

en donde cada grupo alquilo, alquenilo, cicloalquilo monocíclico, arilo monocíclico,
heteroarilo monocíclico o heterociclilo monocíclico está opcionalmente sustituido con 1
20 a 4 grupos seleccionados correctamente del grupo que consiste en -OR^a, -CN, halo, -
alquilo C₁₋₆, -alquilo C₁₋₆ OR^a, -cianoalquilo C₁₋₆, -haloalquilo C₁₋₆, -cicloalquilo C₃₋₈
monocíclico, -alquilo C₁₋₃ cicloalquilo C₃₋₈ monocíclico,
-C(O)R^a, -alquilo C₁₋₆ C(O)R^a, -C(O)OR^a, -alquilo C₁₋₆ C(O)OR^a, -NR^aR^b, -alquilo C₁₋₆
NR^aR^b, -C(O)NR^aR^b, alquilo-C₁₋₆ C(O)NR^aR^b, -S(O)₂R^a, -alquilo C₁₋₆ S(O)₂R^a,
25 -S(O)₂NR^aR^b, -alquilo C₁₋₆ S(O)₂NR^aR^b, -C(O)NR^aS(O)₂R^b y -NR^aC(O)R^b;

o R¹ y R², cuando se unen al mismo átomo, se pueden combinar con el átomo al que están
unidos para formar un grupo heterociclilo monocíclico que contiene opcionalmente 1, 2 o 3
heteroátomos adicionales seleccionados de entre oxígeno, azufre y nitrógeno, y opcionalmente
sustituido con 1 a 3 grupos independientemente seleccionado del grupo que consiste en oxo, -
30 alquilo C₁₋₆, -cicloalquilo C₃₋₈ monocíclico, -alquenilo C₂₋₆, -alquinilo C₂₋₆, -OR^a, -C(O)OR^a, -
cianoalquilo C₁₋₆, -alquilo C₁₋₆ OR^a, -haloalquilo C₁₋₆, -alquilo C₁₋₃ cicloalquilo C₃₋₈
monocíclico, -C(O)R^a, alquilo C₁₋₆ C(O)R^a, -alquilo C₁₋₆ C(O)OR^a, -NR^aR^b, -alquilo C₁₋₆ NR^aR^b,

$-C(O)NR^aR^b$, -alquilo $C_{1-6}C(O)NR^aR^b$, $-S(O)_2R^a$, -alquilo $C_{1-6}S(O)_2R^a$, $-S(O)_2NR^aR^b$, y alquilo $C_{1-6}S(O)_2NR^aR^b$;

- 5 cada R^3 es independientemente H, -alquilo C_{1-6} , -alqueno C_{2-6} , -cicloalquilo C_{3-6} monocíclico, arilo monocíclico, heteroarilo monocíclico, heterociclilo monocíclico, -alquilo C_{1-6} arilo, -alquilo C_{1-6} heteroarilo monocíclico, -alquilo C_{1-6} heterociclilo monocíclico, -alquilo $C_{2-6}-OR^a$, -alquilo $C_{1-6}C(O)OR^a$, o -alqueno $C_{2-6}C(O)OR^a$;

- 10 cada R^a es independientemente seleccionado del grupo que consiste en H, -alquilo C_{1-6} , -cicloalquilo C_{3-8} monocíclico, arilo monocíclico, heteroarilo monocíclico, heterociclilo monocíclico, -alquilo C_{1-3} cicloalquilo C_{3-8} monocíclico, -alquilo C_{1-6} arilo monocíclico, -alquilo C_{1-6} heteroarilo monocíclico, y -alquilo C_{1-6} heterociclilo monocíclico;

cada R^b es independientemente seleccionado del grupo que consiste en H, -alquilo C_{1-6} , -cicloalquilo C_{3-8} monocíclico, arilo monocíclico, heteroarilo monocíclico, heterociclilo monocíclico, -alquilo C_{1-3} cicloalquilo C_{3-8} monocíclico, -alquilo C_{1-6} arilo monocíclico, -alquilo C_{1-6} heteroarilo monocíclico, y -alquilo C_{1-6} heterociclilo monocíclico;

- 15 o R^a y R^b , cuando están unidos al mismo átomo, pueden combinarse para formar un anillo monocíclico que consiste en 3-8 átomos en el anillo que son C, N, O o S; en donde el anillo está opcionalmente sustituido con 1 a 4 grupos independientemente seleccionados del grupo que consiste en $-OR^f$, $-CN$, halo, -alquilo $C_{1-6}OR^f$, -cianoalquilo C_{1-6} , -haloalquilo C_{1-6} , -cicloalquilo C_{3-8} monocíclico, -alquilo C_{1-3} cicloalquilo C_{3-8} monocíclico, $-C(O)R^f$, -alquilo $C_{1-6}C(O)R^f$, -
 20 $C(O)OR^f$, -alquilo $C_{1-6}C(O)OR^f$, $-NR^fR^g$, -alquilo $C_{1-6}NR^fR^g$, $-C(O)NR^fR^g$, alquilo $C_{1-6}C(O)NR^fR^g$, $-S(O)_2R^f$, -alquilo $C_{1-6}S(O)_2R^f$, $-S(O)_2NR^fR^g$, -alquilo $C_{1-6}S(O)_2NR^fR^g$, -
 $C(O)NR^fS(O)_2R^g$ y $-NR^fC(O)R^g$;

- 25 cada R^c es independientemente seleccionado del grupo que consiste en H, OH, -alquilo C_{1-6} , -cicloalquilo C_{3-8} monocíclico, arilo monocíclico, heteroarilo monocíclico, heterociclilo monocíclico, -alquilo C_{1-3} cicloalquilo C_{3-8} monocíclico, -alquilo C_{1-6} arilo monocíclico, -alquilo C_{1-6} heteroarilo monocíclico, y -alquilo C_{1-6} heterociclilo monocíclico;

- 30 cada R^d es independientemente seleccionado del grupo que consiste en H, -alquilo C_{1-6} , -cicloalquilo C_{3-8} monocíclico, arilo monocíclico, heteroarilo monocíclico, heterociclilo monocíclico, -alquilo C_{1-3} cicloalquilo C_{3-8} monocíclico, -alquilo C_{1-6} arilo monocíclico, -alquilo C_{1-6} heteroarilo monocíclico, y -alquilo C_{1-6} heterociclilo monocíclico;

cada R^e es independientemente seleccionado del grupo que consiste en H, -alquilo C_{1-6} , -alquilo $O-C_{1-6}$, -cicloalquilo C_{3-8} monocíclico, arilo monocíclico, heteroarilo monocíclico, heterociclilo monocíclico, -cicloalquilo $O-C_{3-8}$ monocíclico, -arilo-O monocíclico, -heteroarilo-O monocíclico,

-heterociclilo-O monocíclico, -alquilo C₁₋₃ cicloalquilo C₃₋₈ monocíclico, -alquilo C₁₋₆ arilo monocíclico, -alquilo C₁₋₆ heteroarilo monocíclico, -NR^fR^g, -alquilo C₁₋₆ NR^fR^g, -C(O)NR^fR^g, -alquilo C₁₋₆C(O)NR^fR^g, -NHS(O)₂R^f, -alquilo C₁₋₆S(O)₂R^f, y -alquilo C₁₋₆S(O)₂NR^fR^g;

cada R^f es independientemente seleccionado del grupo que consiste en H, -alquilo C₁₋₆, -

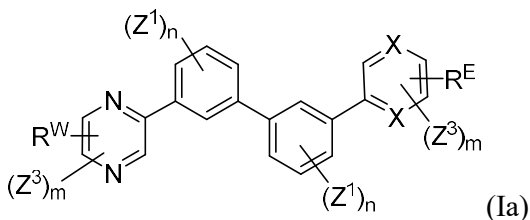
5 cicloalquilo C₃₋₈ monocíclico, arilo monocíclico, heteroarilo monocíclico, heterociclilo monocíclico, -alquilo C₁₋₃ cicloalquilo C₃₋₈ monocíclico, -alquilo C₁₋₆ arilo monocíclico, -alquilo C₁₋₆ heteroarilo monocíclico, y -alquilo C₁₋₆heterociclilo monocíclico;

cada R^g es independientemente seleccionado del grupo que consiste en H, -alquilo C₁₋₆, -cicloalquilo C₃₋₈ monocíclico, arilo monocíclico, heteroarilo monocíclico, heterociclilo

10 monocíclico, -alquilo C₁₋₃ cicloalquilo C₃₋₈ monocíclico, -alquilo C₁₋₆ arilo monocíclico, -alquilo C₁₋₆ heteroarilo monocíclico, y -alquilo C₁₋₆heterociclilo monocíclico;

o una sal, estereoisómero, mezcla de estereoisómeros o tautómero farmacéuticamente aceptable de los mismos.

También se proporcionan compuestos de Fórmula (Ia):



15

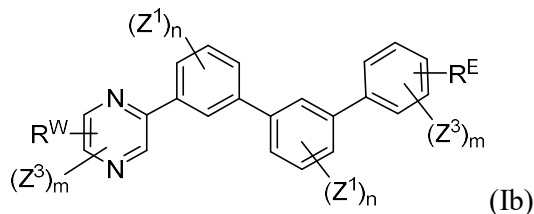
o una de sus sales, estereoisómeros, mezclas de estereoisómeros o tautómeros farmacéuticamente aceptables, en donde:

cada X es independientemente CH, CZ³ o N;

cada m es independientemente 0, 1 o 2; y

20 Z¹, Z³, R^E, R^W y n son como se definen en el presente documento.

También se proporcionan compuestos de Fórmula (Ib):

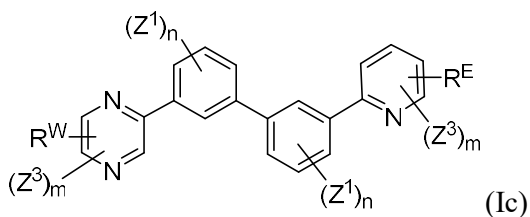


o una de sus sales, estereoisómeros, mezclas de estereoisómeros o tautómeros farmacéuticamente aceptables, en donde:

cada m es independientemente 0, 1 o 2; y

Z^1 , Z^3 , R^E , R^W y n son como se definen en el presente documento.

También se proporcionan compuestos de Fórmula (Ic):

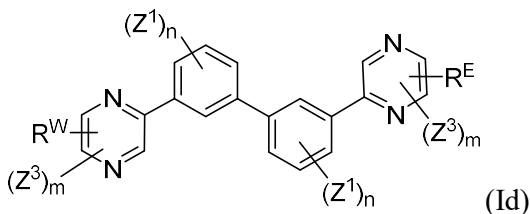


5 o una de sus sales, estereoisómeros, mezclas de estereoisómeros o tautómeros farmacéuticamente aceptables, en donde:

cada m es independientemente 0, 1 o 2; y

Z^1 , Z^3 , R^E , R^W y n son como se definen en el presente documento.

También se proporcionan compuestos de Fórmula (Id):



10

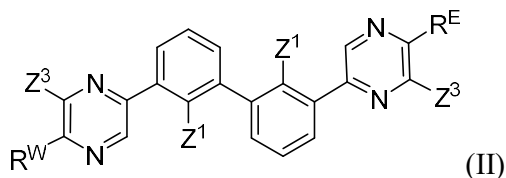
o una de sus sales, estereoisómeros, mezclas de estereoisómeros o tautómeros farmacéuticamente aceptables, en donde:

cada m es independientemente 0, 1 o 2; y

Z^1 , Z^3 , R^E , R^W y n son como se definen en el presente documento.

15

También se proporcionan compuestos de Fórmula (II):



o una de sus sales, estereoisómeros, mezclas de estereoisómeros o tautómeros farmacéuticamente aceptables, en donde:

Z^1 , Z^3 , R^E y R^W son como se definen en el presente documento.

20

También se proporcionan compuestos de Fórmula (III):

cada X es independientemente CH, CZ³ o N;

cada m es independientemente 0, 1 o 2;

10 R^1, R^2, Z^1, Z^3, R^E y R^W son como se definen en el presente documento.

(III)

cada X es independientemente CH, CZ³ o N;

cada Z¹ es independientemente halo, -OR^a, -NO₂, -CN, -NR^aR^b, -N₃, -S(O)₂R^a, -alquilo C₁₋₆, -haloalquilo C₁₋₆, -alqueno C₂₋₆, -alquino C₂₋₆, -alquilo O-C₁₋₆, -haloalquilo O-C₁₋₆, -cicloalquilo C₃₋₈ o -alquilo C₁₋₆ cicloalquilo C₃₋₈;

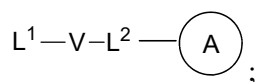
20 en donde cada grupo alquilo, alquenilo, alquinilo y cicloalquilo está opcionalmente sustituido con 1 a 4 grupos seleccionados del grupo que consiste en oxo, -NO₂, -N₃, -OR^a, halo, y ciano;

cada m es independientemente 0, 1 o 2;

cada Z^3 es independientemente halo, oxo, $-OR^a$, SR^a , N_3 , NO_2 , $-CN$, $-NR^1R^2$, $-S(O)_2R^a$, $-S(O)_2NR^aR^b$,
 $-NR^aS(O)_2R^a$, $-NR^aC(O)R^a$, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)NR^aR^b$, $-NR^aC(O)OR^a$, $-NR^aC(O)NR^1R^2$,
 $-O-C(O)NR^aR^b$, $-NR^aS(O)_2NR^aR^b$, $-C(O)NR^aS(O)_2NR^aR^b$, -alquilo C_{1-6} , -alquenilo C_{2-6} , -
5 alquinilo C_{2-6} ,
-alquilo $O-C_{1-6}$, -cicloalquilo C_{3-8} , -alquilo C_{1-6} cicloalquilo C_{3-8} , arilo, heteroarilo, heterociclilo
y R^N ;

en donde el grupo alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo o
heterociclilo está opcionalmente sustituido con 1 a 4 grupos seleccionados del grupo que
10 consiste en oxo, $-NO_2$, N_3 , $-OR^a$, halo, ciano, $-NR^aR^b$, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, -alquilo $O-$
 $C_{1-6}CN$, $-C(O)NR^aR^b$, $NR^aC(O)R^a$, $-NR^aC(O)OR^a$, $-S(O)_2R^a$, $-NR^aS(O)_2R^b$, $-$
 $S(O)_2NR^aR^b$, $-NR^aS(O)_2NR^aR^b$,
 $-C(O)NR^aS(O)_2NR^aR^b$ y -cicloalquilo C_{3-8} ;

cada R^N es independientemente -alquilo $C_{1-6}NR^1R^2$, -alquilo $O-C_{1-6}NR^1R^2$, -alquilo C_{1-6} alquilo
15 $O-C_{1-6}NR^1R^2$, $-NR^a$ -alquilo $C_{1-6}NR^1R^2$, -alquilo $C_{1-6}C(O)NR^1R^2$, -alquilo $O-C_{1-6}C(O)NR^1R^2$, -
alquilo $O-C_{1-6}C(O)OR^1$, -S-alquilo $C_{1-6}NR^1R^2$, -alquilo $C_{1-6}OR^a$, o



en donde

L^1 es independientemente un enlace, O, NR^a , S, $S(O)$, o $S(O)_2$;

20 V es independientemente seleccionado del grupo que consiste en un enlace,
alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , y alquinilo C_{2-6} ;

en donde el grupo alquilo, alquenilo o alquinilo está opcionalmente
sustituido independientemente con $-OR^a$, halo, ciano, NR^aR^b y -
cicloalquilo C_{3-8} ;

25 L^2 es independientemente un enlace, O, NR^a , S, $S(O)$, o $S(O)_2$;

el anillo A es independientemente cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo;

en donde el grupo cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo está
opcionalmente sustituido con 1 a 4 grupos seleccionados seleccionados
del grupo que consiste en oxo, $-NO_2$, N_3 , $-OR^a$, halo, ciano, -alquilo C_{1-6} ,
30 -haloalquilo C_{1-6} , -alquenilo C_{2-6} , -alquinilo C_{2-6} , -haloalquilo $O-C_{1-6}$,
 NR^aR^b , $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, -alquilo $O-C_{1-6}CN$, $-C(O)NR^aR^b$, -

$\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{R}^a$, $-\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$, $-\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^a)\text{OR}^b$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^a$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^a\text{R}^b$, $-\text{NR}^a\text{S}(\text{O})_2\text{R}^b$, $-\text{NR}^a\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^a\text{R}^b$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^a\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^a\text{R}^b$, cicloalquilo C_{3-8} y alquilo C_{1-6} cicloalquilo C_{3-8} ;

5 en donde el grupo alquilo, alquenilo o alquinilo está
 opcionalmente sustituido independientemente con $-\text{OR}^a$, halo,
 ciano, NR^aR^b y $-\text{cicloalquilo C}_{3-8}$;

cada R^1 es independientemente seleccionado del grupo que consiste en H, $-\text{alquiloC}_{1-8}$, $-\text{alquenilo C}_{2-6}$, $-\text{alquinilo C}_{2-6}$, $-\text{cicloalquilo C}_{3-6}$, arilo, heteroarilo, heterociclilo, $-\text{alquilo C}_{1-6}$ arilo, $-\text{alquilo C}_{1-6}$ heteroarilo, $-\text{alquilo C}_{1-6}$ heterociclilo, $-\text{alquilo C}_{1-6}$ $\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$, $-\text{alquenilo C}_{2-6}$
 10 $\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^a$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{OR}^a$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^a\text{R}^b$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^a\text{S}(\text{O})_2\text{R}^a$, y alquilo C_{1-6} cicloalquilo C_{3-8} ;

en el que cada grupo alquilo, alquenilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo está
 opcionalmente sustituido con 1 a 4 grupos independientemente seleccionado del grupo
 que consiste en $-\text{OR}^a$, $-\text{CN}$,
 $-\text{NO}_2$, halo, $-\text{alquilo C}_{1-6}$, $-\text{alquilo C}_{1-6}$ OR^a , $-\text{cianoalquilo C}_{1-6}$, $-\text{haloalquilo C}_{1-6}$, $-\text{cicloalquilo C}_{3-8}$, heteroarilo, heterociclilo, $-\text{alquilo C}_{1-3}$ cicloalquilo C_{3-8} , $-\text{C}(\text{O})\text{R}^a$, $-\text{alquilo C}_{1-6}$ $\text{C}(\text{O})\text{R}^a$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$, $-\text{alquilo C}_{1-6}$ $\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$, $-\text{NR}^a\text{R}^b$, $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^a\text{R}^b$, $-\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{OR}^b$, $-\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{R}^b$, $-\text{alquilo C}_{1-6}$ NR^aR^b ,
 15 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^a\text{R}^b$, $-\text{alquilo C}_{1-6}$ $\text{C}(\text{O})\text{NR}^a\text{R}^b$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^a$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{OR}^a$, $-\text{alquilo C}_{1-6}$ $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^a$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^a\text{R}^b$,
 20 $-\text{alquilo C}_{1-6}$ $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^a\text{R}^b$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^a\text{S}(\text{O})_2\text{R}^b$, $-\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{NR}^b$, $-\text{alquilo C}_{1-6}$ $\text{C}(\text{O})\text{NR}^a\text{S}(\text{O})_2\text{R}^b$,
 $-\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{R}^b$, y $-\text{alquilo C}_{1-6}$ $\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{R}^b$;

cada R^2 es independientemente seleccionado del grupo que consiste en H, $-\text{alquilo C}_{1-6}$, $-\text{alquenilo C}_{2-6}$, $-\text{alquinilo C}_{2-6}$, $-\text{cicloalquilo C}_{3-6}$, arilo, heteroarilo, heterociclilo, $-\text{alquilo C}_{1-6}$ arilo, $-\text{alquilo C}_{1-6}$ heteroarilo, $-\text{alquilo C}_{1-6}$ heterociclilo, $-\text{alquiloC}_{2-6}-\text{OR}^a$, $-\text{alquilo C}_{1-6}$ $\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$, y $-\text{alquenilo C}_{2-6}$ $\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$;
 25

en el que cada grupo alquilo, alquenilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo está
 opcionalmente sustituido con 1 a 4 grupos independientemente seleccionado del grupo
 que consiste en $-\text{OR}^a$, $-\text{CN}$, halo, $-\text{alquilo C}_{1-6}$, $-\text{alquilo C}_{1-6}$ OR^a , $-\text{cianoalquilo C}_{1-6}$,
 30 $-\text{haloalquilo C}_{1-6}$, $-\text{cicloalquilo C}_{3-8}$, $-\text{alquilo C}_{1-3}$ cicloalquilo C_{3-8} , $-\text{C}(\text{O})\text{R}^a$, $-\text{alquilo C}_{1-6}$ $\text{C}(\text{O})\text{R}^a$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$, $-\text{alquilo C}_{1-6}$ $\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$, $-\text{NR}^a\text{R}^b$, $-\text{alquilo C}_{1-6}$ NR^aR^b , $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^a\text{R}^b$, $-\text{alquiloC}_{1-6}$ $\text{C}(\text{O})\text{NR}^a\text{R}^b$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^a$, $-\text{alquilo C}_{1-6}$ $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^a$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^a\text{R}^b$, $-\text{alquilo C}_{1-6}$ $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^a\text{R}^b$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^a\text{S}(\text{O})_2\text{R}^b$ y $-\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{R}^b$;

- o R^1 y R^2 se combinan para formar un grupo heterociclilo que contiene opcionalmente 1, 2 o 3 heteroátomos adicionales seleccionados independientemente de entre oxígeno, azufre y nitrógeno, y opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos seleccionado del grupo que consiste en oxo, -alquilo C_{1-6} , -cicloalquilo C_{3-8} ,
- 5 -alquenilo C_{2-6} , -alquinilo C_{2-6} , arilo, heteroarilo, heterociclilo, $-OR^a$, $-CN$, halo, $-C(O)OR^a$, -cianoalquilo C_{1-6} , -alquilo $C_{1-6} OR^a$, -haloalquilo C_{1-6} , -alquilo C_{1-3} cicloalquilo C_{3-8} , $-C(O)R^a$, -alquilo $C_{1-6} C(O)R^a$, -alquilo $C_{1-6} C(O)OR^a$, $-NR^aR^b$, -alquilo $C_{1-6} NR^aR^b$, $-C(O)NR^aR^b$, $-NR^aC(O)OR^b$, $-NR^aC(O)NR^aR^b$, $-NR^aS(O)_2NR^aR^b$, $-NR^aS(O)_2R^b$, -alquilo $C_{1-6} C(O)NR^aR^b$, $-S(O)_2R^a$, -alquilo $C_{1-6} S(O)_2R^a$, $-S(O)_2NR^aR^b$, y
- 10 -alquilo $C_{1-6} S(O)_2NR^aR^b$;
- cada R^3 es independientemente H, -alquilo C_{1-6} , -alquenilo C_{2-6} , -cicloalquilo C_{3-6} , arilo, heteroarilo, heterociclilo,
- alquilo C_{1-6} arilo, -alquilo C_{1-6} heteroarilo, -alquilo C_{1-6} heterociclilo, -alquilo $C_{2-6} -OR^a$, -alquilo $C_{1-6} C(O)OR^a$, or -alquenilo $C_{2-6} C(O)OR^a$;
- 15 cada R^5 es independientemente seleccionado del grupo que consiste en NH , halo, ciano, $-OR^a$, -alquilo C_{1-6} , -haloalquilo C_{1-6} , -cianoalquilo C_{1-6} , -alquilo $C_{1-6} NR^aR^b$, -alquilo $C_{1-6} OH$, -cicloalquilo C_{3-8} y -alquilo C_{1-3} cicloalquilo C_{3-8} ;
- cada R^a es independientemente seleccionado del grupo que consiste en H, -alquilo C_{1-6} , -haloalquilo C_{1-6} , -cicloalquilo C_{3-8} , arilo, heteroarilo, heterociclilo, -alquilo C_{1-3} cicloalquilo C_{3-8} ,
- 20 8, -alquilo C_{1-6} arilo, -alquilo C_{1-6} heteroarilo, y -alquilo C_{1-6} heterociclilo;
- cada R^b es independientemente seleccionado del grupo que consiste en H, -alquilo C_{1-6} , -haloalquilo C_{1-6} , -cicloalquilo C_{3-8} , arilo, heteroarilo, heterociclilo, -alquilo C_{1-3} cicloalquilo C_{3-8} ,
- alquilo C_{1-6} arilo, -alquilo C_{1-6} heteroarilo, y -alquilo C_{1-6} heterociclilo;
- o R^a y R^b se pueden combinar para formar un anillo que consta de 3-8 átomos en el anillo que
- 25 son C, N, O o S; en donde el anillo está opcionalmente sustituido con 1 a 4 grupos independientemente seleccionados del grupo que consiste en $-OR^f$, $-CN$, halo, -alquilo $C_{1-6} OR^f$, -cianoalquilo C_{1-6} , -haloalquilo C_{1-6} , -cicloalquilo C_{3-8} ,
- alquilo C_{1-3} cicloalquilo C_{3-8} , $-C(O)R^f$, -alquilo $C_{1-6} C(O)R^f$, $-C(O)OR^f$, -alquilo $C_{1-6} C(O)OR^f$, $-NR^fR^g$,
- 30 -alquilo $C_{1-6} NR^fR^g$, $-C(O)NR^fR^g$, -alquilo $C_{1-6} C(O)NR^fR^g$, $-S(O)_2R^f$, -alquilo $C_{1-6} S(O)_2R^f$, $-S(O)_2NR^fR^g$,
- alquilo $C_{1-6} S(O)_2NR^fR^g$, $-C(O)NR^fS(O)_2R^g$ y $-NR^fC(O)R^g$;

cada R^c es independientemente seleccionado del grupo que consiste en H, OH, -alquilo C₁₋₆, -cicloalquilo C₃₋₈, arilo, heteroarilo, heterociclilo, -alquilo C₁₋₃ cicloalquilo C₃₋₈, -alquilo C₁₋₆ arilo, -alquilo C₁₋₆ heteroarilo, y -alquilo C₁₋₆ heterociclilo;

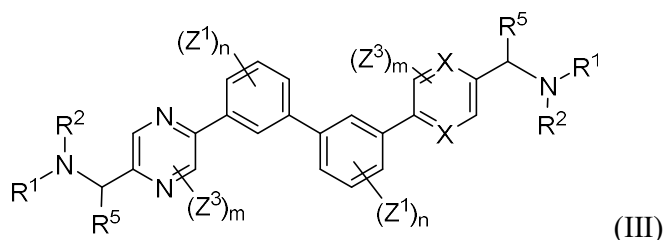
5 cada R^d es independientemente seleccionado del grupo que consiste en H, -alquilo C₁₋₆, -cicloalquilo C₃₋₈, arilo, heteroarilo, heterociclilo, -alquilo C₁₋₃ cicloalquilo C₃₋₈, -alquilo C₁₋₆ arilo, -alquilo C₁₋₆ heteroarilo, y -alquilo C₁₋₆ heterociclilo;

cada R^f es independientemente seleccionado del grupo que consiste en H, -alquilo C₁₋₆, -cicloalquilo C₃₋₈, arilo, heteroarilo, heterociclilo, -alquilo C₁₋₃ cicloalquilo C₃₋₈, -alquilo C₁₋₆ arilo, -alquilo C₁₋₆ heteroarilo, y -alquilo C₁₋₆ heterociclilo;

10 cada R^g es independientemente seleccionado del grupo que consiste en H, -alquilo C₁₋₆, -cicloalquilo C₃₋₈, arilo, heteroarilo, heterociclilo, -alquilo C₁₋₃ cicloalquilo C₃₋₈, -alquilo C₁₋₆ arilo, -alquilo C₁₋₆ heteroarilo, y -alquilo C₁₋₆ heterociclilo;

o una sal, estereoisómero, mezcla de estereoisómeros o tautómero farmacéuticamente aceptable de los mismos.

15



en donde:

cada X es independientemente CH, CZ³ o N;

cada Z¹ es independientemente halo o -alquilo C₁₋₆;

cada n es independientemente 0, 1, 2, 3 o 4;

20 cada Z³ es independientemente halo o -alquilo O-C₁₋₆;

cada m es independientemente 0, 1 o 2;

cada R¹ es independientemente seleccionado del grupo que consiste en H, -alquilo C₁₋₈, -alquenilo C₂₋₆, -alquinilo C₂₋₆, -cicloalquilo C₃₋₆, arilo, heteroarilo, heterociclilo, -alquilo C₁₋₆ arilo, -alquilo C₁₋₆ heteroarilo,

25 -alquilo C₁₋₆ heterociclilo, -alquilo C₁₋₆ C(O)OR^a, -alquenilo C₂₋₆ C(O)OR^a, -S(O)₂R^a, -S(O)₂NR^aR^b, -C(O)NR^aS(O)₂R^a, y alquilo C₁₋₆ cicloalquilo C₃₋₈;

en el que cada grupo alquilo, alquenilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo está opcionalmente sustituido con 1 a 4 grupos independientemente seleccionados del grupo que consiste en-OR^a, -CN, halo, -alquilo C₁₋₆, -alquilo C₁₋₆ OR^a, -cianoalquilo C₁₋₆, -haloalquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₈, -alquilo C₁₋₃ cicloalquilo C₃₋₈, -C(O)R^a, -alquilo C₁₋₆ C(O)R^a, -C(O)OR^a, -alquilo C₁₋₆ C(O)OR^a, -NR^aR^b, -OC(O)NR^aR^b, NR^aC(O)OR^b, -alquilo C₁₋₆ NR^aR^b, -C(O)NR^aR^b, -alquilo C₁₋₆ C(O)NR^aR^b, -S(O)₂R^a, -alquilo C₁₋₆ S(O)₂R^a, -S(O)₂NR^aR^b, -alquilo C₁₋₆ S(O)₂NR^aR^b, -C(O)NR^aS(O)₂R^b, -alquilo C₁₋₆ C(O)NR^aS(O)₂R^b, -NR^aC(O)R^b, y -alquilo C₁₋₆NR^aC(O)R^b;

cada R² es independientemente seleccionado del grupo que consiste en H, -alquilo C₁₋₆, -alquenilo C₂₋₆, -alquinilo C₂₋₆, -cicloalquilo C₃₋₆, arilo, heteroarilo, heterociclilo, -alquilo C₁₋₆ arilo, -alquilo C₁₋₆ heteroarilo, -alquilo C₁₋₆ heterociclilo, -alquilo C₂₋₆ OR^a, -alquilo C₁₋₆ C(O)OR^a, y -alquenilo C₂₋₆C(O)OR^a;

en el que cada grupo alquilo, alquenilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo está opcionalmente sustituido con 1 a 4 grupos independientemente seleccionado del grupo que consiste en-OR^a, -CN, halo, -alquilo C₁₋₆, -alquilo C₁₋₆ OR^a, -cianoalquilo C₁₋₆, -haloalquilo C₁₋₆, -cicloalquilo C₃₋₈, -alquilo C₁₋₃ cicloalquilo C₃₋₈, -C(O)R^a, -alquilo C₁₋₆ C(O)R^a, -C(O)OR^a, -alquilo C₁₋₆ C(O)OR^a, -NR^aR^b, -alquilo C₁₋₆ NR^aR^b, -C(O)NR^aR^b, -alquilo C₁₋₆ C(O)NR^aR^b, -S(O)₂R^a, -alquilo C₁₋₆ S(O)₂R^a, -S(O)₂NR^aR^b, -alquilo C₁₋₆ S(O)₂NR^aR^b, -C(O)NR^aS(O)₂R^b y -NR^aC(O)R^b;

o R¹ y R² se combinan para formar un grupo heterociclilo que contiene opcionalmente 1, 2 o 3 heteroátomos adicionales seleccionados independientemente de oxígeno, azufre y nitrógeno, y opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos seleccionado del grupo que consiste en oxo, -alquilo C₁₋₆, -cicloalquilo C₃₋₈, -alquenilo C₂₋₆, -alquinilo C₂₋₆, -OR^a, -C(O)OR^a, -cianoalquilo C₁₋₆, -alquilo C₁₋₆ OR^a, -haloalquilo C₁₋₆, -alquilo C₁₋₃ cicloalquilo C₃₋₈, -C(O)R^a, -alquilo C₁₋₆ C(O)R^a, -alquilo C₁₋₆ C(O)OR^a, -NR^aR^b, -alquilo C₁₋₆ NR^aR^b, -C(O)NR^aR^b, -alquilo C₁₋₆ C(O)NR^aR^b, -S(O)₂R^a, -alquilo C₁₋₆ S(O)₂R^a, -S(O)₂NR^aR^b, y -alquilo C₁₋₆ S(O)₂NR^aR^b;

cada R⁵ es independientemente seleccionado del grupo que consiste en NR^aR^b, halo, ciano, -OR^a, -alquilo C₁₋₆, -haloalquilo C₁₋₆, -cianoalquilo C₁₋₆, -alquilo C₁₋₆ NR^aR^b, -alquilo C₁₋₆ OH, -cicloalquilo C₃₋₈ y -alquilo C₁₋₃ cicloalquilo C₃₋₈;

cada R^a es independientemente seleccionado del grupo que consiste en H, -alquilo C₁₋₆, -cicloalquilo C₃₋₈, arilo, heteroarilo, heterociclilo, -alquilo C₁₋₃ cicloalquilo C₃₋₈, -alquilo C₁₋₆ arilo, -alquilo C₁₋₆ heteroarilo, y -alquilo C₁₋₆ heterociclilo;

cada R^b es independientemente seleccionado del grupo que consiste en H, -alquilo C_{1-6} , -cicloalquilo C_{3-8} , arilo, heteroarilo, heterociclilo, -alquilo C_{1-3} cicloalquilo C_{3-8} , -alquilo C_{1-6} arilo, -alquilo C_{1-6} heteroarilo, y -alquilo C_{1-6} heterociclilo;

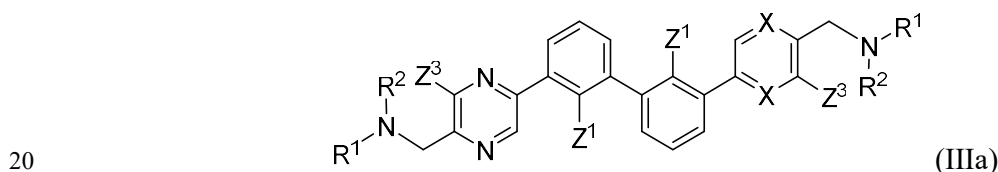
o R^a y R^b se pueden combinar para formar un anillo que consta de 3-8 átomos en el anillo que son C, N, O o S; en el que el anillo está opcionalmente sustituido con 1 a 4 grupos independientemente seleccionado del grupo que consiste en $-OR^f$, $-CN$, halo, -alquilo C_{1-6} OR^f , -cianoalquilo C_{1-6} , -haloalquilo C_{1-6} , -cicloalquilo C_{3-8} , -alquilo C_{1-3} cicloalquilo C_{3-8} , $-C(O)R^f$, -alquilo $C_{1-6}C(O)R^f$, $-C(O)OR^f$, -alquilo $C_{1-6}C(O)OR^f$, $-NR^fR^g$, -alquilo $C_{1-6}NR^fR^g$, $-C(O)NR^fR^g$, alquilo $C_{1-6}C(O)NR^fR^g$, $-S(O)_2R^f$, -alquilo $C_{1-6}S(O)_2R^f$, $-S(O)_2NR^fR^g$,
 10 -alquilo $C_{1-6}S(O)_2NR^fR^g$, $-C(O)NR^fS(O)_2R^g$ y $-NR^fC(O)R^g$;

cada R^f es independientemente seleccionado del grupo que consiste en H, -alquilo C_{1-6} , -cicloalquilo C_{3-8} , arilo, heteroarilo, heterociclilo, -alquilo C_{1-3} cicloalquilo C_{3-8} , -alquilo C_{1-6} arilo, -alquilo C_{1-6} heteroarilo, y -alquilo C_{1-6} heterociclilo;

cada R^g es independientemente seleccionado del grupo que consiste en H, -alquilo C_{1-6} ,
 15 -cicloalquilo C_{3-8} , arilo, heteroarilo, heterociclilo, -alquilo C_{1-3} cicloalquilo C_{3-8} , -alquilo C_{1-6} arilo, -alquilo C_{1-6} heteroarilo, y -alquilo C_{1-6} heterociclilo;

o una sal, estereoisómero, mezcla de estereoisómeros o tautómero farmacéuticamente aceptable de los mismos.

La presente descripción proporciona un compuesto de fórmula (IIIa):



en donde:

cada X es independientemente CH, CZ^3 o N;

cada Z^1 es independientemente halo o -alquilo C_{1-6} ;

cada Z^3 es independientemente halo o -alquilo $O-C_{1-6}$;

25 cada R^1 es independientemente seleccionado del grupo que consiste en H, -alquilo- C_{1-8} , -alqueno C_{2-6} , -alquino C_{2-6} , -cicloalquilo C_{3-6} , arilo, heteroarilo, heterociclilo, -alquilo C_{1-6} arilo, -alquilo C_{1-6} heteroarilo, -alquilo C_{1-6} heterociclilo, -alquilo $C_{1-6}C(O)OR^a$, -alqueno $C_{2-6}C(O)OR^a$, $-S(O)_2R^a$, $-S(O)_2OR^a$, $-S(O)_2NR^aR^b$, $-C(O)NR^aS(O)_2R^a$, y alquilo C_{1-6} cicloalquilo C_{3-8} ;

donde cada grupo alquilo, alquenilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo está opcionalmente sustituido con 1 a 4 grupos independientemente seleccionado del grupo que consiste en -OR^a, -CN,

- 5 -NO₂, halo, -alquilo C₁₋₆, -alquilo C₁₋₆ OR^a, -cianoalquilo C₁₋₆, -haloalquilo C₁₋₆,
 cicloalquilo C₃₋₈, heteroarilo, heterociclilo, -alquilo C₁₋₃ cicloalquilo C₃₋₈, -C(O)R^a, -
 alquilo C₁₋₆C(O)R^a, -C(O)OR^a, -alquilo C₁₋₆C(O)OR^a, -NR^aR^b, -
 OC(O)NR^aR^b, -NR^aC(O)OR^b, -NR^aC(O)R^b, -alquilo C₁₋₆NR^aR^b, -C(O)NR^aR^b, -alquilo
 C₁₋₆C(O)NR^aR^b, -S(O)₂R^a, -S(O)₂OR^a, -alquilo C₁₋₆S(O)₂R^a, -
 S(O)₂NR^aR^b,
 10 -alquilo C₁₋₆S(O)₂NR^aR^b, -C(O)NR^aS(O)₂R^b, -NR^aC(O)NR^b, -alquilo C₁₋₆
 C(O)NR^aS(O)₂R^b,
 -NR^aC(O)R^b, y -alquilo C₁₋₆NR^aC(O)R^b;

- cada R² es independientemente seleccionado del grupo que consiste en H, -alquilo C₁₋₆, -
 alquenilo C₂₋₆, -alquinilo C₂₋₆, -cicloalquilo C₃₋₆, arilo, heteroarilo, heterociclilo, -alquilo C₁₋₆
 15 arilo, -alquilo C₁₋₆ heteroarilo, -alquilo C₁₋₆ heterociclilo, -alquilo C₂₋₆ OR^a, -alquilo C₁₋₆
 C(O)OR^a, y -alquenilo C₂₋₆C(O)OR^a;

- donde cada grupo alquilo, alquenilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo está
 opcionalmente sustituido con 1 a 4 grupos independientemente seleccionado del grupo
 que consiste en -OR^a, -CN, halo, -alquilo C₁₋₆, -alquilo C₁₋₆ OR^a, -cianoalquilo C₁₋₆,
 20 -haloalquilo C₁₋₆, -cicloalquilo C₃₋₈, -alquilo C₁₋₃ cicloalquilo C₃₋₈, -C(O)R^a, -alquilo C₁₋₆
 C(O)R^a, -C(O)OR^a, -alquilo C₁₋₆C(O)OR^a, -NR^aR^b, -alquilo C₁₋₆NR^aR^b, -
 C(O)NR^aR^b, alquilo C₁₋₆C(O)NR^aR^b, -S(O)₂R^a, -alquilo C₁₋₆S(O)₂R^a, -S(O)₂NR^aR^b, -
 alquilo C₁₋₆S(O)₂NR^aR^b, -C(O)NR^aS(O)₂R^b y -NR^aC(O)R^b;

- o R¹ y R² se combinan para formar un grupo heterociclilo que contiene opcionalmente 1, 2 o 3
 25 heteroátomos adicionales seleccionados independientemente de oxígeno, azufre y nitrógeno, y
 opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos independientemente seleccionado del grupo que
 consiste en oxo, -alquilo C₁₋₆, -cicloalquilo C₃₋₈,
 -alquenilo C₂₋₆, -alquinilo C₂₋₆, arilo, heteroarilo, heterociclilo, -OR^a, -CN, halo, -C(O)OR^a, -
 cianoalquilo C₁₋₆, -alquilo C₁₋₆ OR^a, -haloalquilo C₁₋₆, -alquilo C₁₋₃ cicloalquilo C₃₋₈, -C(O)R^a,
 30 alquilo C₁₋₆C(O)R^a, -alquilo C₁₋₆C(O)OR^a, -NR^aR^b, -alquilo C₁₋₆NR^aR^b, -C(O)NR^aR^b, -
 NR^aC(O)OR^b, -NR^aC(O)NR^aR^b, -NR^aS(O)₂NR^aR^b, -NR^aS(O)₂R^b, -alquilo C₁₋₆C(O)NR^aR^b, -
 S(O)₂R^a, -alquilo C₁₋₆S(O)₂R^a, -S(O)₂NR^aR^b, y
 alquilo C₁₋₆S(O)₂NR^aR^b;

cada R^a es independientemente seleccionado del grupo que consiste en H, -alquilo C_{1-6} , -haloalquilo C_{1-6} , -cicloalquilo C_{3-8} , arilo, heteroarilo, heterociclilo, -alquilo C_{1-3} cicloalquilo C_{3-8} , -alquilo C_{1-6} arilo, -alquilo C_{1-6} heteroarilo, y -alquilo C_{1-6} heterociclilo;

5 cada R^b es independientemente seleccionado del grupo que consiste en H, -alquilo C_{1-6} , -haloalquilo C_{1-6} , -cicloalquilo C_{3-8} , arilo, heteroarilo, heterociclilo, -alquilo C_{1-3} cicloalquilo C_{3-8} , -alquilo C_{1-6} arilo, -alquilo C_{1-6} heteroarilo, y -alquilo C_{1-6} heterociclilo;

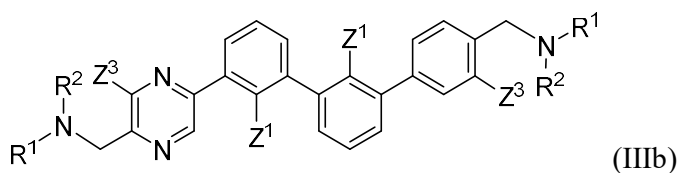
o R^a y R^b se pueden combinar para formar un anillo que consta de 3-8 átomos en el anillo que son C, N, O o S; en el que el anillo está opcionalmente sustituido con 1 a 4 grupos independientemente seleccionado del grupo que consiste en $-OR^f$, $-CN$, halo, -alquilo C_{1-6} OR^f , -cianoalquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , -cicloalquilo C_{3-8} , -alquilo C_{1-3} cicloalquilo C_{3-8} , - $C(O)R^f$, -alquilo C_{1-6} $C(O)R^f$, $-C(O)OR^f$, -alquilo C_{1-6} $C(O)OR^f$, $-NR^fR^g$, -alquilo C_{1-6} NR^fR^g , - $C(O)NR^fR^g$, alquilo C_{1-6} $C(O)NR^fR^g$, $-S(O)_2R^f$, -alquilo C_{1-6} $S(O)_2R^f$, $-S(O)_2NR^fR^g$, -alquilo C_{1-6} $S(O)_2NR^fR^g$, $-C(O)NR^fS(O)_2R^g$ y $-NR^fC(O)R^g$;

15 cada R^f is independientemente seleccionado del grupo que consiste en H, -alquilo C_{1-6} , -cicloalquilo C_{3-8} , arilo, heteroarilo, heterociclilo, -alquilo C_{1-3} cicloalquilo C_{3-8} , -alquilo C_{1-6} arilo, -alquilo C_{1-6} heteroarilo, y -alquilo C_{1-6} heterociclilo;

cada R^g is independientemente seleccionado del grupo que consiste en H, -alquilo C_{1-6} , -cicloalquilo C_{3-8} , arilo, heteroarilo, heterociclilo, -alquilo C_{1-3} cicloalquilo C_{3-8} , -alquilo C_{1-6} arilo, -alquilo C_{1-6} heteroarilo, y -alquilo C_{1-6} heterociclilo;

20 o una sal, estereoisómero, mezcla de estereoisómeros o tautómero farmacéuticamente aceptable de los mismos.

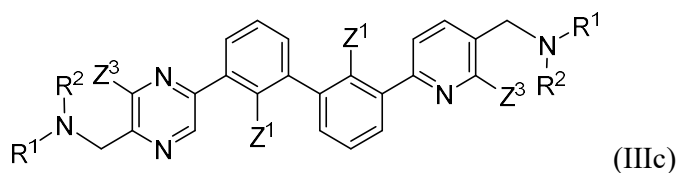
La presente descripción proporciona un compuesto de fórmula (IIIb):



25 o una de sus sales, estereoisómeros, mezclas de estereoisómeros o tautómeros farmacéuticamente aceptables, en donde:

Z^1 , Z^3 , R^1 y R^2 son como se definen en el presente documento.

La presente descripción proporciona un compuesto de fórmula (IIIc):

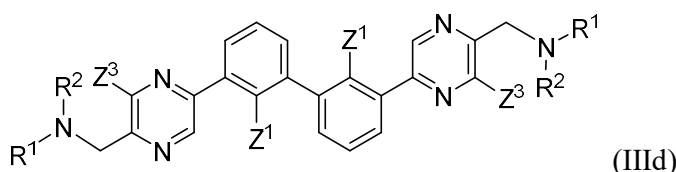


o una de sus sales, estereoisómeros, mezclas de estereoisómeros o tautómeros farmacéuticamente aceptables, en donde:

Z^1 , Z^3 , R^1 y R^2 son como se definen en el presente documento.

5

La presente descripción proporciona un compuesto de fórmula (IIIId):



o una de sus sales, estereoisómeros, mezclas de estereoisómeros o tautómeros farmacéuticamente aceptables, en donde:

10 Z^1 , Z^3 , R^1 y R^2 son como se definen en el presente documento.

En una realización, Q está seleccionado del grupo que consiste en fenilo, piridinilo, indazolilo y tienilo cada uno opcionalmente sustituido con 1 a 2 grupos independientemente seleccionados del grupo que consiste en halo, $-OR^a$, N_3 , NO_2 , $-CN$, $-NR^aR^b$, $-S(O)_2R^a$, $-S(O)_2NR^aR^b$, $-NR^aS(O)_2R^a$, $-NR^aC(O)R^a$, $-C(O)NR^aR^b$,

15 -alquilo C_{1-6} , -alquilo $O-C_{1-6}$, cicloalquilo C_{3-8} , y -alquilo C_{1-6} cicloalquilo C_{3-8} .

En otra realización, Q está seleccionado del grupo que consiste en fenilo, piridinilo e indanilo, cada uno opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos independientemente seleccionado del grupo que consiste en halo,

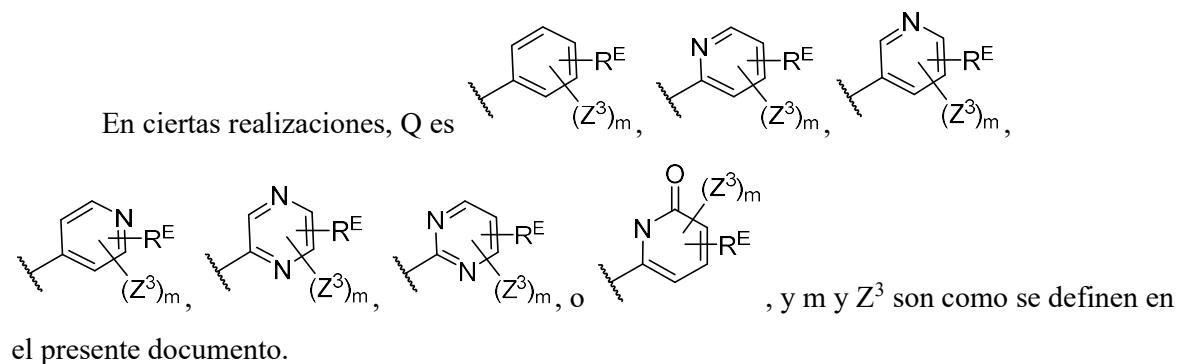
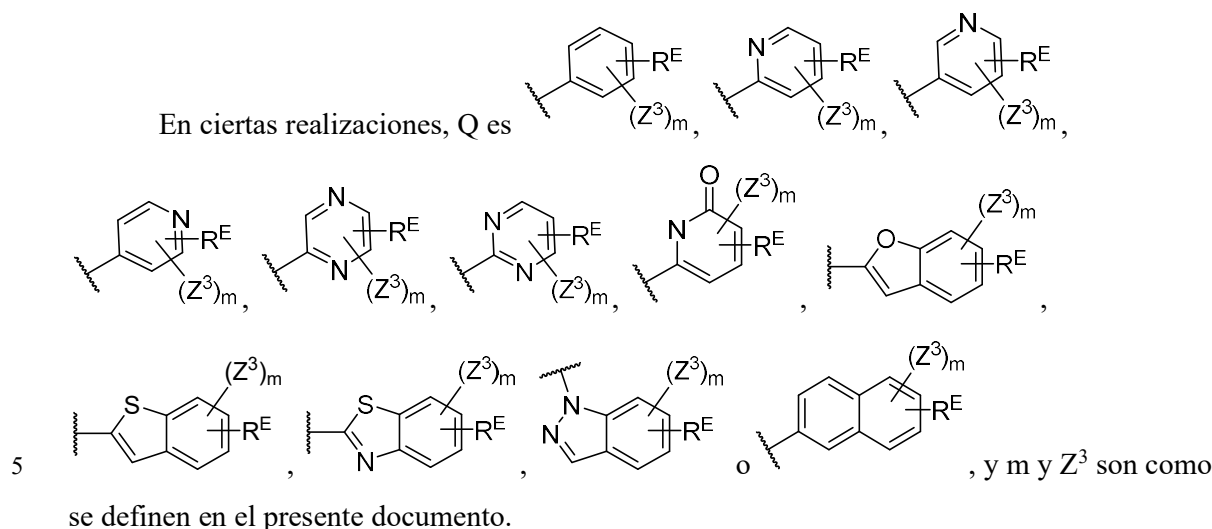
$-OR^a$, N_3 , NO_2 , $-CN$, $-NR^aR^b$, $-S(O)_2R^a$, $-S(O)_2NR^aR^b$, $-NR^aS(O)_2R^a$, $-NR^aC(O)R^a$, $-C(O)NR^aR^b$,

20 -alquilo C_{1-6} , -alquilo $O-C_{1-6}$, cicloalquilo C_{3-8} , y -alquilo C_{1-6} cicloalquilo C_{3-8} .

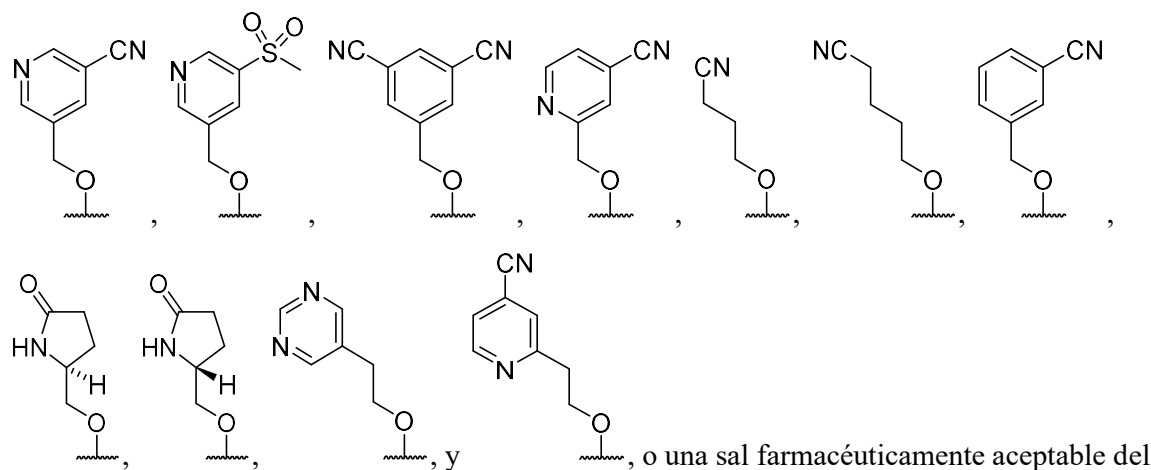
En una realización, Q es arilo opcionalmente sustituido. En una realización, Q es fenilo opcionalmente sustituido.

En una realización, Q es heteroarilo opcionalmente sustituido. En una realización, Q es heteroarilo monocíclico opcionalmente sustituido. En una realización, Q es un heteroarilo de 5 o
25 6 miembros opcionalmente sustituido. En una realización, Q es un heteroarilo de 5 miembros opcionalmente sustituido. En una realización, Q es un heteroarilo de 6 miembros opcionalmente

sustituido. En una realización, Q es piridilo opcionalmente sustituido. En una realización, Q es pirazinilo opcionalmente sustituido.



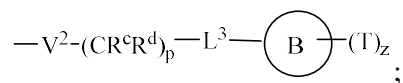
- 10 En una realización, los sustituyentes en Q están independientemente seleccionados del grupo que consiste en OH, halo, CN, -alquilo C_{1-6} , -haloalquilo C_{1-6} , -alquilo O- C_{1-6} , haloalquilo-O- C_{1-6} , -S(O)₂ -alquilo C_{1-6} ,



En una realización, Q está opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos independientemente seleccionados del grupo que consiste en OH, halo, CN, S(O)₂R^a, -alquilo C₁₋₆, y alquilo O-C₁₋₆.

En una realización, Q está opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos independientemente seleccionados del grupo que consiste en OH, halo, CN, S(O)₂R^a, -alquilo C₁₋₆, y -alquilo O-C₁₋₆.

En una realización, R^E y R^W son cada uno independientemente -NR¹R², -alquilo C₁₋₆ NR¹R², -alquilo O-C₁₋₆ NR¹R², -alquilo C₁₋₆ alquilo O-C₁₋₆ NR¹R², -NR^a-alquilo C₁₋₆ NR¹R², -alquilo C₁₋₆ N⁺R¹R²R³, -S-alquilo C₁₋₆ NR¹R², -S(O)₂R^a, -(CH₂)_uS(O)₂NR¹R², -(CH₂)_uNR^aS(O)₂NR^aR^b, -S(O)₂NR^a alquilo C₁₋₆ NR¹R², -NR^aS(O)₂ alquilo C₁₋₆ NR¹R², -(CH₂)_uC(O)NR^aS(O)₂NR^aR^b, -(CH₂)_uN⁺R¹R²O⁻, -(CH₂)_uP⁺R^bR^cR^d, -(CH₂)_uP⁺R^cR^dO⁻, -(CH₂)_uP⁺O[NR^aR^b][NR^cR^d], -(CH₂)_uNR^cP(O)(OR^c)₂, -(CH₂)_uCH₂OP(O)(OR^c)(OR^d), -(CH₂)_uOP(O)(OR^c)(OR^d), -(CH₂)_uOP(O)NR^aR^b(OR^a), o



en donde:

V² es independientemente un enlace, O, NR^a, S, S(O), S(O)₂, S(O)₂NR¹, o NR^aS(O)₂;

L³ es independientemente un enlace, O, NR^a, S, S(O), S(O)₂, S(O)₂NR¹, o NR^aS(O)₂;

el anillo B es independientemente cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo;

T es independientemente H, -OR^a, (CH₂)_qNR¹R², (CH₂)_qNR^aC(O)R^c o (CH₂)_qC(O)R^c;

p es independientemente 0, 1, 2, 3, 4, o 5;

q es independientemente 0, 1, 2, 3, 4, o 5;

u es 0, 1, 2, 3 o 4;

z es 0, 1, 2 o 3; y

en donde el alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo de R^E o R^W está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en NR^aR^b, halo, ciano, oxo, -OR^a, -alquilo C₁₋₆, -haloalquilo C₁₋₆, -cianoalquilo C₁₋₆, -alquilo C₁₋₆ NR^aR^b,

-alquilo C₁₋₆ OH, -cicloalquilo C₃₋₈ y -alquilo C₁₋₃ cicloalquilo C₃₋₈;

siempre que al menos uno de V^2 , L^3 , anillo B y T contenga un átomo de nitrógeno.

En una realización, R^E y R^W son independientemente seleccionados de $-NR^1R^2$, -alquilo $C_{1-6}NR^1R^2$, -alquilo $O-C_{1-6}NR^1R^2$, -alquilo C_{1-6} alquilo $O-C_{1-6}NR^1R^2$, $-NR^a$ -alquilo $C_{1-6}NR^1R^2$, -alquilo $C_{1-6}N^+R^1R^2R^3$, -S-alquilo $C_{1-6}NR^1R^2$, $-C(O)NR^1R^2$, $-S(O)_2R^a$, $-(CH_2)_uS(O)_2NR^1R^2$, -
 5 $(CH_2)_uNR^aS(O)_2NR^aR^b$,
 $-S(O)_2NR^a$ alquilo $C_{1-6}NR^1R^2$, $-NR^aS(O)_2$ alquilo $C_{1-6}NR^1R^2$, $-(CH_2)_uC(O)NR^aS(O)_2NR^aR^b$, -
 $(CH_2)_uN^+R^1R^2O^-$,
 $-(CH_2)_uP^+R^bR^cR^d$, $-(CH_2)_uP^+R^cR^dO^-$, $-(CH_2)_uP^+O[NR^aR^b][NR^cR^d]$, $-(CH_2)_uNR^cP(O)(OR^c)_2$,
 $-(CH_2)_uCH_2OP(O)(OR^c)(OR^d)$, $-(CH_2)_uOP(O)(OR^c)(OR^d)$, y $-(CH_2)_uOP(O)NR^aR^b(OR^a)$; en
 10 donde

cada R^1 es independientemente seleccionado de H, -alquilo C_{1-6} , -cicloalquilo C_{3-6} , heterociclilo, -alquilo $C_{2-6}-OR^a$, o -alquilo $C_{1-6}C(O)OR^a$;

en donde cada alquilo, cicloalquilo o heterociclilo está opcionalmente sustituido con 1 a 2 grupos seleccionados independientemente de $-OR^a$, -CN, halo, -alquilo $C_{1-6}OR^a$, -cianoalquilo C_{1-6} ,
 15 -haloalquilo C_{1-3} , $-C(O)R^a$, -alquilo $C_{1-6}C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, -alquilo $C_{1-6}C(O)OR^a$,
 $-C(O)NR^aR^b$, y -alquilo $C_{1-6}C(O)NR^aR^b$;

cada R^2 es independientemente seleccionado de -alquilo C_{1-6} , -cicloalquilo C_{3-6} , heterociclilo, -alquilo $C_{2-6}-OR^a$, y -alquilo $C_{1-6}C(O)OR^a$;

en donde cada alquilo, cicloalquilo o heterociclilo está opcionalmente sustituido con 1 a 2 grupos seleccionados independientemente de $-OR^a$, -CN, -alquilo $C_{1-6}OR^a$, -cianoalquilo C_{1-6} ,
 20 -haloalquilo C_{1-3} , -cicloalquilo C_{3-8} , -alquilo C_{1-3} cicloalquilo C_{3-8} , $-C(O)R^a$, -alquilo $C_{1-6}C(O)R^a$,
 $-C(O)OR^a$, -alquilo $C_{1-6}C(O)OR^a$, $-C(O)NR^aR^b$, y alquilo $C_{1-6}C(O)NR^aR^b$;

o R^1 y R^2 se combinan para formar un grupo heterociclilo que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado de oxígeno, azufre o nitrógeno, y opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos seleccionados independientemente de oxo, -alquilo C_{1-6} , -
 30 OR^a , $-C(O)OR^a$, $-C(O)R^a$, alquilo $C_{1-6}C(O)R^a$,
 -alquilo $C_{1-6}C(O)OR^a$, $-NR^aR^b$, -alquilo $C_{1-6}NR^aR^b$, y $-C(O)NR^aR^b$;

cada R^3 es independientemente H, -alquilo C_{1-6} , -alqueno C_{2-6} , -cicloalquilo C_{3-6} , arilo, heteroarilo, heterociclilo, -alquilo C_{1-6} arilo;

cada R^a es independientemente H o -alquilo C_{1-6} ;

cada R^b es independientemente H o -alquilo C_{1-6} ;

cada R^c es independientemente seleccionado de H, -alquilo C_{1-6} , -cicloalquilo C_{3-8} , y -alquilo C_{1-3} cicloalquilo C_{3-8} ;

5 cada R^d es independientemente seleccionado de H, -alquilo C_{1-6} , -cicloalquilo C_{3-8} , y -alquilo C_{1-3} cicloalquilo C_{3-8} ; y
cada u es independientemente 0, 1, 2, o 3.

En una realización, R^E y R^W están independientemente seleccionados de $-C(O)NR^1R^2$, $-S(O)_2R^a$, $-(CH_2)_uS(O)_2NR^1R^2$, $-(CH_2)_uNR^aS(O)_2NR^aR^b$, $-S(O)_2NR^a$ alquilo C_{1-6} NR^1R^2 , $-NR^aS(O)_2$ alquilo C_{1-6} NR^1R^2 , y $-(CH_2)_uC(O)NR^aS(O)_2NR^aR^b$; en donde

10 cada R^1 es independientemente seleccionado de H, -alquilo C_{1-6} , -cicloalquilo C_{3-6} , heterociclilo, -alquilo $C_{2-6}-OR^a$, o -alquilo $C_{1-6}C(O)OR^a$;

en donde cada alquilo, cicloalquilo o heterociclilo está opcionalmente sustituido con 1 a 2 grupos seleccionados independientemente de $-OR^a$, $-CN$, halo, -alquilo $C_{1-6}OR^a$, -cianoalquilo C_{1-6} ,

15 -haloalquilo C_{1-3} , $-C(O)R^a$, -alquilo $C_{1-6}C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, -alquilo $C_{1-6}C(O)OR^a$, $-C(O)NR^aR^b$, y -alquilo $C_{1-6}C(O)NR^aR^b$;

cada R^2 es independientemente seleccionado de -alquilo C_{1-6} , -cicloalquilo C_{3-6} , heterociclilo, -alquilo $C_{2-6}-OR^a$, y -alquilo $C_{1-6}C(O)OR^a$;

20 en donde cada alquilo, cicloalquilo o heterociclilo está opcionalmente sustituido con 1 a 2 grupos seleccionados independientemente de $-OR^a$, $-CN$, -alquilo $C_{1-6}OR^a$, -cianoalquilo C_{1-6} , -haloalquilo C_{1-3} , -cicloalquilo C_{3-8} , -alquilo C_{1-3} cicloalquilo C_{3-8} , $-C(O)R^a$, -alquilo $C_{1-6}C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, -alquilo $C_{1-6}C(O)OR^a$, $-C(O)NR^aR^b$, y alquilo $C_{1-6}C(O)NR^aR^b$;

25 o R^1 y R^2 se combinan para formar un heterociclilo que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado de oxígeno, azufre o nitrógeno, y opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos seleccionados independientemente de oxo, -alquilo C_{1-6} , $-OR^a$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)R^a$, alquilo $C_{1-6}C(O)R^a$, -alquilo $C_{1-6}C(O)OR^a$, $-NR^aR^b$, -alquilo $C_{1-6}NR^aR^b$, y $-C(O)NR^aR^b$;

30 cada R^a es independientemente H o -alquilo C_{1-6} ;

cada R^b es independientemente H o -alquilo C_{1-6} ; y

cada u es independientemente 0, 1, 2, o 3.

En una realización, R^E y R^W son independientemente seleccionados de $-(CH_2)_u N^+ R^1 R^2 O$, $-(CH_2)_u P^+ R^b R^c R^d$, $-(CH_2)_u P^+ R^c R^d O^-$, $-(CH_2)_u P^+ O [NR^a R^b] [NR^c R^d]$, $-(CH_2)_u NR^c P(O)(OR^c)_2$, $-(CH_2)_u CH_2 OP(O)(OR^c)(OR^d)$, $-(CH_2)_u OP(O)(OR^c)(OR^d)$, y $-(CH_2)_u OP(O)NR^a R^b (OR^a)$; en

5 donde

cada R^1 es independientemente seleccionado de H, -alquilo C_{1-6} , -cicloalquilo C_{3-6} , heterociclilo, -alquilo $C_{2-6}-OR^a$, y -alquilo $C_{1-6}C(O)OR^a$;

en donde cada alquilo, cicloalquilo o heterociclilo está opcionalmente sustituido con 1 a 2 grupos seleccionados independientemente de $-OR^a$, -CN, halo, -alquilo

10 $C_{1-6}OR^a$, -cianoalquilo C_{1-6} ,

-haloalquilo C_{1-3} , $-C(O)R^a$, -alquilo $C_{1-6}C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, -alquilo $C_{1-6}C(O)OR^a$, $-C(O)NR^a R^b$, y -alquilo $C_{1-6}C(O)NR^a R^b$;

cada R^2 es independientemente seleccionado de -alquilo C_{1-6} , -cicloalquilo C_{3-6} , heterociclilo, -alquilo $C_{2-6}-OR^a$, y -alquilo $C_{1-6}C(O)OR^a$;

15 en donde cada alquilo, cicloalquilo o heterociclilo está opcionalmente sustituido con 1 a 2 grupos seleccionados independientemente de $-OR^a$, -CN, -alquilo $C_{1-6}OR^a$, -cianoalquilo C_{1-6} ,

-haloalquilo C_{1-3} , -cicloalquilo C_{3-8} , -alquilo C_{1-3} cicloalquilo C_{3-8} , $-C(O)R^a$, -alquilo $C_{1-6}C(O)R^a$,

20 $-C(O)OR^a$, -alquilo $C_{1-6}C(O)OR^a$, $-C(O)NR^a R^b$, y -alquilo $C_{1-6}C(O)NR^a R^b$;

o R^1 y R^2 se combinan para formar un heterociclilo que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado de oxígeno, azufre o nitrógeno, y opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos seleccionados independientemente de oxo, -alquilo C_{1-6} , $-OR^a$,

$-C(O)OR^a$, $-C(O)R^a$, alquilo $C_{1-6}C(O)R^a$,

25 -alquilo $C_{1-6}C(O)OR^a$, $-NR^a R^b$, -alquilo $C_{1-6}NR^a R^b$, y $-C(O)NR^a R^b$;

cada R^a es independientemente H o -alquilo C_{1-6} ;

cada R^b es independientemente H o -alquilo C_{1-6} ;

cada R^c es independientemente seleccionado de H, -alquilo C_{1-6} , -cicloalquilo C_{3-8} , y -alquilo C_{1-3} cicloalquilo C_{3-8} ;

30 cada R^d es independientemente seleccionado de H, -alquilo C_{1-6} , -cicloalquilo C_{3-8} , y -alquilo C_{1-3} cicloalquilo C_{3-8} ; y

cada u es independientemente 0, 1, 2 o 3.

En una realización, R^E y R^W son cada uno independientemente $-NR^1R^2$, -alquilo C_{1-6} NR^1R^2 , -alquilo $O-C_{1-6}NR^1R^2$, -alquilo C_{1-6} alquilo $O-C_{1-6}NR^1R^2$, $-NR^a$ alquilo $C_{1-6}NR^1R^2$,
 $-V^2-(CR^cR^d)_p-L^3-\textcircled{B}(T)_z$;
 o

en donde

5 V^2 es independientemente un enlace, O, NR^a , S, S(O) o S(O)₂;

R^c es independientemente seleccionado de H, OH, -alquilo C_{1-6} , y -cicloalquilo C_{3-8} ;

R^d es independientemente seleccionado de H, -alquilo C_{1-6} , y -cicloalquilo C_{3-8} ;

L^3 es independientemente un enlace, O, NR^a , S, S(O), o S(O)₂;

El anillo B es independientemente cicloalquilo, arilo, heteroarilo, o heterociclilo;

10 T es independientemente H, $-OR^a$, $(CH_2)_qNR^1R^2$, $(CH_2)_qNR^aC(O)R^e$ o $(CH_2)_qC(O)R^e$;

R^e es independientemente seleccionado de H, -alquilo C_{1-6} , -O-alquilo C_{1-6} , -cicloalquilo C_{3-8} , arilo, heteroarilo, heterociclilo, -cicloalquilo $O-C_{3-8}$, -arilo-O, -heteroarilo-O, -

heterociclilo-O, -alquilo C_{1-3} cicloalquilo C_{3-8} , -alquilo C_{1-6} arilo, -alquilo C_{1-6} heteroarilo, $-NR^fR^g$, -alquilo $C_{1-6}NR^fR^g$, $-C(O)NR^fR^g$, -alquilo $C_{1-6}C(O)NR^fR^g$, -

15 $NHS(O)_2R^f$, -alquilo $C_{1-6}S(O)_2R^f$, y -alquilo $C_{1-6}S(O)_2NR^fR^g$;

p es independientemente 0, 1, 2, 3, 4, o 5;

q es independientemente 0, 1, 2, 3, 4, o 5; y

z es 0, 1, o 2;

20 y en donde el grupo alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en NR^aR^b , halo, ciano, $-OR^a$, -alquilo C_{1-6} , -haloalquilo C_{1-6} , -cianoalquilo C_{1-6} , -alquilo $C_{1-6}NR^aR^b$, -alquilo $C_{1-6}OH$, -cicloalquilo C_{3-8} , y -alquilo C_{1-3} cicloalquilo C_{3-8} ;

siempre que al menos uno de V^2 , L^3 , anillo B y T contenga un átomo de nitrógeno;

25 cada R^1 es independientemente seleccionado de H, -alquilo C_{1-6} , -cicloalquilo C_{3-6} , heterociclilo, -alquilo $C_{2-6}-OR^a$, o -alquilo $C_{1-6}C(O)OR^a$;

en donde cada alquilo, cicloalquilo o heterociclilo está opcionalmente sustituido con 1 a 2 grupos seleccionados independientemente de $-OR^a$, -CN, halo, -alquilo $C_{1-6}OR^a$, -cianoalquilo C_{1-6} , -haloalquilo C_{1-3} ,

$-\text{C}(\text{O})\text{R}^a$, $-\text{alquilo } \text{C}_{1-6}\text{C}(\text{O})\text{R}^a$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$, $-\text{alquilo } \text{C}_{1-6}\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^a\text{R}^b$, y
 $-\text{alquilo } \text{C}_{1-6}\text{C}(\text{O})\text{NR}^a\text{R}^b$;

cada R^2 es independientemente seleccionado de $-\text{alquilo } \text{C}_{1-6}$, $-\text{cicloalquilo } \text{C}_{3-6}$, heterociclilo, $-\text{alquilo } \text{C}_{2-6}-\text{OR}^a$, y $-\text{alquilo } \text{C}_{1-6}\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$;

5 en donde cada alquilo, cicloalquilo o heterociclilo está opcionalmente sustituido con 1 a 2 grupos seleccionados independientemente de $-\text{OR}^a$, $-\text{CN}$, $-\text{alquilo } \text{C}_{1-6}\text{OR}^a$, $-\text{cianoalquilo } \text{C}_{1-6}$, $-\text{haloalquilo } \text{C}_{1-3}$, $-\text{cicloalquilo } \text{C}_{3-8}$, $-\text{alquilo } \text{C}_{1-3}\text{cicloalquilo } \text{C}_{3-8}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^a$, $-\text{alquilo } \text{C}_{1-6}\text{C}(\text{O})\text{R}^a$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$, $-\text{alquilo } \text{C}_{1-6}\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^a\text{R}^b$, y $-\text{alquilo } \text{C}_{1-6}\text{C}(\text{O})\text{NR}^a\text{R}^b$;

10 o R^1 y R^2 se combinan para formar un grupo heterociclilo que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado de oxígeno, azufre o nitrógeno, y opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos independientemente seleccionados de oxo, $-\text{alquilo } \text{C}_{1-6}$, $-\text{OR}^a$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^a$, $-\text{alquilo } \text{C}_{1-6}\text{C}(\text{O})\text{R}^a$, $-\text{alquilo } \text{C}_{1-6}\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$, $-\text{NR}^a\text{R}^b$, $-\text{alquilo } \text{C}_{1-6}\text{NR}^a\text{R}^b$, y $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^a\text{R}^b$;

15 cada R^a es independientemente H o $-\text{alquilo } \text{C}_{1-6}$; y

cada R^b es independientemente H o $-\text{alquilo } \text{C}_{1-6}$.

En una realización, R^E y R^W son cada uno independientemente $-\text{NR}^1\text{R}^2$, $-\text{alquilo } \text{C}_{1-6}\text{NR}^1\text{R}^2$,

$-\text{alquilo } \text{O}-\text{C}_{1-6}\text{NR}^1\text{R}^2$, $-\text{alquilo } \text{C}_{1-6}\text{alquilo } \text{O}-\text{C}_{1-6}\text{NR}^1\text{R}^2$, $-\text{NR}^a-\text{alquilo } \text{C}_{1-6}\text{NR}^1\text{R}^2$, o

20 $-\text{V}^2-(\text{CR}^c\text{R}^d)_p-\text{L}^3-\text{B}(\text{T})_z$;

en donde

V^2 es independientemente un enlace, O, NR^a , S, $\text{S}(\text{O})$ o $\text{S}(\text{O})_2$;

L^3 es independientemente un enlace, O, NR^a , S, $\text{S}(\text{O})$, o $\text{S}(\text{O})_2$;

el anillo B es independientemente cicloalquilo, arilo, heteroarilo, o heterociclilo;

25 T es independientemente H, $-\text{OR}^a$, $(\text{CH}_2)_q\text{NR}^1\text{R}^2$, $(\text{CH}_2)_q\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{R}^c$ o $(\text{CH}_2)_q\text{C}(\text{O})\text{R}^c$;

p es independientemente 0, 1, 2, o 3;

q es independientemente 0, 1, 2, o 3;

z es 0, 1, 2, o 3;

y en donde el grupo alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo está

30 opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en

NR^aR^b, halo, ciano,

-OR^a, -alquilo C₁₋₆, -haloalquilo C₁₋₆, -cianoalquilo C₁₋₆, -alquilo C₁₋₆ NR^aR^b, -alquilo C₁₋₆OH,

-cicloalquilo C₃₋₈, y -alquilo C₁₋₃ cicloalquilo C₃₋₈;

5 siempre que al menos uno de V², L³, anillo B y T contenga un átomo de nitrógeno;

cada R¹ es independientemente seleccionado de H, -alquilo C₁₋₆, -cicloalquilo C₃₋₆, heterociclilo, -alquilo C₂₋₆-OR^a, or

-alquilo C₁₋₆C(O)OR^a;

10 en donde cada grupo alquilo, cicloalquilo o heterociclilo está opcionalmente sustituido con 1 a 2 grupos seleccionados independientemente de -OR^a, -CN, halo, -alquilo C₁₋₆ OR^a, -cianoalquilo C₁₋₆, -haloalquilo C₁₋₃,

-C(O)R^a, -alquilo C₁₋₆C(O)R^a, -C(O)OR^a, -alquilo C₁₋₆C(O)OR^a, -C(O)NR^aR^b, y -alquilo C₁₋₆C(O)NR^aR^b;

15 cada R² es independientemente seleccionado de -alquilo C₁₋₆, -cicloalquilo C₃₋₆, heterociclilo, -alquilo C₂₋₆-OR^a, y -alquilo C₁₋₆C(O)OR^a;

en donde cada grupo alquilo, cicloalquilo o heterociclilo está opcionalmente sustituido con 1 a 2 grupos seleccionados independientemente de -OR^a, -CN, -alquilo C₁₋₆OR^a, -cianoalquilo C₁₋₆, -haloalquilo C₁₋₃,

20 -cicloalquilo C₃₋₈, -alquilo C₁₋₃ cicloalquilo C₃₋₈, -C(O)R^a, -alquilo C₁₋₆C(O)R^a, -C(O)OR^a,

-alquilo C₁₋₆C(O)OR^a, -C(O)NR^aR^b, y -alquilo C₁₋₆C(O)NR^aR^b;

o R¹ y R² se combinan para formar un heterociclilo que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado de oxígeno, azufre o nitrógeno, y opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos seleccionados independientemente de oxo, alquilo C₁₋₆, -OR^a, -C(O)OR^a, -C(O)R^a, 25 alquilo C₁₋₆C(O)R^a, -alquilo C₁₋₆C(O)OR^a, -NR^aR^b, -alquilo C₁₋₆NR^aR^b, y -C(O)NR^aR^b;

cada R^a es independientemente H o -alquilo C₁₋₆;

cada R^b es independientemente H o -alquilo C₁₋₆;

cada R^c es independientemente seleccionado de H, OH, -alquilo C₁₋₆, y -cicloalquilo C₃₋₈;

30 cada R^d es independientemente seleccionado de H, -alquilo C₁₋₆, y -cicloalquilo C₃₋₈;

R^e es seleccionado de H, -alquilo C₁₋₆, -alquilo O-C₁₋₆, -cicloalquilo C₃₋₈, arilo, heteroarilo, heterociclilo, -cicloalquilo o-C₃₋₈, -arilo-O, -heteroarilo-O, -heterociclilo-O, -alquilo C₁₋₃

cicloalquilo C₃₋₈, -alquilo C₁₋₆ arilo, -alquilo C₁₋₆ heteroarilo, -NR^fR^g, -alquilo C₁₋₆NR^fR^g, -C(O)NR^fR^g, -alquilo C₁₋₆C(O)NR^fR^g, -NHS(O)₂R^f, -alquilo C₁₋₆S(O)₂R^f, y -alquilo C₁₋₆S(O)₂NR^fR^g;

cada R^f es independientemente seleccionado de H, -alquilo C₁₋₆, y -cicloalquilo C₃₋₈;

5 cada R^g es independientemente seleccionado de H, -alquilo C₁₋₆, y -cicloalquilo C₃₋₈.

En una realización, R^E y R^W son cada $-V^2-(CR^cR^d)_p-L^3-\textcircled{B}-(T)_z$;

en donde

V² es independientemente un enlace, O, NR^a, S, S(O) o S(O)₂;

R^c es independientemente seleccionado de H, OH, -alquilo C₁₋₆, y -cicloalquilo C₃₋₈;

10 R^d es independientemente seleccionado de H, -alquilo C₁₋₆, y -cicloalquilo C₃₋₈;

L³ es independientemente un enlace, O, NR^a, S, S(O), o S(O)₂;

el anillo B es independientemente cicloalquilo, arilo, heteroarilo, o heterociclilo;

T es independientemente H, -OR^a, (CH₂)_qNR¹R², (CH₂)_qNR^aC(O)R^e o (CH₂)_qC(O)R^e;

15 R^e es seleccionado de H, -alquilo C₁₋₆, -alquilo O-C₁₋₆, -cicloalquilo C₃₋₈, arilo, heteroarilo, heterociclilo, -cicloalquilo O-C₃₋₈, -arilo-O, -heteroarilo-O, -heterociclilo-O, -alquilo C₁₋₃ cicloalquilo C₃₋₈, -alquilo C₁₋₆ arilo, -alquilo C₁₋₆ heteroarilo, -NR^fR^g, -alquilo C₁₋₆NR^fR^g, -C(O)NR^fR^g, -alquilo C₁₋₆C(O)NR^fR^g, -NHS(O)₂R^f, -alquilo C₁₋₆S(O)₂R^f, y -alquilo C₁₋₆S(O)₂NR^fR^g;

R^f es independientemente seleccionado de H, -alquilo C₁₋₆, y -cicloalquilo C₃₋₈;

20 R^g es independientemente seleccionado de H, -alquilo C₁₋₆, y -cicloalquilo C₃₋₈;

p es independientemente 0, 1, 2, o 3;

q es independientemente 0, 1, 2, o 3;

z es 0, 1, 2, o 3;

25 y en donde el grupo alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en NR^aR^b, halo, ciano, -OR^a, -alquilo C₁₋₆, -haloalquilo C₁₋₆, -cianoalquilo C₁₋₆, -alquilo C₁₋₆NR^aR^b, -alquilo C₁₋₆OH, -cicloalquilo C₃₋₈, y -alquilo C₁₋₃ cicloalquilo C₃₋₈;

siempre que al menos uno de V², L³, anillo B y T contenga un átomo de nitrógeno.

En una realización, R^E y R^W son cada uno independientemente $-NR^1R^2$, -alquilo C_{1-6} NR^1R^2 , o
 -alquilo $O-C_{1-6}NR^1R^2$;

5 cada R^1 es independientemente seleccionado de H, -alquilo C_{1-6} , -cicloalquilo C_{3-6} , heterociclilo,
 -alquilo $C_{2-6}-OR^a$, o -alquilo $C_{1-6}C(O)OR^a$;

en donde cada alquilo, cicloalquilo o heterociclilo está opcionalmente sustituido con 1 a
 2 grupos seleccionados independientemente de $-OR^a$, $-CN$, halo, -alquilo $C_{1-6}OR^a$, -
 cianoalquilo C_{1-6} , -haloalquilo C_{1-3} ,
 - $C(O)R^a$, -alquilo $C_{1-6}C(O)R^a$, - $C(O)OR^a$, -alquilo $C_{1-6}C(O)OR^a$, - $C(O)NR^aR^b$, y
 10 -alquilo $C_{1-6}C(O)NR^aR^b$;

cada R^2 es independientemente seleccionado de -alquilo C_{1-6} , -cicloalquilo C_{3-6} , heterociclilo, -
 alquilo $C_{2-6}-OR^a$, y -alquilo $C_{1-6}C(O)OR^a$;

en donde cada alquilo, cicloalquilo o heterociclilo está opcionalmente sustituido con 1 a
 2 grupos seleccionados independientemente de $-OR^a$, $-CN$, -alquilo $C_{1-6}OR^a$, -
 15 cianoalquilo C_{1-6} , -haloalquilo C_{1-3} ,
 -cicloalquilo C_{3-8} , -alquilo C_{1-3} cicloalquilo C_{3-8} , - $C(O)R^a$, -alquilo $C_{1-6}C(O)R^a$, -
 $C(O)OR^a$,
 -alquilo $C_{1-6}C(O)OR^a$, - $C(O)NR^aR^b$, y alquilo $C_{1-6}C(O)NR^aR^b$;

o R^1 y R^2 se combinan para formar un heterociclilo que contiene opcionalmente 1 o 2
 20 heteroátomos adicionales seleccionados de entre oxígeno, azufre o nitrógeno, y opcionalmente
 sustituido con 1 a 3 grupos seleccionados de entre oxo, -alquilo C_{1-6} , $-OR^a$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)R^a$,
 alquilo $C_{1-6}C(O)R^a$,
 -alquilo $C_{1-6}C(O)OR^a$, $-NR^aR^b$, -alquilo $C_{1-6}NR^aR^b$, y $-C(O)NR^aR^b$;

cada R^a es independientemente H o -alquilo C_{1-6} ;

25 cada R^b es independientemente H o -alquilo C_{1-6} .

En una realización, R^E y R^W son cada uno -alquilo C_{1-6} alquilo- $O-C_{1-6}NR^1R^2$;

cada R^1 es seleccionado de H, -alquilo C_{1-6} , -cicloalquilo C_{3-6} , heterociclilo, -alquilo $C_{2-6}-OR^a$, y
 -alquilo $C_{1-6}C(O)OR^a$;

en donde cada alquilo, cicloalquilo o heterociclilo está opcionalmente sustituido con 1 a
 30 2 grupos seleccionados independientemente de $-OR^a$, $-CN$, halo, -alquilo $C_{1-6}OR^a$,
 -cianoalquilo C_{1-6} , -haloalquilo C_{1-3} ,

-C(O)R^a, -alquilo C₁₋₆C(O)R^a, -C(O)OR^a, -alquilo C₁₋₆C(O)OR^a, -C(O)NR^aR^b, y
-alquilo C₁₋₆C(O)NR^aR^b;

cada R² es seleccionado de -alquilo C₁₋₆, -cicloalquilo C₃₋₆, heterociclilo, -alquilo C₂₋₆-OR^a, y
-alquilo C₁₋₆C(O)OR^a;

- 5 en donde cada alquilo, cicloalquilo o heterociclilo está opcionalmente sustituido con 1 a
2 grupos seleccionados independientemente de -OR^a, -CN, -alquilo C₁₋₆OR^a, -
cianoalquilo C₁₋₆, -haloalquilo C₁₋₃,
-cicloalquilo C₃₋₈, -alquilo C₁₋₃ cicloalquilo C₃₋₈, -C(O)R^a, -alquilo C₁₋₆C(O)R^a, -
C(O)OR^a,
10 -alquilo C₁₋₆C(O)OR^a, -C(O)NR^aR^b, y alquilo C₁₋₆C(O)NR^aR^b; o

R¹ y R² se combinan para formar un heterociclilo que contiene opcionalmente 1 o 2
heteroátomos adicionales seleccionados de entre oxígeno, azufre o nitrógeno, y opcionalmente
sustituido con 1 a 3 grupos seleccionados de oxo, -alquilo C₁₋₆, -OR^a, -C(O)OR^a, -C(O)R^a,
alquilo C₁₋₆C(O)R^a,

- 15 -alquilo C₁₋₆C(O)OR^a, -NR^aR^b, -alquilo C₁₋₆NR^aR^b, y -C(O)NR^aR^b;

cada R^a es independientemente H o -alquilo C₁₋₆; y

cada R^b es independientemente H o -alquilo C₁₋₆.

En una realización, se proporciona un compuesto de fórmula (I), en donde R^E y R^W son
cada uno -alquilo O-C₁₋₆NR¹R²;

- 20 R¹ se selecciona de H, -alquilo C₁₋₆, cicloalquilo-C₃₋₆, heterociclilo, -alquilo C₂₋₆-OR^a, y -alquilo
C₁₋₆C(O)OR^a;

- en donde cada alquilo, cicloalquilo o heterociclilo está opcionalmente sustituido con 1 a
2 grupos seleccionados independientemente de -OR^a, -CN, halo, -alquilo C₁₋₆OR^a, -
cianoalquilo C₁₋₆, -haloalquilo C₁₋₃,
25 -C(O)R^a, -alquilo C₁₋₆C(O)R^a, -C(O)OR^a, -alquilo C₁₋₆C(O)OR^a, -C(O)NR^aR^b, y
-alquilo C₁₋₆C(O)NR^aR^b;

R² es seleccionado de -alquilo C₁₋₆, -cicloalquilo C₃₋₆, heterociclilo, -alquilo C₂₋₆-OR^a, y -alquilo
C₁₋₆C(O)OR^a;

- en donde cada alquilo, cicloalquilo o heterociclilo está opcionalmente sustituido con 1 a
30 2 grupos seleccionados independientemente de -OR^a, -CN, -alquilo C₁₋₆OR^a, -
cianoalquilo C₁₋₆, -haloalquilo C₁₋₃,
-cicloalquilo C₃₋₈, -alquilo C₁₋₃ cicloalquilo C₃₋₈, -C(O)R^a, -alquilo C₁₋₆C(O)R^a, -

$C(O)OR^a$,

-alquilo $C_{1-6}C(O)OR^a$, $-C(O)NR^aR^b$, y alquilo $C_{1-6}C(O)NR^aR^b$; o

R^1 y R^2 se combinan para formar un grupo heterociclilo que contiene opcionalmente 1 o 2

heteroátomos adicionales seleccionados de entre oxígeno, azufre o nitrógeno, y opcionalmente

5 sustituido con 1 a 3 grupos seleccionados de entre oxo, -alquilo C_{1-6} , $-OR^a$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)R^a$, alquilo $C_{1-6}C(O)R^a$,

-alquilo $C_{1-6}C(O)OR^a$, $-NR^aR^b$, -alquilo $C_{1-6}NR^aR^b$, y $-C(O)NR^aR^b$;

R^a es independientemente H o -alquilo C_{1-6} ; y

R^b es independientemente H o -alquilo C_{1-6} .

10 En una realización, R^E y R^W son cada uno $-NR^1R^2$;

R^1 es seleccionado de H, -alquilo C_{1-6} , -cicloalquilo C_{3-6} , heterociclilo, -alquilo $C_{2-6}OR^a$, y -alquilo $C_{1-6}C(O)OR^a$;

en donde cada alquilo, cicloalquilo o heterociclilo está opcionalmente sustituido con 1 a 2 grupos seleccionados independientemente de $-OR^a$, $-CN$, halo, -alquilo $C_{1-6}OR^a$,

15 cianoalquilo C_{1-6} , -haloalquilo C_{1-3} ,

$-C(O)R^a$, -alquilo $C_{1-6}C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, -alquilo $C_{1-6}C(O)OR^a$, $-C(O)NR^aR^b$, y -alquilo $C_{1-6}C(O)NR^aR^b$;

R^2 es seleccionado de -alquilo C_{1-6} , -cicloalquilo C_{3-6} , heterociclilo, -alquilo $C_{2-6}OR^a$, y -alquilo $C_{1-6}C(O)OR^a$;

20 en donde cada alquilo, cicloalquilo o heterociclilo está opcionalmente sustituido con 1 a 2 grupos seleccionados independientemente de $-OR^a$, $-CN$, -alquilo $C_{1-6}OR^a$, -

cianoalquilo C_{1-6} , -haloalquilo C_{1-3} ,

-cicloalquilo C_{3-8} , -alquilo C_{1-3} cicloalquilo C_{3-8} , $-C(O)R^a$, -alquilo $C_{1-6}C(O)R^a$, - $C(O)OR^a$,

25 -alquilo $C_{1-6}C(O)OR^a$, $-C(O)NR^aR^b$, y alquilo $C_{1-6}C(O)NR^aR^b$;

o R^1 y R^2 se combinan para formar un grupo heterociclilo que contiene opcionalmente un

heteroátomo adicional seleccionado de oxígeno, azufre o nitrógeno, y opcionalmente sustituido

con 1 a 3 grupos seleccionados independientemente de oxo, -alquilo C_{1-6} , $-OR^a$, $-C(O)OR^a$, -

$C(O)R^a$, -alquilo $C_{1-6}C(O)R^a$, -alquilo $C_{1-6}C(O)OR^a$, $-NR^aR^b$,

30 -alquilo $C_{1-6}NR^aR^b$, y $-C(O)NR^aR^b$;

R^a es independientemente H o -alquilo C_{1-6} ; y

R^b es independientemente H o -alquilo C_{1-6} .

En una realización, R^E y R^W no contienen un grupo amida (es decir, $-NC(O)-$ o $-C(O)N-$). En una realización, al menos uno en R^E y R^W contiene un residuo heterociclilo que opcionalmente comprende un oxo.

- En una realización, R^E y R^W son cada uno independientemente $-NR^1R^2$, -alquilo C_{1-6} NR^1R^2 ,
 5 -alquilo $O-C_{1-6}NR^1R^2$, -alquilo C_{1-6} -alquilo $O-C_{1-6}NR^1R^2$, $-NR^a$ -alquilo $C_{1-6}NR^1R^2$, -alquilo $C_{1-6}N^+R^1R^2R^3$,
 -S-alquilo $C_{1-6}NR^1R^2$, $-C(O)NR^1R^2$, $-S(O)_2R^a$, $-(CH_2)_uS(O)_2NR^1R^2$, $-(CH_2)_uNR^aS(O)_2NR^aR^b$,
 -S(O) $_2NR^a$ -alquilo $C_{1-6}NR^1R^2$, $-NR^aS(O)_2$ -alquilo $C_{1-6}NR^1R^2$;
 10 cada R^1 es independientemente -alquilo C_{1-6} heterociclilo;
 en donde cada heterociclilo es independientemente 2,5-diazaspiro[3.4]octan-6-ona, azetidina, 2,6-diazaspiro[3.3]heptano, pirrolidin-2-ona, tetrahidrofurano, pirrolidina, piperidin-2-ona (36), piperazin-2-ona, 5-oxa-2,7-diazaspiro[3.4]octan-6-ona, 3-azabicyclo[3.1.0]hexano, 2-azabicyclo[2.1.1]hexano, tetrahidro-2H-piran, 2,6-
 15 diazaspiro[3.4]octan-7-ona, 4,5-dihidro-1H-imidazol, 1,4,5,6-tetrahidropirimidina, piperidina, 1,2,4-oxadiazol-5(2H)-ona, 2,5,7-triazaspiro[3.4]octan-6-ona, 2,7-diazaspiro[4.4]nonan-3-ona, 1,7-diazaspiro[4.4]nonan-2-ona, 2-azaspiro[4.4]nonan-3-ona, 1,8-diazaspiro[4.5]decan-2-ona, 2-azaspiro[3.3]heptano, oxazolidin-2-ona, octahidrociclopenta[b]pirrol, octahidrociclopenta[c]pirrol, 2-oxa-7-azaspiro[4.4]nonan-1-
 20 ona, 6-oxa-2-azaspiro[3.4]octano, piperazina, 1,1-dioxotetrahidrotiofeno, hexahidropirrol[3,4-b]pirrol-6(1H)-ona, 1,3,8-triazaspiro[4.5]decano-2,4-diona, 2-metil-1,3,7-triazaspiro[4.5]dec-2-en-4-ona, 1,3,7-triazaspiro[4.4]nonano-2,4-diona, 1,3,7-triazaspiro[4.5]decano-2,4-diona, 6-azaspiro[3.4]octano, 1-tia-6-azaspiro[3.3]heptano 1,1-dióxido, piridin-2(1H)-ona, isotiazolidina 1,1-dioxido, tietano
 25 1,1-dióxido, hexahidropirrol[3,4-b]pirrol-2(1H)-ona, 2,5,7-triazaspiro[3.4]octano-6,8-diona, 3-azabicyclo[3.1.0]hexan-2-ona, 5-azaspiro[2.4]heptan-4-ona, oxetano, morfolina, 2-tiaspiro[3.3]heptano 2,2-dióxido, hexahidrociclopenta[b]pirrol-2(1H)-ona, pirrolidina-2,5-diona, 6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-b]piridina, o 1,3-dioxolano, y cada uno está opcionalmente sustituido con 1 a 4 grupos seleccionados independientemente del grupo
 30 que consiste en $-OR^a$, $-CN$, halo, -alquilo C_{1-6} , -alquilo $C_{1-6}OR^a$, -cianoalquilo C_{1-6} , -haloalquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-8} ,
 -alquilo C_{1-3} cicloalquilo C_{3-8} , $-C(O)R^a$, -alquilo $C_{1-6}C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, -alquilo $C_{1-6}C(O)OR^a$,
 $-NR^aR^b$,
 $-OC(O)NR^aR^b$, $NR^aC(O)OR^b$, -alquilo $C_{1-6}NR^aR^b$, $-C(O)NR^aR^b$, -alquilo C_{1-6}

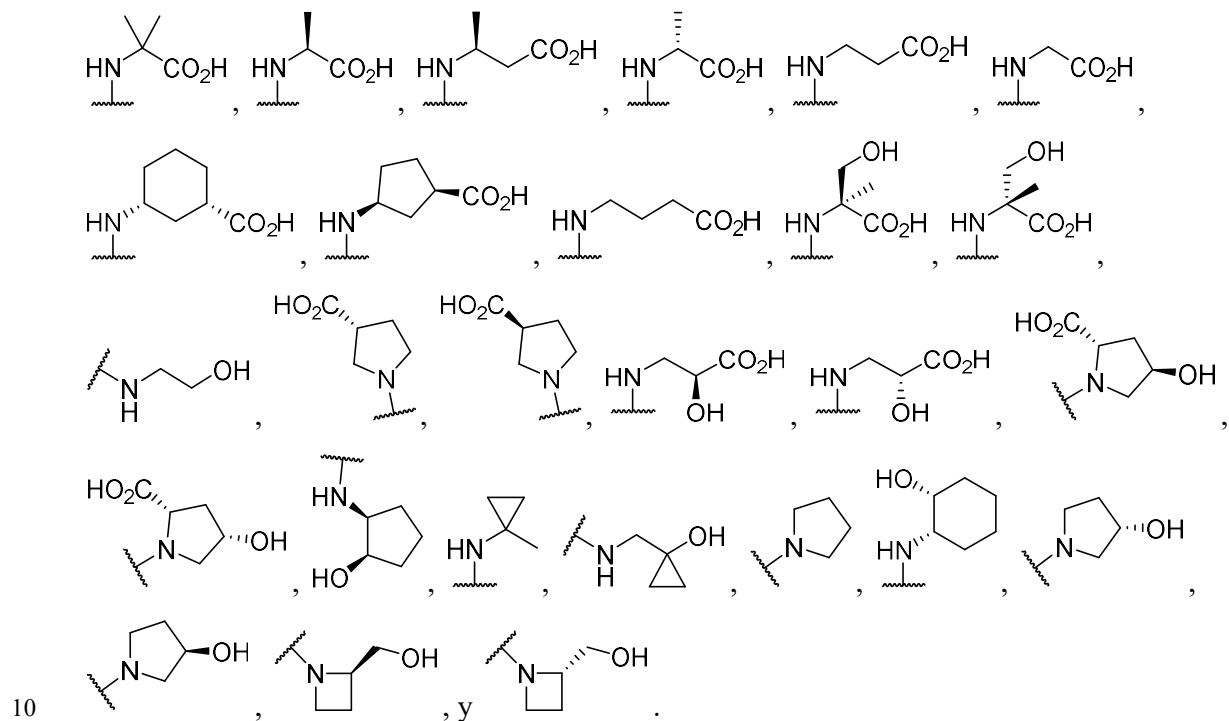
$C(O)NR^aR^b$, $-S(O)_2R^a$,

-alquilo $C_{1-6}S(O)_2R^a$, $-S(O)_2NR^aR^b$, -alquilo $C_{1-6}S(O)_2NR^aR^b$, $-C(O)NR^aS(O)_2R^b$,

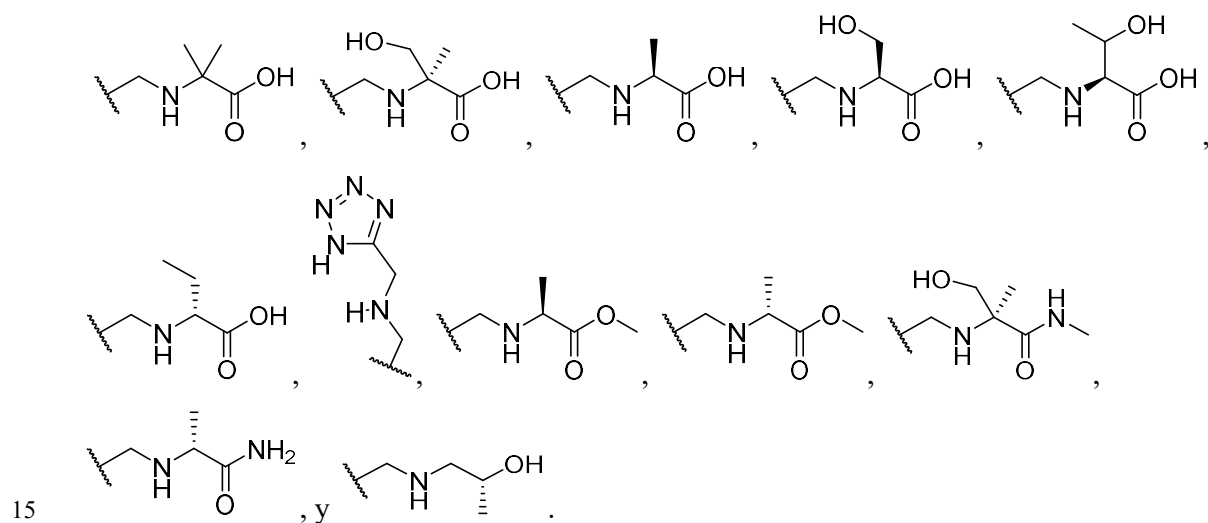
-alquilo $C_{1-6}C(O)NR^aS(O)_2R^b$, $-NR^aC(O)R^b$, y -alquilo $C_{1-6}NR^aC(O)R^b$; y

cada R^2 es H.

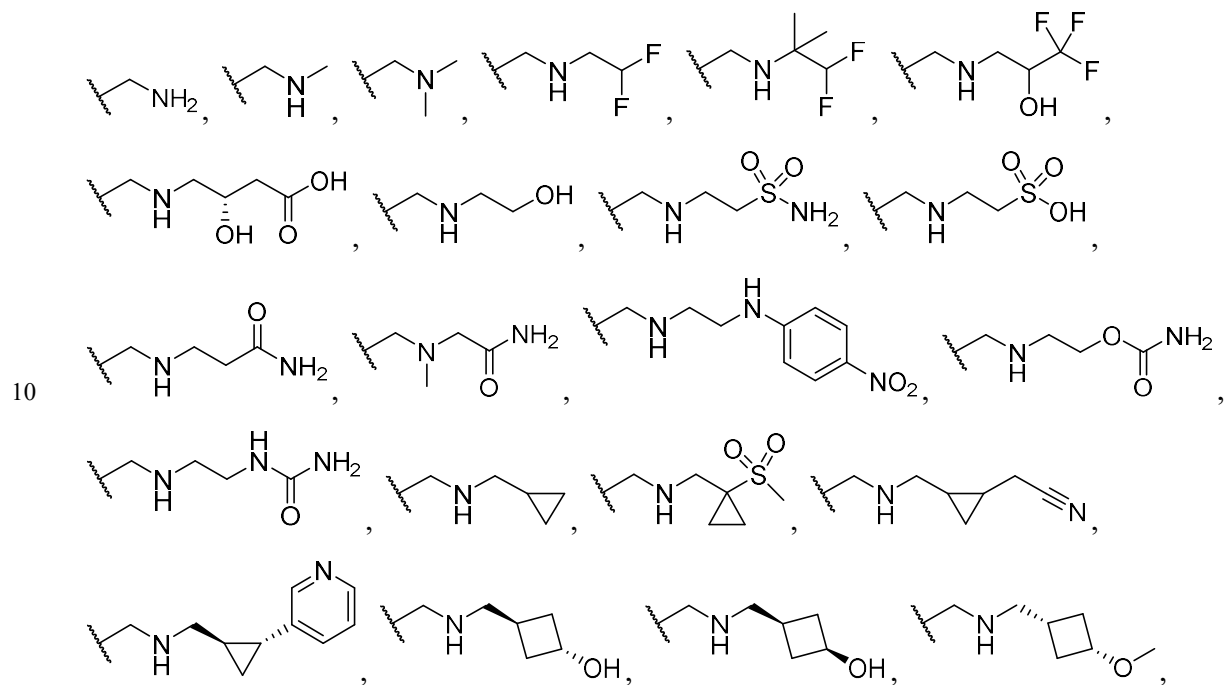
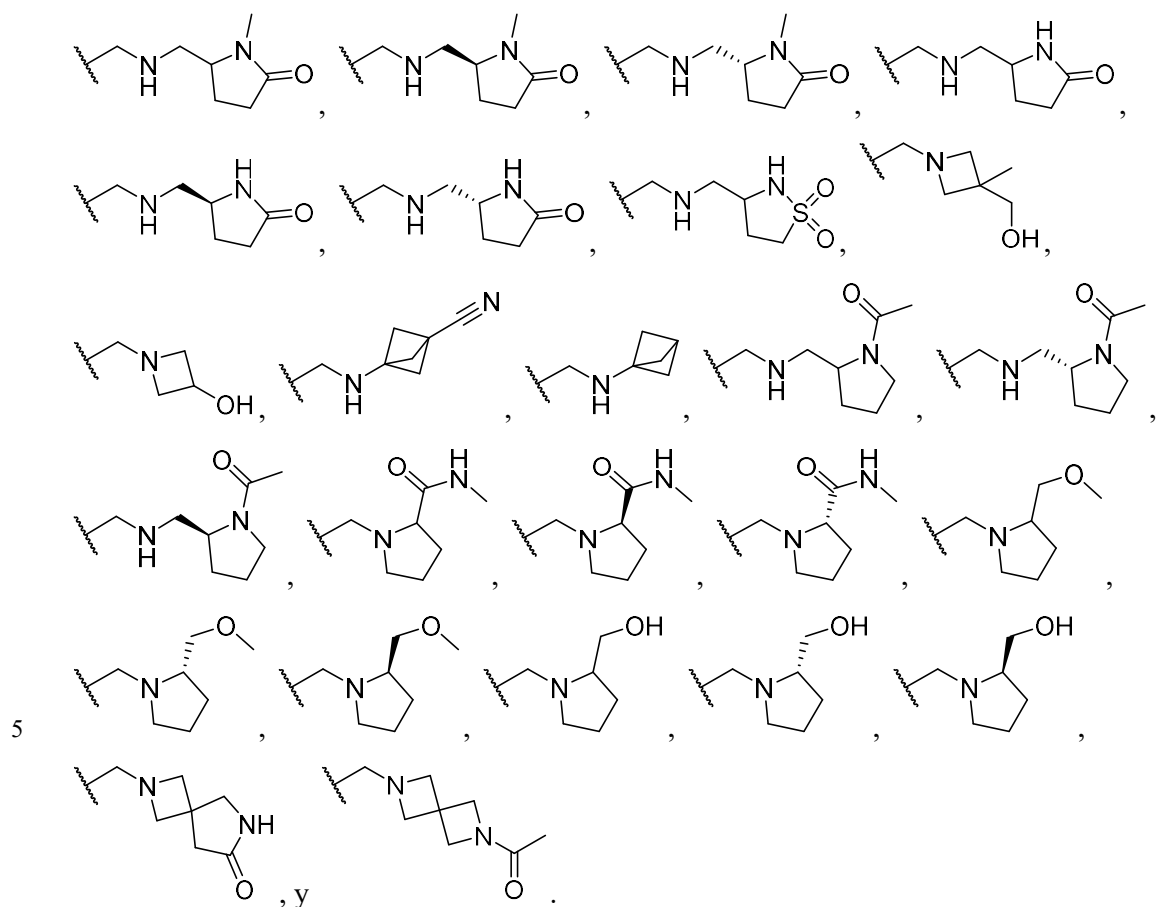
5 En una realización, R^W y R^E se seleccionan independientemente de entre:



En una realización, R^W y R^E se seleccionan independientemente de entre:

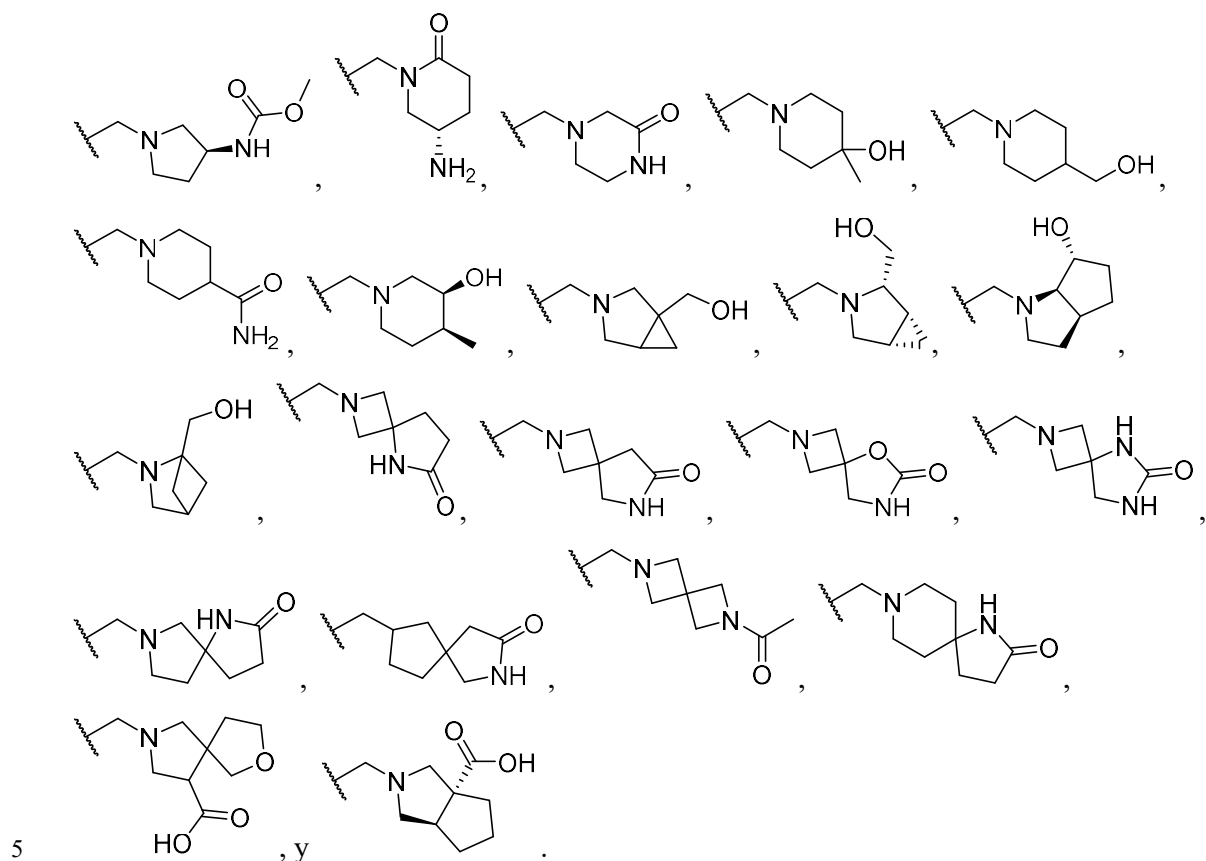


En una realización, R^W y R^E se seleccionan independientemente de entre:

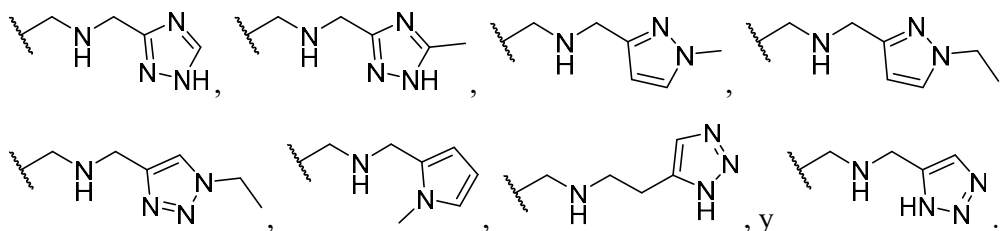








En una realización, R^W y R^E se seleccionan independientemente de entre:



10 En ciertas realizaciones, cada Z^1 es independientemente halo o -alquilo C_{1-6} . En ciertas realizaciones, cada Z^1 es flúor, cloro o metilo.

En ciertas realizaciones, cada Z^1 es independientemente halo. En ciertas realizaciones, cada Z^1 es cloro.

En ciertas realizaciones, cada Z^3 es independientemente -alquilo C_{1-6} , -alquilo $O-C_{1-6}$, o -cicloalquilo $O-C_{3-8}$. En ciertas realizaciones, cada Z^3 es metilo, metoxi, o ciclopropoxi.

15 En ciertas realizaciones, cada Z^3 es independientemente alcoxi C_{1-6} . En ciertas realizaciones, cada Z^3 es metoxi.

En ciertas realizaciones, ninguno de R^E o R^W es un anillo 5,6-aromático o 5,6-heteromático fusionado opcionalmente sustituido. En ciertas realizaciones, ninguno de Z^1 , Z^3 , R^N , R^E o R^W es un anillo 5,6-aromático o 5,6-heteromático fusionado opcionalmente sustituido.

En ciertas realizaciones, se proporciona un compuesto como se muestra en la Tabla 1, o una sal, estereoisómero, mezcla de estereoisómeros o tautómero farmacéuticamente aceptable.

En ciertas realizaciones, el compuesto tal como se proporciona en el presente documento tiene un peso molecular inferior a aproximadamente 850 g/mol, o inferior a aproximadamente 800 g/mol, o inferior a aproximadamente 750 g/mol, o inferior a aproximadamente 700 g/mol, o entre aproximadamente 500 y aproximadamente 850 g/mol, o entre aproximadamente 500 y aproximadamente 600 g/mol, o entre aproximadamente 550 y aproximadamente 650 g/mol, o entre aproximadamente 600 y aproximadamente 700 g/mol, o entre aproximadamente 650 y aproximadamente 750 g/mol, o entre aproximadamente 700 y aproximadamente 800 g/mol, o entre aproximadamente 750 y aproximadamente 850 g/mol.

Un experto en la materia es consciente de que cada forma de realización de un grupo (por ejemplo, R^E) que se describe en el presente documento se puede combinar con cualquier otra forma de realización de cada uno de los grupos restantes (por ejemplo, R^W , Z^1 , Z^3 , etc.) para generar un compuesto completo de fórmula (I) como se describe en el presente documento; cada una de las cuales se considera dentro del ámbito de la presente divulgación.

Formulaciones y Métodos

PD-1 y su ligando, PD-L1, son proteínas monoméricas transmembrana de tipo I que desempeñan funciones críticas en la inhibición y el agotamiento de las células T. PD-L1 se compone de dos dominios similares a inmunoglobulina (Ig) extracelular, mientras que PD 1 se compone de un único dominio similar a Ig extracelular y una cola intracelular. La estructura cristalina del complejo PD-1 / PD-L1 revela que PD-1 se une a PD-L1 con una estequiometría 1: 1 para formar un complejo monomérico (ver por ejemplo, Cheng et al. *J Biol Chem*, 2013; 288(17); 11771-85, Lin et al. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2008; 105(8); 3011-6, Zak et al. *Structure*, 2015; 23(12); 2341-8). Esta disposición representa un mecanismo distinto de señalización y modo de unión al ligando que difiere de otras interacciones co-inhibitorias receptor /ligando, como CTLA-4/ B7, donde la oligomerización juega un papel importante en la señalización. (ver por ejemplo, Schwartz et al. *Nature*, 2001; 410(6828); 604-8). El compromiso de PD-1 a PD-L1, junto con la señalización de TCR, conduce a la fosforilación de las tirosinas del dominio citoplásmico en PD 1 y el reclutamiento de tirosina fosfatasa que contienen Src-homología 2 (SHP 1 y SHP-2). Estas fosfatasa desfosforilan las proteínas asociadas a TCR, lo que resulta en

la alteración de la señalización posterior, incluido el bloqueo de la fosfoinositida 3 quinasa (PI3K) y la activación de la Akt quinasa, interrumpiendo el metabolismo de la glucosa e inhibiendo IL-2 y la secreción de IFN- γ (ver por ejemplo, Hofmeyer et al. *J Biomed Biotechnol*, 2011; 2011; 451694, Latchman et al. *Nature immunology*, 2001; 2(3); 261-8).

5 Los anticuerpos monoclonales desarrollados para la unión de la inmunoterapia del cáncer a PD-1 o PD-L1 han demostrado tasas de respuesta significativas en los pacientes, particularmente para el melanoma, el cáncer de pulmón no microcítico (CPNM), el carcinoma de células renales (CCR) y el cáncer de vejiga. Muchos de estos estudios han demostrado que el bloqueo del eje PD-1 / PD-L1 conduce a un aumento de la actividad citotóxica de las células T
10 en el sitio del tumor. (ver por ejemplo, Wherry EJ. *Nat Immunol*, 2011; 12(6); 492-9). Además del cáncer, la inhibición de esta vía también se ha mostrado prometedora para el control o la eliminación de infecciones virales crónicas, como el VHB. (ver por ejemplo, Bengsch et al. *J Hepatol*, 2014; 61(6);1212-9, Fisicaro et al. *Gastroenterology*, 2010; 138(2), 682-93, 93 e1-4, Fisicaro et al. *Gastroenterology*, 2012; 143(6), 1576-85 e4).

15 *Métodos*

En una realización, la presente descripción proporciona un compuesto de fórmula (I) útil como inhibidor de PD-1, PD-L1 y / o la interacción PD-1 / PD-L1. En algunas realizaciones, los compuestos descritos en este documento inhiben la interacción PD-1 / PD-L1 al dimerizar PD-L1, o al inducir o estabilizar la formación de dímeros de PD-L1.

20 En una realización, la presente divulgación proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

La presente descripción proporciona un compuesto de fórmula (I) para uso en terapia.

En una realización, se proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable, un estereoisómero, una mezcla de estereoisómeros o un tautómero
25 de los mismos, útil para tratar una infección por VHB o una afección en un paciente que es susceptible de tratamiento inhibiendo PD-1 , PD-L1 o la interacción PD-1/PD-L1.

En una realización, la presente divulgación proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal, estereoisómero, mezcla de estereoisómeros o tautómeros farmacéuticamente aceptables, al menos un agente terapéutico
30 adicional adecuado para tratar una infección por VHB, y al menos un portador o excipiente farmacéuticamente aceptable.

En otra realización, la presente divulgación proporciona un compuesto de fórmula (I) para uso en la fabricación de un medicamento para tratar o eliminar el VHB. La eliminación del VHB durante la infección aguda se asocia con la aparición de células T CD8 + funcionales específicas del VHB. En contraste, la infección crónica está marcada por la presencia de

5 linfocitos T CD8 + específicos del VHB disfuncionales que son incapaces de controlar la infección viral (ver por ejemplo, Boni et al. *J Virol*, 2007; 81(8); 4215-4225, Ferrari, *Liver Int*, 2015; 35; Suppl 1:121-8, Fisicaro et al., *Gastroenterology*, 2010; 138(2); 682-693, 93 e1-4, Guidotti et al. *Cell*, 2015; 161(3); 486-500). Los mecanismos que pueden contribuir a la disfunción de las células T específicas del VHB en CHB incluyen la regulación positiva de los

10 receptores inhibitorios de las células T (por ejemplo, PD-1, CTLA-4 y TIM-3), debido a la persistente alta carga viral y los niveles de antígeno (ver, por ejemplo, Boni et al. *J Virol*, 2007; 81(8); 4215-4225, Franzese et al. *J Virol*, 2005; 79(6); 3322-3328, Peppia et al. *J Exp Med*, 2013; 210(1); 99-114, Wherry EJ. *Nature immunology* 2011; 12(6); 492-499). Entre todos los receptores inmunitarios inhibidores, PD-1 está regulado al alza con mayor frecuencia en las

15 células T específicas del VHB. Además, varios estudios han confirmado que la mayoría de las células T CD8 + específicas del VHB intrahepáticas y circulantes en pacientes con CHB están agotadas y expresan niveles altos de PD-1 (ver, por ejemplo, Bengsch et al. *J Hepatol*, 2014; 61(6); 1212-1219, Fisicaro et al., *Gastroenterology*, 2010; 138(2); 682-693, 93 e1-4). Notablemente, los defectos en la producción de citoquinas efectoras por células T CD4+ y

20 CD8+ específicas de HBV se revirtieron parcialmente al bloquear la interacción PD-1/PD-L1 con un anticuerpo anti-PD-L1 en PBMC aisladas de pacientes con CHB (ver, por ejemplo, Bengsch et al. *J Hepatol*, 2014; 61(6); 1212-1219, Fisicaro et al., *Gastroenterology*, 2010; 138(2); 682-693, 93 e1-4, Fisicaro et al. *Gastroenterology*, 2012; 143(6); 1576-1585 e4). De acuerdo con estos datos preclínicos, un estudio clínico que evaluó la terapia con α -PD-1 en

25 sujetos con CHB mostró reducciones significativas en los niveles de HBsAg en la mayoría de los sujetos, que incluye tres de veinte pacientes con una reducción en los niveles de HBsAg de más de 0.5 log10 y un sujeto que experimentó una cura funcional (pérdida sostenida de HBsAg y aparición de anti-HBsAb)(ver, por ejemplo, Gane et al. "A phase1 study evaluating anti-PD-1 treatment with or without GS-4774 in HBeAg negative chronic hepatitis B patients", Abstract

30 PS-044, European Association for the Study of the Liver (EASL); 2017; April 19-23; Amsterdam, The Netherlands). En conjunto, estos hallazgos demuestran que la inhibición del eje PD-1/PD-L1 puede mejorar la función de las células T en pacientes con CHB y aumentar las tasas de curación funcional. En el presente documento se describen inhibidores de molécula pequeña de PD-L1 potentes y selectivos que se unen específicamente a PD-L1 e inhiben la

interacción PD-1/PD-L1 mediante la inducción de la dimerización de PD-L1 (ver, por ejemplo, el Ejemplo Biológico 2).

En una realización, la presente divulgación proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal, estereoisómero, mezcla de
5 estereoisómeros o tautómeros farmacéuticamente aceptable, y al menos un agente anticáncer adicional y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

En una realización, la presente divulgación proporciona un método para tratar el cáncer en un paciente que lo necesita, que comprende administrar un compuesto de fórmula (I) en combinación con uno o más inhibidores de punto de control seleccionados de nivolumab,
10 pembrolizumab y artzozolizumab.

En otra realización, la presente divulgación proporciona un compuesto de fórmula (I) para uso en la fabricación de un medicamento para tratar el cáncer.

En una realización, se proporciona un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales, estereoisómeros, mezclas de estereoisómeros o tautómeros farmacéuticamente aceptables, útiles
15 para el tratamiento del cáncer o una afección en un paciente que es susceptible de tratamiento inhibiendo la PD-1, PD-L1 o la interacción PD-1 / PD-L1. Los cánceres que pueden tratarse con los compuestos de fórmula (I) descritos aquí incluyen cáncer de páncreas, cáncer de vejiga, cáncer colorrectal, cáncer de mama, cáncer de próstata, cáncer renal, cáncer hepatocelular, cáncer de pulmón, cáncer de ovario, cáncer de cuello uterino, cáncer gástrico, cáncer de esófago
20 cáncer, cáncer de cabeza y cuello, melanoma, cáncer neuroendocrino, cáncer del SNC, cáncer cerebral, cáncer de huesos, sarcoma de tejidos blandos, cáncer de pulmón de células no pequeñas, cáncer de pulmón de células pequeñas y cáncer de colon.

En una realización, se proporciona un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales, estereoisómeros, mezclas de estereoisómeros o tautómeros farmacéuticamente aceptables, útiles
25 para el tratamiento del cáncer o una afección en un paciente que es susceptible de tratamiento inhibiendo PD-1, PD-L1 o la interacción PD-1/PD-L1 que incluye, entre otros, linfoma, mieloma múltiple y leucemia. Las enfermedades o afecciones adicionales que pueden tratarse incluyen, entre otras, leucemia linfocítica aguda (LLA), leucemia mieloide aguda (LMA), leucemia linfocítica crónica (LNP), linfoma linfocítico pequeño (LLS), síndrome
30 mielodisplásico (MDS), mieloproliferativo enfermedad (MPD), leucemia mieloide crónica (CML), mieloma múltiple (MM), linfoma no Hodgkin (LNH), linfoma de células del manto (MCL), linfoma folicular, macroglobulinemia de Waldestrom (WM), linfoma de células T, linfoma de células B y linfoma difuso de células B grandes (DLBCL).

"Administrando" o "administración" se refiere a la administración de uno o más agentes terapéuticos a un paciente. En una realización, la administración es una monoterapia en la que un compuesto de fórmula (I) es el único ingrediente activo administrado al paciente que necesita terapia. En otra realización, la administración es una administración conjunta de manera que dos o más agentes terapéuticos se administren juntos durante el curso del tratamiento. En una realización, dos o más agentes terapéuticos pueden formularse conjuntamente en una forma de dosificación única o "unidad de dosificación combinada", o formularse por separado y posteriormente combinarse en una unidad de dosificación combinada, como es típicamente para la administración intravenosa o la administración oral como un mono o tableta o cápsula de bicapa.

En una realización, el compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se administra a un paciente humano que lo necesita en una cantidad eficaz, tal como, desde aproximadamente 0,1 mg hasta aproximadamente 1000 mg por día de dicho compuesto. En una realización, la cantidad efectiva es de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 200 mg por día. En una realización, la cantidad efectiva es de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 100 mg por día. En otras realizaciones, la cantidad efectiva es aproximadamente 1 mg, aproximadamente 3 mg, aproximadamente 5 mg, aproximadamente 10 mg, aproximadamente 15 mg, aproximadamente 18 mg, aproximadamente 20 mg, aproximadamente 30 mg, aproximadamente 40 mg, aproximadamente 60 mg, aproximadamente 80 mg, o alrededor de 100 mg por día.

En una realización, el compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y al menos un agente anticanceroso adicional se administra a un paciente humano que lo necesita en una cantidad eficaz de agente de cada tipo, independientemente de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 1000 mg por compuesto o formulación por día por compuestos. En una realización, la cantidad eficaz del tratamiento de combinación de un compuesto de fórmula (I) y un compuesto adicional es independientemente de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 200 mg por compuesto por día. En una realización, la cantidad eficaz del tratamiento de combinación de un compuesto de fórmula (I) y un compuesto adicional es independientemente de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 100 mg por compuesto por día. En otras realizaciones, la cantidad efectiva del tratamiento de combinación de un compuesto de fórmula (I) y un compuesto adicional es para cada componente, aproximadamente 1 mg, aproximadamente 3 mg, aproximadamente 5 mg, aproximadamente 10 mg, aproximadamente 15 mg, aproximadamente 18 mg, aproximadamente 20 mg, aproximadamente

30 mg, aproximadamente 40 mg, aproximadamente 60 mg, aproximadamente 80 mg, aproximadamente 100 mg, aproximadamente 200 mg, o aproximadamente 500 mg cada día.

En una realización, el compuesto de fórmula (I) y/o una combinación del compuesto de
5 fórmula (I) y un agente anticancerígeno adicional o una de sus sales farmacéuticamente
aceptables se administra una vez al día. En otra realización más, el compuesto de fórmula (I) y/o
un agente anticanceroso adicional o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se
administra como una dosis de carga de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 500 mg por
compuesto el primer día y cada día o en días alternos o semanalmente durante hasta un mes
10 seguido de un régimen regular de un compuesto de fórmula (I) y/o uno o más agentes o terapias
contra el cáncer adicionales. La dosis de mantenimiento puede ser 1-500 mg diarios o semanales
para cada componente de un régimen de medicamentos de múltiples componentes. Un cuidador
calificado o un médico tratante es consciente de qué régimen de dosis es mejor para un paciente
particular o condiciones de presentación particulares y tomará las decisiones de tratamiento
15 apropiadas para ese paciente. Por lo tanto, en otra realización, el cuidador calificado es capaz de
adaptar un régimen de dosis del compuesto de fórmula (I) y / o un agente (s) adicional como se
describe en este documento para adaptarse a las necesidades particulares del paciente. Por lo
tanto, se entenderá que la cantidad del compuesto de fórmula (I), o una de sus sales
farmacéuticamente aceptables y la cantidad de un agente adicional realmente administrado por
20 lo general, será determinada por un médico, a la luz de las circunstancias relevantes, incluyendo
la condición (s) a tratar, la vía de administración elegida, el compuesto real (p. ej., sal o base
libre) administrado y su actividad relativa, la edad, el peso y la respuesta del paciente individual,
la gravedad de los síntomas del paciente, y similares.

La coadministración también puede incluir la administración de medicamentos
25 componentes, por ejemplo, uno o más compuestos de fórmula (I) y uno o más anticancerosos
adicionales (por ejemplo, un segundo, tercero, cuarto o quinto) u otros agentes terapéuticos.
Dicha combinación de uno o más compuestos de fórmula (I) y uno o más agentes anticancerosos
u otros agentes terapéuticos pueden administrarse simultáneamente o en secuencia (uno después
del otro) dentro de un período de tiempo razonable de administración (por ejemplo,
30 aproximadamente 1 minuto a 24 horas) dependiendo de las propiedades farmacocinéticas y/o
farmacodinámicas de cada agente o la combinación. La coadministración también puede
implicar el tratamiento con una combinación fija en la que los agentes del régimen de
tratamiento se pueden combinar en una dosis fija o un medio de dosificación combinado, por

ejemplo, sólido, líquido o aerosol. En una realización, se puede usar un kit para administrar el fármaco o los componentes del fármaco.

Por lo tanto, una realización de la presente divulgación es un método para tratar una enfermedad susceptible de tratamiento con un inhibidor de PD-1, PD-L1 o un inhibidor de interacción PD-1/PD-L1, por ejemplo, cáncer, que comprende administrar cantidades terapéuticamente eficaces de formulaciones de uno o más compuestos de fórmula (I) y uno o más agentes anticancerígenos adicionales, que incluyen, por ejemplo, un kit para un paciente que lo necesite. Se entenderá que un cuidador cualificado administrará o dirigirá la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de cualquiera de los compuestos o combinaciones de compuestos de la presente divulgación.

La "administración intravenosa" es la administración de sustancias directamente en una vena o "por vía intravenosa". En comparación con otras vías de administración, la vía intravenosa (IV) es una forma más rápida de administrar líquidos y medicamentos en todo el cuerpo. Una bomba de infusión puede permitir un control preciso sobre el caudal y la cantidad total de medicamento administrado. Sin embargo, en los casos en que un cambio en la velocidad de flujo no tendría consecuencias graves, o si las bombas no están disponibles, a menudo se deja que el goteo fluya simplemente colocando la bolsa por encima del nivel del paciente y utilizando la pinza para regular la velocidad. Alternativamente, se puede usar un infusor rápido si el paciente requiere una alta tasa de flujo y el dispositivo de acceso IV es de un diámetro lo suficientemente grande como para acomodarlo. Esto puede ser un manguito inflable colocado alrededor de la bolsa de fluido para forzar el fluido en el paciente o un dispositivo eléctrico similar que también puede calentar el fluido que se está infundiendo. Cuando un paciente requiere medicamentos solo en ciertos momentos, se usa una infusión intermitente que no requiere líquido adicional. Puede usar las mismas técnicas que un goteo intravenoso (bomba o goteo por gravedad), pero una vez que se haya administrado la dosis completa del medicamento, el tubo se desconecta del dispositivo de acceso IV. Algunos medicamentos también se administran mediante inyección intravenosa o bolos, lo que significa que una jeringa está conectada al dispositivo de acceso intravenoso y el medicamento se inyecta directamente (lentamente, si puede irritar la vena o causar un efecto demasiado rápido). Una vez que se haya inyectado un medicamento en la corriente de líquido del tubo intravenoso, debe haber algún medio para garantizar que pase del tubo al paciente. Por lo general, esto se logra permitiendo que la corriente de fluido fluya normalmente y, por lo tanto, lleve el medicamento al torrente sanguíneo; sin embargo, a veces se usa una segunda inyección de fluido, como "descarga", después de la inyección para empujar el medicamento en el torrente sanguíneo más rápidamente.

Así, en una realización, el compuesto o compuestos o la combinación de compuestos descritos en el presente documento pueden administrarse por administración intravenosa sola o en combinación con la administración de ciertos componentes del régimen de tratamiento por vía oral o parenteral.

- 5 La "administración oral" es una vía de administración en la que se toma una sustancia por la boca, e incluye la administración bucal, sublabial y sublingual, así como la administración enteral y que a través del tracto respiratorio, a menos que se realice a través de, por ejemplo, un tubo para que el medicamento no esté en contacto directo con ninguna de las mucosas orales. La forma típica para la administración oral de agentes terapéuticos incluye el uso de tabletas o
- 10 cápsulas. Por lo tanto, en una realización, el compuesto o compuestos o la combinación de compuestos descritos en el presente documento pueden administrarse por vía oral sola o en combinación con la administración de ciertos componentes del régimen de tratamiento por vía intravenosa o parenteral.

Formulaciones Farmacéuticas

- 15 El/Los compuesto(s) de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo puede(n) administrarse en una formulación farmacéutica. Las formulaciones /composiciones farmacéuticas contempladas por la presente divulgación comprenden, además de un vehículo, el compuesto de fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, o una combinación de compuestos de fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, opcionalmente
- 20 en combinación con un agente adicional tal como, por ejemplo, ipilimumab, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- Las formulaciones/composiciones farmacéuticas contempladas por la presente divulgación también pueden destinarse a la administración por inyección e incluyen soluciones acuosas, suspensiones de aceite, emulsiones (con aceite de sésamo, aceite de maíz, aceite de
- 25 semilla de algodón o aceite de cacahuete), así como también elixires, manitol, dextrosa, o una solución acuosa estéril, y vehículos farmacéuticos similares. Las soluciones acuosas en solución salina también se usan convencionalmente para inyección. También se pueden emplear etanol, glicerol, propilenglicol, polietilenglicol líquido, y similares (y mezclas adecuadas de los mismos), derivados de ciclodextrina, y aceites vegetales. La fluidez adecuada se puede
- 30 mantener, por ejemplo, mediante el uso de un recubrimiento, como la lecitina, mediante el mantenimiento del tamaño de partícula requerido en el caso de la dispersión y / o mediante el uso de surfactantes. La prevención de la acción de los microorganismos puede ser provocada por varios agentes antibacterianos y antifúngicos, por ejemplo, parabenos, clorobutanol, fenol, ácido sórbico, timerosal y similares.

Las soluciones inyectables estériles se preparan incorporando el componente del compuesto (s) en la cantidad requerida en el solvente apropiado con varios otros ingredientes según lo enumerado anteriormente o según sea necesario, seguido de esterilización por filtración. En general, las dispersiones se preparan incorporando los diversos ingredientes

5 activos esterilizados en un vehículo estéril que contiene el medio de dispersión básico y los otros ingredientes requeridos de los enumerados anteriormente. En el caso de polvos estériles para la preparación de soluciones inyectables estériles, los métodos preferidos de preparación son el secado al vacío y las técnicas de liofilización que producen un polvo del (de los) ingrediente (s) activo (s) más cualquier ingrediente adicional deseado de una solución previamente esterilizada

10 y filtrada del mismo.

Al preparar composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, opcionalmente en combinación con un agente/ terapia adicional útil para el propósito o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, el ingrediente activo generalmente se diluye con un excipiente o vehículo y/o cerrado o

15 mezclado con un portador de este tipo que puede estar en forma de cápsula, sobre, papel u otro recipiente. Cuando el excipiente sirve como diluyente, puede ser un material sólido, semisólido o líquido (como anteriormente), que actúa como vehículo, portador o medio para el ingrediente activo. Por lo tanto, las composiciones pueden estar en forma de tabletas, píldoras, polvos, pastillas, sobres, sellos, elixires, suspensiones, emulsiones, soluciones, jarabes, aerosoles (como

20 un sólido o en un medio líquido), ungüentos que contengan, por ejemplo, hasta el 20% en peso de los compuestos activos, cápsulas de gelatina dura y blanda, soluciones inyectables estériles y polvos en envases estériles.

Algunos ejemplos de excipientes adecuados incluyen lactosa, dextrosa, sacarosa, sorbitol, manitol, almidones, goma de acacia, fosfato de calcio, alginatos, tragacanto, gelatina,

25 silicato de calcio, celulosa microcristalina, polivinilpirrolidona, celulosa, agua estéril, jarabe y celulosa de metilo. Las formulaciones pueden incluir adicionalmente: agentes lubricantes tales como talco, estearato de magnesio y aceite mineral; agentes humectantes; agentes emulsificantes y suspensores; agentes conservantes tales como metil-y propilhidroxibenzoatos; agentes edulcorantes; y agentes aromatizantes.

Las composiciones de la divulgación pueden formularse para proporcionar una liberación rápida, sostenida o retardada del ingrediente activo después de la administración al paciente empleando procedimientos conocidos en la técnica. En una realización, se usan formulaciones de liberación sostenida. Los sistemas de administración de fármacos de liberación controlada para administración oral incluyen sistemas de bomba osmótica y sistemas de

30

disolución que contienen depósitos recubiertos de polímero o formulaciones de matriz de polímero-polímero.

Ciertas composiciones se formulan preferiblemente en una forma de dosificación unitaria. El término "formas de dosificación unitaria" o "unidad de dosificación combinada" se refiere a unidades físicamente discretas adecuadas como dosis unitarias para sujetos humanos y otros mamíferos, cada unidad que contiene una cantidad predeterminada de uno o más de los materiales activos (por ejemplo, compuesto (I) , opcionalmente en combinación con un agente adicional calculado para producir el efecto deseado, en asociación con un excipiente farmacéutico adecuado en, por ejemplo, una tableta, cápsula, ampolla o vial para inyección. Se entenderá, sin embargo, que la cantidad de cada activo el agente realmente administrado será determinado por un médico, a la luz de las circunstancias relevantes, incluida la condición a tratar, la vía de administración elegida, los compuestos reales administrados y su actividad relativa, la edad, el peso y la respuesta del individuo. paciente, la severidad de los síntomas del paciente, y similares.

Para preparar composiciones sólidas tales como tabletas, el ingrediente o ingredientes activos principales se mezclan con un excipiente farmacéutico para formar una composición sólida de preformulación que contiene una mezcla homogénea de un compuesto de la presente descripción. Cuando se hace referencia a estas composiciones de preformulación como homogéneas, se entiende que el ingrediente o los ingredientes activos se dispersan uniformemente en toda la composición, de modo que la composición se puede subdividir fácilmente en formas de dosificación unitaria igualmente efectivas, como tabletas, píldoras y cápsulas.

Los comprimidos o píldoras que comprenden el compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de la presente descripción, opcionalmente en combinación con el segundo agente, pueden recubrirse o combinarse de otra manera para proporcionar una forma de dosificación que ofrezca la ventaja de una acción prolongada, o para proteger de las condiciones ácidas del estómago. Por ejemplo, la tableta o píldora puede comprender una dosificación interna y un elemento de dosificación externa, el último en forma de una envoltura sobre el primero. En una realización, el elemento de dosificación interna puede comprender el compuesto (I) y el elemento de dosificación externa puede comprender el segundo agente o agente adicional o viceversa. Alternativamente, la unidad de dosificación combinada puede ser una configuración lado a lado como en una cápsula o tableta donde una porción o la mitad de la tableta o cápsula se llena con una formulación del compuesto de

fórmula (I) mientras que la otra porción o la mitad de la tabla o cápsula comprende el agente adicional

Se puede usar una variedad de materiales para tales capas o recubrimientos entéricos, tales materiales incluyen varios ácidos poliméricos y mezclas de ácidos poliméricos con materiales tales como laca, alcohol cetílico y acetato de celulosa. Un experto en la técnica es consciente de las técnicas y materiales utilizados en la fabricación de dosis de formulaciones descritas en el presente documento.

Una "formulación de liberación sostenida" o "formulación de liberación prolongada" es una formulación que está diseñada para liberar lentamente un agente terapéutico en el cuerpo durante un período prolongado de tiempo, mientras que una "formulación de liberación inmediata" es una formulación que está diseñada para liberarse rápidamente. un agente terapéutico en el cuerpo durante un corto período de tiempo. En algunos casos, la formulación de liberación inmediata puede estar recubierta de tal manera que el agente terapéutico solo se libera una vez que alcanza el objetivo deseado en el cuerpo (por ejemplo, el estómago). Un experto en la materia es capaz de desarrollar formulaciones de liberación sostenida de los compuestos actualmente descritos sin experimentación excesiva. Por lo tanto, en una realización, el compuesto o compuestos o la combinación de compuestos descritos en el presente documento pueden administrarse mediante formulaciones de liberación sostenida solos o en combinación con la administración de ciertos componentes del régimen de tratamiento por vía oral, IV o parenteral.

También se puede usar una formulación liofilizada para administrar un compuesto de fórmula (I) individualmente o en combinación con un agente anticancerígeno adicional. Un experto en la técnica es consciente de cómo hacer uso de formulaciones liofilizadas de sustancias farmacológicas susceptibles de liofilización.

La formulación secada por pulverización también se puede usar para administrar un compuesto de fórmula (I) individualmente o en combinación con un agente anticancerígeno adicional. Un experto en la materia es consciente de cómo hacer uso de formulaciones secadas por pulverización de sustancias farmacológicas susceptibles de secado por pulverización. También se pueden emplear otras técnicas de formulación conocidas para formular un compuesto o combinación de compuestos descritos en el presente documento.

Artículos de fabricación

Se proporcionan artículos de fabricación que comprenden un recipiente en el que se proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y al

menos un vehículo farmacéuticamente aceptable. El artículo de fabricación puede ser una botella, vial, ampolla, aplicador desechable de un solo uso, o similar, que contiene la composición farmacéutica proporcionada en la presente divulgación. El recipiente se puede formar a partir de una variedad de materiales, como vidrio o plástico y en un aspecto también
 5 contiene una etiqueta en, o se asocia con, el recipiente que indica las instrucciones para su uso en el tratamiento del cáncer o afecciones inflamatorias.

Debe entenderse que el ingrediente activo puede envasarse en cualquier material capaz de proporcionar una estabilidad física y química razonable, como una bolsa de papel de aluminio.

10 Las formas de dosificación unitaria de la composición farmacéutica que comprenden un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable también se proporciona.

Cualquier composición farmacéutica proporcionada en la presente divulgación se puede usar en los artículos de fabricación, al igual que si cada composición estuviera específicamente
 15 enumerada individualmente para usar un artículo de fabricación.

También se proporciona un kit que incluye un compuesto de fórmula (I) o una sal, estereoisómero, mezcla de estereoisómeros o tautómero farmacéuticamente aceptables; una etiqueta, y/o instrucciones para el uso del compuesto en el tratamiento de una enfermedad o afección mediada por PD-1, actividad de PD-L1 o interacción PD-1/PD-L1.

20 En una realización, las instrucciones están dirigidas al uso de la composición farmacéutica para el tratamiento del cáncer, incluyendo, por ejemplo, leucemia o linfoma. En realizaciones específicas, el cáncer es leucemia linfocítica aguda (LLA), leucemia mieloide aguda (LMA), leucemia linfocítica crónica (LLC), linfoma linfocítico pequeño (SLL), síndrome mielodisplásico (MDS), enfermedad mieloproliferativa (MPD), leucemia mieloide crónica
 25 (CML), mieloma múltiple (MM), linfoma no Hodgkin indolente (iNHL), iNHL refractario, linfoma no Hodgkin (NHL), linfoma de células del manto (MCL), linfoma folicular, macroglobulinemia de Waldestrom (WM), linfoma de células T, Linfoma de células B, y linfoma difuso de células B grandes (DLBCL). En una realización, el cáncer es leucemia linfoblástica aguda de células T (LLA-T) o leucemia linfoblástica aguda de células B (LLA-B).
 30 El linfoma no Hodgkin abarca las enfermedades indolentes de células B que incluyen, por ejemplo, el linfoma folicular, el linfoma linfoplasmocítico, la macroglobulinemia de Waldenstrom y el linfoma de la zona marginal, así como los linfomas agresivos que incluyen, por ejemplo, el linfoma de Burkitt, el linfoma difuso de células B grande (DLBCL) y linfoma de

células del manto (MCL). En una realización, el cáncer es un linfoma no Hodgkin indolente (iNHL)

En una variación particular, las instrucciones están dirigidas al uso de la composición farmacéutica para el tratamiento de una enfermedad autoinmune. Las realizaciones específicas de una enfermedad autoinmune incluyen asma, artritis reumatoide, esclerosis múltiple y lupus.

También se proporciona un artículo de fabricación que incluye un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales, profármacos o solvatos farmacéuticamente aceptables; y un contenedor. En una realización, el recipiente puede ser un vial, un frasco, una ampolla, una jeringa precargada o una bolsa intravenosa.

Las formulaciones del (de los) compuesto (s) de la presente divulgación, es decir, un compuesto de fórmula (I) o la combinación de un compuesto de fórmula (I) y un agente adicional se pueden lograr al mezclar dichos compuestos o una sal del mismo con uno o más vehículos y/o diluyentes y/o adyuvantes tóxicos, farmacéuticamente aceptables, mencionados colectivamente en el presente documento como excipientes o materiales de vehículos. Los compuestos de la divulgación pueden administrarse por cualquier vía adecuada, preferiblemente en forma de una composición farmacéutica adaptada a tal vía, y en una dosis terapéuticamente eficaz. Los compuestos o la combinación de compuestos para la divulgación pueden administrarse por vía oral, mucosa, parenteral, incluyendo intravascular, intravenosa, intraperitoneal, subcutánea, intramuscular e intranasalmente en formulaciones de dosificación que contienen excipientes farmacéuticos convencionales.

En una realización, la combinación de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un agente adicional útil para el tratamiento del cáncer puede formularse en una formulación de dosis fija o dosis combinada en una tableta, cápsula o solución IV premezclada. En otra realización, la combinación de dosis fija comprende preferiblemente la fórmula del compuesto (I) y un agente anticancerígeno adicional. Otras formulaciones de dosis fijas pueden incluir líquidos premezclados, suspensiones, elixires, pulverizaciones en aerosol o presentaciones de parches. Tal como se usa en el presente documento, las formulaciones de dosis fijas o dosis combinadas son sinónimos de la administración simultánea de los ingredientes activos del compuesto (I) y al menos un agente adicional.

Terapia de combinación

También se proporcionan métodos de tratamiento en los cuales se administra un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo a un paciente en combinación con uno o más agentes activos o terapia adicionales. El compuesto descrito en el presente documento se puede usar o combinar con uno o más de los agentes terapéuticos adicionales. El uno o más agentes terapéuticos incluyen, pero no se limitan a, un inhibidor, agonista, antagonista, ligando, modulador, estimulador, bloqueador, activador o supresor de un gen, ligando, receptor, proteína, factor como el gen homólogo 1 del oncogén viral de la leucemia murina de Abelson (ABL, como ABL1), acetil-CoA carboxilasa (como ACC1/2), quinasa activada CDC (ACK, como ACK1), adenosina desaminasa, receptor de adenosina (como A2B, A2a, A3), adenilato ciclasa, ADP ribosil ciclasa-1, receptor de la hormona adrenocorticotrópica (ACTH), Aerolisina, gen AKT1, Alk-5 proteína quinasa, fosfatasa alcalina, adrenoceptor Alfa 1, adrenoceptor Alfa 2, Alfa-cetoglutarato dehidrogenasa (KGDH), Aminopeptidasa N, proteína quinasa activada mediante AMP, linfoma anaplásico quinasa (ALK, como ALK1), receptor de andrógenos, angiopoyetina (como ligando-1, ligando-2), gen de angiotensinógeno (AGT), proteína quinasa (AKT) de homólogo 1 de oncogén viral de timona murino (como AKT1, AKT2, AKT3), gen de apolipoproteína AI (APOA1), factor inductor de apoptosis, proteína de apoptosis (como 1,2), quinasa reguladora de la señal de apoptosis (ASK, como ASK1), Arginasa (I), Arginina deiminasa, Aromatasa, gen asteroide homólogo 1 (ASTE1), ataxia telangiectasia y Rad 3 relacionados (ATR) serina/treonina proteína quinasa, Aurora proteína quinasa (como 1,2), receptor de tirosina quinasa Axl, repetición de IAP baculoviral que contiene el gen 5 (BIRC5), Basigin, genoma de linfoma de células B 2 (BCL2), componente 3 de unión a Bcl2, proteína Bcl2, gen BCL2L11, proteína y gen BCR (región del punto de ruptura), adrenoceptor beta, beta-catenina, antígeno de linfocitos B CD19, antígeno de linfocitos B CD20, molécula de adhesión celular de linfocitos B, ligando estimulador de linfocitos B, ligando 10 de morfogenética ósea, proteína morfogenética ósea moduladora del ligando 9, proteína Brachyury, receptor de bradiquinina, Proto-oncogen B-Raf (BRAF), Bcr-Abl tirosina quinasa, Bromodominio y proteína de dominio externo (BET) (como el BRD2, BRD3, BRD4), tirosina quinasa de Bruton (BTK), Calmodulin, proteína cinasa dependiente de la calmodulina (CaMK, como CAMKII), antígeno del cáncer de testículo 2, antígeno del cáncer de testis NY-ESO-1, gen del cáncer/antígeno del testículo 1B (CTAG1), receptor de cannabinoides (como CB1, CB2), carbónico anhidrasa, caseína quinasa (CK, como CKI, CKII), caspasa (como la caspasa-3, caspasa-7, caspasa-9), regulador de tipo CASP8-FADD cisteína peptidasa relacionada con la apoptosis de la caspasa 8, proteína 15 de dominio de enganche de caspase, catepsina G, gen CCR5, quinasa activadora de CDK (CAK), quinasa de punto de control (como CHK1, CHK2),

receptor de quimiocina (motivo CC) (como CCR2, CCR4, CCR5, CCR8), receptor de quimiocina (motivo CXC) (como CXCR4, CXCR1 y CXCR2), ligando de quimiocina CC21, receptor de colecistocinina CCK2, gonadotropina coriónica, c-Kit (kit de tirosina-proteína quinasa o CD117), Claudin (como 6, 18), grupo de diferenciación (CD) tal como CD4, CD27, 5 CD29, CD30, CD33, CD37, CD40, receptor del ligando CD40, ligando CD40, gen CD40LG, antígeno CD44, CD45, CD47, CD49b, CD51, CD52, CD55, CD58, CD66e, CD70, CD74, CD79, CD79b, gen CD79B, CD80, CD95, CD99, CD117, CD122, CDw123, CD134, CDw137, CD158a, CD158b1, CD158b2, CD223, CD276; Gen de clusterin (CLU), Clusterin, c-Met (receptor del factor de crecimiento de hepatocitos (HGFR)), complemento C3, factor de 10 crecimiento del tejido conectivo, subunidad 5 del señalosoma COP9, CSF-1 (receptor del factor 1 estimulante de colonias), gen CSF2, receptor de CTLA-4 (proteína 4 citotóxica T-linfocito), ciclina D1, ciclina G1, quinasas dependientes de ciclina (CDK, como CDK1, CDK1B, CDK2-9), ciclooxygenasa (como 1,2), gen CYP2B1, cisteína palmitoiltransferasa puercoespano P450 11B2, citocromo P450 11B2, citocromo P450 11B2, citocromo P450 17, citocromo P450 17A1, 15 Citocromo P450 2D6, citocromo P450 3A4, Citocromo P450 reductasa, citoquina señalizadora-1, citoquina señalizadora-3, isocitrato deshidrogenasa citoplásmica, citosina desaminasa, citosina de ADN metiltransferasa, proteína-4 de linfocito-T citotóxico, gen DDR2, ligando de proteína de tipo Delta (como 3, 4), desoxiribonucleasa, ligando de Dickkopf-1, dihidrofolato reductasa (DHFR), dihidropirimidina deshidrogenasa, dipeptidil peptidasa IV, discoidina 20 dominio receptor (DDR, como DDR1), Proteína de unión al ADN (como HU-b eta), proteína cinasa dependiente de ADN, ADN girasa, ADN metiltransferasa, ADN polimerasa (como alfa), ADN primasa, pirofosfatasa dUTP, L-dopacromo tautomerasa, microtúbulos de equinodermo como proteína 4, receptor de tirosina quinasa EGFR, Elastasa, Factor de alargamiento 1 alfa 2, Factor de alargamiento 2, Endoglina, Endonucleasa, Endoplasmina, Endosialina, Endostatina, 25 Endotelina (como ET-A, ET-B), Mejorador del homólogo 2 de zeste (EZH2), Efrina (EPH) tirosina quinasa (como EphA3, Ephb4), ligando Efrina B2, factor de crecimiento epidérmico, receptores del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), gen del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), Epigen, molécula de adhesión de células epiteliales (EpCAM), Erb-b2 (v-erb -b2 leucemia eritroblástica aviar homóloga oncogénica 2) receptor de tirosina 30 quinasa, receptor de tirosina quinasa Erb-b3, receptor de tirosina quinasa Erb-b4, E-selectina, estradiol 17 beta deshidrogenasa, receptor de estrógeno (tal como alfa, beta), receptor relacionado con el estrógeno, Gen del factor de iniciación de la traducción eucariótica 5A (EIF5A), Exportina 1, quinasa relacionada con la señal extracelular (como 1, 2), quinasas reguladas por la señal extracelular (ERK), factor (como Xa, VIIa), receptor farnesoide x (FXR), 35 Ligando de Fas, ácido graso sintasa (FASN), ferritina, ligando de FGF-2, liga de FGF-5 nd,

factor de crecimiento de fibroblastos (FGF, como FGF1, FGF2, FGF4), fibronectina, tirosina quinasa-3 relacionada con Fms (Flt3), tirosina quinasa-3 relacionada con Fms (FLT3L), quinasa de adhesión focal (FAK, como FAK2), membrana de antígeno 1 de folato hidrolasa específico de (FOLH1), receptor de folato (como alfa), folato, transportador de folato 1, FYN tirosina

5 quinasa, pareado de enzima de escisión de aminoácidos (FURIN), beta-glucuronidasa, galactosiltransferasa, galectina 3, Gangliosida GD2, Glucocorticoide, Receptor GTR de la proteína relacionada con TNFR inducida por glucocorticoides, Glutamato carboxipeptidasa II, Glutaminasa, Glutación S-transferasa P (GPC3), hormona liberadora de gonadotropina (GNRH), receptor del factor estimulante de colonias de macrófagos de granulocitos (GM-CSF), ligando

10 del factor estimulante de colonias de granulocitos (GCSF), proteína 2 unida al receptor del factor de crecimiento (GRB2), proteína de unión a calcio Grp78 (proteína reguladora de glucosa de 78 kDa), gen de chaperona molecular groEL2, oxígeno heme ase 1 (HO1), proteína de choque térmico (como 27, 70, 90 alfa, beta), gen de proteína de choque térmico, receptor de enterotoxina estable al calor, proteína Hedgehog, heparanasa, factor de crecimiento de

15 hepatocitos, proteína 2 asociada a HERV-H LTR, hexosa quinasa, receptor de histamina H2, histona metiltransferasa (DOT1L), histona desacetilasa (HDAC, como 1, 2, 3, 6, 10, 11), histona H1, histona H3, HLA antígeno de clase I (A-2 alfa), HLA antígeno de clase II, proteína Homeobox NANOG, gen HSPB1, antígeno leucocitario humano (HLA), papilomavirus humano (como E6, E7) proteína, ácido hialurónico, hialuronidasa, hipouronidasa inducida factor-1 alfa

20 (HIF1 α), gen de transcripción impresa por maternidad (H19), proteína quinasa quinasa quinasa quinasa 1 (MAP4K1) activada por mitógeno, tirosina-proteína quinasa HCK, I-Kappa-B quinasa (IKKbe), IL-1 alfa, IL-1 beta, IL-12 Gen IL-12, IL-15, IL-17, gen IL-2, subunidad alfa del receptor IL-2, IL-2, receptor IL-3, IL-4, IL-6, IL-7, IL-8, inmunoglobulina (como G, G1, G2, K, M), receptor de inmunoglobulina Fc, receptor de inmunoglobulina gamma Fc (como I, III, IIIA),

25 indoleamina 2,3-dioxigenasa (IDO, como IDO1), inhibidor de indoleamina pirrol 2,3-dioxigenasa 1, receptor de insulina, factor de crecimiento similar a la insulina (tal como 1, 2), integrina alfa-4/beta-1, integrina alfa-4/beta-7, integrina alfa-5/beta-1, integrina alfa-V/beta-3, integrina alfa-V/beta-5, Integrina alfa-V/beta-6, molécula de adhesión intercelular 1 (ICAM-1), interferón (como alfa, alfa 2, beta, gamma), ausencia de proteína inducible por interferón en el

30 melanoma 2 (AIM2), receptor de interferón tipo I, ligando de Interleucina 1, receptor de interleucina 13 alfa 2, ligando de interleucina 2, quinasa 4 asociada a al receptor de interleucina 1 (IRAK4), interleuquina-2, ligando de interleucina-29, isocitrato deshidrogenasa (como IDH1, IDH2), Janus quinasa (JAK, tales como JAK1, JAK2), Jun N terminal cinasa, gen de la peptidasa 3 (KLK3) relacionada con la calicreína, receptor de tipo Ig de células asesinas,

35 receptor del dominio de inserción de quinasa (KDR), proteína similar a la kinesina KIF11, gen

homólogo de sarcoma viral de rata de Kirsten (KRAS), receptor de Kisspeptina (KiSS-1), gen KIT, tirosina quinasa de oncogén homólogo del sarcoma felino viral de Kirsten (KIT), lactoferrina, Lanosterol-14 demetilasa, proteína relacionada con el receptor LDL, Leucotrieno A4 hidrolasa, Listeriolisina, L-Selectina, Receptor de hormona luteinizante, Liasa, Proteína del

5 gen de activación de linfocitos 3 (LAG-3), Antígeno de linfocito 75, Función del linfocito Antígeno-3, Proteína específica de los linfocitos tirosina quinasa (LCK), Linfotactina, tirosina quinasa de Lyn (novela de Lck/Yes), lisina desmetilasas (como KDM1, KDM2, KDM4, KDM5, KDM6, A/B/C/D), gen del receptor Lisofosfatidato-1, familia de proteínas de la membrana de la membrana lisomal (LAMP), Homólogo de lisil oxidasa 2, proteína de lisil oxidasa (LOX),

10 proteína de tipo lisil oxidasa (LOXL, como LOXL2), quinasa 1 de progenitor hematopoyético (HPK1), gen del receptor del factor de crecimiento de hepatocitos (MET), ligando del factor estimulante de colonias de macrófagos (MCSF), factor inhibidor de la migración de macrófagos, gen MAGEC1, gen MAGEC2, proteína de bóveda principal, proteína quinasa activada por MAPK (como MK2), receptor acoplado a proteína-G, metaloproteasa de matriz (MMP, como

15 MMP2, MMP9), proteína de diferenciación Mcl-1, proteína de unión a p53 Mdm2, proteína Mdm4, antígeno de melanoma Melan-A (MART-1), proteína melanocítica Pmel 17, hormona estimulante de melanocitos ligando, gen de la familia de antígenos de melanoma A3 (MAGEA3), antígeno asociado a los melanomas (como 1, 2,3,6), membrana cobre amina oxidasa, mesotelina, MET tirosina quinasa, receptor de glutamato metabotrópico 1,

20 metaloreductasa STEAP1 (antígeno epitelial transmembrana seis de la próstata 1), metastina, metionina aminopeptidasa-2, metiltransferasa, 3 cetoacil CoA tiolasa mitocondrial, proteína quinasa activada por mitógenos (MAPK), proteína quinasa activada por mitógenos (MEK, como MEK1, MEK2), mTOR (objetivo mecánico de la rapamycin) (serina/treonina quinasa), complejo mTOR (como 1,2), mucina (como 1, 5A, 16), homólogo de mut T (MTH, como MTH1),

25 proteína protooncogénica Myc, gen de leucemia de células mieloides 1 (MCL1), proteína del sustrato cinasa C rica en alanina miristoilada (MARCKS), ribosiltransferasa NAD ADP, receptor C del péptido natriurético, molécula 1 de adhesión de las células neuronales, receptor de neurocinina 1 (NK1), receptor de neurocinina, neuropilina 2, proteína activadora NF kappa B, Quinasa relacionada con NIMA 9 (NEK9), óxido nítrico sintasa, receptor de células NK,

30 receptor de NK3, receptor NK de activación de NKG2 AB, transportador de noradrenalina, Notch (tal como receptor de Notch-2, receptor de Notch-3, receptor de Notch-4), Factor 2 nuclear relacionado con eritroide 2, factor nuclear (NF) kappa B, nucleolinolína, nucleofosmina, linfoma quinasa (NPM-ALK), 2 oxoglutarato deshidrogenasa, 2,5-oligoadenilato sintetasa, metiltransferasa de O-metilguanina, receptor de opioide (tal como delta), ornitina

35 descarboxilasa, orotato fosforribosiltransferasa, receptor de hormona nuclear NR4A1 huérfana,

osteocalcina, factor de diferenciación de osteoclastos, osteopontina, OX-40 (miembro de la superfamilia del receptor del factor de necrosis tumoral 4 TNFRSF4, o CD134), proteína P3, p38 quinasa, p38 MAP quinasa, p53 proteína supresora de tumores, ligando de hormona paratiroidea, receptores activados por el proliferador de peroxisomas (PPAR, como alfa, delta, gamma), P-glicoproteína (como 1), fosfatasa y homólogo a la tensina (PTEN), fosfatidilinositol 3-quinasa (PI3K), fosfoinositido-3 quinasa (PI3K como tal alfa, delta, gamma), fosforilasa quinasa (PK), gen PKN3, factor de crecimiento de placenta, factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF, como alfa, beta), factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF, como alfa, beta), transportador pleiotrópico farmacorresistente, Plexin B1, gen PLK1, quinasa tipo polo (PLK), quinasa 1 tipo polo, Poli ADP ribosa polimerasa (PARP, como PARP1, 2 y 3), antígeno expresado preferentemente en el gen del melanoma (PRAME), Proteína de unión a prenilo (PrPB), factor de transcripción probable PML, Pr receptor de ogesterona, muerte celular programada 1 (PD-1), ligando programado de la muerte celular 1 (PD-L1), gen de prosaposina (PSAP), receptor prostanoide (EP4), antígeno prostático específico, fosfatasa ácida prostática, proteasoma, proteína E7, Proteína farnesiltransferasa, proteína quinasa (PK, como A, B, C), proteína tirosina quinasa, Proteína tirosina fosfatasa beta, Proto-oncogén serina/treonina-proteína quinasa (PIM, como PIM-1, PIM-2, PIM- 3), P-Selectina, Purina nucleósido fosforilasa, receptor purinérgico P2X ligado a canal iónico dependiente 7 (P2X7), piruvato deshidrogenasa (PDH), piruvato deshidrogenasa quinasa, piruvato quinasa (PYK), 5-alfa-reductasa, proteína de la quinasa (como 1, B), gen RAF1, gen Ras, GTPasa de Ras, gen RET, receptor de tirosina quinasa Ret, proteína asociada a retinoblastoma, receptor de ácido retinoico (como gamma), receptor X de retinoides, GTPasa de Rheb (Ras homologado en cerebro) Proteína quinasa 2 asociada a Rho (homólogo de Ras), ribonucleasa, reductasa de ribonucleótido (tal como la subunidad M2), proteína ribosomal quinasa S6, ARN polimerasa (como I, II), tirosina quinasa de Ron (Recepteur d'Origine Nantais), gen de ROS1 (protooncogén 1 ROS, receptor tirosina quinasa), tirosina quinasa Ros1, factor de transcripción 3 relacionada con Runt, gamma-secretasa, proteína de unión a calcio S100 A9, Sarco endoplásmica calcio ATPasa, segunda proteína activadora de caspasas (SMAC) derivada de la mitocondria, proteína-2 relacionada con frizzled secretada, semaforina-4D, serina proteasa, serina/treonina quinasa (STK), serina/treonina-proteína quinasa (TBK, como TBK1), transducción de señal y transcripción (STAT, tal como STAT-1, STAT-3, STAT-5), molécula de activación linfocítica de señalización (SLAM), miembro de la familia 7, antígeno epitelial de seis transmembranas de la próstata (STEAP), ligando de citoquina SL, suavizado (SMO), cotransportador de yoduro de sodio, cotransportador de fosfato de sodio 2B, receptor de somatostatina (como 1, 2, 3, 4, 5), proteína Sonic hedgehog, hijo de sevenless (SOS), proteína específica 1 (Sp1) factor de transcripción,

Esfiingomielina sintasa, esfingosina quinasa (como 1, 2), receptor de esfingosina-1-fosfato-1, tirosina quinasa de bazo (SYK), gen SRC, Src tirosina quinasa, gen STAT3, sulfatasa esteroidea, estimulador de los genes de interferón (STING), receptor, estimulador de la proteína de los genes interferón, ligando del factor 1 derivado de células estromales, SUMO (modificador

5 pequeño similar a la ubiquitina), superóxido dismutasa, proteína supervivina, sinapsina 3, sindecan-1, sinucleína alfa, glicoproteína de superficie de células T CD28, quinasa de unión al tanque (TBK), gen de la proteína de factor de unión a TATA asociada a la proteína T subunidad B (TAF1B), glucoproteína Z3 de células T CD3, antígeno de diferenciación de células T CD6, inmunoglobulina de células T y dominio de mucina que contiene -3 (TIM-3), glicoproteína de

10 superficie de células T CD8, proteína Tec tirosina quinasa, receptor Tek de tirosina quinasa, telomerasa, gen de telomerasa transcriptasa inversa (TERT), Tenascin, ligando TGF beta 2, receptor de trombopoyetina, timidina quinasa, timidina fosforilasa, timidilato sintasa, timosina (como alfa 1), receptor de hormona tiroide, receptor de hormone estimulante tiroidal, factor tisular, ligando inductor de la apoptosis relacionada con TNF, proteína del dominio de la muerte

15 asociada a TNFR1, receptor del ligando inductor de la apoptosis relacionada con TNF (TRAIL), gen TNFSF11, gen TNFSF9, receptor tipo Toll (TLR como 1-13), topoisomerasa (tales como I, II, III), factor de transcripción, transferasa, transferrina, factor de crecimiento transformante (TGF, como beta) quinasa, factor de crecimiento transformante receptor de quinasa TGF- β , transglutaminasa, proteína asociada a la translocación, glucoproteína transmembrana NMB,

20 transductor de señal de calcio Trop-2, gen de glucoproteína trofoblástica (TPBG), glucoproteína trofoblástica, receptor de quinasa receptora de tropomiosina (Trk) (como TrkA, TrkB, TrkC), triptófano 5-hidroxilasa, tubulina, factor de necrosis tumoral (TNF, como alfa, beta), receptor 13C de factor de necrosis tumoral, locus de progresión tumoral 2 (TPL2), gen de la proteína tumoral 53 (TP53), gen candidato a supresor de tumores 2 (TUSC2), tirosinasa, tirosina

25 hidroxilasa, tirosina quinasa (TK), receptor de tirosina quinasa, tirosina quinasa con inmunoglobulina e EGF receptor de dominios similares (TIE), inhibidor de la tirosina proteína quinasa ABL1, ubiquitina, isiquima L5 de ubiquitina carboxilo hidrolasa, ubiquitina tioesterasa-14, enzima conjugadora de ubiquitina E2I (UBE2I, UBC9), Ureasa, activador de plasminógeno de Uroquinasa plasminógeno, Uteroglobina, Vanilloid VR1, proteína de adhesión celular

30 vascular 1, receptor del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGFR), supresor de Ig en el dominio V de la activación de células T (VISTA), receptor de VEGF-1, receptor de VEGF-2, receptor de VEGF-3, VEGF-A, VEGF-B, Vimentina, Receptor de vitamina D3, Proto-oncogén tirosina-proteína quinasa Sí, proteína quinasa de Wee-1, antígeno tumoral de Wilms 1, proteína tumoral de Wilms, inhibidor de la proteína de apoptosis ligado a X, Factor de transcripción de la

35 proteína de dedo de Zinc o cualquier combinación de los mismos.

Por lo tanto, en una realización, un método para tratar cáncer y/o enfermedades o síntomas que co-presentan o son exacerbados o desencadenados por el cáncer, por ejemplo, un trastorno alérgico y/o una enfermedad autoinmune y/o inflamatoria, y/o una reacción inflamatoria aguda, comprende administrar a un paciente que lo necesita una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, opcionalmente en combinación con un agente adicional (por ejemplo, un segundo, tercero, cuarto o quinto agente activo) que puede ser útil para tratar un cáncer, un trastorno alérgico y/o una enfermedad autoinmune y/o inflamatoria, y/o una reacción inflamatoria aguda incidente o que se presenta conjuntamente con un cáncer. El tratamiento con el segundo, tercer, cuarto o quinto agente activo puede ser anterior, concomitante o posterior al tratamiento con un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En una realización, un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se combina con otro agente activo en una única forma de dosificación. Los agentes terapéuticos antitumorales o anticancerosos adecuados que pueden usarse en combinación con un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo incluyen, pero no se limitan a, agentes quimioterapéuticos, por ejemplo, mitomicina C, carboplatino, taxol, cisplatino, paclitaxel, etopósido, doxorubicina, o una combinación que comprende al menos uno de los agentes quimioterapéuticos anteriores. También se pueden usar agentes antitumorales radioterapéuticos, solos o en combinación con agentes quimioterapéuticos.

Un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo puede ser útil como agente de sensibilización química, y por lo tanto, puede ser útil en combinación con otros fármacos quimioterapéuticos, en particular, fármacos que inducen apoptosis. Por lo tanto, en una realización, la presente divulgación proporciona un método para aumentar la sensibilidad de las células cancerosas a la quimioterapia, que comprende administrar a un paciente que necesita o se somete a quimioterapia, un agente quimioterapéutico junto con un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en una cantidad suficiente para aumentar la sensibilidad de las células cancerosas al agente quimioterapéutico.

Terapia de combinación Anti-cáncer

Los compuestos descritos en el presente documento pueden usarse o combinarse con uno o más de un agente quimioterapéutico, un agente anticanceroso, un agente antiangiogénico, un agente antifibrótico, un agente inmunoterapéutico, un anticuerpo terapéutico, un anticuerpo biespecífico y un "anticuerpo -tipo" proteína terapéutica (como DARTs®, Duobodies®, Bites®, XmAbs®, TandAbs®, derivados de Fab), un conjugado de anticuerpo-fármaco (ADC), un agente radioterapéutico, un agente antineoplásico, un agente anti-proliferación, un virus

oncolítico, un modificador o editor de genes (como CRISPR/Cas9, nucleasas de dedos de zinc o nucleasas sintéticas, TALENs), un agente inmunoterapéutico de células T CAR (receptor de antígeno quimérico), un receptor de células T diseñado (TCR-T), o cualquier combinación de los mismos. Estos agentes terapéuticos pueden estar en forma de compuestos, anticuerpos, 5 polipéptidos o polinucleótidos. En una realización, la solicitud proporciona un producto que comprende un compuesto descrito en el presente documento y un agente terapéutico adicional como una preparación combinada para uso simultáneo, separado o secuencial en terapia.

Como se usa en este documento, el término "agente quimioterapéutico" o "quimioterapéutico" (o "quimioterapia" en el caso de tratamiento con un agente 10 quimioterapéutico) pretende abarcar cualquier compuesto químico no proteico (es decir, no peptídico) útil en el tratamiento de cáncer. Los ejemplos de agentes quimioterapéuticos incluyen, entre otros, agentes alquilantes tales como tiotepa y ciclofosfamida (CYTOXAN®); sulfonatos de alquilo tales como busulfan, improsulfan y piposulfan; aziridinas tales como benzodepa, carboquona, meturedpa y uredepa; etileniminas y metilaminasas que incluyen 15 altretamina, trietilenemelamina, trietilenfosforamida, trietilenotiofosforamida y trimemilolomelamina; acetogeninas, especialmente bullatacin y bullatacinona; una camptotecina, que incluye topotecán analógico sintético; briostatina, calistatina; CC-1065, incluidos sus análogos sintéticos adozelesina, carzelesina y bizelesina; criptoficinas, particularmente criptoficina 1 y criptoficina 8; dolastatina; duocarmicina, incluidos los análogos 20 sintéticos KW-2189 y CBI-TMI; eleuterobin; 5-azacitidina; pancratistatina; una sarcodictina; espongistatina; mostazas nitrogenadas como clorambucil, clornafacina, ciclofosfamida, glufosfamida, evofosfamida, bendamustina, estramustina, ifosfamida, mecloretamina, clorhidrato de mecloretamina, clorhidrato de óxido de fenotamina, novafina, fenesterina, prebinafina, prebinafina, prebamina, fenacina, prebinafina, pristaminofina, fenotina, fenotamina, 25 fenotina, predestinocustina, oforosfamiliamino nitrosoureas tales como carmustina, clorozotocina, foremustina, lomustina, nimustina y ranimustina; antibióticos, como los antibióticos enediina (p. ej., caliqueamicina, especialmente caliqueamicina gammaII y caliqueamicina phiII), dinamina que incluye dinemia A, bifosfonatos tales como clodronato, una esperamicina, cromóforo de neocarzinostatina y cromóforos del antibiótico enediina relacionado 30 con cromoproteína, aclacinomicina, actinomicina, autramicina, azaserina, bleomicina, cactinomicina, carabicina, carrininomicina, carzinofilina, cromomicinas, dactinomicina, daunorubicina, detorubicina, 6-diazo-5-oxo-L-norleucina, doxorubicina (incluyendo la morfolino-doxorubicina, cianomorfolino-doxorubicina, 2-pirrolino-doxorubicina, yd deoxidoxorubicina) epirubicin, esorubicin, idarubicin, marcelomicina, mitomicinas tales como

mitomicina C, ácido micofenólico, nogalamicina, olivomicinas, peplomicina, porfiromicina, antimetabolitos como metotrexato y 5-fluorouracilo (5-FU); análogos del ácido fólico como demopterina, metotrexato, pteropterina y trimetrexato; análogos de purina tales como fludarabina, 6-mercaptopurina, tiamiprina y tioguanina; análogos de pirimidina tales como ancitabina, azacitidina, 6-azauridina, carmofur, citarabina, didesoxiuridina, doxifluridina, enocitabina y floxuridina; andrógenos tales como calusterona, propionato de dromostanolona, epitioestanol, mepitioestano y testolactona; antiadrenales tales como aminoglutetimida, mitotano y trilostano; rellenos de ácido fólico tales como ácido frolínico; agentes radioterapéuticos tales como Radium-223; tricotecenos, especialmente toxina T-2, verracurina A, roridina A y anguidina; taxoides como paclitaxel (TAXOL®), abraxane, docetaxel (TAXOTERE®), cabazitaxel, BIND-014, tesetaxel; análogos de platino tales como cisplatino y carboplatino, nanoplatino NC-6004; aceglatona; glucósido de aldofosfamida; ácido aminolevulínico; eniluracilo; amsacrina hestrabucil; bisantreno; edatraxato; defofamina demecolcina diaziquona; elformtina; acetato de elliptinio; una epotilona; etoglucido; nitrato de galio; hidroxiaurea; lentinan leucovorina; lonidamina; maitansinoides tales como maitansina y ansamitocinas; mitoguazona; mitoxantrona; mopidamol; nitracrina; pentostatina; phenamet pirarubicina; losoxantrona; fluoropirimidina; ácido folínico; ácido podofilínico; 2-etilhidracida; procarbazona; polisacárido-K (PSK); razoxano; rizoxina; sizofiran; espirogermanio; ácido tenuazónico; trabectedina, triaziquona; 2,2', 2''-trioctilammina; uretano; vindesina; dacarbazina; mannomustina; mitobronitol; mitolactol; pipobroman; gacytosina; arabinósido (“Ara-C”); ciclofosfamida; thiopeta clorambucil; gemcitabina (GEMZAR®); 6-tioguanina; mercaptopurina; metotrexato; vinblastina; platino; etopósido (VP-16); ifosfamida; mitroxantrona; vancristina; vinorelbina (NAVELBINE®); novantrona tenipósido; edatrexato; daunomicina; aminopterina; xeoloda; ibandronato; CPT-11; inhibidor de topoisomerasa RFS 2000; difluorometilornitina (DFMO); retinoides tales como ácido retinoico; capecitabina; NUC-1031; FOLFIRI (fluorouracilo, leucovorina e irinotecán) y sales, ácidos o derivados farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores.

El compuesto descrito en el presente documento se puede usar o combinar con uno o más de los agentes terapéuticos adicionales. Los agentes terapéuticos se pueden clasificar por su mecanismo de acción en, por ejemplo, los siguientes grupos:

agentes antimetabolitos/anticancerígenos, como los análogos de la pirimidina floxuridina, capecitabina, citarabina, CPX-351 (citarabina liposomal, daunorubicina) y TAS-118;

análogos de purina, antagonistas de folato (como pralatrexato) e inhibidores relacionados;

Agentes antiproliferativos/antimitóticos, incluidos productos naturales, como alcaloides de la vinca (vinblastina, vincristina) y disruptores de microtúbulos, como taxano (paclitaxel, docetaxel), vinblastina, nocodazol, epotilonas, vinorelbina (NAVELBINE®), y
 5 epipodofilotoxinas (etoposida, teniposida);

Agentes dañinos del ADN, tales como actinomicina, amsacrina, busulfano, carboplatino, clorambucil, cisplatino, ciclofosfamida (CYTOXAN®), dactinomicina, daunorubicina, doxorubicina, epirubicin, ifosfamida, melfalan, mercloreteamina, mitomicina C, mitoxantrona,
 10 nitrosourea, procarbazona, taxol, Taxotera, teniposida, etoposida, y trietilenetiofosforamida;

Agentes de hipometilación del ADN, como guadecitabina (SGI-110), ASTX727;

antibióticos tales como dactinomicina, daunorubicina, doxorubicina, idarubicina, antraciclinas, mitoxantrona, bleomicinas, plicamicina (mitramicina);

enzimas como la L-asparaginasa que metaboliza sistémicamente la L-asparagina y priva
 15 a las células que no tienen la capacidad de sintetizar su propia asparagina;

agentes antiplateletas;

Oligonucleótidos de DNAl dirigidos a Bcl-2, tales como PNT2258;

agentes que activan o reactivan el virus de inmunodeficiencia humana latente (VIH), como el panobinostat y la romidepsina;

20 estimuladores de asparaginasa, como crisantaspasa (Erwinase®) y GRASPA (ERY-001, ERY-ASP), pegol de calasparga;

pan-Trk, ROS1 y los inhibidores de ALK, como entrectinib, TPX-0005;

inhibidores de la quinasa del linfoma anaplásico (ALK), como alectinib, ceritinib;

agentes alquilantes antiproliferativos/antimitóticos, tales como ciclofosfamida de
 25 mostaza nitrogenada y análogos (melfalán, clorambucil, hexametilmelamina, tiotepa), alquil nitrosoureas (carmustina) y análogos, estreptozocina y triazenos (dacarbazona);

antimetabolitos antiproliferativos/antimitóticos, tales como análogos del ácido fólico (metotrexato);

complejos de coordinación de platino (cisplatino, oxiloplatino y carboplatino), procarbazona, hidroxiurea, mitotano y aminoglutetimida;

5 hormonas, análogos de hormonas (estrógeno, tamoxifeno, goserelina, bicalutamida y nilutamida) e inhibidores de la aromatasa (letrozol y anastrozol);

anticoagulantes tales como heparina, sales sintéticas de heparina y otros inhibidores de la trombina;

10 agentes fibrinolíticos tales como activador de plasminógeno tisular, estreptoquinasa, uroquinasa, aspirina, dipyridamol, ticlopidina y clopidogrel;

agentes antimigratorios;

agentes antisecretores (breveldin);

inmunosupresores, como tacrolimus, sirolimus, azatioprina y micofenolato;

15 inhibidores del factor de crecimiento e inhibidores del factor de crecimiento endotelial vascular;

inhibidores del factor de crecimiento de fibroblastos, tales como FPA14;

anticuerpos anti-VEGFR, tales como IMC-3C5, GNR-011, tanibirumab;

anticuerpos anti-VEGF / DDL4, tales como ABT-165;

anticuerpos anti-cadherinas, tales como HKT-288;

20 anticuerpos anti-CD70, tales como AMG-172;

repetición rica en leucina que contiene 15 (LRRC15) anticuerpos, como ABBV-085 y ARGX-110;

bloqueadores de los receptores de angiotensina, donantes de óxido nítrico;

25 oligonucleótidos antisentido, tales como AEG35156, IONIS-KRAS-2.5Rx, EZN-3042, RX-0201, IONIS-AR-2.5Rx, BP-100 (prexigebersen), IONIS-STAT3-2.5Rx;

- Oligonucleótidos de interferencia de ADN, tales como PNT2258, AZD-9150;
- anticuerpos anti-ANG-2, como MEDI3617 y LY3127804;
- anticuerpos anti-ANG-1/ANG-2, tales como AMG-780;
- anticuerpos anti-MET/EGFR, tales como LY3164530;
- 5 anticuerpos anti-EGFR, tales como ABT-414, AMG-595, necitumumab, ABBV-221, mafodotina depatuxizumab (ABT-414), tomuzotuximab, ABT-806, vectibix, modotuximab, RM-1929;
- anticuerpos anti-CSF1R, como emactuzumab, LY3022855, AMG-820, FPA-008 (cabiralizumab);
- 10 anticuerpos anti-CD40, tales como RG7876, SEA-CD40, APX-005M, ABBV-428;
- anticuerpos anti-endoglina, como TRC105 (carotuximab);
- anticuerpos anti-CD45, tales como 131I-BC8 (lomab-B);
- anticuerpos anti-HER3, tales como LJM716, GSK2849330;
- anticuerpos anti-HER2, como margetuximab, MEDI4276, BAT-8001;
- 15 anticuerpos anti-HLA-DR, tales como IMMU-114;
- anticuerpos anti-IL-3, tales como JNJ-56022473;
- anticuerpos anti-OX40, tales como MEDI6469, MEDI6383, MEDI0562 (tavolixizumab), MOXR0916, PF-04518600, RG-7888, GSK-3174998, INCAGN1949, BMS-986178, GBR-8383, ABBV-368;
- 20 anticuerpos anti-EphA3, tales como KB-004;
- anticuerpos anti-CD20, tales como obinutuzumab, IGN-002;
- anticuerpos anti-CD20 / CD3, tales como RG7828;
- anticuerpos anti-CD37, tales como AGS67E, otlertuzumab (TRU-016);
- anticuerpos anti-ENPP3, tales como AGS-16C3F;

anticuerpos anti-FGFR-3, tales como LY3076226, B-701;

anticuerpos anti-FGFR-2, tales como GAL-F2;

anticuerpos anti-C5, tales como ALXN-1210;

anticuerpos anti-CD27, como varlilumab (CDX-1127);

5 Anticuerpos anti-TROP-2, como IMMU-132

anticuerpos anti-NKG2a, como monalizumab;

anticuerpos anti-VISTA, tales como HMBD-002;

anticuerpos anti-PVRIG, tales como COM-701;

anticuerpos anti-EpCAM, tales como VB4-845;

10 Anticuerpos anti-BCMA, como GSK-2857916

anticuerpos anti-CEA, tales como RG-7813;

Anticuerpos anti-agrupamiento de diferenciación 3 (CD3), tales como MGD015;

anticuerpos alfa del receptor de anti-folato, como IMGN853;

Inhibidores de MCL-1, tales como AMG-176, AMG-397, S-64315, y AZD-5991, 483-
15 LM, A-1210477, UMI-77, JKY-5-037;

inhibidores de efa2, tales como MM-310;

anticuerpos anti LAG-3, tales como relatlimab (ONO-4482), LAG-525, MK-4280,
REGN-3767;

inhibidores de la quinasa raf/VEGFR, tales como RAF-265;

20 inhibidores de la proteína policomb (EED), como MAK683;

Anticuerpos anti-fibroblastos de activación de la proteína (FAP)/IL-2R, como RG7461;

Anticuerpos anti-fibroblastos de la proteína (FAP)/TRAIL-R2, como RG7386;

anticuerpos anti-fucosil-GM1, tales como BMS-986012;

inhibidores de p38 MAP quinasa, tales como ralimetinib;

Inhibidores de PRMT1, tales como MS203;

Inhibidores de la esfingosina quinasa 2 (SK2), como opaganib;

Inhibidores de FLT3-ITD, tales como BCI-332;

5 Estimuladores del factor 2 relacionado con la eritroide nuclear, como la omaveloxolona (RTA-408);

Inhibidores del receptor de quinasa de tropomiosina (TRK), tales como LOXO-195, ONO-7579;

anticuerpos anti-ICOS, tales como JTX-2011, GSK3359609;

10 anticuerpos anti-DR5 (TRAIL2), tales como DS-8273;

anticuerpos anti-GD2, tales como APN-301;

anticuerpos anti-interleucina-17 (IL-17), tales como CJM-112;

anticuerpos anti-anhidrasa IX aniónicos, tales como TX-250;

anti-CD38-atenuquina, tal como TAK573;

15 anticuerpos anti-mucina 1, como gatipotuzumab;

Inhibidores de la mucina 1, tales como GO-203-2C;

Inhibidores de la proteína MARCKS, tales como BIO-11006;

Antagonistas de folato, tales como arfolitixorina;

Inhibidores de la galectina-3, tales como GR-MD-02;

20 Inhibidores de P68 fosforilados, tales como RX-5902;

Moduladores de CD95/TNF, tales como ofranergene obadenovec;

Inhibidores de PI3K/Akt/mTOR, tales como ABTL-0812;

inhibidores de la quinasa pan-PIM, tales como INCB-053914;

- Estimuladores del gen IL-12, como EGEN-001, tavoquinogen telseplásmido;
- Inhibidores de la proteína de choque térmico HSP90, como TAS-116, PEN-866;
- Antagonistas de VEGF/HGF, tales como MP-0250;
- SYK tirosina quinasa/FLT3 inhibidores de la tirosina quinasa, tales como TAK-659;
- 5 Inhibidores de la tirosina quinasa/tirosina quinasa SYK, tales como ASN-002;
- FLT3 tirosina quinasa, tal como FF-10101;
- Ligando de tirosina quinasa-3 similar a FMS (FLT3L), tal como CDX-301;
- Inhibidores de FLT3/MEK1, tales como E-6201;
- Antagonista de IL-24, tal como AD-IL24;
- 10 Agonistas de RIG-I, tales como RGT-100;
- Estimuladores de la aerolisina, como la topsalisina;
- Inhibidores de la P-glicoproteína 1, tales como HM-30181A;
- Antagonistas de CSF-1, tales como ARRY-382, BLZ-945;
- Inhibidores de CCR8, tales como I-309, SB-649701, HG-1013, RAP-310;
- 15 anticuerpos anti-mesotelina, tales como SEL-403;
- Estimuladores de timidina quinasa, tales como aglatimagen besadenovec;
- Inhibidores de la quinasa 1 tipo polo, tales como PCM-075;
- Agonistas de TLR-7, tales como TMX-101 (imiquimod);
- Inhibidores de NEDD8, tales como pevonedistat (MLN-4924), TAS-4464;
- 20 Moduladores de la vía pleiotrópica, como avadomida (CC-122);
- Inhibidores de FoxM1, tales como tiostrepton;
- Anticuerpos anti-MUC1, tales como Mab-AR-20.5;

anticuerpos anti-CD38, como isatuximab, MOR-202;

Inhibidores de UBA1, tales como TAK-243;

Inhibidores de la tirosina quinasa Src, tales como VAL-201;

Inhibidores de VDAC/HK, tales como VDA-1102;

5 Inhibidores de BRAF/PI3K, tales como ASN-003;

Inhibidores de Elf4a, como rohinitib, eFT226;

Estimuladores del gen TP53, tales como ad-p53;

Inhibidores de PD-L1/EGFR, tales como GNS-1480;

Inhibidores del receptor de ácido retinoico alfa ($RAR\alpha$), tales como SY-1425;

10 Inhibidores de SIRT3, tales como YC8-02;

Inhibidores del ligando del factor 1 derivado de células estromales, tales como pegol
olaptesado (NOX-A12);

Moduladores del receptor de IL-4, tales como MDNA-55;

Estimuladores de la arginasa-I, como la pegzilarinasa;

15 Inhibidor de la topoisomerasa I/inhibidores del factor 1 inducible por hipoxia, tales como
PEG-SN38 (firtecan pegol);

Inhibidores alfa del factor 1 inducible por hipoxia, tales como PT-2977, PT-2385;

Agonistas de CD122 tales como NKTR-214;

estimuladores de la proteína supresora de tumores p53 tales como kevetrina;

20 Inhibidores de la proteína de unión a p53 Mdm4/Mdm2, tales como ALRN-6924;

inhibidores de la proteína del huso de kinesina (KSP), como filanesib (ARRY-520);

Inhibidores de la proteína de fusión CD80-fc, tales como FPT-155;

Menin e inhibidores de la leucemia de linaje mixto (MLL) como KO-539;

Agonistas del receptor del hígado x, como RGX-104;

Agonistas de IL-10, tales como AM-0010;

Inhibidores de EGFR/ErbB-2, tales como varlitinib;

Inhibidores de VEGFR/PDGFR, tales como vorolanib;

5 Inhibidores de IRAK4, tales como CA-4948;

anticuerpos anti-TLR-2, tales como OPN-305;

Moduladores de la calmodulina, tales como CBP-501;

Antagonistas de los receptores de glucocorticoides, tales como el recalentador (CORT-125134);

10 Segundo activador derivado de la mitocondria de las caspasas (SMAC) inhibidores de proteínas, como BI-891065;

Moduladores de lactoferrina, tales como LTX-315;

Kit de tirosina quinasa/antagonistas alfa del receptor de PDGF, tales como DCC-2618;

Inhibidores de KIT, tales como PLX-9486;

15 Inhibidores de la exportina 1, tales como eltanexor;

Inhibidores de EGFR/ErbB2/Ephb4, tales como tesevatinib;

anticuerpos anti-CD33, tales como IMGN-779;

anticuerpos anti-KMA, tales como MDX-1097;

anticuerpos anti-TIM-3, tales como TSR-022, LY-3321367, MBG-453;

20 anticuerpos anti-CD55, tales como PAT-SC1;

anticuerpos anti-PSMA, tales como ATL-101;

anticuerpos anti-CD100, tales como VX-15;

anticuerpos anti-EPHA3, tales como fibatuzumab;

- anticuerpos anti-ErbB, como CDX-3379, HLX-02, seribantumab;
- anticuerpos anti-APRIL, tales como BION-1301;
- Anticuerpos antitigit, como BMS-986207, RG-6058;
- Inhibidores del gen CHST15, tales como STNM-01;
- 5 Inhibidores de RAS, tales como NEO-100;
- Antagonista del receptor de somatostatina, como OPS-201;
- Estimuladores del gen CEBPA, tales como MTL-501;
- Moduladores del gen DKK3, tales como MTG-201;
- inhibidores de p70s6k, tales como MSC2363318A;
- 10 inhibidores de la metionina aminopeptidasa 2 (MetAP2), tales como M8891, APL-1202;
- inhibidores de la arginina N-metiltransferasa 5, tales como GSK-3326595;
- Anticuerpos contra la muerte celular proteína 1 (anti-PD-1), como nivolumab (OPDIVO®, BMS-936558, MDX-1106), pembrolizumab (KEYTRUDA®, MK-3477, SCH-900475, lambrolizumab, CAS Reg. No. 1374853-91-4), pidilizumab, PF-06801591, BGB-A317, GLS-010 (WBP-3055), AK-103 (HX-008), MGA-012, BI-754091, REGN-2810 (cemiplimab)),
- 15 AGEN-2034, JS-001, JNJ-63723283, genolimzumab (CBT-501), LZM-009, BCD-100, LY-3300054, SHR-1201, BAT-1306, y ligandos de muerte 1 no programados (anticuerpos anti-PD-L1) como BMS-936559, atezolizumab (MPDL3280A), durvalumab (MEDI4736), avelumab, CK-301, (MSB0010718C), MEDI0680, CX-072, CBT-502, PDR-001 (spartalizum) TSR-042
- 20 (dostarlimab), JTX-4014, BGB-A333, SHR-1316, CS-1001 (WBP-3155, KN-035, IBI-308, FAZ-053 y MDX1105-01);
- Antagonistas de PD-L1/VISTA tales como CA-170;
- anticuerpos anti-PD-L1/TGFβ, tales como M7824;
- anticuerpos anti-transferrina, tales como CX-2029;
- 25 anticuerpos anti-IL-8 (interleuquina-8), como HuMax-Inflam;
- Inhibidores de la ATM (ataxia telangiectasia), como AZD0156;

Inhibidores de CHK1, tales como GDC-0575, LY2606368 (prexasertib), SRA737, RG7741 (CHK1 / 2);

Antagonistas de CXCR4, tales como BL-8040, LY2510924, burixafor (TG-0054), X4P-002, X4P-001-IO;

5 Inhibidores de EXH2, tales como GSK2816126;

Inhibidores de HER2, como neratinib, tucatinib (ONT-380);

Inhibidores de KDM1, tales como ORY-1001, IMG-7289, INCB-59872, GSK-2879552;

Antagonistas de CXCR2, tales como AZD-5069;

Anticuerpos GM-CSF, como lenzilumab;

10 Inhibidores de la proteína quinasa dependientes del ADN, como MSC2490484A (nedisertib), VX-984, AsiDNA (DT-01);

inhibidores de la proteína quinasa C (PKC), tales como LXS-196 y sotrastaurina;

Reguladores descendentes selectivos del receptor de estrógeno (SERD), como fulvestrant (Faslodex®), RG6046, RG6047, elacestrant (RAD-1901) y AZD9496;

15 Antagonistas covalentes selectivos del receptor de estrógenos (SERCA), como H3B-6545;

modulador selectivo del receptor de andrógenos (SARM), como GTX-024, y darolutamida;

20 antagonistas de la quinasa del factor de crecimiento transformante beta (TGF-beta), como el galunisertib;

anticuerpos anti-factor de crecimiento beta-transformante (TGF-beta), como LY3022859, NIS793 y XOMA 089;

Anticuerpos biespecíficos, como MM-141 (IGF-1 / ErbB3), MM-111 (Erb2 / Erb3), JNJ-64052781 (CD19 / CD3), PRS-343 (CD-137 / HER2), AFM26 (BCMA / CD16A)), JNJ-61186372 (EGFR / cMET), AMG-211 (CEA / CD3), RG7802 (CEA / CD3), ERY-974 (CD3 / GPC3) vancizumab (angiopoyetinas / VEGF), PF-06671008 (Cadherins / CD3) , AFM-13 (CD16 / CD30), APVO436 (CD123 / CD3), flotetuzumab (CD123 / CD3), REGN-1979 (CD20 /

CD3), MCLA-117 (CD3 / CLEC12A), MCLA-128 (HER2 / HER3) , JNJ-0819, JNJ-7564 (CD3 / heme), AMG-757 (DLL3-CD3), MGD-013 (PD-1 / LAG-3), AK-104 (CTLA-4 / PD-1), AMG-330 (CD33 / CD3), AMG-420 (BCMA / CD3), BI-836880 (VEFG / ANG2), JNJ-63709178 (CD123 / CD3), MGD-007 (CD3 / gpA33) y MGD-009 (CD3) / B7H3);

- 5 inhibidores de EGFR selectivos mutantes, tales como PF-06747775, EGF816 (nazartinib), ASP8273, ACEA-0010 y BI-1482694;

anticuerpos anti-GITR (proteína relacionada con el receptor del factor de necrosis tumoral inducida por glucocorticoides), tales como MEDI1873, FPA-154, INCAGN-1876, TRX-518, BMS-986156, MK-1248 y GWN-323;

- 10 anticuerpos contra el ligando 3 del tipo proteína delta (DDL3), como rovalpituzumab tesirine;

anticuerpos anti-clusterin, tales como AB-16B5;

anticuerpos anti-Ephrin-A4 (EFNA4), tales como PF-06647263;

anticuerpos anti-RANKL, tales como denosumab;

- 15 anticuerpos anti-mesotelina, tales como BMS-986148, y anti-MSLN-MMAE;

Anticuerpos de fosfato de sodio cotransportador 2B (NaP2B), como lifastuzumab

anticuerpos anti-c-Met, tales como ABBV-399;

antagonistas del receptor A2A de adenosina, tales como CPI-444, AZD-4635, preladénate y PBF-509;

- 20 inhibidores de la alfa-cetoglutarato deshidrogenasa (KGDH), tales como CPI-613;

Inhibidores de XPO1, tales como selinexor (KPT-330);

inhibidores de la isocitrato deshidrogenasa 2 (IDH2), como enasidenib (AG-221);

Inhibidores de IDH1 tales como AG-120, y AG-881 (IDH1 e IDH2), IDH-305 y BAY-1436032;

- 25 moduladores del receptor de interleucina-3 (IL-3R), tales como SL-401;

Estimuladores de arginina deiminasa, tales como pegargiminase (ADI-PEG-20);

- Conjugados anticuerpo-fármaco, tales como MLN0264 (anti-GCC, guanilil ciclasa C), T-DM1 (trastuzumab emtansina, Kadcicla), milatuzumab-doxorubicin (hCD74-DOX), brentuximab vedotin, DCDT2980S, polatuzumab vedotin, SGN-CD70A, SGN-CD19A, inotuzumab ozogamicin, lorvotuzumab mertansina, SAR3419, isactuzumab govitecan,
- 5 enfortumab vedotin (ASG-22ME), ASG-15ME, DS-8201 ((trastuzumab deruxtecan), 225Ac-lintuzumab, U3-1402, 177Lu-tetraxetan-tetuloma, tisotumab vedotin, anetumab ravtansina, CX-2009, SAR-566658, W-0101, polatuzumab vedotin, y ABBV-085;
- inhibidores de claudina-18, como claudiximab;
- inhibidores de β -catenina, tales como CWP-291;
- 10 anticuerpos anti-CD73, tales como MEDI-9447 (oleclumab), CPX-006, IPH-53, BMS-986179 y NZV-930;
- Antagonistas de CD73, tales como AB-680, PSB-12379, PSB-12441, PSB-12425 y CB-708;
- Antagonistas de CD39/CD73, tales como PBF-1662;
- 15 Inhibidores del receptor de quimiocinas 2 (CCR), como PF-04136309, CCX-872 y BMS-813160 (CCR2 / CCR5)
- inhibidores de la timidilato sintasa, tales como ONX-0801;
- Inhibidores de ALK / ROS1, como lorlatinib;
- inhibidores de la tankirrasa, tales como G007-LK;
- 20 Inhibidores de la proteína de unión a p53 de Mdm2, como CMG-097 y HDM-201;
- inhibidores de c-PIM, tales como PIM447;
- Inhibidores de BRAF, como dabrafenib, vemurafenib, encorafenib (LGX818) y PLX8394;
- inhibidores de la esfingosina quinasa-2 (SK2), como Yeliva® (ABC294640);
- 25 inhibidores del ciclo celular, como selumetinib (MEK1 / 2) y sapacitabina;

Inhibidores de AKT tales como MK-2206, ipatasertib, afuresertib, AZD5363 y ARQ-092, capivasertib y tricitiribina;

inhibidores anti-CTLA-4 (proteína 4 de linfocitos T citotóxicos), tales como tremelimumab, AGEN-1884 y BMS-986218;

- 5 Inhibidores de c-MET, como AMG-337, savolitinib, tivantinib (ARQ-197), capmatinib y tepotinib, ABT-700, AG213, AMG-208, JNJ-38877618 (OMO-1), merestinib y HQP-8361 ;

inhibidores de c-Met / VEGFR, tales como BMS-817378 y TAS-115;

inhibidores de c-Met / RON, tales como BMS-777607;

Inhibidores de BRAF / EGFR, tales como BGB-283;

- 10 inhibidores de bcr / abl, como rebastinib, asciminib;

Inhibidores de MNK1 / MNK2, tales como eFT-508;

Inhibidor de mTOR / estimuladores del citocromo P450 3A4, como TYME-88;

inhibidores de la desmetilasa-1 (LSD1) específicos de la lisina, como CC-90011;

Inhibidores de pan-RAF, como LY3009120, LXH254 y TAK-580;

- 15 Inhibidores de Raf / MEK, tales como RG7304;

Inhibidores de CSF1R / KIT y FLT3, como pexidartinib (PLX3397);

inhibidores de la quinasa, tales como vandetanib;

Antagonistas de la selectina E, tales como GMI-1271;

inductores de diferenciación, tales como tretinoína;

- 20 inhibidores del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), como osimertinib (AZD-9291);

inhibidores de la topoisomerasa, tales como doxorubicina, daunorubicina, dactinomicina, enipósido, epirubicina, etopósido, idarubicina, mazantinatrazatrazonrona, letrerospiración, adenazona, forzopirazona, vastazonatrazatrazonratona, letrero, adenazona, adenopicina,

- 25 vastozonatrastatratrentanona, vastoaspiraspiras, adenazona, adenazicano,

vastazonatrazatrazatrensona, vastoaspiraspiras, adenazona, adenazicano, vastazonatrazatrazinadentorona, vastoaspiracientas, adiestrinos, adenazona, adenopicina. , mavelertinib, AST-2818, avitinib (ACEA-0010), e irofulven (MGI-114);

5 corticosteroides, tales como cortisona, dexametasona, hidrocortisona, metilprednisolona, prednisona y prednisolona;

inhibidores de la quinasa de la transducción de señales del factor de crecimiento;

análogos de nucleósidos, tales como DFP-10917;

Inhibidores de axl, como BGB-324 (bemcentinib) y SLC-0211;

10 Inhibidores de BET, tales como INCB-054329, INCB057643, TEN-010, AZD-5153, ABT-767, BMS-986158, CC-90010, GSK525762 (molibresib), NHWD-870, ODM-207, GSK-2820151, GSK- 1210151A, ZBC246, ZBC260, ZEN3694, FT-1101, RG-6146, CC-90010, mivebresib, BI-894999, PLX-2853, PLX-51107, CPI-0610 y GS-5829;

Inhibidores de PARP, como olaparib, rucaparib, veliparib, talazoparib, ABT-767 y BGB-290;

15 inhibidores del proteasoma, como ixazomib, carfilzomib (Kyprolis®), marizomib;

inhibidores de glutaminasa, tales como CB-839;

vacunas, como la vacuna peptídica TG-01 (RAS), GALE-301, GALE-302, nelipepimut-s, SurVaxM, DSP-7888, TPIV-200, PVX-410, VXL-100, DPX-E7, ISA-101 , 6MHP, OSE-2101, galinpepimut-S, SVN53-67 / M57-KLH, IMU-131; vacunas de vectores bacterianos tales como CRS-207 / GVAX, axalimogen filolisbac (ADXS11-001); vacunas de vectores de adenovirus tales como nadofaragen firadenovec; vacuna autóloga Gp96; vacunas de células dendríticas, como CVactm, stapuldencel-T, eltrapuldencel-T, SL-701, BSK01TM, rocapuldencel-T (AGS-003), DCVAC, CVactm, stapuldencel-T, eltrapuldencel-T, SL-701, BSK1202 -142; vacunas oncolíticas tales como, talimogene laherparepvec, pexastimogene devacirepvec, GL-ONC1, MG1-MA3, parvovirus H-1, ProstAtak, enadenotucirev, MG1MA3, ASN-002 (TG-1042); vacunas terapéuticas, como CVAC-301, CMP-001, PF-06753512, VBI-1901, TG-4010, Proscavax™; vacunas de células tumorales, como Vigil® (IND-14205), vacuna Oncoquest-L; vacuna contra el poliovirus del serotipo 1 recombinante, viva, atenuada, como PVS-RIPO; Adagloxad simolenina; MEDI-0457; DPV-001 que es una vacuna contra el

30 cáncer enriquecida en autofagosoma derivada de un tumor; vacunas de ARN tales como, CV-

9209, LV-305; Vacunas de ADN, como MEDI-0457, MVI-816, INO-5401; vacuna de Ankara del virus vaccinia modificado que expresa p53, como MVA-p53; DPX-Survivac; BriaVax™; GI-6301; GI-6207; y GI-4000;

anticuerpos anti-DLL4 (delta como el ligando 4), como demcizumab;

5 Inhibidores de STAT-3, tales como napabucasina (BBI-608);

Inhibidores de la ATPasa p97, tales como CB-5083;

inhibidores del receptor suavizado (SMO), como Odomzo® (sonidegib, anteriormente LDE-225), LEQ506, vismodegib (GDC-0449), BMS-833923, glasdegib (PF-04449913), LY2940680 e itraconazol;

10 moduladores del ligando de interferón alfa, como interferón alfa-2b, interferón alfa-2a biosimilar (Biogenomics), ropeginterferón alfa-2b (AOP-2014, P-1101, PEG IFN alfa-2b), Multiferon (Alfanative, Viragen), interferón alfa 1b, Roferon-A (Canferon, Ro-25-3036), interferón alfa-2a biológico de seguimiento (Biosidus) (Inmutag, Inter 2A), interferón alfa-2b biológico de seguimiento (Biosidus - Bioferon, Citopheron, Ganapar, Beijing Kawin
15 Technology - Kaferon), Alfaferone, interferón pegilado alfa-1b, peginterferón alfa-2b biológico de seguimiento (Amega), interferón alfa-1b humano recombinante, interferón alfa-2a humano recombinante, interferón alfa-2b recombinante humano, veltuzumab conjugado IFN alfa 2b, Dynavax (SD-101) y el interferón alfa-n1 (Humoferon, SM-10500, Sumiferon);

moduladores de interferón gamma ligando, tales como interferón gamma (OH-6000,
20 Ogamma 100);

Moduladores del receptor de IL-6, como tocilizumab, siltuximab y AS-101 (CB-06-02, IVX-Q-101);

Moduladores de telomerasa, tales como, tertomotide (GV-1001, HR-2802, Riavax) e imetelstat (GRN-163, JNJ-63935937);

25 Inhibidores de ADN metiltransferasas, tales como temozolomida (CCRG-81045), decitabina, guadecitabina (S-110, SGI-110), KRX-0402, RX-3117, RRx-001 y azacitidina;

Inhibidores de la ADN girasa, tales como pixantrona y sobuzoxano;

Inhibidores de proteínas de la familia Bcl-2, tales como ABT-263, venetoclax (ABT-199), ABT-737 y AT-101;

Inhibidores de la muesca, como LY3039478 (crenigacestat), tarextumab (anti-Notch2 / 3) y BMS-906024;

5 inhibidores anti-miostatina, como el landogrozumab;

estimuladores de hialuronidasa, tales como PEGPH-20;

Inhibidores de la ruta Wnt, como SM-04755, PRI-724 y WNT-974;

inhibidores de gamma-secretasa, tales como PF-03084014, MK-0752 y RO-4929097;

10 Inhibidores de Grb-2 (proteína 2 unida al receptor del factor de crecimiento), como BP1001;

Compuestos inductores de la ruta TRAIL, como ONC201 y ABBV-621;

Inhibidores de la quinasa de adhesión focal, como VS-4718, defactinib y GSK2256098;

inhibidores del erizo, como saridegib, sonidegib (LDE225), glasdegib y vismodegib;

15 Inhibidores de la Aurora quinasa, como alisertib (MLN-8237), y AZD-2811, AMG-900, barasertib y ENMD-2076;

Moduladores HSPB1 (proteína de choque térmico 27, HSP27), tales como brivudina y apatorsen;

Inhibidores de ATR, tales como BAY-937, AZD6738, AZD6783, VX-803, VX-970 (berzosertib) y VX-970;

20 inhibidores de mTOR, como sapanisertib y vistusertib (AZD2014), y ME-344;

Inhibidores de mTOR / PI3K, tales como gedatolisib, GSK2141795, omipalisib y RG6114;

Inhibidores de Hsp90, tales como AUY922, onalespib (AT13387), SNX-2112, SNX5422;

25 inhibidores de oncogén murinos de un minuto (mdm2), como DS-3032b, RG7775, AMG-232, HDM201 e idasanutlin (RG7388);

Agonistas de CD137, tales como urelumab, utomilumab (PF-05082566);

Agonistas de STING, tales como ADU-S100 (MIW-815), SB-11285, MK-1454, SR-8291, AdVCA0848, GSK-532, SYN-STING, MSA-1, SR-8291;

Inhibidores de FGFR, tales como FGF-401, INCB-054828, BAY-1163877, AZD4547,
5 JNJ-42756493, LY2874455 y Debio-1347;

inhibidores de la sintasa de ácidos grasos (FASN), tales como TVB-2640;

anticuerpos monoclonales anti-KIR, tales como lirilumab (IPH-2102) e IPH-4102;

inhibidores de antígeno CD19, tales como MOR208, MEDI-551, AFM-11 e
inebilizumab;

10 Aglutinantes CD44, tales como A6;

inhibidores de la proteína fosfatasa 2A (PP2A), tales como LB-100;

Inhibidores de CYP17, como seviteronel (VT-464), ASN-001, ODM-204, CFG920 y
acetato de abiraterona;

Agonistas de RXR, tales como IRX4204;

15 antagonistas de hedgehog / smoothened (hh / Smo), como taladegib y patidegib;

Complementos de los moduladores C3, como Imprime PGG;

Agonistas de IL-15, tales como ALT-803, NKTR-255 y hetIL-15;

EZH2 (potenciador de zeste homólogo 2) inhibidores, tales como tazemetostat, CPI-
1205, GSK-2816126;

20 Virus oncolíticos, tales como pelareorep, CG-0070, terapia MV-NIS, HSV-1716, DS-
1647, VCN-01, ONCOS-102, TBI-1401, tasadenoturev (DNX-2401), vocimagene
amiretroreprevec, RP-1, CVA21, Celyvir, LOAd-703 y OBP-301;

Inhibidores de DOT1L (histona metiltransferasa), tales como pinometostat (EPZ-5676);

toxinas como la toxina del cólera, la ricina, la exotoxina de Pseudomonas, la toxina
25 adenilato ciclasa de Bordetella pertussis, la toxina de la difteria y los activadores de la caspasa;

Plásmidos de ADN, tales como BC-819;

Inhibidores de PLK de PLK 1, 2 y 3, como volasertib (PLK1);

Inhibidores de WEE1, como AZD1775 (adavosertib);

Inhibidores de la quinasa Rho (ROCK), como AT13148 y KD025;

Inhibidores de ERK, tales como GDC-0994, LY3214996 y MK-8353;

5 Inhibidores de IAP, tales como ASTX660, debio-1143, birinapant, APG-1387 y LCL-161;

Inhibidores de la ARN polimerasa, tales como lurbinectedina (PM-1183) y CX-5461;

inhibidores de tubulina, tales como PM-184, BAL-101553 (lisavanbulina), OXI-4503, fluorapacina (AC-0001) y plinabulina;

10 Agonistas del receptor 4 de tipo Toll (TL4), tales como G100, GSK1795091 y PEPA-10;

inhibidores del factor de elongación 1 alfa 2, como la plitidepsina;

Inhibidores de CD95, tales como APG-101, APO-010 y asunercept;

Inhibidores de WT1, tales como DSP-7888;

Inhibidores de la subunidad 1 (SF3B1) del factor 3 de empalme, tales como H3B-8800

15 PDGFR alfa / KIT inhibidores específicos de mutantes, como BLU-285;

Inhibidores de SHP-2, tales como TNO155 (SHP-099), RMC-4550, JAB-3068 y RMC-4630; o

Agonistas del receptor retinoide γ (ROR γ), como LYC-55716.

Los ejemplos de otros fármacos quimioterapéuticos que pueden usarse en combinación con
 20 compuestos de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos incluyen
 inhibidores de topoisomerasa I (camptotecina o topotecán), inhibidores de topoisomerasa II (por
 ejemplo, daunomicina y etopósido), agentes alquilantes (por ejemplo, ciclofosfamida, melfalán
 y BCNU), agentes dirigidos a tubulina (por ejemplo, taxol y vinblastina) y agentes biológicos
 (por ejemplo, anticuerpos tales como anticuerpo anti CD20, IDEC 8, inmunotoxinas y
 25 citoquinas).

En algunas realizaciones, el (los) compuesto (s) de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se usan en combinación con Rituxan® (Rituximab) y/u otros agentes que trabajan reduciendo selectivamente las células B CD20 +.

- Se incluyen en el presente documento métodos de tratamiento en los que se administra un
- 5 compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en combinación con un agente antiinflamatorio. Los agentes antiinflamatorios incluyen pero no se limitan a los AINEs, inhibidores específicos de la enzima ciclooxigenasa específicos de la COX-2, compuestos de oro, corticosteroides, metotrexato, antagonistas de los receptores del factor de necrosis tumoral (TNF, *por sus siglas en inglés*), inmunosupresores y metotrexato.
- 10 Los ejemplos de AINEs incluyen, pero no se limitan a ibuprofeno, flurbiprofeno, naproxeno y naproxeno sódico, diclofenaco, combinaciones de diclofenaco sódico y misoprostol, sulindaco, oxaprozina, diflunisal, piroxicam, indometacina, etodolaco, fenoprofeno cálcico, ketoprofeno, nabumetona sódica, sulfasalazina, tolmetina sódica e hidroxiclороquina. Los ejemplos de AINEs también incluyen inhibidores específicos de la COX-2 (es decir, un compuesto que inhibe la
- 15 COX-2 con una IC₅₀ que es al menos 50 veces menor que la IC₅₀ para la COX-1) como celecoxib, valdecoxib, lumiracoxib, etoricoxib y/o rofecoxib.

En una realización adicional, el agente antiinflamatorio es un salicilato. Los salicilatos incluyen pero no se limitan a un ácido acetilsalicílico o aspirina, salicilato de sodio y salicilatos de colina y magnesio.

- 20 El agente antiinflamatorio también puede ser un corticosteroide. Por ejemplo, el corticosteroide se puede elegir entre cortisona, dexametasona, metilprednisolona, prednisolona, fosfato sódico de prednisolona y prednisona.

En algunas realizaciones, el agente terapéutico antiinflamatorio es un compuesto de oro tal como tiomalato de sodio y oro o auranofina.

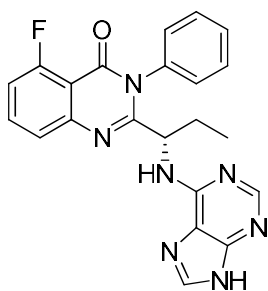
- 25 En algunas realizaciones, el agente antiinflamatorio es un inhibidor metabólico tal como un inhibidor de dihidrofolato reductasa, tal como metotrexato o un inhibidor de dihidroorotato deshidrogenasa, tal como leflunomida.

- En una realización, el (los) compuesto (s) de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se usan en combinación con al menos un compuesto antiinflamatorio que es un
- 30 anticuerpo monoclonal anti-C5 (tal como eculizumab o pexelizumab), antagonista de TNF, como entanercept o infliximab, que es un anticuerpo monoclonal alfa anti-TNF.

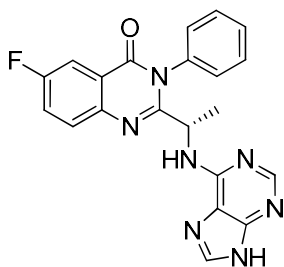
En una realización, el (los) compuesto (s) de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se usan en combinación con al menos un agente menos activo que es un compuesto inmunosupresor tal como metotrexato, leflunomida, ciclosporina, tacrolimus, azatioprina o micofenolato mofetil.

- 5 En otras realizaciones, el (los) compuesto (s) de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se usan en combinación con uno o más inhibidores de fosfatidilinositol 3-quinasa (PI3K), que incluyen, por ejemplo, los Compuestos A, B y C (las estructuras se proporcionan a continuación), o una sal farmacéuticamente aceptable de las mismas.

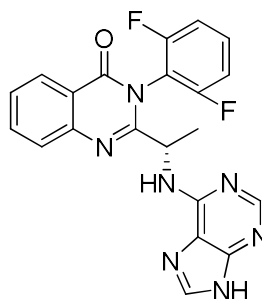
Compuesto A



Compuesto B



Compuesto C



10

- Los compuestos A, B y C se describen en los documentos WO2015/017460 y WO2015/100217. Ejemplos adicionales de inhibidores de PI3K incluyen, pero no se limitan a, ACP-319, AEZA-129, AMG-319, AS252424, AZD8186, BAY 10824391, BEZ235, buparlisib (BKM120), BYL719 (alpelisib), CH5132799, copanlisib (BAY 80-6946), duvelisib, GDC-0941, GDC-0980, GSK2636771, GSK2269557, idelalisib (Zydelig®), IPI-145, IPI-443, IPI-549, KAR4141, LY294002, LY3023414, MLN1117, OXY111A, PA799, PX-866, RG7604, rigosertib, RP5090, taselisib, TG100115, TGR-1202, TGX221, WX-037, X-339, X-414, XL147 (SAR245408), XL499, XL756, wortmannin, ZSTK474, y los compuestos descritos en WO 2005/113556 (ICOS), WO 2013/052699 (Gilead Calistoga), WO 2013/116562 (Gilead Calistoga), WO 2014/100765 (Gilead Calistoga), WO 2014/100767 (Gilead Calistoga), y WO 2014/201409 (Gilead Sciences). Ejemplos adicionales de inhibidores de PI3K incluyen, pero no están limitados a, GDC-0032, GDC-0077, INCB50465, RP6530, y SRX3177.

- En aún otra realización, el (los) compuesto (s) de fórmula (I) se pueden usar en combinación con inhibidores de la Tirosina Quinasa del Bazo (SYK). Los ejemplos de inhibidores de SYK incluyen, pero no se limitan a, 6-(1H-indazol-6-il)-N-(4-morfolinofenil)imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina, BAY-61-3606 , cerdulatinib (PRT-062607), entospletinib, fostamatinib (R788), HMPL-523, NVP-QAB 205 AA, R112, R343, tamenitinib (R406), y los descritos en U.S. 8450321 (Gilead Connecticut) y los descritos en los U.S. 2015/0175616.

25

En otra realización más, los compuestos de fórmula (I) pueden usarse en combinación con inhibidores de tirosina-quinasa (TKI). Los TKI pueden dirigirse a receptores del factor de crecimiento epidérmico (EGFRs, *por sus siglas en inglés*) y receptores para el factor de crecimiento de fibroblastos (FGF, *por sus siglas en inglés*), el factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF, *por sus siglas en inglés*) y el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF, *por sus siglas en inglés*). Los ejemplos de TKI incluyen, pero no se limitan a, afatinib, ARQ-087, asp5878, AZD3759, AZD4547, bosutinib, brigatinib, cabozantinib, cediranib, crenolanib, dacomitinib, dasatinib, dovitinib, E-6201, erdafitinib, erlotinib, gefitinib, gilteritinib (ASP-2215), FP-1039, HM61713, icotinib, imatinib, KX2-391 (Src), lapatinib, lestaurtinib, midostaurin, nintedanib, ODM-203, osimertinib (AZD-9291), ponatinib, poziotinib, quizartinib, radotinib, rociletinib, sulfatinib (HMPL-012), sunitinib, y TH-4000. En ciertas realizaciones, TKIs incluyen, pero no están limitados a, afatinib, ARQ-087 (derazantinib), asp5878, AZD3759, AZD4547, bosutinib, brigatinib, cabozantinib, cediranib, crenolanib, dacomitinib, dasatinib, dovitinib, E-6201, erdafitinib, erlotinib, gefitinib, gilteritinib (ASP-2215), FP-1039, HM61713, icotinib, imatinib, KX2-391 (Src), lapatinib, lestaurtinib, lenvatinib, midostaurin, nintedanib, ODM-203, osimertinib (AZD-9291), ponatinib, poziotinib, quizartinib, radotinib, rociletinib, sulfatinib (HMPL-012), sunitinib, tivoanib, TH-4000, y MEDI-575 (anticuerpo anti-PDGFR).

En aún otras realizaciones, el (los) compuesto (s) de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se usan en combinación con uno o más inhibidores de lisil-oxidasa-2 (LOXL) o una sustancia que se une a LOXL, incluyendo por ejemplo, un anticuerpo monoclonal humanizado (mAb) con un isotipo IgG4 de inmunoglobulina dirigido contra LOXL2 humana. Los ejemplos de inhibidores de LOXL incluyen, pero no se limitan a, los anticuerpos descritos en el documento WO 2009/017833 (Arresto Biosciences). Los ejemplos de inhibidores de LOXL2 incluyen, pero no se limitan a, los anticuerpos descritos en WO 2009/017833 (Arresto Biosciences), WO 2009/035791 (Arresto Biosciences) y WO 2011/097513 (Gilead Biologics).

En otra realización más, los compuestos de fórmula (I) se pueden usar en combinación con inhibidores del receptor tipo Toll 8 (TLR8). Los ejemplos de inhibidores de TLR8 incluyen, pero no se limitan a, E-6887, IMO-4200, IMO-8400, IMO-9200, MCT-465, MEDI-9197, motolimod, resiquimod, VTX-1463 y VTX-763.

En otra realización más, los compuestos de fórmula (I) se pueden usar en combinación con inhibidores del receptor tipo Tol (TLR9). Los ejemplos de inhibidores de TLR9 incluyen, pero no se limitan a, IMO-2055, IMO-2125, lefitolimod, litenimod, MGN-1601 y PUL-042.

En una realización, el compuesto de fórmula (I) es útil para el tratamiento de cáncer en combinación con un inhibidor de BTK (Bruting Tyrosine kinase). Un ejemplo de dicho inhibidor de BTK es un compuesto descrito en la patente de los U.S. 7,405,295. Los ejemplos adicionales de inhibidores de BTK incluyen, pero no se limitan a, (S)-6-amino-9-(1-(but-2-inoil)pirrolidin-3-il)-7-(4-fenoxifenil)-7H-purin-8(9H)-ona, acalabrutinib (ACP-196), BGB-3111, HM71224, ibrutinib, M-2951, tirabrutinib (ONO-4059), PRN-1008, spebrutinib (CC-292) y TAK -020. Ejemplos adicionales de inhibidores de BTK incluyen, pero no están limitados a, CB988, M7583, vecabrutinib, ARQ-531, SHR-1459, DTRMWXHS-12, y TAS-5315.

En una realización, el compuesto de fórmula (I) es útil para el tratamiento de cáncer en combinación con un inhibidor BET. Un ejemplo de dicho inhibidor BET es un compuesto descrito en el documento WO2014/182929, cuyos contenidos completos se incorporan en el presente documento como referencia.

En una realización, el compuesto de fórmula (I) es útil para el tratamiento de cáncer en combinación con un inhibidor de TBK (Quinasa de Unión a Tanque, *Tank Binding kinase*). Un ejemplo de dicho inhibidor de TBK es un compuesto descrito en el documento WO2016/049211.

En una realización, el compuesto de fórmula (I) es útil para el tratamiento del cáncer en combinación con un inhibidor de MMP. Los inhibidores de MMP ejemplares incluyen inhibidores de MMP1 a 10. Los ejemplos adicionales de inhibidores de MMP9 incluyen, pero no se limitan a, marimastat (BB-2516), cipemastat (Ro 32-3555), GS-5745 (andecaliximab) y los descritos en el documento WO 2012/027721 (Gilead Biologics).

En una realización, el compuesto de fórmula (I) es útil para el tratamiento de cáncer en combinación con un inhibidor de OX40. Un ejemplo de dicho inhibidor de OX40 es un compuesto descrito en el documento U.S. 8,450,460, cuyos contenidos completos se incorporan en el presente documento como referencia.

En una realización, el compuesto de fórmula (I) es útil para el tratamiento de cáncer en combinación con un inhibidor de JAK-1. Un ejemplo de dicho inhibidor de JAK-1 es un compuesto descrito en el documento WO2008/109943. Los ejemplos de otros inhibidores de JAK incluyen, pero no se limitan a, AT9283, AZD1480, baricitinib, BMS-911543, fedratinib, filgotinib (GLPG0634), gandotinib (LY2784544), INCB039110, lestaurtinib, momelotinib (CYT0387), NS-018, pacritinib (SB1518), peficitinib (ASP015K), ruxolitinib, tofacitinib (formerly tasocitinib), y XL019.

En una realización, el compuesto de fórmula (I) es útil para el tratamiento del cáncer en combinación con inhibidores de Indolamina-pirrol-2,3-dioxigenasa (IDO). Un ejemplo de dicho inhibidor de IDO es un compuesto descrito en WO2016/186967. En una realización, los compuestos de fórmula (I) son útiles para el tratamiento de cáncer en combinación con

5 inhibidores de IDO1 que incluyen, pero sin limitación, BLV-0801, epacadostat, F-001287, GBV-1012, GBV-1028, GDC-0919, indoximod, NKTR-218, vacuna basada en NLG-919, PF-06840003, derivados de piranonaftoquinona (SN-35837), resminostat, SBLK-200802, y shIDO-ST. Otros ejemplos de inhibidores de IDO 1 incluyen, pero no están limitados a, BMS-986205, EOS-200271, KHK-2455, LY-3381916.

- 10 En una realización, el compuesto de fórmula (I) es útil para el tratamiento de cáncer en combinación con un inhibidor de proteína quinasa activada por mitógeno (MEK). Los inhibidores de MEK útiles para el tratamiento de combinación con un compuesto (s) de fórmula (I) incluyen antroquinonol, binimetinib, cobimetinib (GDC-0973, XL-518), MT-144, selumetinib (AZD6244), sorafenib, trametinib (GSK1120212), uprosertib y trametinib. Otros
- 15 inhibidores de MEK ejemplificantes incluyen PD-0325901, pimasertib, LTT462, AS703988, CC-90003, y refametinib.

- En una realización, el compuesto de fórmula (I) es útil para el tratamiento del cáncer en combinación con inhibidores de la quinasa reguladora de la señal de la apoptosis (ASK): los inhibidores de la ASK incluyen pero no se limitan a los descritos en el documento WO
- 20 2011/008709 (Gilead Sciences) y el documento WO 2013/112741 (Gilead Sciences) que incluye, por ejemplo, selonsertib.

En una realización, los compuestos de fórmula (I) pueden combinarse con inhibidores del Grupo de Diferenciación 47 (CD47).

- Los ejemplos de inhibidores de CD47 incluyen, pero no se limitan a, mAbs anti-CD47 (Vx-1004), mAb CD47 antihumano (CNTO-7108), CC-90002, CC-90002-ST-001, anticuerpo anti-CD47 humanizado (Hu5F9-G4), NI-1701, NI-1801, RCT-1938 y TTI-621.
- 25

- En una realización, los compuestos de fórmula (I) pueden combinarse con inhibidores de quinasa dependientes de ciclina (CDK). Los inhibidores de CDK incluyen inhibidores de CDK 1, 2, 3, 4, 6 y 9, como abemaciclib, alvocidib (HMR-1275, flavopiridol), AT-7519, FLX-925,
- 30 LEE001, palbociclib, ribociclib, rigosertib, selinexor, UCN -01 y TG-02. Otros inhibidores de CDK ejemplificantes incluyen dinaciclib, ibrance, SY1365, CT-7001, SY-1365, G1T38, milciclib, y trilaciclib.

En una realización, los compuestos de fórmula (I) se pueden combinar con Inhibidores del Receptor de Dominio de Discoidina (DDR) para el tratamiento del cáncer. Los inhibidores de DDR incluyen inhibidores de DDR1 y/o DDR2. Los ejemplos de inhibidores de DDR incluyen, pero no se limitan a, los descritos en WO 2014/047624 (Gilead Sciences), US 2009-0142345 (Takeda Pharmaceutical), US 2011-0287011 (Oncomed Pharmaceuticals), WO 2013/027802 (Chugai Pharmaceutical) y WO 2013/034933 (Imperial Innovations).

En una realización, los compuestos de fórmula (I) pueden combinarse con inhibidores de histona desacetilasa (HDAC) tales como los descritos en la patente U.S. 8,575,353 y equivalentes de los mismos. Los ejemplos adicionales de inhibidores de HDAC incluyen, pero no se limitan a, abexinostat, ACY-241, AR-42, BEBT-908, belinostat, CKD-581, CS-055 (HBI-8000), CUDC-907, entinostat, givinostat, mocetinostat, panobinostat, pracinostat, quisinostat (JNJ-26481585), resminostat, ricolinostat, SHP-141, ácido valproico (VAL-001), vorinostat. Ejemplos adicionales de inhibidores de HDAC incluyen, pero no están limitados a, tinostamustina, remetinostat, entinostat.

En una realización, los compuestos de fórmula (I) se pueden combinar con un inhibidor de la quinasa 1 de progenitor hematopoyético (HPK1). Los ejemplos de inhibidores de la quinasa 1 de progenitor hematopoyético (HPK1) incluyen, pero no se limitan a, los descritos en los documentos WO18183956, WO18183964, WO18167147 y WO16090300.

Agentes antihormonales: También incluidos en la definición de "agente quimioterapéutico" son agentes antihormonales, como los antiestrógenos y los moduladores selectivos del receptor de estrógenos (SERM), los inhibidores de la enzima aromatasa, los antiandrógenos y las sales farmacéuticamente aceptables, ácidos o derivados de cualquiera de los anteriores que actúan para regular o inhibir la acción hormonal en los tumores.

Los ejemplos de antiestrógenos y SERM incluyen, por ejemplo, tamoxifeno (incluido NOLVADEXTM), raloxifeno, droloxifeno, 4-hidroxitamoxifeno, trioxifeno, keoxifeno, LY117018, onapristona y toremifeno (FARESTON[®]).

Los inhibidores de la enzima aromatasa regulan la producción de estrógenos en las glándulas suprarrenales. Los ejemplos incluyen 4(5)-imidazoles, aminoglutetimida, acetato de megestrol (MEGACE[®]), exemestano, formestano, fadrozol, vorozol (RIVISOR[®]), letrozol (FEMARA[®]) y anastrozol (ARIMIDEX[®]).

Los ejemplos de anti-andrógenos incluyen apalutamida, abiraterona, enzalutamida, flutamida, galeterona, nilutamida, bicalutamida, leuprolida, goserelina, ODM-201, APC-100, ODM-204.

Los ejemplos de antagonistas de los receptores de progesterona incluyen onapristona.

5 Agentes anti-angiogénicos: los agentes anti-angiogénicos incluyen, pero no se limitan a, ácido retinoide y sus derivados, 2-metoxiestradiol, ANGIOSTATIN®, ENDOSTATIN®, regorafenib, necuparanib, suramin, escualamina, inhibidor de tejidos de metaloproteinasa-1, inhibidor de tejidos de metaloproteinasa-2, inhibidor del activador del plasminógeno-1, inhibidor del activador del plasminógeno-2, inhibidor derivado del cartílago, paclitaxel (nab-
10 paclitaxel), factor plaquetario 4, sulfato de protamina (clupeína), derivados de quitina sulfatada (preparados a partir de cáscaras de crab), polisacárido sulfatado complejo peptidoglicano (sp-pg), estaurosporina, moduladores del metabolismo de la matriz que incluyen análogos de la prolina como el ácido l-azetidina-2-carboxílico (LACA), cishidroxiprolina, d,I-3,4-dehidroprolina, tiaprolina, α,α' -dipiridilo, fumarato de beta-aminopropionitrilo, 4-propil-5-(4-
15 piridinil)-2(3h)-oxazolona, metotrexato, mitoxantrona, heparina, interferones, macroglobulina-sérica 2, inhibidor de pollo de la metaloproteinasa-3 (ChIMP) 3), quimiostina, tetradecasulfato de beta-ciclodextrina, eponemicina, fumagilina, tiomalato sódico de oro, d-penicilamina, beta-1-anticollagenasa sérica, alfa-2-antiplasmina, bisantreno, ácido disódico de lobenzarit, n-2-carboxifenil-4-cloroantironodio “CCA”, talidomida, esteroides angiostáticos,
20 carboxiaminoimidazol, inhibidores de la metaloproteinasa como el BB-94, inhibidores de S100A9 como el tasquinimod. Otros agentes antiangiogénicos incluyen anticuerpos, preferiblemente anticuerpos monoclonales contra estos factores de crecimiento angiogénicos: beta-FGF, alfa-FGF, FGF-5, isoformas de VEGF, VEGF-C, HGF/SF y Ang-1/Ang-2.

Agentes antifibróticos: los agentes antifibróticos incluyen, pero no se limitan a, los
25 compuestos como el beta-aminopropionitrilo (BAPN), así como los compuestos descritos en el documento US 4965288 relacionados con los inhibidores de la lisil oxidasa y su uso en el tratamiento de enfermedades y afecciones asociadas con la deposición anormal de colágeno y US 4997854 relacionadas con compuestos que inhiben LOX para el tratamiento de diversos estados fibróticos patológicos, que se incorporan aquí como referencia. Otros inhibidores
30 ejemplares se describen en el documento US 4943593 en relación con compuestos tales como 2-isobutil-3-fluoro, cloro o bromo-alilamina, el documento US 5021456, el documento US 5059714, el documento US 5120764, el documento US 5182297, el documento US 5252608 en

relación con 2-(1-naftiloximimil)-3-fluoroalilamina, y el documento US 2004-0248871, que se incorporan aquí como referencia.

Los agentes antifibróticos ejemplares también incluyen las aminas primarias que reaccionan con el grupo carbonilo del sitio activo de las lisil oxidasas, y más particularmente aquellas que producen, después de la unión con el carbonilo, un producto estabilizado por resonancia, como las siguientes aminas primarias: emilenemamina, hidracina, fenilhidracina y sus derivados; semicarbazida y derivados de urea; aminonitrilos tales como BAPN o 2-nitroetilamina; haloaminas insaturadas o saturadas, tales como 2-bromo-etilamina, 2-cloroetilamina, 2-trifluoroetilamina, 3-bromopropilamina y p-halobencilaminas; y selenohomocisteina lactona.

Otros agentes antifibróticos son agentes quelantes de cobre que penetran o no penetran en las células. Los compuestos ejemplares incluyen inhibidores indirectos que bloquean los derivados de aldehído que se originan a partir de la desaminación oxidativa de los residuos lisilo e hidroxilisilo por las lisil oxidasas. Los ejemplos incluyen las tiolaminas, particularmente la D-penicilamina, y sus análogos tales como el ácido 2-amino-5-mercapto-5-metilhexanoico, el ácido D-2-amino-3-metil-3 - ((2-acetamidoetil)ditio)butanoico, ácido p-2-amino-3-metil-3-((2-aminoetil) ditio)butanoico, 4-((p-1-dimetil-2-amino-2-carboxietil) ditio)butan sulfurato de sodio, 2-acetamidoetil-2-acetamidoetanotiol sulfanato y 4-mercaptobutanossulfonato trihidrato de sodio.

Agentes inmunoterapéuticos: los agentes inmunoterapéuticos incluyen y no se limitan a anticuerpos terapéuticos adecuados para tratar pacientes. Algunos ejemplos de anticuerpos terapéuticos incluyen abagovomab, ABP-980, adecatumumab, afutuzumab, alemtuzumab, altumomab, amatuximab, anatumomab, arcitumomab, bavituximab, bectumomab, bevacizumab, bivatumumab, blinatumomab, brentuximab, cantuzumab, catumaxomab, CC49, cetuximab, citatumumab, cixutumumab, clivatuzumab, conatumumab, dacetuzumab, dalotuzumab, daratumumab, detumomab, dinutuximab, drozitumab, duligotumab, dusigitumab, ecromeximab, elotuzumab, emibetuzumab, ensituximab, ertumaxomab, etaracizumab, farletuzumab, ficlatuzumab, figitumumab, flanvotumab, futuximab, ganitumab, gemtuzumab, girentuximab, glembatumumab, ibritumomab, igovomab, imgatuzumab, indatuximab, inotuzumab, intetumumab, ipilimumab (YERVOY®, MDX-010, BMS-734016, y MDX-101), iratumumab, labetuzumab, lexatumumab, lintuzumab, lorvotuzumab, lucatumumab, mapatumumab, matuzumab, milatumumab, minretumomab, mitumomab, mogamulizumab, moxetumomab, naptumomab, narnatumab, necitumumab, nimotuzumab, nofetumomab, OBI-833 , obinutuzumab, ocaratuzumab, ofatumumab, olaratumab, onartuzumab, oportuzumab,

oregovomab, panitumumab, parsatuzumab, pasudotox, patritumab, pentumomab, pertuzumab, pintumomab, primumab, racotumomab, radretumab, ramucirumab (Cyramza®), rilotumumab, rituximab, robatumumab, samalizumab, satumomab, sibrotuzumab, siltuximab, solitomab, simtuzumab, tacatuzumab, taplitumomab, tenatumomab, teprotumumab, tigatuzumab, 5 tositumomab, trastuzumab, tucotuzumab, ublituximab, veltuzumab, vorsetuzumab, votumumab, zalutumumab, y 3F8. Rituximab se puede usar para tratar los cánceres de células B indolentes, incluido el linfoma de zona marginal, WM, CLL y el linfoma linfocítico pequeño. Una combinación de Rituximab y agentes de quimioterapia es especialmente efectiva.

Los anticuerpos terapéuticos ejemplificados pueden marcarse o combinarse 10 adicionalmente con una partícula de radioisótopo como el indio 111, el itrio 90 (90Y-clivatuzumab) o el yodo 131.

Terapia génica y terapia celular contra el cáncer: Terapia génica y terapia celular contra el cáncer, que incluye la inserción de un gen normal en las células cancerosas para reemplazar un gen mutado o alterado; modificación genética para silenciar un gen mutado; enfoques 15 genéticos para matar directamente las células cancerosas; incluida la infusión de células inmunitarias diseñadas para reemplazar la mayor parte del propio sistema inmunitario del paciente para mejorar la respuesta inmunitaria a las células cancerosas, o activar el propio sistema inmunitario del paciente (células T o células asesinas naturales) para matar las células cancerosas, o encontrar y matar la células cancerígenas; enfoques genéticos para modificar la 20 actividad celular para alterar aún más la respuesta inmune endógena contra el cáncer.

Editores de genes: el sistema de edición del genoma se selecciona del grupo que consiste en: un sistema CRISPR/Cas9, un sistema de nucleasa con dedos de zinc, un sistema TALEN, un sistema de endonucleasas homing y un sistema de meganucleasas.

Terapia de células CAR-T y terapia de células TCR-T: Una población de células 25 efectoras inmunes diseñadas para expresar un receptor de antígeno quimérico (CAR), en donde la CAR comprende un dominio de unión a antígeno tumoral. La célula efectora inmune es una célula T o una célula NK. Las células TCR-T están diseñadas para dirigirse a los péptidos derivados de tumores presentes en la superficie de las células tumorales. Las células pueden ser autólogas o alogénicas.

30 En algunas realizaciones, la CAR comprende un dominio de unión a antígeno, un dominio transmembrana y un dominio de señalización intracelular. En algunas realizaciones, el dominio intracelular comprende un dominio de señalización primario, un dominio

coestimulador, o ambos de un dominio de señalización primario y un dominio coestimulador. En algunas realizaciones, el dominio de señalización primario comprende un dominio de señalización funcional de una o más proteínas seleccionadas del grupo que consiste en CD3 zeta, CD3 gamma, CD3 delta, CD3 epsilon, FcR gamma común (FCERIG), FcR beta (Fc Epsilon R1b) , CD79a, CD79b, Fcgamma RIIa, DAP10 y DAP12.

En algunas realizaciones, el dominio co-estimulador comprende un dominio funcional de una o más proteínas seleccionadas del grupo que consiste en CD27, CD28, 4-1BB (CD137), OX40, CD30, CD40, PD-1, ICOS, antígeno asociado a la función de linfocitos -1 (LFA-I), CD2, CD7, LIGHT, NKG2C, B7-H3, un ligando que se une específicamente con CD83, CDS, ICAM-1, GITR, BAFFR, HVEM (LIGHTR), SLAMF7, NKp80 (KLRFI), CD160, CD19, CD4, CD8 alfa, CD8beta, IL2R beta, IL2R gamma, IL7R alfa, ITGA4, VLA1, CD49a, ITGA4, IA4, CD49D, ITGA6, VLA-6, CD49f, ITGAD, CD 1 ld, ITGAE, CD103, ITGAL , CD 1 la, LFA-1, ITGAM, CD1 lb, ITGAX, CD1 lc, ITGB1, CD29, ITGB2, CD18, LFA-1, ITGB7, TNFR2, TRANCE/RANKL, DNAM1 (CD226), SLAMF4 (CD244, 2B4) , CD84, CD96 (táctil), CEACAM1, CRTAM, Ly9 (CD229), CD160 (BY55), PSGL1, CD100 (SEMA4D), CD69, SLAMF6 (NTB-A, Ly108), SLAM (SLAMF1, CD150, IPO-3) , BLAME (SLAMF8), SELPLG (CD162), LTBR, LAT, GADS, SLP-76, PAG/Cbp, NKp44, NKp30, NKp46 y NKG2D.

En algunas realizaciones, el dominio transmembrana comprende un dominio transmembrana de una proteína seleccionada del grupo que consiste en la cadena alfa, beta o zeta del receptor de células T, CD28, CD3 epsilon, CD45, CD4, CD5, CD8, CD9, CD16. , CD22, CD33, CD37, CD64, CD80, CD86, CD134, CD137, CD154, KIRDS2, OX40, CD2, CD27, LFA-1 (CD1 la, CD18), ICOS (CD278), 4-1BB (CD137), GITR , CD40, BAFFR, HVEM (LIGHTR), SLAMF7, NKp80 (KLRF1), CD160, CD19, IL2R beta, IL2R gamma, IL7R u, ITGA1, VLA1, CDA, CD4, CD4, CD4, CD4D, ITGA6, VLA-6, CD49f, ITGAD, CD1 ld, ITGAE, CD103, ITGAL, CD1 la, LFA-1, ITGAM, CD1 lb, ITGAX, CD1 lc, ITGB1, CD29, ITGB2, CD18, LFA-1, ITGB7, TNFR2, DNAM1 (CD226), SLAMF4 (CD244, 2B4), CD84, CD96 (táctil), CEACAM1, CRTAM, Ly9 (CD229), CD160 (BY55), PSGL1, CD100 (SEMA4D), SLAMF6 (NTB-A, Ly108), SLAM (SLAMF1, CD150, IPO -3), BLAME (SLAMF8), SELPLG (CD162), LTBR, PAG / Cbp, NKp44, NKp30, NKp46, NKG2D y NKG2C.

En algunas realizaciones, el dominio de unión a antígeno se une a un antígeno tumoral. En algunas realizaciones, el antígeno tumoral se selecciona del grupo que consiste en: CD19; CD123; CD22; CD30; CD171; CS-1 (también conocido como subconjunto 1 de CD2, CRACC,

SLAMF7, CD319 y 19A24); Tipo 1 de lectina tipo C (CLL-1 o CLECLI); CD33; variante del receptor del factor de crecimiento epidérmico III (EGFRvIII); gangliósido G2 (GD2); gangliósido GD3 (aNeuSAc (2-8) aNeuSAc (2-3) bDGalp (1-4) bDGIcp (1-1) Cer); Maduración de células B del miembro de la familia del receptor de TNF (BCMA); Antígeno Tn ((Tn Ag) o (GaINAcu-Ser/Thr)); antígeno de membrana específico de la próstata (PSMA); receptor de tirosina quinasa tipo huérfano 1 (RORI); tirosina quinasa 3 (FLT3), Tipo Fms; Glicoproteína asociada a tumor 72 (TAG72); CD38; CD44v6; Antígeno carcinoembrionario (CEA); Molécula de adhesión de células epiteliales (EPCAM); B7H3 (CD276); KIT (CD117); subunidad alfa-2 del receptor de interleucina-13 (IL-13Ra2 o CD213A2); Mesotelina; Interleucina 11 receptor alfa (IL-11Ra); antígeno de células madre de la próstata (PSCA); Proteasa serina 21 (testisina o PRSS21); receptor 2 del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGFR2); Antígeno de Lewis (Y); CD24; Receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas beta (PDGFR-beta); Antígeno embrionario-4 específico del estadio (SSEA-4); CD20; delta tipo 3 (DLL3); Receptor de folato alfa; Receptor tirosina-proteína quinasa, ERBB2 (Her2/neu); Mucina 1, superficie celular asociada (MUC1); receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR); molécula de adhesión de células neurales (NCAM); Prostasa; fosfatasa ácida prostática (PAP); factor de alargamiento 2 mutado (ELF2M); Efrina B2; proteína de activación de fibroblastos alfa (FAP); receptor del factor de crecimiento 1 similar a la insulina (receptor de IGF-I), anhidrasa carbónica IX (CAIX); Subunidad de Proteasoma (Prosome, Macropain), Tipo Beta, 9 (LMP2); glicoproteína 100 (gp100); proteína de fusión del oncogén que consiste en la región de agrupamiento del punto de ruptura (BCR) y el homólogo 1 (Abl) del oncogén de murineleucemia viral de Abelson (bcr-abl); tirosinasa; efrina tipo A receptor 2 (EphA2); Fucosil GM1; molécula de adhesión sialyl Lewis (sLe); gangliósido GM3 (aNeuSAc (2-3) bDGalp (1-4) bDGIcp (1-1) Cer); transglutaminasa 5 (TGS5); antígeno asociado a melanoma de alto peso molecular (HMWMAA); gangliósido o-acetil-GD2 (OAcGD2); Receptor de folato beta; marcador endotelial tumoral 1 (TEM1/CD248); tumor endotelial relacionado con el marcador 7 (TEM7R); seis antígenos epiteliales transmembranales de la próstata I (STEAP1); claudina 6 (CLDN6); receptor de hormona estimulante de la tiroides (TSHR); Receptor acoplado a proteína G clase C grupo 5, miembro D (GPRCSD); cromosoma X marco de lectura abierto 61 (CXORF61); CD97; CD179a; linfoma quinasa anaplásico (ALK); Acido polisialico; placenta específico 1 (PLAC1); porción de hexasacárido de globoH glicoceramida (GloboH); antígeno de diferenciación de la glándula mamaria (NY-BR-1); uroplaquina 2 (UPK2); Hepatitis A, receptor celular 1 (HAVCR1); adrenoceptor beta 3 (ADRB3); panexina 3 (PANX3); Receptor acoplado a proteína G 20 (GPR20); complejo antígeno linfocítico 6, locus K 9 (LY6K); Receptor olfatorio 51E2 (ORS IE2); Proteína de marco lector alternado Gamma TCR (TARP); Proteína tumoral de

Wilms (WT1); antígeno 1 de cáncer/testículo (NY-ESO-1); antígeno 2 de cáncer/testículo (LAGE-la); Antígeno asociado a melanoma 1 (MAGE-A1); ETS variante de translocación gen 6, ubicado en el cromosoma 12p (ETV6-AML); proteína de esperma 17 (SPA17); Familia de antígeno X , miembro 1A (XAGE1); receptor de superficie celular de unión a angiopoyetina 2 (Tie 2); antígeno 1 de melanoma de cáncer de testículo (MADCT-1); antígeno 2 de melanoma de cáncer de testículo (MAD-CT-2); Antígeno relacionado con Fos 1; proteína tumoral p53, (p53); mutante p53; proteína survivin; telomerasa; carcinoma de próstata antígeno tumoral-1 (PCTA-1 o galectina 8), antígeno de melanoma reconocido por las células T 1 (MelanA o MARTI); Sarcoma de rata (Ras) mutante; Telomerasa humana transcriptasa inversa (hTERT); puntos de corte de la translocación del sarcoma; inhibidor de la apoptosis del melanoma (ML-IAP); ERG (proteasa transmembrana, serina 2 (TMPRSS2) gen de fusión ETS); N-Acetil glucosaminil-transferasa V (NA17); proteína de caja pareada Pax-3 (PAX3); Receptor de andrógenos; Ciclina B1; homólogo derivado de neuroblastoma oncogénico viral de mielocitomatosis aviar v-myc (MYCN); Miembro C de la familia de homólogo Ras (RhoC); Proteína 2 relacionada con la tirosinasa (TRP-2); Citocromo P450 1B1 (CYP 1B1); Factor de unión a CCCTC (proteína de dedo de cinc) de tipo (BORIS o hermano del regulador de sitios impresos), antígeno de carcinoma de células escamosas reconocido por las células T 3 (SART3); Caja de proteínas pareada Pax-5 (PAX5); proteína sp32 de unión a proacrosina (OY-TES I); proteína tirosina quinasa específica de linfocitos (LCK); proteína de anclaje quinasa 4 (AKAP-4); sarcoma sinovial, punto de quiebre X 2 (SSX2); Receptor para productos finales de glicación avanzada (RAGE-I); renal ubicua 1 (RUI); renal ubicua 2 (RU2); leguminosas; virus de papiloma humano E6 (HPV E6); virus de papiloma humano E7 (HPV E7); carboxil esterasa intestinal; proteína de choque térmico 70-2 mutada (mut hsp70-2); CD79a; CD79b; CD72; Receptor 1 similar a inmunoglobulina asociado a leucocitos (LAIR1); Fragmento Fc del receptor de IgA (FCAR o CD89); Miembro 2 de la subfamilia A del receptor similar a inmunoglobulina leucocitaria (LILRA2); Miembro f de la familia tipo molécula CD300 (CD300LF); Clase A de dominio de lectina de tipo C 12 miembro A (CLEC12A); antígeno 2 de células estromales de médula ósea (BST2); Módulo similar a EGF que contiene el receptor 2 de hormona similar a mucina (EMR2); antígeno de linfocitos 75 (LY75); Glipican-3 (GPC3); Receptor Fc de tipo 5 (FCRL5); e inmunoglobulina lambda tipo polipéptido 1 (IGLL1).

En algunas realizaciones, el antígeno tumoral se selecciona de CD150, 5T4, ActRIIA, B7, BMCA, CA-125, CCNA1, CD123, CD126, CD138, CD14, CD148, CD15, CD19, CD20, CD200, CD21, CD22, CD23, CD24, CD25, CD26, CD261, CD262, CD30, CD33, CD362, CD37, CD38, CD4, CD40, CD40L, CD44, CD46, CD5, CD52, CD53, CD54, CD56, CD66a,

CD66a-d, CD74, CD8, CD80, CD92, CE7, CS-1, CSPG4, ED-B fibronectina, EGFR, EGFRvIII, EGP-2, EGP-4, EPHA2, ErbB2, ErbB3, ErbB4, FBP, GD2, GD3, HER1-HER2 en combinación, HER2- HER3 en combinación, HERV-K, la glicoproteína gp120 de la envoltura del VIH-1, la glucoproteína gp41 de la envoltura del VIH-1, HLA-DR, HM1.24, HMW-MAA, Her2, Her2/neu, IGF-1R, IL-11Ralpha, IL-13R -alpha2, IL-2, IL-22R-alfa, IL-6, IL-6R, Ia, II, L1-CAM, molécula de adhesión de células L1, Lewis Y, L1-CAM, MAGE A3, MAGE-A1, MART -1, MUC1, ligandos NKG2C, ligandos NKG2D, NYESO-1, OEPHa2, PIGF, PSCA, PSMA, ROR1, T101, TAC, TAG72, TIM-3, TRAIL-R1, TRAIL-R1 (DR4), TRAIL-R2 (DR5), VEGF, VEGFR2, WT-I, un receptor acoplado a proteína G, alfafetoproteína (AFP), Factor de angiogenesis, molécula de unión cognada exógena (ExoCBM), producto oncogénico, receptor anti-folato, c-Met, antígeno carcinoembrionario (CEA), ciclina (D 1), efrina B2, antígeno tumoral epitelial, receptor de estrógeno, receptor de acetona fetal e, proteína de unión a folato, gp100, antígeno de superficie de hepatitis B, cadena kappa, cadena ligera kappa, kdr, cadena lambda, livina, antígeno asociado a melanoma, mesotelina, homólogo de doble minuto 2 de ratón (MDM2), mucina 16 (MUC16), p53 mutado, ras mutado, antígenos de necrosis, antígeno oncofetal, ROR2, receptor de progesterona, antígeno prostático específico, tEGFR, tenascina, P2-Microglobulina y Receptor FC de tipo 5 (FcRL5).

Ejemplos no limitantes de terapias celulares incluyen Algenpantucel-L, Sipuleucel-T, (BPX-501) rivogenlecleucel US9089520, WO2016100236, AU-105, ACTR-087, células asesinas naturales alogénicas activadas CNDO-109-AANK, MG-4101, AU- 101, BPX-601, FATE-NK100, células madre hematopoyéticas LFU-835, Imilecleucel-T, baltaleucel-T, PNK-007, UCARTCS1, ET-1504, ET-1501, ET-1502, ET-190, CD19-ARTEMIS, ProHema, terapia con células madre de médula ósea tratada con FT-1050, células CD4CARNK-92, CrioStim, AlloStim, células huCART-meso transducidas con lentivirus, células CART-22, células EGFRt/19-28z/4-1BBL CAR T, células autólogas 4H11 -28z/fIL-12/EGFRt células T, CCR5-SBC-728-HSPC, CAR4-1BBZ, CH-296, dnTGFbRII-NY-ESOc259T, Ad-RTS-IL-12, IMA-101, IMA-201, CARMA -0508, TT-18, CMD-501, CMD-503, CMD-504, CMD-502, CMD-601, CMD-602 y CSG-005.

Los agentes adicionales incluyen aquellos en los que el antígeno que se dirige al tumor es:

Alfa-fetoproteína, como ET-1402, y AFP-TCR;

El receptor 1 de la toxina del ántrax, como la terapia con células T anti-TEM8 CAR;

Antígenos de maduración de células B (BCMA), tales como bb-2121, UCART-BCMA, ET-140, KITE-585, MCM-998, LCAR-B38M, CART-BCMA, SEA-BCMA, BB212, UCART-BCMA, ET- 140, P-BCMA-101 y AUTO-2 (APRIL-CAR);

5 Anticuerpos anti-CLL-1, como KITE-796;

B7 homólogo 6, tal como CAR-NKp30 y CAR-B7H6;

El antígeno de linfocitos B CD19, como TBI-1501, células CTL-119 huCART-19 T ,
 JCAR-015 US7446190, JCAR-014, JCAR-017, (WO2016196388, WO2016033570,
 WO2015157386), axicabtagene ciloleuc (K-C) US7741465, US6319494, UCART-19, EBV-
 10 CTL, T tisagenlecleucel-T (CTL019), WO2012079000, WO2017049166, CD19CAR-CD28-
 CD3zeta-EGFRt Células T CD19 / 4-1BBL armadas, terapia de células C -011, CIK-
 CAR.CD19, CD19CAR-28-zeta T células, PCAR-019, MatchCART, DSCAR-01 y IM19 CAR-
 T;

Antígeno de linfocitos B CD20, como ATTCK-20;

15 Adhesión celular de linfocitos B, como UCART-22 y JCAR-018 (WO2016090190);

NY-ESO-1, como GSK-3377794 y TBI-1301;

Anhidrasa carbónica, como DC-Ad-GMCAIX;

Gen suicida de caspasa 9, como CaspaCIDE DLI y BPX-501;

CCR5, tal como SB-728;

20 CDw123, como MB-102 y UCART-123;

CD20m como CBM-C20.1;

CD4, como ICG-122;

CD30, como CART30 (CBM-C30.1;

CD33, como CIK-CAR.CD33;

25 CD38, tal como T-007, UCART-38;

- Ligando CD40, tal como BPX-201;
- Moduladores de proteína 4 de CEACAM, tales como MG7-CART;
- Claudina 6, tal como CSG-002;
- EBV dirigido, como CMD-003;
- 5 EGFR, como la célula T autóloga 4H11-28z / fIL-12 / EFGRt;
- Endonucleasa, como PGN-514, PGN-201;
- Linfocitos T específicos del virus de Epstein-Barr, como el TT-10;
- ErbB2, como CST-102, CIDeCAR;
- Gangliosido (GD2), tal como 4SCAR-GD2;
- 10 Glutamato carboxipeptidasa II, como CIK-CAR.PSMA, CART-PSMA-TGF β RDN, y P-PSMA-101;
- Glipican-3 (GPC3), como TT-16 y GLYCAR;
- Hemoglobina, tal como PGN-236;
- Receptor del factor de crecimiento de hepatocitos, como anti-cMet RNA CAR T;
- 15 Proteína E7 del virus del papiloma humano, como KITE-439;
- Inmunoglobulina gamma Fc receptor III, como ACTR087;
- IL-12, como DC-RTS-IL-12;
- Agonista/mucina 16 de IL-12, como JCAR-020;
- IL-13 alfa 2, como MB-101;
- 20 IL-2, como CST-101;
- K-Ras GTPasa, como la terapia celular anti-KRAS G12V mTCR;
- Molécula de adhesión de células neurales L1 L1CAM (CD171), tal como JCAR-023;

Proteína de membrana latente 1/proteína de membrana latente 2, como las células dendríticas autólogas transducidas con Ad5f35-LMPd1-2;

Melanoma asociado al antígeno 10, como MAGE-A10C796T MAGE-A10 TCR;

Melanoma asociado antígeno 3/Melanoma asociado antígeno 6 (MAGE A3/A6) como
5 KITE-718;

Mesotelina, como CSG-MESO, y TC-210;

NKG2D, como NKR-2;

Receptor de tirosina quinasa Ntrkr1, como JCAR-024;

Receptores de células T, como BPX-701, e IMCgp100;

10 Linfocitos T, como TT-12;

Linfocitos infiltrantes de tumores, como LN-144 y LN-145;

Proteína tumoral de Wilms, como JTCCR-016 y WT1-CTL;

Sujetos

Cualquiera de los métodos de tratamiento proporcionados puede usarse para tratar a un
15 sujeto (por ejemplo, un ser humano) a quien se le ha diagnosticado o se sospecha que tiene
cáncer. Como se usa en este documento, un sujeto se refiere a un mamífero, que incluye, por
ejemplo, un ser humano.

En algunas realizaciones, el sujeto puede ser un ser humano que presenta uno o más
síntomas asociados con cáncer o enfermedad hiperproliferativa. En algunas realizaciones, el
20 sujeto puede ser un ser humano que presenta uno o más síntomas asociados con cáncer. En
algunas realizaciones, el sujeto se encuentra en una etapa temprana de un cáncer. En otras
realizaciones, el sujeto se encuentra en una etapa avanzada de cáncer.

En cierto modo, el sujeto puede ser un ser humano que está en riesgo, o genéticamente o
de otra forma predispuesto (por ejemplo, factor de riesgo) a desarrollar cáncer o enfermedad
25 hiperproliferativa que haya sido diagnosticado o no. Como se usa en este documento, un sujeto
"en riesgo" es un sujeto que está en riesgo de desarrollar cáncer. El sujeto puede o no tener una
enfermedad detectable, y puede o no haber mostrado una enfermedad detectable antes de los

métodos de tratamiento descritos en este documento. Un sujeto en riesgo puede tener uno o más de los denominados factores de riesgo, que son parámetros medibles que se correlacionan con el desarrollo de cáncer, que se describen en este documento. Un sujeto que tenga uno o más de estos factores de riesgo tiene una mayor probabilidad de desarrollar cáncer que un individuo sin estos factores de riesgo. Estos factores de riesgo pueden incluir, por ejemplo, edad, sexo, raza, dieta, antecedentes de enfermedad previa, presencia de enfermedad precursora, consideraciones genéticas (por ejemplo, hereditarias) y exposición ambiental. En algunas realizaciones, los sujetos en riesgo de cáncer incluyen, por ejemplo, aquellos que tienen parientes que han experimentado la enfermedad y aquellos cuyo riesgo se determina mediante el análisis de marcadores genéticos o bioquímicos.

Además, el sujeto puede ser un ser humano que esté recibiendo una o más terapias estándar, como quimioterapia, radioterapia, inmunoterapia, cirugía o una combinación de ellas. Por consiguiente, se pueden administrar uno o más inhibidores de la quinasa antes, durante o después de la administración de quimioterapia, radioterapia, inmunoterapia, cirugía o una combinación de los mismos.

En ciertas realizaciones, el sujeto puede ser un ser humano que es (i) sustancialmente resistente a al menos un tratamiento de quimioterapia, o (ii) está en recaída después del tratamiento con quimioterapia, o ambos (i) y (ii). En algunas de las realizaciones, el sujeto es refractario a al menos dos, al menos tres o al menos cuatro tratamientos de quimioterapia (incluidas las quimioterapias estándar o experimentales).

Tal como se usa en el presente documento, una "cantidad terapéuticamente efectiva" significa una cantidad suficiente para modular una vía específica, y por lo tanto tratar a un sujeto (como un ser humano) que sufre una indicación, o para aliviar los síntomas existentes de la indicación. La determinación de una cantidad terapéuticamente eficaz está dentro de la capacidad de los expertos en la técnica, especialmente a la luz de la descripción detallada proporcionada en este documento. En algunas realizaciones, una cantidad terapéuticamente eficaz de un inhibidor de JAK, tal como el Compuesto A o ruxolitinib o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y una cantidad terapéuticamente efectiva de un inhibidor de PI3K, tal como el Compuesto B, el Compuesto C, el Compuesto D, o el Compuesto E y una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, puede (i) reducir el número de células enfermas; (ii) reducir el tamaño del tumor; (iii) inhibir, retardar, retardar en cierta medida, y preferiblemente detener la infiltración de células enfermas en órganos periféricos; (iv) inhibir (por ejemplo, ralentizar hasta cierto punto y preferiblemente detener) la metástasis tumoral; (v)

inhibir el crecimiento tumoral; (vi) prevenir o retrasar la aparición y/o recurrencia de un tumor; y/o (vii) aliviar en cierta medida uno o más de los síntomas asociados con el cáncer o la enfermedad mieloproliferativa. En otras realizaciones, una cantidad terapéuticamente eficaz de Compuesto B o Compuesto C y una cantidad terapéuticamente eficaz de obinutuzumab puede (i) 5 reducir el número de células cancerosas; (ii) reducir el tamaño del tumor; (iii) inhibir, retardar, retardar en cierta medida, y preferiblemente detener la infiltración de células cancerosas en órganos periféricos; (iv) inhibir (por ejemplo, ralentizar hasta cierto punto y preferiblemente detener) la metástasis tumoral; (v) inhibir el crecimiento tumoral; (vi) prevenir o retrasar la aparición y / o recurrencia de un tumor; y/o (vii) aliviar en cierta medida uno o más de los 10 síntomas asociados con el cáncer. En diversas realizaciones, la cantidad es suficiente para mejorar, paliar, disminuir y/o retrasar uno o más de los síntomas del cáncer.

En algunas realizaciones, el cáncer es el linfoma de Burkitt, el linfoma de Hodgkin, el linfoma no Hodgkin (LNH), el linfoma no Hodgkin indolente (NNHL), el iNHL refractario, el mieloma múltiple (MM), la leucemia mieloide crónica (CML), la leucemia linfocítica aguda 15 ALL), ALL de células B, leucemia mieloide aguda (AML), leucemia linfocítica crónica (CLL), linfoma linfocítico pequeño (SLL), síndrome mielodisplásico (MDS), enfermedad mieloproliferativa (MPD), linfoma de células del manto (MCL), linfoma folicular (FL), macroglobulinemia (WM) de Waldstrom, linfoma de células T, linfoma de células B, linfoma difuso de células B grandes (DLBCL) o linfoma de zona marginal (MZL). En una realización, el 20 cáncer es una enfermedad residual mínima (ERM). En una realización adicional, el cáncer se selecciona de linfoma de Hodgkin, linfoma no Hodgkin (NHL), linfoma no Hodgkin indolente (iNHL) y iNHL refractario. En cierta forma de realización, el cáncer es un linfoma no Hodgkin indolente (iNHL). En alguna realización, el cáncer es iNHL refractario. En una realización, el cáncer es leucemia linfocítica crónica (CLL). En otra realización, el cáncer es un linfoma difuso 25 de células B grandes (DLBCL).

En ciertas realizaciones, el cáncer es un tumor sólido que se selecciona del grupo que consiste en cáncer pancreático; cáncer de vejiga; cáncer colorrectal; cáncer de mama, incluido el cáncer de mama metastásico; cáncer de próstata, incluido el cáncer de próstata dependiente de andrógenos e independiente de andrógenos; cáncer de riñón o renal, que incluye, por ejemplo, 30 carcinoma de células renales metastásico; cáncer hepatocelular; cáncer de pulmón, que incluye, por ejemplo, cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC), carcinoma bronquioloalveolar (BAC) y adenocarcinoma de pulmón; cáncer de ovario, que incluye, por ejemplo, cáncer epitelial progresivo o peritoneal primario; cáncer de cuello uterino; cáncer gástrico; cáncer de esófago; cáncer de cabeza y cuello, que incluye, por ejemplo, carcinoma de células escamosas

de cabeza y cuello; melanoma; cáncer neuroendocrino, incluyendo tumores neuroendocrinos metastásicos; tumores cerebrales, que incluyen, por ejemplo, glioma, oligodendroglioma anaplásico, glioblastoma multiforme adulto y astrocitoma anaplásico adulto; cáncer de hueso; y sarcoma de tejidos blandos, carcinoma hepático, cáncer de recto, carcinoma de pene, cáncer de vulva, cáncer de tiroides, carcinoma de glándula salival, carcinoma endometrial o uterino, hepatoma, cáncer hepatocelular, cáncer de hígado, cáncer gástrico o estomacal, incluyendo cáncer de tubo digestivo, cáncer de estómago, carcinoma escamoso de pulmón, cáncer gastroesofágico, cáncer del tracto biliar, cáncer de vesícula biliar, cáncer colorrectal/apendicular, cáncer de células escamosas (por ejemplo, cáncer de células escamosas epiteliales).

Cualquiera de los métodos de tratamiento proporcionados puede usarse para tratar el cáncer en varias etapas. A modo de ejemplo, la etapa del cáncer incluye, pero no se limita a, temprana, avanzada, localmente avanzada, remisión, refractaria, recurrente después de la remisión y progresiva.

Tratamiento combinado de linfoma o leucemia: Algunos agentes quimioterapéuticos son adecuados para tratar el linfoma o la leucemia. Estos agentes incluyen aldesleukina, alvocidib, amifostina trihidrato, aminocamptotecina, antineoplastón A10, antineoplastón AS2-1, globulina antitumoral, trióxido de arsénico, Bcl-2 inhibidor de la proteína de la familia ABT-263, beta-aletina, BMS-34552, bortezomib (VELCADE®, PS-341), briostatina 1, bulsulfan, campath-1H, carboplatino, carfilzomib (Kymriah®), carmustina, acetato de caspofungina, CC-5103, clorambucil, CHOP (ciclofosfamida, doxopiridina, un chinche, un chisme), cisplatino, cladribina, clofarabina, curcumina, CVP (ciclofosfamida, vincristina y prednisona), ciclofosfamida, ciclosporina, citarabina, denileuquina diftotox, dexametasona, docetaxel, dolastatin 10, doxorubicina, clorhidrato de doxorubicina, DT-PACE (dexametasona, talidomida, cisplatino, doxorubicina, ciclofosfamida y etopósido), enzastaurina, epoetina alfa, etopósido, everolimus (RAD001), FCM (fludarabina, ciclofosfamida y mitoxantrona), FCR (fludarabina, ciclofosfamida, y rituximab) fenretinida, filgrastim, flavopiridol, fludarabina, FR (fludarabina y rituximab), geldanamycin (17-AAG), hyperCVAD (ciclofosfamida hiperfraccionada, vincristina, doxorubicina, dexametasona, metotrexato, y citarabina), ICE (ifosfamida, carboplatino y etoposida), ifosfamida, clorhidrato de irinotecán, interferón alfa-2b, ixabepilona, lenalidomida (REVLIMID®, CC-5013), células asesinas activadas por linfocina, MCP (mitoxantrona, clorobucal en la que se describe este artículo), nelarabina, obatocicla (GX15-070), oblimersen, acetato de octreotida, ácidos grasos omega-3, Omr-IgG-am (WNIG, Omrix), oxaliplatino, paclitaxel, liposucción, palpacicla (P0332991), pegfilgrastim, Pilipolatis, lipociclastia, liposucción, palpaciclib (PD0332991), pegfilgrastim, Piquipolatis prednisolona,

prednisona, ligando flt3 recombinante, trombopoyetina humana recombinante, interferón alfa recombinante, interleucina-11 recombinante, interleuquina-12 recombinante, rituximab, R-CHOP (rituximab y CHOP), R-CVP (rituximab y CVP), R-FCM (rituximab y FCM), R-ICE (rituximab e ICE) y R MCP (rituximab y MCP), R-roscovitina (seliciclib, CYC202),

5 sargramostim, citrato de sildenafil, simvastatina, sirolimus, sulfonas de stirilo, tacrolimus, tanespimicina, temsirolimus (CCl-779), talidomida, linfocitos alogénicos terapéuticos, , tiotepa, tipifarnib, vincristina, sulfato de vincristina, ditartrato de vinorelbina, SAHA (ácido suberanilohidroxámico, o suberoilo, anilida, y ácido hidroxámico), vemurafenib (Zelboraf®), venetoclax (ABT-199).

10 Un enfoque modificado es la radioinmunoterapia, en la que un anticuerpo monoclonal se combina con una partícula de radioisótopo, como el indio 111, el itrio 90 y el yodo 131. Los ejemplos de terapias de combinación incluyen, pero no se limitan a, yodo-131 tositumomab (BEXXAR®), itrio-90 ibritumomab tiuxetan (ZEVALIN®) y BEXXAR® con CHOP.

Las terapias mencionadas anteriormente pueden complementarse o combinarse con un
15 trasplante o tratamiento de células madre. Los procedimientos terapéuticos incluyen trasplante de células madre de sangre periférica, trasplante autólogo de células madre hematopoyéticas, trasplante de médula ósea autólogo, terapia de anticuerpos, terapia biológica, terapia con inhibidores de enzimas, irradiación corporal total, infusión de células madre, ablación de médula ósea con soporte de células madre, tratamiento in vitro de trasplante de células madre de sangre
20 periférica, trasplante de cordón umbilical, técnica de inmunoenzima, terapia con rayos gamma de cobalto-60 de baja LET, bleomicina, cirugía convencional, radioterapia y trasplante de células madre hematopoyéticas alogénicas no mieloablativas.

Tratamiento combinado de linfomas no Hodgkin: el tratamiento de los linfomas no Hodgkin (LNH), especialmente los de origen de células B, incluye el uso de anticuerpos
25 monoclonales, métodos de quimioterapia estándar (por ejemplo, CHOP, CVP, FCM, MCP y similares), radioinmunoterapia, y combinaciones de los mismos, especialmente la integración de una terapia de anticuerpos con quimioterapia.

Los ejemplos de anticuerpos monoclonales no conjugados para el tratamiento de los cánceres de células NHL/B incluyen rituximab, alemtuzumab, anticuerpos anti-CD20 humanos
30 o humanizados, lumiliximab, ligando inductor de apoptosis relacionado con TNF (anti-TRAIL), bevacizumab, galiximab, epratuzumab , SGN-40, y anti-CD74.

Los ejemplos de agentes de anticuerpos experimentales utilizados en el tratamiento de los cánceres de células NHL/B incluyen ofatumumab, ha20, PRO131921, alemtuzumab, galiximab, SGN-40, CHIR-12.12, epratuzumab, lumiliximab, apolizumab, milatuzumab y bevacizumab.

- 5 Los ejemplos de regímenes estándar de quimioterapia para los cánceres de células NHL/B incluyen CHOP, FCM, CVP, MCP, R-CHOP, R-FCM, R-CVP y R MCP.

Los ejemplos de radioinmunoterapia para los cánceres de células NHL/B incluyen itrio-90 ibritumomab tiuxetan (ZEVALIN®) y yodo-131 tositumomab (BEXXAR®).

- 10 *Terapia de combinación de linfoma de células del manto:* Los tratamientos terapéuticos para el linfoma de células del manto (MCL) incluyen quimioterapia de combinación como CHOP, hyperCVAD y FCM. Estos regímenes también pueden complementarse con el anticuerpo monoclonal rituximab para formar terapias combinadas R-CHOP, hyperCVAD-R y R-FCM. Cualquiera de las terapias mencionadas anteriormente puede combinarse con trasplante de células madre o ICE para tratar el MCL.

- 15 Un enfoque alternativo para tratar el MCL es la inmunoterapia. Una inmunoterapia utiliza anticuerpos monoclonales como rituximab. Otro utiliza vacunas contra el cáncer, como GTOP-99, que se basan en la composición genética del tumor de un paciente individual.

- 20 Un enfoque modificado para tratar el MCL es la radioinmunoterapia, en la que un anticuerpo monoclonal se combina con una partícula de radioisótopo, como el tositumomab de yodo-131 (BEXXAR®) y el ibritumomab tiuxetan de itrio-90 (ZEVALIN®). En otro ejemplo, BEXXAR® se utiliza en el tratamiento secuencial con CHOP.

- 25 Otros enfoques para tratar el MCL incluyen el trasplante autólogo de células madre junto con quimioterapia de dosis alta, la administración de inhibidores del proteasoma como bortezomib (VELCADE® o PS-341), o la administración de agentes antiangiogénesis como la talidomida, especialmente en combinación con rituximab.

Otro enfoque de tratamiento es administrar medicamentos que conducen a la degradación de la proteína Bcl-2 y aumentan la sensibilidad de las células cancerosas a la quimioterapia, como el oblimersen, en combinación con otros agentes quimioterapéuticos.

- 30 Un enfoque de tratamiento adicional incluye la administración de inhibidores de mTOR, que pueden conducir a la inhibición del crecimiento celular e incluso a la muerte celular.

Ejemplos no limitativos son sirolimus, temsirolimus (TORISEL®, CCI-779), CC-115, CC-223, SF-1126, PQR-309 (bimiralisib), voxtalisib, GSK-2126458, y temsirolimus en combinación con RITUXAN®, VELCADE®, u otros agentes quimioterapéuticos.

Otras terapias recientes para MCL han sido reveladas. Tales ejemplos incluyen
 5 flavopiridol, palbociclib (PD0332991), R-roscovitina (seliciclib, CYC202), estirilsulfonas, obatoclast (GX15-070), TRAIL, anticuerpos anti-TRAIL DR4 y DR5 anticuerpos, temsirolimus (TORISEL®), everolimus (RAD001), BMS-345541, curcumina, SAHA, talidomida, lenalidomida (REVLIMID®, CC-5013) y geldanamicina (17 AAG).

Terapia de combinación de macroglobulinemia de Waldenstrom: Los agentes
 10 terapéuticos que se usan para tratar la macroglobulinemia (WM) de Waldenstrom incluyen aldesleuquina, alemtuzumab, alvocidib, amifostina trihidrato, aminocamptotecina, antineoplaston A10, antineoplaston AS2-1, globulina anti-timocito, trióxido de arsénico, HSPPC-96 deriva de tumor humano autólogo, inhibidor de la proteína de la familia Bcl-2, ABT-263, beta aletina, bortezomib (VELCADE®), briostatina 1, busulfan, campath-1H, carboplatino,
 15 carmustina, acetato de caspofungina, CC-5103, cisplatino, clofarabina, ciclofosfamida, ciclosporina, citarabina, denileukin difitox, dexametasona, docetaxel, dolastatina 10, clorhidrato de doxorubicina, DT-PACE, enzastaurina, epoetina alfa, epratuzumab (anticuerpo humanizado hLL2- anti-CD22), etoposida, everolimus, fenretinida, filgrastim, fludarabina, ifosfamida, anticuerpo monoclonal MN-14 de Indio-111, tositumomab yodo-131, clorhidrato de irinotecán,
 20 ixabepilona, células asesinas activadas por linfoquinas, melfalán, mesna, metotrexato, clorhidrato de mitoxantrona, anticuerpo monoclonal CD19 (como tisagenlecleucel-T, CART-19, CTL-019), anticuerpo monoclonal CD20, motexafina gadolinio, micofenolato mofetil, nelarabina, oblimersen, oxlacosina, acetato de octeotride, ácidos grasos de omega-3, oxaliplatino, paclitaxel, pegfilgrastima, clorhidrato de doxorubicina liposomal PEGilado,
 25 pentostatina, perifosina, prednisona, ligando flt3 recombinante, trombopoyetina humana recombinante, interferon alfa recombinante, interleucina-11 recombinante, interleucina-12 recombinante, rituximab, sargramostima, citrato de sildenafil (VIAGRA®), simvastatina, sirolimus, tacrolimus, tanespimicina, talidomida, linforitos alogénicos terapéuticos, tiotepa, tipifarnib, tositumomab, veltuzumab, sulfato de vincristin, ditartrato de vinorelbina, vorinostat,
 30 vacuna de péptido WT1 126-134, vacuna de péptido análogo WT-1, tiuxetan de ibritumomab itrio-90, epratuzumab itrio-90 humanizado, y cualquier combinación de los mismos.

Los ejemplos de procedimientos terapéuticos utilizados para tratar la WM incluyen el trasplante de células madre hematopoyéticas periféricas, el trasplante autólogo de células madre

hematopoyéticas, el trasplante autólogo de médula ósea, la terapia con anticuerpos, la terapia biológica, la terapia con inhibidores enzimáticos, la irradiación total del cuerpo, la infusión de células madre, la ablación de la médula ósea con el vástago soporte celular, trasplante de células madre de sangre periférica tratada in vitro, trasplante de sangre de cordón umbilical, técnicas de
 5 inmunoenzima, terapia de rayos gamma de cobalto-60 con bajo nivel de LET, bleomicina, cirugía convencional, radioterapia y trasplante de células madre hematopoyéticas alogénicas no mieloablativas.

Terapia combinada de linfoma difuso de células B grandes: Los agentes terapéuticos utilizados para tratar el linfoma difuso de células B grandes (DLBCL) incluyen ciclofosfamida,
 10 doxorubicina, vincristina, prednisona, anticuerpos monoclonales anti-CD20, etopósido, bleomicina, muchos de los agentes enumerados para WM, y cualquier combinación de los mismos, como ICE y R ICE.

Terapia de combinación de leucemia linfocítica crónica: Los ejemplos de los agentes terapéuticos utilizados para tratar la leucemia linfocítica crónica (CLL) incluyen clorambucil,
 15 ciclofosfamida, fludarabina, pentostatina, cladribina, doxorubicina, vincristina, prednisona, prednisolona, alemtuzumab, muchos de los cuales están clasificados para W, y combinación de quimioterapia y quimioinmunoterapia, que incluyen los siguientes regímenes de combinación común: CVP, R-CVP, ICE, R-ICE, FCR y FR.

Terapia de combinación de mielofibrosis: los agentes inhibidores de la mielofibrosis
 20 incluyen, entre otros, los inhibidores de hedgehog, los inhibidores de la histona desacetilasa (HDAC) y los inhibidores de la tirosina quinasa. Los ejemplos no limitativos de los inhibidores de la erizo son saridegib y vismodegib. Los ejemplos de inhibidores de HDAC incluyen, entre otros, pracinostat y panobinostat. Ejemplos no limitantes de inhibidores de la tirosina quinasa son lestaurtinib, bosutinib, imatinib, gilteritinib, radotinib y cabozantinib.

25 *Terapia de combinación de trastorno hiperproliferativo:* Gemcitabina, nab-paclitaxel y gemcitabina/nab-paclitaxel pueden usarse con un inhibidor de JAK y/o inhibidor de PI3Kδ para tratar trastornos hiperproliferativos.

Terapia de combinación para el cáncer de vejiga: los agentes terapéuticos utilizados para tratar el cáncer de vejiga incluyen atezolizumab, carboplatino, cisplatino, docetaxel,
 30 doxorubicina, fluorouracilo (5-FU), gemcitabina, idosfamida, Interferon alfa-2b, metotrexato, mitomicina, nab-paclitaxel, paclitaxel, pemetrexed, tiotepa, vinblastina y cualquier combinación de los mismos.

Terapia de combinación de cáncer de mama: los agentes terapéuticos utilizados para tratar el cáncer de mama incluyen paclitaxel unido a albúmina, anastrozol, capecitabina, carboplatino, cisplatino, ciclofosfamida, docetaxel, doxorubicina, epirubicina, everolimus, exemestano, fluorouracil, fulvestrant, gemcitabina, Ixabepilona, lapatinib, Letrozol, metotrexato, mitoxantrona, paclitaxel, doxorubicina liposomal pegilado, pertuzumab, tamoxifen, toremifeno, trastuzumab, vinorelbina, y cualquier combinación de los mismos.

Tratamiento de combinación de cáncer de mama triple negativo: los agentes terapéuticos utilizados para tratar el cáncer de mama triple negativo incluyen ciclofosfamida, docetaxel, doxorubicina, epirubicina, fluorouracilo, paclitaxel y combinaciones de los mismos.

Terapia de combinación para el cáncer colorrectal: los agentes terapéuticos utilizados para tratar el cáncer colorrectal incluyen bevacizumab, capecitabina, cetuximab, fluorouracilo, irinotecán, leucovorina, oxaliplatino, panitumumab, ziv-aflibercept y cualquier combinación de los mismos.

Tratamiento combinado con cáncer de próstata resistente a la castración: los agentes terapéuticos utilizados para tratar el cáncer de próstata resistente a la castración incluyen abiraterona, cabazitaxel, docetaxel, enzalutamida, prednisona, sipuleucel-T y cualquier combinación de los mismos.

Terapia de combinación de cáncer de unión esofágica y esofágica: los agentes terapéuticos que se usan para tratar el cáncer de unión esofágica y esofágica incluyen capecitabina, carboplatino, cisplatino, docetaxip, epirubicina, fluoropirimidina, fluorouracilo, irinotecan, leucovorin, oxaliplatino, paclitaxel, ramucirumab, trastuzumab, y cualquier combinación de los mismos.

Terapia de combinación de cáncer gástrico: los agentes terapéuticos utilizados para tratar el cáncer gástrico incluyen capecitabina, carboplatino, cisplatino, docetaxel, epirubicina, fluoropirimidina, fluorouracilo, irinotecán, leucovorina, mitomicina, oxaliplatino, paclitaxel, ramucirumab, trastuzumab, y cualquier combinación de los mismos.

Terapia combinada para el cáncer de cabeza y cuello: los agentes terapéuticos utilizados para tratar el cáncer de cabeza y cuello incluyen afatinib, bleomicina, capecitabina, carboplatino, cetuximab, cisplatino, docetaxel, fluorouracilo, gemcitabina, hidroxíúrea, metotrexato, nivolumab, paclitaxel, pembrolizumab, vinorelbina, y cualquier combinación de los mismos.

Terapia de combinación de cáncer hepatobiliar: los agentes terapéuticos utilizados para tratar el cáncer hepatobiliar incluyen capecitabina, cisplatino, fluoropirimidina, 5-fluorourcil, gemecitabina, oxaliplatino, sorafenib y cualquier combinación de los mismos.

5 *Tratamiento de combinación de carcinoma hepatocelular:* los agentes terapéuticos utilizados para tratar el carcinoma hepatocelular incluyen capecitabina, doxorubicina, gemcitabina, sorafenib y cualquier combinación de los mismos.

10 *Terapia de combinación para el cáncer de pulmón de células no pequeñas:* los agentes terapéuticos utilizados para tratar el cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPNM) incluyen afatinib, paclitaxel unido a albúmina, alectinib, bevacizumab, cabozantinib, carboplatino, cisplatino, crizotinib, dabrafenib, docetaxel, erlotinib, etoposida, gemcitabina, nivolumab, paclitaxel, pembrolizumab, pemetrexed, ramucirumab, trametinib, trastuzumab, vandetanib, vemurafenib, vinblastina, vinorelbina, y cualquier combinación de los mismos.

15 *Terapia de combinación de cáncer de pulmón de células pequeñas:* los agentes terapéuticos utilizados para tratar el cáncer de pulmón de células pequeñas (CPCP) incluyen bendamustine, carboplatino, cisplatino, ciclofosfamida, docetaxel, doxorubicina, etopósido, gemcitabina, ipillimumab, irinotecan, nivolumab, paclitaxel, temozolomida, topotecan, vincristina, vinorelbina, y cualquier combinación de los mismos.

20 *Terapia de combinación del melanoma:* los agentes terapéuticos utilizados para tratar el cáncer de melanoma incluyen paclitaxel unido a la albúmina, carboplatino, cisplatino, cobimetinib, dabrafenib, dacrabazina, IL-2, imatinib, interplacina, epilimumab, nitrosoúrea, nivolumab, paclitaxel, pembrolizumab, pilimumab, temozolomida, trametinib, vemurafenib, vinblastina, y cualquier combinación de los mismos.

25 *Terapia de combinación de cáncer de ovario:* los agentes terapéuticos utilizados para tratar el cáncer de ovario incluyen 5-fluorouracilo, paclitaxel unido a albúmina, altretamina, anastrozol, bevacizumab, capecitabina, carboplatina, cisplatino, ciclofosfamida, docetaxel, doxorubicin, etoposida, exemestano, gemcibabina, ifosfamida, irinotecan, letrozol, acetate de leuprolida, doxorubicina liposomal, acetate de megestrol, melfalan, olaparib, oxaliplatino, paclitaxel, pazopanib, pemetrexed, tamoxifen, topotecan, vinorelbina, y cualquier combinación de los mismos.

30 *Terapia de combinación para el cáncer de páncreas:* los agentes terapéuticos utilizados para tratar el cáncer de páncreas incluyen 5-fluorourcil, paclitaxel unido a la albúmina,

capecitabina, cisplatino, docetaxel, erlotinib, fluoropirimidina, gemcitabina, irinotecan, leucovorin, oxaliplatin, paclitaxel, y cualquier combinación de los mismos.

Tratamiento combinado de carcinoma de células renales: los agentes terapéuticos utilizados para tratar el carcinoma de células renales incluyen axitinib, bevacizumab, cabozantinib, erlotinib, everolimus, levantinib, nivolumab, pazopanib, sorafenib, sunitinib, temsirolimus y cualquier combinación de los mismos.

En una realización, el compuesto de fórmula (I) es útil para el tratamiento de cáncer en combinación con un estándar de cuidado en el tratamiento del cáncer respectivo. Una persona versada en la materia conoce el nivel de atención a partir de una fecha determinada en el campo particular de la terapia del cáncer o con respecto a un cáncer dado.

Ciertas realizaciones de la presente solicitud incluyen o usan uno o más agentes terapéuticos adicionales. El agente adicional puede ser un agente útil para el tratamiento del cáncer, la inflamación, las enfermedades autoinmunes y/o afecciones relacionadas. El uno o más agente terapéutico adicional puede ser un agente quimioterapéutico, un agente antiangiogénico, un agente antifibrótico, un agente antiinflamatorio, un agente inmunomodulador, un agente inmunoterapéutico, un anticuerpo terapéutico, un agente radioterapéutico, un agente antineoplásico, un agente anticanceroso, un agente antiproliferación o cualquier combinación de los mismos. En algunas realizaciones, el (los) compuesto (s) descrito (s) en este documento pueden usarse o combinarse con un agente quimioterapéutico, un agente antiangiogénico, un agente antifibrótico, un agente antiinflamatorio, un agente inmunomodulador, un agente inmunoterapéutico, un agente terapéutico anticuerpo, un agente radioterapéutico, un agente antineoplásico o un agente anticanceroso, un agente antiproliferación, o cualquier combinación de los mismos.

En una realización, un (os) compuesto (s) de fórmula (I) opcionalmente en combinación con un agente anticanceroso adicional descrito en la presente memoria, puede usarse o combinarse con un agente antineoplásico o un agente anticanceroso, agente antifibrótico, un agente antiinflamatorio o un agente modulador inmune.

En una realización, se proporcionan kits que comprenden una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable, o un compuesto de fórmula (I) y al menos un agente anticanceroso adicional, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos un portador farmacéuticamente aceptable. En una realización, el kit comprende instrucciones para usar en el tratamiento de cáncer o

afecciones inflamatorias. En una realización, las instrucciones en el kit están dirigidas al uso de la composición farmacéutica para el tratamiento de cáncer seleccionado de cáncer de páncreas, cáncer de vejiga, cáncer colorrectal, cáncer de mama, cáncer de próstata, cáncer renal, cáncer hepatocelular, cáncer de pulmón, cáncer de ovario, cáncer de cuello uterino, cáncer gástrico, esofágico cáncer, cáncer de cabeza y cuello, melanoma, cáncer neuroendocrino, cáncer del SNC, cáncer de cerebro, cáncer de hueso, sarcoma de tejidos blandos,, cáncer de pulmón no microcítico, cáncer de pulmón de células pequeñas y cáncer de colon.

La solicitud también proporciona un método para tratar a un sujeto que está experimentando una o más terapias estándar, tales como quimioterapia, radioterapia, inmunoterapia, cirugía o una combinación de las mismas que comprende administrar o coadministrar un compuesto de fórmula (I) a dicho sujeto. Por consiguiente, uno o más compuestos de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, pueden administrarse antes, durante o después de la administración de una quimioterapia, radioterapia, inmunoterapia, cirugía o combinación de los mismos.

En una realización, el sujeto puede ser un ser humano que es (i) sustancialmente refractario a al menos un tratamiento de quimioterapia, o (ii) en recaída después del tratamiento con quimioterapia, o ambos (i) y (ii). En algunas de las realizaciones, el sujeto es refractario a al menos dos, al menos tres, o al menos cuatro tratamientos de quimioterapia (que incluyen quimioterapias estándar o experimentales).

En una realización, el sujeto es refractario a al menos un, al menos dos, al menos tres o al menos cuatro tratamientos de quimioterapia (incluida quimioterapia estándar o experimental) seleccionados de fludarabina, rituximab, obinutuzumab, agentes alquilantes, alemtuzumab y otros tratamientos de quimioterapia tales como CHOP (ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina, prednisona); R-CHOP (rituximab-CHOP); hiperCVAD (ciclofosfamida hiperfraccionada, vincristina, doxorubicina, dexametasona, metotrexato, citarabina); R-hyperCVAD (rituximab-hyperCVAD); FCM (fludarabina, ciclofosfamida, mitoxantrona); R-FCM (rituximab, fludarabina, ciclofosfamida, mitoxantrona); bortezomib y rituximab; temsirolimus y rituximab; temsirolimus y Velcade®; Iodine-131 tositumomab (Bexxar®) y CHOP; CVP (ciclofosfamida, vincristina, prednisona); R-CVP (rituximab-CVP); ICE (iphosphamide, carboplatin, etoposide); R-ICE (rituximab-ICE); FCR (fludarabina, ciclofosfamida, rituximab); FR (fludarabina, rituximab); y D.T. PACE (dexametasona, talidomida, cisplatino, Adriamycin®, ciclofosfamida, etopósido).

Otros ejemplos de tratamientos de quimioterapia (que incluyen quimioterapias estándar o experimentales) se describen a continuación. Además, el tratamiento de ciertos linfomas se revisa en Cheson, B.D., Leonard, J.P., " Monoclonal Antibody Therapy for B-Cell Non-Hodgkin's Lymphoma" *The New England Journal of Medicine* 2008, 359(6), p. 613-626; y

5 Wierda, W.G., " Current y Investigational Therapies for Patients with CLL" *Hematology* 2006, p. 285-294. Los patrones de incidencia de linfoma en los Estados Unidos se describen en Morton, L.M., et al. " Lymphoma Incidence Patterns by WHO Subtype in the United States, 1992-2001" *Blood* 2006, 107(1), p. 265-276.

Los ejemplos de agentes inmunoterapéuticos que tratan el linfoma o la leucemia

10 incluyen, pero no se limitan a, rituximab (como Rituxan), alemtuzumab (como Campath, MabCampath), anticuerpos anti-CD19, anticuerpos anti-CD20, anticuerpos anti-MN-14, anti-TRAIL, anticuerpos anti-TRAIL DR4 y DR5, anticuerpos anti-CD74, apolizumab, bevacizumab, CHIR-12.12, epratuzumab (anticuerpo humanizado anti-CD22 hLL2), galiximab, ha20, ibritumomab tiuxetan, lumiliximab, milatuzumab, ofatumumab, PRO131921, SGN-40,

15 vacuna peptídica análoga WT-1, vacuna peptídica WT1 126-134, tositumomab, HSPPC-96 humana derivada de tumor autólogo y veltuzumab. Los agentes de inmunoterapia adicionales incluyen el uso de vacunas contra el cáncer basadas en la composición genética del tumor de un paciente individual, como el ejemplo de la vacuna contra el linfoma es GTOP-99 (MyVax®).

Ejemplos de agentes de quimioterapia para tratar el linfoma o la leucemia incluyen

20 aldesleukin, alvocidib, antineoplaston AS2-1, antineoplaston A10, globulina antitimocito, trihidrato de amifostina, aminocamptotecina, trióxido de arsénico, beta alethine, inhibidor ABT-263 de la proteína de la familia Bcl-2, BMS- 345541, bortezomib (Velcade®), bryostatin 1, busulfan, carboplatin, campath-1H, CC-5103, carmustine, acetato de caspofungin, clofarabina, cisplatino, Cladribine (Leustarin), Chlorambucil (Leukeran), Curcumin, ciclosporina,

25 Ciclophosphamide (Cyloxan, Endoxan, Endoxana, Ciclostin), citarabina, denileucina diftitox, dexametasona, DT PACE, docetaxel, dolastatina 10, doxorubicina (Adriamycin®, Adriblastine), clorhidrato de doxorubicina, enzastaurina, epoetina alfa, etopósido, Everolimus (RAD001), fenretinida, filgrastim, melfalán, mesna, Flavopiridol, Fludarabina (Fludara), Geldanamycin (17- AAG), ifosfamida, clorhidrato de irinotecán, ixabepilona, Lenalidomida

30 (Revlimid®, CC-5013), células asesinas activadas por linfocina, melfalán, metotrexato, mitoxantrona hidrocloreto, motexafina gadolinio, micofenolato mofetil, nelarabina, oblimersen (Genasense) Obatoclax (GX15-070), oblimersen, acetato de octreotide, ácidos grasos omega-3, oxaliplatino, paclitaxel, PD0332991, clorhidrato de doxorubicina liposomal PEGilado, pegfilgrastim, Pentastatina (Nipent), perifosina, Prednisolona, Prednisona, R-roscovitina

(Selicilib, CYC202), interferón alfa recombinante, interleucina-12 recombinante, interleucina-11 recombinante, ligando de flt3 recombinante, trombopoyetina humana recombinante, rituximab, sargramostim, citrato de sildenafil, simvastatina, sirolimus, Styryl sulfonas, tacrolimus, tanespimicina, Temsirolimus (CCI-779), Talidomida, linfocitos alogénicos terapéuticos, tiotepa, tipifarnib, Velcade® (bortezomib o PS-341), Vincristina (Oncovin), sulfato de vincristina, ditartrato de vinorelbina, Vorinostat (SAHA), vorinostat y FR (fludarabina, rituximab), CHOP (ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina, prednisona), CVP (ciclofosfamida, vincristina y prednisona), FCM (fludarabina, ciclofosfamida, mitoxantrona), FCR (fludarabina, ciclofosfamida, rituximab), hiperCVAD (ciclofosfamida hiperfraccionada, vincristina, doxorubicina, dexametasona, metotrexato, citarabina), ICE (ifosfamida, carboplatino y etopósido), MCP (mitoxantrona, clorambucilo y prednisolona), R-CHOP (rituximab más CHOP), R-CVP (rituximab más CVP), R-FCM (rituximab más FCM), R-ICE (rituximab-ICE) y R MCP (Rituximab MCP).

En algunas realizaciones, el cáncer es melanoma. Los agentes adecuados para uso en combinación con los compuestos descritos en este documento incluyen, sin limitación, dacarbazina (DTIC), opcionalmente, junto con otros fármacos de quimioterapia tales como carmustina (BCNU) y cisplatino; el "régimen de Dartmouth", que consiste en DTIC, BCNU, cisplatino y tamoxifeno; una combinación de cisplatino, vinblastina y DTIC, temozolomida o YERVOY™. Los compuestos descritos en la presente memoria también se pueden combinar con fármacos de inmunoterapia, que incluyen citoquinas tales como interferón alfa, interleucina 2 y factor de necrosis tumoral (TNF) en el tratamiento del melanoma.

Los compuestos descritos en el presente documento también pueden usarse en combinación con terapia de vacuna en el tratamiento de melanoma. Las vacunas contra el melanoma son, de alguna manera, similares a las vacunas antivirales que se usan para prevenir enfermedades causadas por virus como la poliomielitis, el sarampión y las paperas. Las células de melanoma debilitadas o partes de células de melanoma llamadas antígenos se pueden inyectar en un paciente para estimular el sistema inmune del cuerpo y destruir las células de melanoma.

Los melanomas que están confinados a los brazos o las piernas también se pueden tratar con una combinación de agentes que incluyen uno o más compuestos descritos en la presente memoria, usando, por ejemplo, una técnica de perfusión de miembro aislada hipertérmica. Este protocolo de tratamiento separa temporalmente la circulación de la extremidad afectada del resto del cuerpo e inyecta altas dosis de quimioterapia en la arteria que alimenta la extremidad, proporcionando así altas dosis al área del tumor sin exponer los órganos internos a estas dosis que de otro modo causa efectos secundarios severos. Por lo general, el líquido se calienta a 102°

a 104° F. El melfalán es el fármaco que se usa con más frecuencia en este procedimiento de quimioterapia. Esto puede administrarse con otro agente llamado factor de necrosis tumoral (TNF) y opcionalmente en combinación con un compuesto de fórmula (I).

Los tratamientos terapéuticos se pueden complementar o combinar con cualquiera de las terapias antes mencionadas con trasplante o tratamiento de células madre. Un ejemplo de enfoque modificado es la radioinmunoterapia, en la que un anticuerpo monoclonal se combina con una partícula de radioisótopo, tal como indio In 111, itrio Y 90, yodo I-131. Los ejemplos de terapias combinadas incluyen, pero no se limitan a, yotina-131 tositumomab (Bexxar®), itrio-90 ibritumomab tiuxetan (Zevalin®), Bexxar® con CHOP.

Otros procedimientos terapéuticos incluyen trasplante de células madre de sangre periférica, trasplante de células madre hematopoyéticas autólogas, trasplante autólogo de médula ósea, terapia de anticuerpos, terapia biológica, terapia de inhibidor de enzima, irradiación total del cuerpo, infusión de células madre, ablación de médula ósea con apoyo de células madre, trasplante de células madre de sangre periférica tratadas *in vitro*, trasplante de sangre de cordón umbilical, técnica inmunoenzimática, estudio farmacológico, terapia rayos gamma de cobalto-60 de baja LET, bleomicina, cirugía convencional, radioterapia y trasplante alogénico no mieloablativo de células madre hematopoyéticas.

En algunas realizaciones, la solicitud proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de fórmula (I) en combinación con una proteína de unión a MMP9 y/o uno o más agentes terapéuticos adicionales, y un diluyente, portador o excipiente farmacéuticamente aceptable. En una realización, las composiciones farmacéuticas comprenden una proteína de unión a MMP9, uno o más agentes terapéuticos adicionales y un excipiente farmacéuticamente aceptable, portador o diluyente. En algunas realizaciones, las composiciones farmacéuticas comprenden el compuesto de fórmula (I) y el anticuerpo AB0045 anti-MMP9.

En una realización, las composiciones farmacéuticas comprenden el compuesto de fórmula (I), anticuerpo AB0045 anti-MMP9, al menos un agente terapéutico adicional que es un agente inmunomodulador y un diluyente, portador o excipiente farmacéuticamente aceptable. En ciertas otras realizaciones, las composiciones farmacéuticas comprenden el anticuerpo anti-MMP9 AB0045, al menos un agente terapéutico adicional que es un agente antiinflamatorio, y un diluyente, portador o excipiente farmacéuticamente aceptable. En ciertas otras realizaciones, las composiciones farmacéuticas comprenden compuesto de fórmula (I), el anticuerpo AB0045 anti-MMP9, al menos un agente terapéutico adicional que es un agente antineoplásico o agente anticanceroso, y un diluyente, portador o excipiente farmacéuticamente aceptable. En una

realización, los compuestos de MMP9 útiles para el tratamiento de combinación con un compuesto de fórmula (I) incluyen pero no se limitan a marimastat (BB-2516), cipemastat (Ro 32-3555) y los descritos en WO 2012/027721 (Gilead Biologics) .

En una realización, el agente terapéutico adicional es un agente inmunomodulador, por ejemplo, un inmunoestimulante o un inmunosupresor. En ciertas otras realizaciones, un agente inmunomodulador es un agente capaz de alterar la función de los puntos de control inmunológico, incluidos CTLA-4, LAG-3, B7-H3, B7-H4, Tim3, BTLA, KIR, A2aR, CD200 y/o vías PD-1. En otras realizaciones, el agente inmunomodulador es un agente inmunitario que modula los puntos de control. Los agentes moduladores del punto de control inmune ejemplares incluyen anticuerpo anti-CTLA-4 (por ejemplo, ipilimumab), anticuerpo anti-LAG-3, anticuerpo anti-B7-H3, anticuerpo anti-B7-H4, anticuerpo anti-Tim3, anticuerpo anti-BTLA, anticuerpo anti-KIR, anticuerpo anti-A2aR, anticuerpo anti-CD200, anticuerpo anti-PD-1, anticuerpo anti-PD-L1, anticuerpo anti-CD28, anticuerpo anti-CD80 o -CD86, anticuerpo anti-B7RP1, anticuerpo anti-B7-H3, anticuerpo anti-HVEM, anticuerpo anti-CD137 o -CD137L, anticuerpo anti-OX40 u -OX40L, anticuerpo anti-CD40 o -CD40L, anticuerpo anti-GAL9, anticuerpo anti-IL-10 y fármaco A2aR. Para ciertos productos génicos de dicho camino inmunitario, se contempla el uso de antagonistas o agonistas de tales productos génicos, así como moduladores de moléculas pequeñas de tales productos génicos. En una realización, el agente inmunomodulador es un anticuerpo anti-PD-1 o anti-PD-L1. En algunas realizaciones, los agentes inmunomoduladores incluyen aquellos agentes capaces de alterar la función de los mediadores en las rutas de señalización mediadas por citoquinas.

En algunas realizaciones, el tratamiento adicional o agente anticanceroso adicional es la terapia génica contra el cáncer o la terapia celular. La terapia génica contra el cáncer y la terapia celular incluyen la inserción de un gen normal en células cancerosas para reemplazar un gen mutado o alterado; modificación genética para silenciar un gen mutado; enfoques genéticos para matar directamente a las células cancerosas; incluida la infusión de células inmunitarias diseñadas para reemplazar la mayor parte del propio sistema inmunitario del paciente para mejorar la respuesta inmune a las células cancerosas, o activar el propio sistema inmunológico del paciente (células T o células asesinas naturales, *Natural Killer*) para matar las células cancerosas, o encontrar y matar al células cancerígenas; enfoques genéticos para modificar la actividad celular para alterar aún más la respuesta inmune endógena contra el cáncer. Ejemplos no limitantes son Algenpantucel-L (2 líneas celulares pancreáticas), Sipuleucel-T, SGT-53 nanodelivery liposomal (scL) del gen p53; Terapia con células T, como CD19 CAR-T tisagenlecleucel-T (CTL019) WO2012079000, WO2017049166, axicabtagene ciloleucel (KTE-

C19) US7741465, US6319494, JCAR-015 US7446190, JCAR-014, JCAR-020, JCAR-024, JCAR -023, JTCR-016, JCAR-018 WO2016090190, JCAR-017, (WO2016196388, WO2016033570, WO2015157386), BPX-501 US9089520, WO2016100236, AU-105, UCART-22, ACTR-087, P-BCMA-101; células asesinas naturales alogénicas activadas CNDO-109-
 5 AANK, FATE-NK100, células madre hematopoyéticas LFU-835.

En una realización, el agente adicional terapéutico adicional es un inhibidor del punto de control inmune. Los tumores subvierten el sistema inmune aprovechando un mecanismo conocido como agotamiento de células T, que resulta de la exposición crónica a antígenos y se caracteriza por la regulación positiva de los receptores inhibidores. Estos receptores inhibidores sirven como
 10 puntos de control inmunológico para evitar reacciones inmunológicas incontroladas.

PD-1 y receptores co-inhibidores tales como el antígeno 4 de linfocitos T citotóxicos (CTLA-4, atenuador de linfocitos T y B (BTLA; CD272), inmunoglobulina de células T y dominio-3 de Mucina (Tim-3), gen-3 de activación de linfocitos (Lag-3; CD223) y otros a menudo se denominan reguladores de punto de control. Actúan como determinantes moleculares para
 15 influir en si la progresión del ciclo celular y otros procesos de señalización intracelular deben proceder en función de la información extracelular.

Además del reconocimiento específico de antígenos a través del receptor de células T (TCR), la activación de las células T se regula a través de un equilibrio de señales positivas y negativas proporcionadas por los receptores coestimuladores. Estas proteínas de superficie son típicamente
 20 miembros del receptor TNF o de las superfamilias B7. Los anticuerpos agonísticos dirigidos contra la activación de moléculas coestimuladoras y el bloqueo de anticuerpos contra moléculas coestimuladoras negativas pueden potenciar la estimulación de las células T para promover la destrucción del tumor.

La Proteína de Muerte Celular Programada 1 (PD-1 o CD279), una proteína
 25 transmembrana tipo 1 de 55 kD, es un miembro de la familia CD28 de receptores coestimuladores de células T que incluye al miembro de la superfamilia de inmunoglobulinas CD28, CTLA-4, co –estimulador inducible (ICOS) y BTLA. PD-1 está altamente expresado en células T y células B activadas. La expresión de PD-1 también se puede detectar en subconjuntos de células T de memoria con niveles variables de expresión. Se han identificado
 30 dos ligandos específicos para PD-1: ligando 1 de muerte programada (PD-L1, también conocido como B7-H1 o CD274) y PD-L2 (también conocido como B7-DC o CD273). Se ha demostrado que PD-L1 y PD-L2 regulan negativamente la activación de células T al unirse a PD-1 en sistemas de ratón y humanos (Okazaki et al., *Int. Immunol.*, 2007; 19: 813-824). La interacción

de PD-1 con sus ligandos, PD-L1 y PD-L2, que se expresan en células presentadoras de antígeno (APCs) y células dendríticas (CDs), transmite estímulos reguladores negativos para modular negativamente la célula T activada inmune respuesta. El bloqueo de PD-1 suprime esta señal negativa y amplifica las respuestas de células T. Numerosos estudios indican que el

5 microambiente del cáncer manipula la vía de señalización PD-L1/PD-1 y que la inducción de la expresión de PD-L1 se asocia con la inhibición de las respuestas inmunitarias contra el cáncer, lo que permite la progresión del cáncer y la metástasis. La vía de señalización PD-L1/PD-1 es un mecanismo primario de evasión inmune del cáncer por varias razones. Esta vía está implicada en la regulación negativa de las respuestas inmunitarias de las células efectoras T activadas que se

10 encuentran en la periferia. PD-L1 está regulado positivamente en microambientes cancerígenos, mientras que PD-1 también está regulado positivamente en células T infiltradas tumorales activadas, lo que posiblemente potencie un círculo vicioso de inhibición. Esta vía también está intrincadamente involucrada en la regulación inmune innata y adaptativa a través de la señalización bidireccional. Estos factores hacen del complejo PD-1/PD-L1 un punto central a

15 través del cual el cáncer puede manipular la respuesta inmune y promover su propia progresión.

El primer inhibidor del punto de control inmunitario que se analizará en un ensayo clínico fue ipilimumab (Yervoy, Bristol-Myers Squibb), un mAb CTLA-4. CTLA-4 pertenece a la superfamilia de receptores de inmunoglobulinas, que también incluye el supresor de inmunoglobulina PD-1, BTLA, TIM-3 y dominio V de la activación de células T (VISTA). El

20 mAb anti-CTLA-4 es un poderoso inhibidor del punto de control que elimina "el corte" tanto de las células ingenuas como de las experimentadas por antígenos.

La terapia mejora la función antitumoral de las células T CD8+, aumenta la proporción de las células T CD8+ a las células reguladoras Foxp3+ T, e inhibe la función supresora de las células T reguladoras. TIM-3 ha sido identificado como otro receptor inhibidor importante

25 expresado por las células T CD8+ agotadas. En los modelos de ratón con cáncer, se ha demostrado que las células T CD8+ infiltrantes más disfuncionales en realidad co-expresan PD-1 y LAG-3. LAG-3 es otro receptor inhibidor identificado recientemente que actúa para limitar la función de las células T efectoras y aumentar la actividad supresora de las células reguladoras T. Recientemente se ha revelado que PD-1 y LAG-3 son coexpresados extensamente por células

30 T infiltrantes de tumor en ratones, y que el bloqueo combinado de PD-1 y LAG-3 provoca potentes respuestas inmunitarias antitumorales sinérgicas en modelos de cáncer de ratón.

Así, en una realización, la presente descripción proporciona el uso de inhibidores del punto de control inmune de fórmula (I) descritos en el presente documento en combinación con uno o más inhibidores del punto de control inmune adicionales. En una realización, la presente

descripción proporciona el uso de inhibidores del punto de control inmune de fórmula (I) descritos en este documento en combinación con uno o más inhibidores del punto de control inmune adicionales y un anticuerpo anti-MMP9 o fragmento de unión a antígeno del mismo para tratar o prevenir el cáncer. En algunas realizaciones, los inhibidores del punto de control inmune pueden ser un anticuerpo anti-PD-1 y/o anti-PD-L1 o un inhibidor de interacción anti PD-1/PD-L1. En algunas realizaciones, el anticuerpo anti-PD-L1 puede ser anticuerpo B7-H1, anticuerpo BMS 936559, anticuerpo MPDL3280A (atezolizumab), anticuerpo MEDI-4736, de anticuerpos MSB0010718C o combinaciones de los mismos. De acuerdo con otra realización, el anticuerpo anti-PD-1 puede ser anticuerpo nivolumab, anticuerpo pembrolizumab, anticuerpo pidilizumab o combinaciones de los mismos.

Además, PD-1 también puede ser dirigido con AMP-224, que es una proteína de fusión recombinante PD-L2-IgG. Los antagonistas adicionales de las vías inhibitorias en la respuesta inmune incluyen IMP321, una proteína de fusión Ig de LAG-3 soluble y agonista de MHC de clase II, que se usa para aumentar la respuesta inmune a los tumores. Lirilumab es un antagonista del receptor KIR y BMS 986016 es un antagonista de LAG3. La vía TIM-3-Galectin-9 es otra vía de control inhibidor que también es un objetivo prometedor para la inhibición del punto de control. RX518 dirige y activa el receptor de glucocorticoides inducida por factor de necrosis tumoral (GITR), un miembro de la superfamilia de receptores de TNF que se expresa en la superficie de múltiples tipos de células inmunes, incluyendo células T reguladoras, las células T efectoras, células B, células asesinas naturales (NK) células y células dendríticas activadas. Así, en una realización, el (los) compuesto (s) de fórmula (I) se pueden usar en combinación con IMP321, Lirilumab y/o BMS 986016.

Los anticuerpos anti-PD-1 que pueden usarse en las composiciones y métodos descritos en la presente memoria incluyen pero no se limitan a: Nivolumab/MDX-1106/BMS-936558/ONO1152, un anticuerpo monoclonal IgG4 completamente humano anti-PD-1; pidilizumab (MDV9300/CT-011), un anticuerpo monoclonal humanizado IgG1; pembrolizumab (MK-3475/pembrolizumab/lambrolizumab), un anticuerpo monoclonal humanizado IgG4; durvalumab (MEDI-4736) y atezolizumab. Los anticuerpos anti-PD-L1 que pueden usarse en composiciones y métodos descritos en el presente documento incluyen pero no se limitan a: avelumab; BMS-936559, un anticuerpo completamente humano IgG4; atezolizumab (MPDL3280A/RG-7446), un anticuerpo monoclonal humano; MEDI4736; MSB0010718C y MDX1105-01.

En una realización, el compuesto de fórmula (I) se administra en combinación con el anticuerpo anti-PD-1 nivolumab, pembrolizumab y/o pidilizumab a un paciente que lo necesite. En una realización, el anticuerpo anti-PD-L1 útil para el tratamiento de combinación con un compuesto de fórmula (I) es BMS-936559, atezolizumab o avelumab. En una realización, el agente inmunomodulador inhibe una vía de punto de control inmune. En otra realización, la ruta del punto de control inmune se selecciona de CTLA-4, LAG-3, B7-H3, B7-H4, Tim3, BTLA, KIR, A2aR, CD200 y PD-1. Anticuerpos adicionales que pueden usarse en combinación con un compuesto de fórmula (I) en composiciones y métodos descritos en la presente memoria incluyen los anticuerpos anti-PD-1 y anti-PD-L1 descritos en las patentes de Estados Unidos N° 8,008,449 y 7,943,743, respectivamente.

En una realización, el agente adicional terapéutico es un agente antiinflamatorio. En ciertas otras realizaciones, el agente antiinflamatorio es un inhibidor del factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α). Como se usa en el presente documento, los términos "TNF alpha", "TNF- α " y "TNF α " son intercambiables. El TNF- α es una citocina proinflamatoria secretada principalmente por macrófagos pero también por una variedad de otros tipos de células que incluyen células linfoides, mastocitos, células endoteliales, miocitos cardíacos, tejido adiposo, fibroblastos y tejido neuronal. El TNF- α también se conoce como factor inducido por endotoxina en suero, caquectina y factor inductor de diferenciación. La familia del factor de necrosis tumoral (TNF) incluye TNF alfa, TNF beta, ligando CD40 (CD40L), ligando Fas (FasL), ligando inductor de apoptosis relacionado con TNF (TRAIL, *por sus siglas en inglés*) y LIGHT (homólogo a linfotoxinas, exhibe expresión inducible y compite con HSV glicoproteína D para HVEM, un receptor expresado por linfocitos T), algunas de las citoquinas más importantes involucradas en, entre otros procesos fisiológicos, inflamación sistemática, lisis tumoral, apoptosis e inicio de la reacción de fase aguda.

Los agentes terapéuticos anteriores cuando se emplean en combinación con un compuesto o compuestos descritos en este documento, pueden usarse, por ejemplo, en las cantidades indicadas en los manuales referenciados, por ejemplo, Physicians Desk Reference o en cantidades generalmente conocidas por un cuidador calificado, es decir, un experto en la técnica. En los métodos de la presente descripción, dichos otros agentes terapéuticos pueden administrarse antes, simultáneamente o después de la administración del compuesto (s) de fórmula (I). Ciertos otros agentes terapéuticos se pueden combinar en una única formulación o kit cuando sea posible. Por ejemplo, las formulaciones de comprimidos, cápsulas o líquidas se pueden combinar con otras formulaciones de comprimidos, cápsulas o líquidas en una

formulación o régimen de dosis fija o combinada. Se pueden administrar otras combinaciones por separado, contemporáneamente o de otra manera.

Terapia de combinación para el VHB

En ciertas realizaciones, se proporciona un método para tratar o prevenir una infección por el VHB en un ser humano que tiene o en riesgo de tener la infección, que comprende administrar al ser humano una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto descrito en la presente memoria, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con una cantidad terapéuticamente efectiva de uno o más (por ejemplo, uno, dos, tres, cuatro, uno o dos, uno a tres, o uno a cuatro) agentes terapéuticos adicionales. En una realización, se proporciona un método para tratar una infección por el VHB en un ser humano que tiene o está en riesgo de tener la infección, que comprende administrar al ser humano una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto descrito en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con una cantidad terapéuticamente efectiva de uno o más (por ejemplo, uno, dos, tres, cuatro, uno o dos, uno a tres, o uno a cuatro) agentes terapéuticos adicionales.

En ciertas realizaciones, la presente divulgación proporciona un método para tratar una infección por el VHB, que comprende administrar a un paciente que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto descrito en la presente memoria o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más (por ejemplo, uno, dos, tres, cuatro, uno o dos, uno a tres, o uno a cuatro) agentes terapéuticos adicionales que son adecuados para tratar una infección por el VHB.

En ciertas realizaciones, un compuesto divulgado en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con uno, dos, tres, cuatro o más agentes terapéuticos adicionales. En ciertas realizaciones, un compuesto divulgado en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con dos agentes terapéuticos adicionales. En otras realizaciones, un compuesto divulgado en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con tres agentes terapéuticos adicionales. En realizaciones adicionales, un compuesto divulgado en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con cuatro agentes terapéuticos adicionales. Los uno, dos, tres, cuatro o más agentes terapéuticos adicionales pueden ser diferentes agentes terapéuticos seleccionados de la misma clase de agentes terapéuticos, y/o pueden seleccionarse de diferentes clases de agentes terapéuticos.

Administración de terapia combinada de VHB

En algunas realizaciones, cuando un compuesto de la presente descripción se combina con uno o más agentes terapéuticos adicionales como se describe en el presente documento, los componentes de la composición son administrados como un régimen simultaneo o secuencial. Cuando se administra secuencialmente, la combinación puede ser administrada en dos o más administraciones.

La co-administración de un compuesto de la presente descripción con uno o más agentes terapéuticos adicionales generalmente se refiere a una administración simultanea o secuencial de un compuesto de la presente descripción y uno o más agentes terapéuticos adicionales, tal que esas cantidades terapéuticamente eficaces del compuesto descrito en el presente documento y uno o más agentes terapéuticos adicionales están ambos presentes en el cuerpo del paciente.

La co-administración incluye la administración de dosis unitarias de los compuestos descritos en el presente documento antes o después de la administración de dosis unitarias de uno o más agentes terapéuticos adicionales. El compuesto descrito en el presente documento puede administrarse dentro de segundos, minutos, u horas de la administración de uno o más agentes terapéuticos adicionales. Por ejemplo, en algunas realizaciones, una dosis unitaria del compuesto de la presente descripción se administra primero, seguido dentro de segundos o minutos por la administración de una dosis unitaria de uno o más agentes terapéuticos adicionales. Alternativamente, en otras realizaciones, una dosis unitaria de uno o más agentes terapéuticos adicionales se administra primero, seguido por la administración de una dosis unitaria de un compuesto de la presente descripción dentro de segundos o minutos. En algunas realizaciones, una dosis unitaria de un compuesto de la presente descripción se administra primero, seguido, después de un período de horas (por ejemplo 1 a 12 horas), por la administración de una dosis unitaria de uno o más agentes terapéuticos adicionales. En otras realizaciones, una dosis unitaria de uno o más agentes terapéuticos adicionales se administra primero, seguido, después de un período de horas (por ejemplo 1 a 12 horas), por la administración de una dosis unitaria de un compuesto de la presente descripción.

En ciertas realizaciones, un compuesto descrito en la presente memoria se combina con uno o más agentes terapéuticos adicionales en una forma de dosificación unitaria para administración simultánea a un paciente, por ejemplo como una forma de dosificación sólida para administración oral.

En ciertas realizaciones, un compuesto de Fórmula (I) se formula como un comprimido, que puede contener opcionalmente uno o más compuestos útiles para tratar el VHB. En ciertas realizaciones, el comprimido puede contener otro ingrediente activo para tratar el VHB.

En ciertas realizaciones, tales comprimidos son adecuados para la administración una vez al día.

Los compuestos descritos en este documento pueden usarse o combinarse con uno o más de un agente quimioterapéutico, un inmunomodulador, un agente inmunoterapéutico, un anticuerpo terapéutico, una vacuna terapéutica, un anticuerpo biespecífico y una proteína terapéutica "similar a un anticuerpo" (tal como DARTs®, Duobodies®, Bites®, XmAbs®, TandAbs®, derivados Fab), un conjugado anticuerpo-fármaco (ADC), modificadores de genes o editores de genes (como CRISPR Cas9, nucleasas con dedos de zinc, endonucleasas de referencia, nucleasas sintéticas, TALEN), célula terapias tales como CAR-T (receptor de antígeno quimérico de células T) y TCR-T (un receptor de células T diseñado) o cualquier combinación de los mismos.

En las realizaciones anteriores, el agente terapéutico adicional puede ser un agente anti-VHB. Por ejemplo, el agente terapéutico adicional puede seleccionarse del grupo que consiste en fármacos combinados para el VHB, otros fármacos para tratar el VHB, inhibidores 3-dioxigenasa (IDO), oligonucleótido antisentido dirigido al mRNA viral, modulador de Apolipoproteína A1, inhibidores de arginasa, inhibidores atenuantes de linfocitos B y T, inhibidores de tirosina quinasa de Bruton (BTK), antagonista de quimioquina CCR2, inhibidores de CD137, inhibidores de CD160, inhibidores de CD305, agonista y modulador de CD4, compuestos dirigidos a HBcAg, compuestos dirigidos al antígeno central de la hepatitis B (HBcAg), inhibidores de ADN circular cerrado covalentemente (ADNccc), inhibidores de ciclofilina, citoquinas, inhibidores de la proteína 4 asociada a linfocitos T citotóxicos (ip4), inhibidores de la polimerasa de ADN, moduladores de Endonucleasa, moduladores epigenéticos, agonistas del receptor Farnesoide X, modificadores o editores de genes, inhibidores de HBsAg, inhibidores de la secreción o ensamblaje de HBsAg, anticuerpos del VHB, inhibidores de la polimerasa de ADN del VHB, inhibidores de la replicación del VHB, inhibidores de la ARNasa del VHB, vacunas para el VHB, inhibidores de la entrada viral del VHB, inhibidores de HBx, modulador de proteínas de la envoltura grande de la hepatitis B, estimulador de la proteína de la envoltura grande de la hepatitis B, modulador de la proteína estructural de la hepatitis B, inhibidores del antígeno de superficie de la hepatitis B (HBsAg), inhibidores de la secreción o del ensamblaje del antígeno de superficie de la hepatitis B (HBsAg), inhibidores del antígeno E del virus de la hepatitis B, inhibidores de la replicación del virus de la hepatitis, inhibidor de la transcriptasa reversa del VIH-1, inhibidor de la Hialuronidasa, inhibidores de IAPs, agonista de IL-2, agonista de IL-7, agonista de la Inmunoglobulina, modulador de la Inmunoglobulina G, inmunomoduladores, indoleamina 2, inhibidores de ribonucleótido reductasa, agonista de

Interferón, ligando de Interferón alfa 1, ligando de Interferón alfa 2, modulador de ligando de Interferón alfa 5, ligando de Interferón alfa, modulador de ligando de Interferón alfa, ligando del receptor del interferón alfa, ligando de Interferón beta, ligando de Interferón, modulador del receptor de Interferón, ligando de Interleucina 2, inhibidores de ipi4, inhibidores de lisina

5 desmetilasa, inhibidores de histona desmetilasa, inhibidores KDM5, inhibidores KDM1, inhibidores de los receptores miembros 1 de la subfamilia G tipo lectina de las células asesinas, inhibidores del gen 3 de activación de linfocitos, activadores del receptor de linfotóxina beta, agentes de terapia génica de microARN (miARN), moduladores de Axl, moduladores de B7-H3, moduladores de B7-H4, moduladores de CD160, moduladores de CD161, moduladores de

10 CD27, moduladores de CD47, moduladores de CD70, moduladores de GITR, moduladores de HEVEM, moduladores de ICOS, moduladores de Mer, moduladores de NKG2A, moduladores de NKG2D, moduladores de OX40, moduladores de SIRPalfa, moduladores de TIGIT, moduladores de Tim-4, moduladores de Tyro, inhibidores de Na⁺-polipéptido cotransportador de taurocolato (NTCP), inhibidores del receptor 2B4 de células asesinas naturales, estimulador

15 de genes NOD2, inhibidores de Nucleoproteínas, moduladores de nucleoproteínas, inhibidores de PD-1, inhibidores de PD-L1, PEG-Interferón Lambda, inhibidores de la Peptidilprolil isomerasa, inhibidores de la fosfatidilinositol-3-quinasa (PI3K), proteínas recombinantes de receptor basurero A (SRA, *por sus siglas en inglés*), timosina alfa-1 recombinante, estimuladores del gen 1 inducido por el ácido retinoico, inhibidor de la transcriptasa reversa,

20 inhibidor de la ribonucleasa, inhibidor de la polimerasa de ADN del ARN, ARNs pequeños de interferencia (ARNip), ARNs sintéticos cortos de horquilla (ARNsch), inhibidor de gen SLC10A1, mimetizadores del SMAC, inhibidor de tirosina quinasa Src, estimulador de agonistas del gen de interferón (STING), estimuladores de NOD1, inhibidor de CD28 de glicoproteína de superficie de células T, modulador de CD28 de glicoproteína de superficie de

25 células T, agonista de Timosina, ligando de Timosina alfa 1, inhibidores de Tim-3, agonista de TLR3, agonista de TLR7, agonista de TLR9, estimulador del gen TLR9, moduladores del receptor de tipo toll (TLR), inhibidor de la ribonucleótido reductasa viral, nucleasas de dedos de zinc o nucleasas sintéticas (TALENs, *por sus siglas en inglés*, Transcription activator-like effector nuclease), y combinaciones de los mismos.

30 En algunas realizaciones, aquí se proporciona un método para tratar el virus de la hepatitis B (VHB) en un paciente que lo necesite, que comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto descrito en el presente documento en combinación con una cantidad eficaz de uno o más agentes anti-VHC, tales como como un inhibidor de NS5A, un inhibidor de NS5B, un inhibidor de NS3, o una combinación de los mismos.

En algunas realizaciones, se proporciona un método para tratar la infección por el virus de la hepatitis B (VHB) en un ser humano que lo necesite, que comprende administrar al paciente una cantidad eficaz de un compuesto descrito en el presente documento en combinación con una cantidad eficaz de un inhibidor de NS5A. En algunas realizaciones, el inhibidor de NS5A es ledipasvir o velpatasvir. En algunas realizaciones, se proporciona un método para tratar la infección por el virus de la hepatitis B (VHB) en un ser humano que lo necesite, que comprende administrar al paciente una cantidad eficaz de un compuesto descrito en el presente documento en combinación con una cantidad eficaz de un inhibidor de NS5B. En algunas realizaciones, el inhibidor de NS5B es sofosbuvir o mericitabina. En algunas realizaciones, se proporciona un método para tratar la infección por el virus de la hepatitis B (VHB) en un ser humano que lo necesite, que comprende administrar al paciente una cantidad eficaz de un compuesto descrito en el presente documento en combinación con una cantidad eficaz de un inhibidor de NS3. En algunas realizaciones, el inhibidor de NS3 es voxilaprevir.

En algunas realizaciones, al paciente se le administra una cantidad eficaz de un compuesto descrito en el presente documento en combinación con una cantidad eficaz tanto de una cantidad eficaz de un inhibidor de NS5A como de una cantidad eficaz de un inhibidor de NS5B. En algunas realizaciones, el inhibidor de NS5A es ledipasvir y el inhibidor de NS5B es sofosbuvir. En algunas realizaciones, al paciente se le administra una cantidad eficaz de un compuesto descrito en el presente documento en combinación con una cantidad eficaz de una combinación de dosis fija de un inhibidor de NS5A y un inhibidor de NS5B. En algunas realizaciones, al paciente se le administra una cantidad efectiva de un compuesto descrito en el presente documento en combinación con una cantidad efectiva de una combinación de dosis fija de ledipasvir y sofosbuvir.

En algunas realizaciones, al paciente se le administra una cantidad eficaz de un compuesto de la Tabla 1 en combinación con una cantidad eficaz tanto de una cantidad eficaz de un inhibidor de NS5A como de una cantidad eficaz de un inhibidor de NS5B. En algunas realizaciones, el inhibidor de NS5A es ledipasvir y el inhibidor de NS5B es sofosbuvir. En algunas realizaciones, al paciente se le administra una cantidad eficaz de un compuesto de la Tabla 1 en combinación con una cantidad eficaz de una combinación de dosis fija de un inhibidor de NS5A y un inhibidor de NS5B. En algunas realizaciones, al paciente se le administra una cantidad efectiva de un compuesto de la Tabla 1 en combinación con una cantidad efectiva de una combinación de dosis fija de ledipasvir y sofosbuvir (por ejemplo, ledipasvir 90 mg / sofosbuvir 400 mg). En algunas realizaciones, al paciente se le administra una cantidad eficaz de un compuesto de la Tabla 1 en combinación con una cantidad eficaz de

Harvoni®. En algunas realizaciones, al paciente se le administra una cantidad efectiva de un compuesto de la Tabla 1 en combinación con una cantidad efectiva de una combinación de dosis fija de velpatasvir y sofosbuvir (por ejemplo, velpatasvir 100 mg / sofosbuvir 400 mg). En algunas realizaciones, al paciente se le administra una cantidad efectiva de un compuesto de la

5 Tabla 1 en combinación con una cantidad efectiva de Epclusa®.

En algunas realizaciones, al paciente se le administra una cantidad eficaz de compuesto 139 en combinación con una cantidad eficaz tanto de una cantidad eficaz de un inhibidor de NS5A como de una cantidad eficaz de un inhibidor de NS5B. En algunas realizaciones, el inhibidor de NS5A es ledipasvir y el inhibidor de NS5B es sofosbuvir. En algunas realizaciones,

10 al paciente se le administra una cantidad eficaz de compuesto 139 en combinación con una cantidad eficaz de una combinación de dosis fija de un inhibidor de NS5A y un inhibidor de NS5B. En algunas realizaciones, al paciente se le administra una cantidad efectiva de compuesto 139 en combinación con una cantidad efectiva de una combinación de dosis fija de ledipasvir y sofosbuvir (por ejemplo, ledipasvir 90 mg / sofosbuvir 400 mg). En algunas realizaciones, al

15 paciente se le administra una cantidad efectiva de compuesto 139 en combinación con una cantidad efectiva de Harvoni®. En algunas realizaciones, al paciente se le administra una cantidad efectiva de compuesto 139 en combinación con una cantidad efectiva de una combinación de dosis fija de velpatasvir y sofosbuvir (por ejemplo, velpatasvir 100 mg / sofosbuvir 400 mg). En algunas realizaciones, al paciente se le administra una cantidad efectiva

20 de compuesto 139 en combinación con una cantidad efectiva de Epclusa®.

En algunas realizaciones, al paciente se le administra una cantidad efectiva de un compuesto descrito en el presente documento en combinación con una cantidad efectiva tanto de una cantidad efectiva de un inhibidor de NS5A como de una cantidad efectiva de un inhibidor de NS5B, y opcionalmente un inhibidor de NS3. En algunas realizaciones, al paciente se le

25 administra una cantidad efectiva de un compuesto descrito aquí en combinación con una cantidad efectiva de sofosbuvir, velpatasvir y voxilaprevir (por ejemplo, sofosbuvir 400 mg / velpatasvir 100 mg / voxilaprevir 100 mg). En algunas realizaciones, al paciente se le administra una cantidad efectiva de un compuesto descrito aquí (por ejemplo, el compuesto 139) en combinación con una cantidad efectiva de Vosevi™.

30 En algunas realizaciones, un compuesto de Fórmula (I) se formula como un comprimido, que puede contener opcionalmente uno o más compuestos útiles para tratar el VHB. En algunas realizaciones, el comprimido puede contener otro ingrediente activo para tratar el VHB, tales como inhibidores de la 3-dioxigenasa (IDO), modulador de la Apolipoproteína A1, inhibidores de la arginasa, inhibidores atenuantes de linfocitos B y T, inhibidores de tirosina quinasa de

Bruton (BTK), antagonistas de la quimioquina CCR2, inhibidores de CD137, inhibidores de CD160, inhibidores de CD305, agonista y modulador de CD4, compuestos dirigidos a HBcAg, compuestos dirigidos al antígeno de núcleo de hepatitis B (HBcAg), moduladores alostéricos de proteína de núcleo, inhibidores de ADN circular cerrado covalentemente (ADNccc), inhibidores de ciclofilina, inhibidores de la proteína 4 asociada a los linfocitos (ipi4), inhibidores de la polimerasa de ADN, moduladores de endonucleasa, modificadores epigenéticos, agonista del receptor Farnesoid X, inhibidores de HBsAg, inhibidores de la secreción o ensamblaje de HBsAg, inhibidores de la polimerasa de ADN del VHB, inhibidores de la replicación del VHB, inhibidores de la ARNasa del VHB, inhibidores de la entrada viral del VHB, inhibidores HBx, estimulador de la proteína de la envoltura grande de la hepatitis B, modulador de la proteína estructural de la hepatitis B, inhibidores del antígeno de superficie de la hepatitis B (HBsAg), inhibidores de la secreción o del ensamblaje del antígeno de superficie de la hepatitis B (HBsAg), inhibidores del antígeno E de la hepatitis B, inhibidores de la replicación del virus de la hepatitis B, inhibidor de la proteína estructural del virus, inhibidor de la transcriptasa reversa del VIH-1, inhibidor de la hialuronidasa, inhibidores de IAPs, agonista de IL-2, agonista de IL-7, inmunomoduladores, inhibidores de indolamina-2, inhibidores de ribonucleótido reductasa, ligando de Interleucina-2, inhibidores de ipi4, inhibidores de lisina desmetilasa, inhibidores de histona desmetilasa, inhibidores de KDM1, inhibidores de KDM5, inhibidores de los receptores miembros 1 de la subfamilia G tipo lectina de las células asesinas, inhibidores del gen 3 de activación de linfocitos, activadores del receptor de la linfotoxina beta, moduladores de Axl, moduladores de B7-H3, moduladores de CD160, moduladores de CD161, moduladores de CD27, moduladores de B7-H3, moduladores de B7-H4, moduladores de CD160, moduladores de CD161, moduladores de CD27, moduladores de CD47 De los moduladores de CD70, moduladores de GITR, moduladores de HEVEM, moduladores de ICOS, moduladores de Mer, moduladores de NKG2A, moduladores de NKG2D, moduladores de OX40, moduladores de SIRPalfa, moduladores de TIGIT, moduladores de Tim-4, moduladores de Tyro, inhibidores de Na⁺-polipéptido cotransportador de taurocolato (NTCP), inhibidores del receptor 2B4 de células asesinas naturales, estimulador de genes NOD2, inhibidores de Nucleoproteínas, moduladores de nucleoproteínas, inhibidores de PD-1, inhibidores de PD-L1, inhibidores de la peptidilprolil isomerasa, inhibidores de la fosfatidilinositol-3-quinasa (PI3K), estimuladores del gen 1 inducido por el ácido retinoico, inhibidor de la transcriptasa Inversa, inhibidor de Ribonucleasa, inhibidor de la polimerasa de ADN del ARN, inhibidor del gen SLC10A1, mimetizadores del SMAC, inhibidor de la tirosina quinasa Src, estimulador de los agonistas del gen del interferón (STING), estimuladores de NOD1, inhibidor de CD28 de glicoproteína de superficie de células T, modulador de CD28 de glicoproteína de superficie de células T, agonista de Timosina,

ligando de Timosina alfa 1, inhibidores de Tim-3, agonista de TLR3, agonista de TLR7, agonista de TLR9, estimulador de gen TLR9, moduladores de receptor de tipo toll (TLR), inhibidor de ribonucleótido reductasa viral, y combinaciones de los mismos.

En algunas realizaciones, se combina un compuesto de la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, con uno, dos, tres, cuatro o más agentes terapéuticos adicionales seleccionados de fármacos combinados para el VHB, vacunas VHB, inhibidores de la polimerasas de ADN del VHB, inmunomoduladores de receptores tipo toll, ligandos de receptor de interferón alfa, inhibidores de la hialuronidasa, inhibidores del antígeno de superficie de la hepatitis B (HBsAg), inhibidores de la proteína 4 asociada a linfocitos T citotóxicos (ipi4), inhibidores de la ciclofilina, inhibidores de la entrada viral del VHB, oligonucleótido antisentido dirigido a mRNA viral, moduladores de ARN pequeños de interferencia (ARNip) y de endonucleasa de ARN, inhibidores de la ribonucleótido reductasa, inhibidores del antígeno E del VHB, inhibidores del ADN circular cerrado covalentemente (ARNccc), agonistas del receptor farnesoide X, anticuerpos del VHB, antagonistas de la quimioquina CCR2, agonistas de la timosina, citocinas, moduladores de nucleoproteínas, estimuladores del gen 1 inducido por el ácido retinoico, estimuladores de NOD2, inhibidores de la fosfatidilinositol 3-quinasa (PI3K), inhibidores de la vía de la indolamina-2, 3-dioxigenasa (IDO), inhibidores PD-1, inhibidores PD-L1, timosina alfa-1 recombinante, inhibidores de tirosina quinasa de bruton (BTK), inhibidores de KDM, inhibidores de la replicación de VHB, inhibidores de arginasa y otros fármacos para el VHB.

Combinación de fármacos para VHB

Ejemplos de combinación de fármacos para el tratamiento de VHB incluyen TRUVADA® (fumarato de tenofovir disoproxilo y emtricitabina); ABX - 203, lamivudina y PEG-IFN-alfa; ABX-203adefovir, y PEG-IFNalpha; y INO-1800 (INO-9112 y RG7944).

Otros fármacos para VHB

Ejemplos de otros fármacos para el tratamiento de VHB incluyen alfa-hidroxitropolonas, amdoxovir, nucleósidos de beta-hidroxicitosina, AL-034, CCC-0975, elvucitabina, ezetimiba, ciclosporina A, gentiopirina (gentiopirosida), JNJ-56136379, nitazoxanida, birinapant, NJK14047, NOV-205 (molixan, BAM-205), oligotida, mivotilato, ferón, GST-HG-131, levamisol, Ka Shu Ning, alloferón, WS-007, Y-101 (Ti Fen Tai), rSIFN-co, PEG-IIFNm, KW-3, BP-Inter-014, ácido oleanólico, HepB-nRNA, cTP-5 (rTP-5), HSK-II-2, HEISCO-106-1, HEISCO-106, Hepbarna, IBPB-006IA, Hepuyinfen, DasKloster 0014-01, ISA-204, Jiangantai (Ganxikang), MIV-210, OB-AI-004, PF-06, picosida, DasKloster-0039, hepulantai,

- IMB-2613, TCM-800B, glutatión reducido, RO-6864018, RG-7834, UB-551 y ZH-2N, y los compuestos descritos en los documentos US20150210682, (Roche), US 2016/0122344 (Roche), WO2015173164, WO2016023877, US2015252057A (Roche), WO16128335A1 (Roche), WO16120186A1 (Roche), US2016237090A (Roche), WO16107833A1 (Roche),
- 5 WO16107832A1 (Roche), US2016176899A (Roche), WO16102438A1 (Roche), WO16012470A1 (Roche), US2016220586A (Roche) y US2015031687A (Roche).

Vacunas contra el VHB

- Las vacunas contra el VHB incluyen tanto vacunas profilácticas como terapéuticas. Ejemplos de vacunas profilácticas para VHB incluyen Vaxelis, Hexaxim, Hepelisav, Mosquirix, vacuna
- 10 DTwP-HBV, Bio-Hep-B, D/T/P/VHB/M (LBVP-0101, LBVW-0101), vacuna DTwP-Hepb-Hib-IPV, Heberpenta L, DTwP-HepB-Hib, V-419, CVI-HBV-001, Tetrabhay, vacuna contra la hepatitis B profiláctica (Advax Super D), Hepatrol-07, GSK-223192A, ENGERIX B®, vacuna contra la hepatitis B recombinante (Intramuscular, productos biológicos Kangtai), vacuna recombinante contra la hepatitis B (levadura Hansensual polymorpha, intramuscular, Hualan
- 15 Biological Engineering), vacuna recombinante contra el antígeno de superficie de la hepatitis B, Bimmugen, Euforavac, Eutravac, anrix-DTaP-IPV-Hep B, HBAI-20, Infanrix-DTaP-IPV-Hep B-Hib, Pentabio Vaksin DTP-HB-Hib, Comvac 4, Twinrix, Euvax-B, Tritanrix HB, Infanrix Hep B, Comvax, vacuna DTP-Hib-VHB, vacuna DTP-VHB, Yi Tai, Heberbiovac HB, Trivac HB, GerVax, vacuna DTwP-Hep B-Hib, Bilive, Hepavax-Gene, SUPERVAX, Comvac5,
- 20 Shanvac-B, Hebsulin, Recombivax HB, Revac B mcf, Revac B +, Fendrix, DTwP- HepB- Hib, DNA-001, Shan5, Shan6, vacuna rhHBsAG vacuna pentavalente HBI, LBVD, Infanrix Hexa, y vacuna DTaP-rHB-Hib.

- Ejemplos de vacunas terapéuticas contra el VHB incluyen complejo HBsAG-HBIG, ARB-1598, Bio-Hep-B, NASVAC, abi-HB (intravenosa), ABX-203, Tetrabhay, GX-110E, GS-4774,
- 25 vacuna peptídica (epsilonPA-44), Hepatrol-07, NASVAC (NASTERAP), IMP-321, BEVAC, Revac B mcf, Revac B +, MGN-1333, KW-2, CVI-HBV-002, AltraHepB, VGX-6200, FP-02, FP-02,2, TG-1050, NU-500, HBVax, vacuna im/TriGrid/antígeno, vacuna con adyuvante Mega-CD40L, HepB-v, RG7944 (INO-1800), vacuna recombinante basada en VLP (infección por VHB, VLP Biotech), AdTG-17909, AdTG-17910 AdTG-18202, ChronVac-B, TG-1050 y Lm
- 30 VHB.

Inhibidores de la ADN polimerasa de VHB

Ejemplos de inhibidores de la ADN polimerasa de VHB incluyen adefovir (HEPSERA®), emtricitabina (EMTRIVA®), fumarato de tenofovir disoproxilo (VIREAD®), tenofovir

alafenamida, tenofovir, tenofovir disoproxilo, fumarato de tenofovir alafenamida, hemifumarato de tenofovir alafenamida, tenofovir dipivoxilo, fumarato de tenofovir dipivoxilo, tenofovir octadeciloxietil ester, CMX-157, besifovir, entecavir (BARACLUDE®), maleato de entecavir, telbivudina (TYZEKA®), pradefovir, clevudina, ribavirina, lamivudina (EPIVIR-HBV®),
 5 fosfazida, famciclovir, fusolina, metacavir, SNC-019754 , FMCA, AGX-1009, AR-II-04-26, HIP-1302, aspartato de tenofovir disoproxilo, orotato de tenofovir disoproxilo y HS-10234.

Inmunomoduladores

Ejemplos de inmunomoduladores incluyen rintatolimod, clorhidrato de imidol, ingaron, dermaVir, plaquenil (hidroxicloroquina), proleucina, hidroxiiurea, micofenolato mofetil (MPA) y
 10 su derivado éster micofenolato mofetilo (MMF), WF-10, ribavirina, IL-12, INO-9112 , polímero polietilenimina (PEI), Gepon, VGV-1, MOR-22, BMS-936559, RO-7011785, RO-6871765, AIC-649, e IR-103.

Moduladores del receptor tipo Toll (TLR)

Los moduladores de TLR incluyen moduladores de TLR1, TLR2, TLR3, TLR4, TLR5, TLR6,
 15 TLR7, TLR8, TLR9, TLR10, TLR11, TLR12 y TLR13. Ejemplos de moduladores de TLR3 incluyen rintatolimod, poli-ICLC, RIBOXXON®, Apoxsim, RIBOXXIM®, IPH-33, MCT-465, MCT-475, GS-9688 y ND-1.1.

Ejemplos de moduladores de TLR7 incluyen GS-9620, GSK-2245035, imiquimod, resiquimod, DSR-6434, DSP-3025, IMO-4200, MCT-465, MEDI-9197, 3M-051, SB-9922, 3M-052, Limtop,
 20 TMX-30X, TMX-202, RG-7863, RG-7795 RG-7854, y los compuestos descritos en US20100143301 (Gilead Sciences), US20110098248 (Gilead Sciences) y US20090047249 (Gilead Sciences).

Ejemplos de moduladores de TLR8 incluyen motolimod, resiquimod, 3M-051, 3M-052, MCT-465, IMO-4200, VTX-763, VTX-1463 y los compuestos descritos en US20140045849
 25 (Janssen), US20140073642 (Janssen), WO2014/056953 (Janssen), WO2014/076221 (Janssen), WO2014/128189 (Janssen), US20140350031 (Janssen), WO2014/023813 (Janssen), US20080234251 (Array Biopharma), US20080306050 (Array Biopharma), US20100029585 (Ventirx Pharma), US20110092485 (Ventirx Pharma), US20110118235 (Ventirx Pharma), US20120082658 (Ventirx Pharma), US20120219615 (Ventirx Pharma), US20140066432
 30 (Ventirx Pharma), US 20140275167 (Novira Therapeutics)y US20130251673 (Novira Therapeutics).

Ejemplos de moduladores de TLR9 incluyen BB-001, BB-006, CYT-003, IMO-2055, IMO-2125, IMO-3100, IMO-8400, IR-103, IMO-9200, agatolimod, DIMS-9054, DV-1079, DV-1179, AZD-1419, lefitolimod (MGN-1703), litenimod y CYT-003-QbG10.

Ligandos del Receptor de Interferón Alfa

- 5 Ejemplos de ligandos del receptor de interferón alfa incluyen interferón alfa-2b (INTRON A®), interferón alfa-2a pegilado (PEGASYS®), interferón alfa-1b PEGilado, interferón alfa 1b (HAPGEN®), Veldona, Infradure, Roferon-A, YPEG Interferón alfa-2a (YPEG-rhIFNalpha-2a), P-1101, Algeron, Alfaron, Ingaron (interferón gamma), rSIFN-co (super compuesto de interferón recombinante), Ypeginterferón alfa-2b (YPEG-rhIFNalpha-2b), MOR-22,
- 10 peginterferón alfa-2b (PEG-INTRON®), Bioferón, Novaferon, Inmutag (Inferon), MULTIFERON®, interferón alfa-n1 (HUMOFERON®), interferón beta-1a (AVONEX®), Shaferon, interferón alfa-2b (Axxo), Alfaferona, interferón alfa-2b (BioGeneric Pharma), interferón alfa 2 (CJ), Laferonum, VIPEG, BLAUFERON-A, BLAUFERON-B, Intermax Alfa, Realdiron, Lanstion, Pegaferon, PDferon-B PDferon-B , Interferón alfa 2b (IFN, Laboratorios
- 15 Bioprofarma), alfainterferona 2b, Kalferon, Pegnano, Feronsure, PegiHep, interferón alfa 2b (Zyodus-Cadila), interferón alfa 2a, Optipeg A, Realfa 2B, Reliferon, interferón alfa-2b (Amega), interferón alfa-2b (Virchow), ropeginterferón alfa-2b, rHSA-IFN alfa-2a (proteína de fusión recombinante humana de intereferón alfa 2a de albúmina de suero), rHSA-IFN alfa 2b, interferón Alfa-2b humano recombinante (Amega), peginterferón alfa-2a, Reaferon-EC,
- 20 Proquiferon, Uniferon, Urifron, interferón alfa-2b (Changchun Institute of Biological Products), Anterferón, Shanferón, Layfferon , Shang Sheng Lei Tai, INTEFEN, SINOGEN, Fukangtai, Pegstat, rHSA-IFN alfa-2b, SFR-9216, e Interapo (Interapa).

Inhibidores de Hialuronidasa

Ejemplos de inhibidores de hialuronidasa incluyen astodrimer.

Inhibidores del antígeno de superficie de la hepatitis B (HBsAg)

Ejemplos de inhibidores de HBsAg incluyen HBF-0259, PBHBV-001, PBHBV-2-15, PBHBV-2-1, REP-9AC, REP-9C, REP-9, REP-2139, REP-2139-Ca, REP-2165, REP-2055, REP-2163, REP-2165, REP-2053, REP-2031 y REP-006 y REP-9AC’.

Ejemplos de inhibidores de la secreción de HBsAg incluyen BM601.

Inhibidores de la proteína 4 asociada a linfocitos T citotóxicos (ip14)

30

Ejemplos de inhibidores de la proteína 4 asociada a linfocitos T citotóxicos (ipi4) incluyen AGEN-2041, AGEN-1884, ipilumimab, belatacept, PSI-001, PRS-010, mAbs de Probody, tremelimumab y JHL-1155.

Inhibidores de Ciclofilina

- 5 Ejemplos de inhibidores de ciclofilina incluyen CPI-431-32, EDP-494, OCB-030, SCY-635, NVP-015, NVP-018, NVP-019, STG-175 y los compuestos descritos en US8513184 (Gilead Sciences) US20140030221 (Gilead Sciences), US20130344030 (Gilead Sciences) y US20130344029 (Gilead Sciences).

Inhibidores de la entrada viral de VHB

- 10 Ejemplos de inhibidores de la entrada viral de VHB incluyen Myrcludex B.

Oligonucleótido antisentido dirigido al ARNm viral

Ejemplos de oligonucleótidos antisentido dirigidos al ARNm viral incluyen ISIS-HBVRx, IONIS-HBVRx, IONIS-GSK6-LRx, GSK-3389404, RG-6004.

ARNs Pequeños de Interferencia (ARNip) y ARNidd.

- 15 Ejemplos de ARNip incluyen TKM-HBV (TKM-HepB), ALN-HBV, SR-008, HepB-nRNA, y ARC-520, ARC-521, ARB-1740, ARB-1467.

Ejemplos de ARN de interferencia dirigido a ADN (ARNidd) incluyen BB-HB-331.

Moduladores de Endonucleasas

Ejemplos de moduladores de endonucleasas incluyen PGN-514.

- 20 *Inhibidores de la ribonucleótido reductasa*

Ejemplos de inhibidores de la ribonucleótido reductasa incluyen Trimidox.

Inhibidor del antígeno E del VHB

Ejemplos de inhibidores del antígeno E del VHB incluyen la wogonina.

Inhibidores de ADN Circular Cerrado Covalentemente (ADNccc)

- 25 Ejemplos de inhibidores de ADNccc incluyen BSBI-25, y CHR-101.

Agonista del receptor fernesioide X

Ejemplo de agonista del receptor fernesioide X tal como EYP-001.

Anticuerpos contra el VHB

Ejemplos de anticuerpos contra el VHB dirigidos contra los antígenos de superficie del virus de la hepatitis B incluyen GC-1102, XTL-17, XTL-19, KN-003, Hepabulina SN IV y terapia de anticuerpos monoclonales completamente humanos (infección por el virus de la hepatitis B, Humabs BioMed). Ejemplos de anticuerpos contra el VHB, incluyendo anticuerpos

- 5 monoclonales y anticuerpos policlonales, incluyen Zutectra, Shang Sheng Gan Di, Uman Big (hepatitis B Hyperimmune), Omri-Hep-B, Nabi-HB, Hepatect CP, HepaGamB, igantibe, Niuliva, CT-P24, inmunoglobulina de hepatitis B (intravenosa, pH4, infección por VHB, Shanghai RAAS Blood Products) y Fovepta (BT-088). Anticuerpos monoclonales totalmente humanos tales como HBC-34.

10 *Antagonistas de quimioquinas CCR2*

Ejemplos de antagonistas de quimioquinas CCR2 incluyen propagermanio.

Agonistas de timosina

Ejemplos de agonistas de timosina incluyen Thymalfasin, timosina alfa 1 recombinante (GeneScience)

15 *Citoquinas*

Ejemplos de citoquinas incluyen IL-7 recombinante, CYT-107, interleucina-2 (IL-2, Immunex), interleucina-2 recombinante humana (Shenzhen Neptunus), IL-15, IL-21, IL-24 y celmoleucina.

Moduladores de nucleoproteínas

- Los moduladores de nucleoproteínas pueden ser inhibidores del núcleo de VHB o de proteínas de la cápside. Ejemplos de moduladores de nucleoproteínas incluyen AB-423, AT-130, GLS4, 20 NVR-1221, NVR-3778, BAY 41-4109, mesilato de morfotiadina, JNJ-379, RG-7907, ABI-H0731, ABI-H2158 y DVR-23.

- Ejemplos de inhibidores de la cápside incluyen los compuestos descritos en US20140275167 (Novira Therapeutics), US20130251673 (Novira Therapeutics), US20140343032 (Roche), 25 WO2014037480 (Roche), US20130267517 (Roche), WO2014131847 (Janssen), WO2014033176 (Janssen), WO2014033170 (Janssen), WO2015033167 (Janssen), WO2015/059212 (Janssen), WO2015118057 (Janssen), WO2015011281 (Janssen), WO2014184365 (Janssen), WO2014184350 (Janssen), WO2014161888 (Janssen), WO2013096744 (Novira), US20150225355 (Novira), US20140178337 (Novira), 30 US20150315159 (Novira), US20150197533 (Novira), US20150274652 (Novira), US20150259324, (Novira), US20150132258 (Novira), US 9181288 (Novira), WO2014184350 (Janssen), WO2013144129 (Roche).

Estimuladores del gen 1 inducidos por el ácido retinoico

Ejemplos de estimuladores del gen 1 inducido por el ácido retinoico incluyen SB-9200, SB-40, SB-44, ORI-7246, ORI-9350, ORI-7537, ORI-9020, ORI-9198 y ORI-7170, RGT- 100.

Estimuladores de NOD2

- 5 Ejemplos de estimuladores de NOD2 incluyen SB-9200.

Inhibidores de fosfatidilinositol 3-quinasa (PI3K)

- Ejemplos de inhibidores de PI3K incluyen idelalisib, ACP-319, AZD-8186, AZD-8835, buparlisib, CDZ-173, CLR-457, pictilisib, neratinib, rigosertib, rigosertib de sodio, EN-3342, TGR-1202, alpelisib, duvelisib, IPI-549, UCB-5857, taselisib, XL-765, gedatolisib, ME-401, VS-5584, copanlisib, orotato de CAI, perifosina, RG-7666, GSK-2636771, DS-7423, panulisib, GSK-2269557, GSK-2126458, CUDC-907, PQR-309, INCB-40093, pilaralisib, BAY-1082439, mesilato de puquitinib, SAR-245409, AMG-319, RP-6530, ZSTK-474, MLN-1117, SF-1126, RV- 1729, sonolisib, LY - 3023414, SAR - 260301, TAK - 117, HMPL - 689, tenalisib, voxtalisib y CLR - 1401.
- 10

- 15 *Inhibidores de la vía Indoleamina-2,3-dioxigenasa (IDO)*

- Ejemplos de inhibidores IDO incluyen epacadostat (INCB24360), resminostat (4SC-201), indoximod, F-001287, SN-35837, NLG-919, GDC-0919, GBV-1028, GBV-1012, NKTR-218 y los compuestos descritos en los documentos US20100015178 (Incyte), US2016137652 (Flexus Biosciences, Inc.), WO2014073738 (Flexus Biosciences, Inc.) y WO2015188085 (Flexus Biosciences, Inc.).
- 20

Inhibidores de PD-1

Ejemplos de inhibidores de PD-1 incluyen nivolumab, pembrolizumab, pidilizumab, BGB-108, SHR-1210, PDR-001, PF-06801591, IBI-308, GB-226, STI-1110 y mDX-400.

Inhibidores de PD-L1

- Ejemplos de inhibidores de PD-L1 incluyen atezolizumab, avelumab, AMP-224, MEDI-0680, RG-7446, GX-P2, durvalumab, KY-1003, KD-033, MSB-0010718C, TSR-042, ALN-PDL, STI -A1014, CX-072 y BMS-936559.
- 25

- En una realización particular, un compuesto descrito en la presente memoria, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con compuestos tales como los descritos en WO2018026971, US20180044329, US20180044305, US20180044304, US20180044303, US20180044350, US20180057455, US20180057486, US20180045142, WO20180044963,
- 30

WO2018044783, WO2018009505, WO20180044329, WO2017066227, WO2017087777, US20170145025, WO2017079669, WO2017070089, US2017107216, WO2017222976, US20170262253, WO2017205464, US20170320875, WO2017192961, WO2017112730, US20170174679, WO2017106634, WO2017202744, WO2017202275, WO2017202273, 5 WO2017202274, WO2017202276, WO2017180769, WO2017118762, WO2016041511, WO2016039749, WO2016142835, WO2016142852, WO2016142886, WO2016142894, y WO2016142833.

Timosina Alfa-1 recombinante

Ejemplos de timosina alfa-1 recombinante incluyen NL-004 y timosina alfa-1 PEGilada.

10 *Inhibidores de tirosina quinasa de Bruton (BTK)*

Ejemplos de inhibidores de BTK incluyen ABBV-105, acalabrutinib (ACP-196), ARQ-531, BMS-986142, dasatinib, ibrutinib, GDC-0853, PRN-1008, SNS-062, ONO- 4059, BGB-3111, ML- 319, MSC-2364447, RDX-022, X-022, AC-058, RG-7845, spebrutinib, TAS-5315, TP-0158, TP-4207, HM-71224, KBP-7536, M-2951, TAK- 020, AC-0025, y los compuestos 15 descritos en los documentos US20140330015 (Ono Pharmaceutical), US20130079327 (Ono Pharmaceutical) y US20130217880 (Ono Pharmaceutical).

Inhibidores de KDM

Ejemplos de inhibidores de KDM5 incluyen los compuestos descritos en WO2016057924 (Genentech/Constellation Pharmaceuticals), US20140275092 (Genentech/Constellation 20 Pharmaceuticals), US20140371195 (Epitherapeutics) y US20140371214 (Epitherapeutics). , US20160102096 (Epitherapeutics), US20140194469 (Quantice), US20140171432, US20140213591 (Quantice), US20160039808 (Quantice), US20140275084 (Quantice), WO2014164708 (Quantice).

Ejemplos de inhibidores de KDM1 incluyen los compuestos descritos en US9186337B2 25 (Oryzon Genomics), y GSK-2879552, RG-6016, ORY-2001.

Inhibidores de la Replicación del VHB

Ejemplos de inhibidores de la replicación del virus de la hepatitis B incluyen isotiofludina, IQP-HBV, RM-5038 y Xingantie.

Inhibidores de la Arginasa

30 Ejemplos de inhibidores de la arginasa incluyen CB-1158, C-201 y resminostatato.

Terapia génica y terapia celular

- Terapia génica y terapia celular, incluida la modificación genética para silenciar un gen; enfoques genéticos para matar directamente a las células infectadas; la infusión de células inmunes diseñada para reemplazar la mayor parte del propio sistema inmunitario del paciente para mejorar la respuesta inmune a las células infectadas, o activar el propio sistema inmunitario del paciente para matar las células infectadas, o encontrar y matar las células infectadas; enfoques genéticos para modificar la actividad celular para alterar aún más la respuesta inmune endógena contra la infección.

Editores de genes

- El sistema de edición de genoma se selecciona del grupo que consiste en: un sistema CRISPR/Cas9, un sistema de nucleasa de dedo de zinc, un sistema TALEN, un sistema de endonucleasas de referencia y un sistema de meganucleasa; por ejemplo, eliminación de ADNccc por escisión dirigida, y alteración de uno o más de los genes virales del virus de la hepatitis B (VHB). Alterar (por ejemplo, noquear y/o derribar) el gen *PreC*, *C*, *X*, *PreSI*, *PreS2*, *S*, *P* o *SP* se refiere a (1) reducir o eliminar la expresión del gen *PreC*, *C*, *X*, *PreSI*, *PreS2*, *S*, *P* o *SP*, (2) interfiriendo con *Precore*, *Core*, proteína *X*, proteína de superficie larga, proteína de superficie media, proteína *S* (también conocida como antígeno HBsAg), proteína de polimerasa y/o función de proteína empalmada de hepatitis B (HBe, HBc, HBx, PreS1, PreS2, S, Pol y HBSP) o (3) reducir o eliminar los niveles intracelulares, séricos y/o intraparenquimatosos de proteínas HBe, HBc, HBx, LHB, MHB, SHB, Pol y/o HBSP. La eliminación de uno o más de los genes *PreC*, *C*, *X*, *PreSI*, *PreS2*, *S*, *P* y/o *SP* se realiza al dirigirse al/los gen (es) del ADNccc del VHB y/o del ADN del VHB integrado.

Terapia de células CAR-T

- Una población de células efectoras inmunes diseñadas para expresar un receptor de antígeno quimérico (CAR), en el que el CAR comprende un dominio de unión al antígeno del VHB. La célula efectora inmune es una célula T o una célula NK. En algunas realizaciones, la célula T es una célula T CD4 +, una célula T CD8 + o una combinación de las mismas. Las células pueden ser autólogas o alogénicas.

Terapia de células TCR-T

- Células T que expresan receptores de células T específicas del VHB. Las células TCR-T están diseñadas para dirigirse a los péptidos derivados del VHB que se presentan en la superficie de las células infectadas por el virus.

Células T que expresan el antígeno de superficie del VHB (HBsAg) específicos de TCR.

TCR-T terapia dirigida al tratamiento del VBH, como LTCR-H2-1

Terapia Combinada para VHB

En una realización particular, se combina un compuesto descrito en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, con uno, dos, tres o cuatro agentes terapéuticos adicionales seleccionados del grupo que consiste en adefovir (HEPSERA®), fumarato de tenofovir disoproxilo (VIREAD®), Tenofovir alafenamida, tenofovir, tenofovir disoproxilo, fumarato de tenofovir alafenamida, hemifumarato de tenofovir alafenamida, entecavir (BARACLUDE®), telbivudina (TYZEKA®) o lamivudina (EPIVIR-HBV®). En una realización particular, un compuesto descrito en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con un primer agente terapéutico adicional seleccionado del grupo que consiste en adefovir (HEPSERA®), fumarato de tenofovir disoproxilo (VIREAD®), tenofovir alafenamida, tenofovir, tenofovir disoproxilo, fumarato de tenofovir alafenamida, hemifumarato de tenofovir alafenamida, entecavir (BARACLUDE®), telbivudina (TYZEKA®) o lamivudina (EPIVIR-HBV®). En una realización, se proporcionan las composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto descrito en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con uno o más (por ejemplo, uno, dos, tres, cuatro, uno o dos, o uno a tres, o uno a cuatro) agentes terapéuticos adicionales y un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.

Terapia Combinada de Inhibidores de la ADN Polimerasa del VHB

En una realización específica, un compuesto descrito en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con un inhibidor de la ADN polimerasa del VHB. En otra realización específica, un compuesto descrito en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con un inhibidor de la ADN polimerasa del VHB y al menos un agente terapéutico adicional seleccionado del grupo que consiste en: inmunomoduladores, moduladores de TLR, ligandos del receptor de interferón alfa, inhibidores de la hialuronidasa, IL-7 recombinante, inhibidores de HBsAg, inhibidores de la secreción o del ensamblaje de HBsAg, compuestos dirigidos a HBcAg, inhibidores de ciclofilina, vacunas contra el VHB, inhibidores de la entrada viral del VHB, inhibidores de NTCP, oligonucleótido antisentido dirigido al ARNm viral, agentes de terapia génica miARN, ARNip, moduladores de endonucleasa, inhibidores de la ribonucleótido reductasa, inhibidores de antígeno E del virus de la hepatitis B, proteínas SRA recombinantes, inhibidores de src quinasa, inhibidores de HBx, inhibidores ADNccc, ARNsch, anticuerpos del VHB que incluyen anticuerpos del VHB

dirigidas a los antígenos de superficie del virus de la hepatitis B y los anticuerpos biespecíficos y proteínas terapéuticas “tipo anticuerpo ” (tales como DARTs®, DUOBODIES®, BITES®, XmAbs®, TandAbs®, derivados de Fab, o anticuerpos tipo TCR), antagonistas de la quimioquina CCR2, agonistas de la timosina, citoquinas, moduladores de nucleoproteínas (moduladores de las proteínas del núcleo o de la cápside del VHB), estimuladores del gen 1 inducido por el ácido retinoico, estimuladores de receptores tipo RIG-I, estimuladores de NOD2, estimuladores de NOD1, inhibidores de la Arginasa, agonistas de STING, inhibidores de PI3K, estimuladores de los receptores de linfotóxina beta, inhibidores de receptores 2B4 de las células asesinas naturales, inhibidores de gen 3 de activación de linfocitos, inhibidores de CD160, inhibidores de la proteína 4 asociada a linfocitos T citotóxicos (ipi4), inhibidores de CD137, inhibidores de los receptores miembros 1 de la subfamilia G tipo lectina de las células asesinas, inhibidores de TIM-3, inhibidores atenuantes de linfocitos B y T, inhibidores de CD305, inhibidores de PD-1, inhibidores de PD-L1, PEG-interferón Lambda, timosina recombinante alfa-1, inhibidores de BTK, moduladores de TIGIT, moduladores de CD47, moduladores de SIRPalpha, moduladores de ICOS, moduladores de CD27, moduladores de CD70, moduladores de OX40, modificadores epigenéticos, moduladores de NKG2D, moduladores de Tim-4, moduladores de B7-H4, moduladores de B7-H3, moduladores de NKG2A, moduladores de GITR, moduladores de CD160, moduladores de HEVEM, moduladores de CD161, moduladores de Axl, moduladores de Mer, moduladores de Tyro, modificadores o editores de genes tales como CRISPR (incluyendo CRISPR Cas9), nucleasas de dedos de zinc o nucleasas sintéticas (TALENs), inhibidores de IAP, miméticos de SMAC, inhibidores de KDM5, inhibidores de la IDO, e inhibidores de la replicación del virus de la hepatitis B.

En otra realización específica, un compuesto descrito en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con un inhibidor de la ADN polimerasa de VHB, uno o dos agentes terapéuticos adicionales seleccionados del grupo que consiste en inmunomoduladores, moduladores de TLR, inhibidores de HBsAg, Inhibidores de la secreción o del ensamblaje de HBsAg, vacunas terapéuticas contra el VHB, anticuerpos contra el VHB que incluyen anticuerpos contra el VHB dirigidos a los antígenos de superficie del virus de la hepatitis B y anticuerpos biespecíficos y proteínas terapéuticas “tipo anticuerpo” (tales como DARTs®, DUOBODIES®, BITES®, XmAbs®, TandAbs®, Fab Derivados, o anticuerpos tipo TCR), inhibidores de ciclofilina, estimuladores del gen 1 inducido por el ácido retinoico, estimuladores de receptores tipo RIG-I, inhibidores de PD-1, inhibidores de PD-L1, inhibidores de la Arginasa, inhibidores de PI3K, inhibidores de IDO y estimuladores de NOD2, y uno o dos agentes terapéuticos adicionales seleccionados del grupo que consiste en inhibidores de la entrada viral de VHB, inhibidores de NTCP, inhibidores de HBx, inhibidores de ADNccc,

anticuerpos contra el VHB dirigidos a los antígenos de superficie del virus de la Hepatitis B, agentes de terapia génica de miARN, ARNip, ARNsch, inhibidores de KDM5 y los moduladores de nucleoproteínas (moduladores de las proteínas del núcleo o de la cápside del VHB).

- En otra realización específica, un compuesto divulgado aquí, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con un inhibidor de DNA polimerasa del VHB y al menos un segundo agente terapéutico adicional seleccionado del grupo que consiste en:
- inmunomoduladores, moduladores de TLR, inhibidores de HBsAg, vacunas terapéuticas del VHB, anticuerpos contra el VHB, incluidos los anticuerpos contra el VHB dirigidos a los antígenos de superficie del virus de la hepatitis B y anticuerpos biespecíficos y proteínas terapéuticas similares a los anticuerpos (como DARTs®, DUOBODIES®, BITES®, XmAbs®, TandAbs®, derivados de Fab o anticuerpos tipo TCR), inhibidores de ciclofilina, estimuladores del gen 1 inducible por ácido retinoico, estimuladores de receptores similares a RIG-I, inhibidores de PD-1, inhibidores de PD-L1, inhibidores de Arginasa, inhibidores de PI3K, inhibidores de IDO y estimuladores de NOD2.
- En otra realización específica, un compuesto descrito en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con un inhibidor de ADN polimerasa del VHB y al menos un segundo agente terapéutico adicional seleccionado del grupo que consiste en: inhibidores de entrada viral de VHB, inhibidores de NTCP, inhibidores de HBx, Inhibidores de ADNccc, anticuerpos de VHB dirigidos a los antígenos de superficie del virus de la hepatitis B, agentes de terapia génica de miARN, ARNip, ARNsch, inhibidores de KDM5 y moduladores de nucleoproteínas (inhibidores de las proteínas del núcleo o de la cápside del VHB).

Terapia combinada con fármacos para el VHB

- En una realización particular, un compuesto descrito en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con un primer agente terapéutico adicional seleccionado del grupo que consiste en adefovir (HEPSERA®), fumarato de tenofovir disoproxilo (VIREAD®), tenofovir alafenamida, tenofovir, tenofovir disoproxilo, fumarato de tenofovir alafenamida, hemifumarato de tenofovir alafenamida, entecavir (BARACLUDE®), telbivudina (TYZEKA®), o lamivudina (EPIVIR-HBV®), y al menos un segundo agente terapéutico adicional seleccionado del grupo que consiste en inmunomoduladores, moduladores de TLR, ligandos del receptor de interferón alfa, inhibidores de la hialuronidasa, IL-7 recombinante, inhibidores de HBsAg, inhibidores de la secreción o del ensamblaje de HBsAg, compuestos dirigidos a HBcAg, inhibidores de ciclofilina, vacunas contra el VHB, inhibidores de la entrada viral del VHB, inhibidores de NTCP, oligonucleótido antisentido dirigido al

ARNm viral, agentes de terapia génica de miARN, ARNip, moduladores de endonucleasas, inhibidores de la ribonucleótido reductasa, inhibidores de antígeno E del virus de la hepatitis B, proteínas SRA recombinantes, inhibidores de src quinasa, inhibidores de HBx, inhibidores ADNccc, ARNsch, anticuerpos del VHB que incluyen anticuerpos del VHB dirigidas a los

5 antígenos de superficie del virus de la hepatitis B y los anticuerpos biespecíficos y proteínas terapéuticas “tipo anticuerpo ” (tales como DARTs®, DUOBODIES®, BITES®, XmAbs®, TandAbs®, derivados de Fab, o anticuerpos tipo TCR), antagonistas de la quimioquina CCR2, agonistas de la timosina, citoquinas, moduladores de nucleoproteínas (moduladores de las proteínas del núcleo o de la cápside del VHB), estimuladores del gen 1 inducido por el ácido

10 retinoico, estimuladores de receptores tipo RIG-I, estimuladores de NOD2, estimuladores de NOD1, inhibidores deIDO, timosina alfa 1 recombinante, inhibidores de la Arginasa, agonistas de STING, inhibidores de PI3K, activadores de los receptores de linfotoxina beta, inhibidores de receptores 2B4 de las células asesinas naturales, inhibidores de gen 3 de activación de linfocitos, inhibidores de CD160, inhibidores de ipi4, inhibidores de CD137, inhibidores de los receptores

15 miembros 1 de la subfamilia G tipo lectina de las células asesinas, inhibidores de TIM-3, inhibidores atenuantes de linfocitos B y T, inhibidores de CD305, inhibidores de PD-1, inhibidores de PD-L1, PEG-interferón Lambda, inhibidores de BTK, moduladores de TIGIT, moduladores de CD47, moduladores de SIRPalpha, moduladores de ICOS, moduladores de CD27, moduladores de CD70, moduladores de OX40, moduladores de NKG2D, moduladores de

20 Tim-4, moduladores de B7-H4, moduladores de B7-H3, moduladores de NKG2A, moduladores de GITR, moduladores de CD160, moduladores de HEVEM, moduladores de CD161, moduladores de Axl, moduladores de Mer, moduladores de Tyro, modificadores o editores de genes tales como CRISPR (incluyendo CRISPR Cas9), nucleasas de dedos de zinc o nucleasas sintéticas (TALENs), inhibidores de IAP, miméticos de SMAC, inhibidores de KDM5,

25 inhibidores de la IDO, e inhibidores de la replicación del virus de la hepatitis B.

En una realización particular, un compuesto descrito en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con un primer agente terapéutico adicional seleccionado del grupo que consiste en adefovir (HEPSERA®), fumarato de tenofovir disoproxilo (VIREAD®), tenofovir alafenamida, tenofovir, Tenofovir disoproxilo, fumarato de

30 tenofovir alafenamida, hemifumarato de tenofovir alafenamida, entecavir (BARACLUDE®), telbivudina (TYZEKA®) o lamivudina (EPIVIR-HBV®) y al menos un segundo agente terapéutico adicional seleccionado del grupo que consiste en peginterferón alfa-2b (PEG-INTRON A®), MULTIFERON®, interferón alfa 1b (HAPGEN®), interferón alfa 2b (INTRON A®), interferón alfa-2a pegilado (PEGASYS®), interferón alfa-n1 (HUMOFERON®), ribavirina,

interferón beta-1a (AVONEX[®]), Bioferona, Inaron, Inmutag (Inferon), Algerona, Roferon-A, Oligotide, Zutectra, Shaferon, interferón alfa-2b (AXXO), Alfaferona, interferón alfa-2b (BioGeneric Pharma), Feron, Interferón alfa 2 (CJ), BEVAC, Laferono, VIPEG, BLAUFERON-B, BLAUFERON-A, Intermax Alpha, Realdiron, Lanstion, Pegaferon, PDferon-B, interferón
 5 alfa-2b (IFN, Laboratorios Bioprofarma), alfainterferona 2b, Kalferon, Pegnano, Feronure, PegiHep, (Zydus-Cadila), Optipeg A, Realfa 2B, Reliferon, interferón alfa-2b (Amega), interferón alfa-2b (Virchow), peginterferón alfa-2b (Amega), Reaferon-EC, Proquiferon, Uniferon, Urifron, interferón alfa 2b (Changchum Institute of Biological Products), Anterferón, Shanferon, MOR-22, Interleucina-2 (IL-2, Immunex), Interleucina-2 humano recombinante
 10 (Shenzhen Neptunus), Layfferon, Ka Shu Ning, Shang Sheng Lei Tai, INTEFEN, SINOGEN, Fukangtai, Alloferon y celmoileucina.

En una realización particular, un compuesto descrito en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con un primer agente terapéutico adicional seleccionado del grupo que consiste en: adefovir (HEPSERA[®]), fumarato de tenofovir
 15 disoproxilo (VIREAD[®]), tenofovir alafenamida, tenofovir, Tenofovir disoproxilo, fumarato de tenofovir alafenamida, hemifumarato de tenofovir alafenamida, entecavir (BARACLUDE[®]), telbivudina (TYZEKA[®]) o lamivudina (EPIVIR-HBV[®]) y al menos un segundo agente terapéutico adicional seleccionado del grupo que consiste en inmunomoduladores, moduladores de TLR, inhibidores de HBsAg, inhibidores de la secreción o ensamblaje de HBsAg, vacunas
 20 terapéuticas del VHB, anticuerpos contra el VHB incluidos los anticuerpos contra el VHB dirigidos a los antígenos de superficie del virus de la hepatitis B y anticuerpos biespecíficos y proteínas terapéuticas similares a los anticuerpos (como DARTs[®], DUOBODIES[®], BITES[®], XmAbs[®], TandAbs[®], derivados de Fab o anticuerpos tipo TCR), inhibidores de ciclofilina, estimuladores del gen 1 inducible por ácido retinoico, estimuladores de receptores similares a
 25 RIG-I, inhibidores de Arginasa, inhibidores de PI3K, inhibidores de PD-1, inhibidores de PD-L1, inhibidores de IDO y estimuladores de NOD2.

En una realización particular, un compuesto descrito en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con un primer agente terapéutico adicional seleccionado del grupo que consiste en: adefovir (HEPSERA[®]), fumarato de tenofovir
 30 disoproxilo (VIREAD[®]), tenofovir alafenamida, tenofovir, Tenofovir disoproxilo, fumarato de tenofovir alafenamida, hemifumarato de tenofovir alafenamida, entecavir (BARACLUDE[®]), telbivudina (TYZEKA[®]) o lamivudina (EPIVIR-HBV[®]) y al menos un segundo agente terapéutico adicional seleccionado del grupo que consiste en inhibidores de la entrada viral de VHB, inhibidores de NTCP, inhibidores de HBx, inhibidores de ADNccc, anticuerpos de VHB

dirigidos a los antígenos de superficie del virus de la hepatitis B, ARNip, agentes de terapia génica de miARN, ARNsch, inhibidores de KDM5 y moduladores de nucleoproteínas (moduladores de las proteínas de la cápside o del núcleo del VHB).

En una realización particular, un compuesto descrito en el presente documento, o una sal
 5 farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con un primer agente terapéutico adicional seleccionado del grupo que consiste en adefovir (HEPSERA®), fumarato de tenofovir disoproxilo (VIREAD®), tenofovir alafenamida, tenofovir, Tenofovir disoproxilo, fumarato de tenofovir alafenamida, hemifumarato de tenofovir alafenamida, entecavir (BARACLUDE®), telbivudina (TYZEKA®) o lamivudina (EPIVIR-HBV®); uno, dos o tres agentes terapéuticos
 10 adicionales seleccionados del grupo que consiste en inmunomoduladores, moduladores de TLR, inhibidores de HBsAg, inhibidores de la secreción o del ensamblaje de HBsAg, vacunas terapéuticas de contra el VHB, anticuerpos de VHB que incluyen anticuerpos de VHB dirigidos contra los antígenos de superficie del virus de hepatitis B y anticuerpos biespecíficos y proteínas terapéuticas “tipo anticuerpo” (tales como DARTs®, DUOBODIES®, BITES®, XmAbs®,
 15 TandAbs®, derivados Fab, o anticuerpos similares a TCR), inhibidores de ciclofilina, estimuladores del gen 1 inducido por ácido retinoico, estimuladores de los receptores tipo RIG-I, inhibidores de PD-1, inhibidores de PD-L1, inhibidores de la Arginasa, inhibidores de PI3K, inhibidores de IDO y estimuladores de NOD2; y uno o dos agentes terapéuticos adicionales seleccionados del grupo que consiste en inhibidores de la entrada viral de VHB, inhibidores de
 20 NTCP, inhibidores de HBx, inhibidores de ADNccc, anticuerpos de VHB dirigidos a los antígenos de superficie del virus de la hepatitis B, agentes de terapia génica de miARN, ARNip, ARNsch, inhibidores de KDM5, y moduladores de nucleoproteínas (moduladores de la proteínas del núcleo o de la cápside del VHB).

En una realización particular, un compuesto descrito en el presente documento, o una sal
 25 farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con un primer agente terapéutico adicional seleccionado del grupo que consiste en adefovir (HEPSERA®), fumarato de tenofovir disoproxilo (VIREAD®), tenofovir alafenamida, tenofovir, Tenofovir disoproxilo, fumarato de tenofovir alafenamida, hemifumarato de tenofovir alafenamida, entecavir (BARACLUDE®), telbivudina (TYZEKA®) o lamivudina (EPIVIR-HBV®); uno o dos agentes terapéuticos
 30 adicionales seleccionados del grupo que consiste en inmunomoduladores, moduladores de TLR, inhibidores de HBsAg, inhibidores de la secreción o del ensamblaje de HBsAg, vacunas terapéuticas de contra el VHB, anticuerpos de VHB que incluyen anticuerpos de VHB dirigidos contra los antígenos de superficie del virus de hepatitis B y anticuerpos biespecíficos y proteínas terapéuticas “tipo anticuerpo” (tales como DARTs®, DUOBODIES®, BITES®, XmAbs®,

- TandAbs[®], derivados Fab, o anticuerpos similares a TCR), inhibidores de ciclofilina, estimuladores del gen 1 inducido por ácido retinoico, estimuladores de los receptores tipo RIG-I, inhibidores de PD-1, inhibidores de PD-L1, inhibidores de la Arginasa, inhibidores de PI3K, inhibidores de IDO y estimuladores de NOD2; y uno o dos agentes terapéuticos adicionales
- 5 seleccionados del grupo que consiste en inhibidores de la entrada viral de VHB, inhibidores de NTCP, inhibidores de HBx, inhibidores de ADNccc, anticuerpos de VHB dirigidos a los antígenos de superficie del virus de la hepatitis B, agentes de terapia génica de miARN, ARNip, ARNsch, inhibidores de KDM5, y moduladores de nucleoproteínas (moduladores de la proteínas del núcleo o de la cápside del VHB).
- 10 En una realización particular, un compuesto descrito en la presente memoria, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con un primer agente terapéutico adicional seleccionado del grupo que consiste en adefovir (HEPSERA[®]), fumarato de tenofovir disoproxilo (VIREAD[®]), tenofovir alafenamida, tenofovir, Tenofovir disoproxilo, fumarato de tenofovir alafenamida, hemifumarato de tenofovir alafenamida, entecavir (BARACLUDE[®]),
- 15 telbivudina (TYZEKA[®]) o lamivudina (EPIVIR-HBV[®]) y uno, dos, tres o cuatro agentes terapéuticos adicionales seleccionados del grupo que consiste en inmunomoduladores, moduladores de TLR7, moduladores de TLR8, inhibidores de HBsAg, inhibidores de secreción o ensamblaje de HBsAg, vacunas terapéuticas contra el VHB, anticuerpos de VHB que incluyen anticuerpos de VHB dirigidos contra los antígenos de superficie del virus de hepatitis B y
- 20 anticuerpos biespecíficos y proteínas terapéuticas “tipo anticuerpo” (tales como DARTs[®], DUOBODIES[®], BITES[®], XmAbs[®], TandAbs[®], derivados Fab o anticuerpos tipo TCR), inhibidores de ciclofilina, estimuladores del gen 1 inducido por el ácido retinoico, estimuladores de receptores tipo RIG-I, inhibidores de PD-1, inhibidores de PD-L1, inhibidores de la Arginasa, inhibidores de PI3K, inhibidores de IDO, estimuladores de NOD2 inhibidores de entrada viral
- 25 de VHB, inhibidores de NTCP, inhibidores de HBx, inhibidores de ADNccc, agentes de terapia génica de miARN, ARNip, ARNsch, inhibidores de KDM5, y moduladores de nucleoproteínas (moduladores de las proteínas del núcleo o de la cápside del VHB).

- En una realización particular, un compuesto descrito en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con compuestos tales como los descritos en
- 30 Publicación EE.UU. No.2010/0143301 (Gilead Sciences), Publicación EE.UU. No.2011/0098248 (Gilead Sciences), Publicación EE.UU. No. 2009/0047249 (Gilead Sciences), Publicación EE.UU. No.8722054 (Gilead Sciences), Publicación EE.UU. No.No. 2014/0045849 (Janssen Publicación EE.UU. No. 2014/0073642 (Janssen), WO2014/056953 (Janssen), WO2014/076221 (Janssen), WO2014/128189 (Janssen), Publicación EE.UU. No.2014/0350031

- (Janssen), WO2014/023813 (Janssen Publicación EE.UU. No.2008/0234251 (Array Biopharma), Publicación EE.UU. No.2008/0306050 (Array Biopharma), Publicación EE.UU. No.2010/0029585 (Ventirx Pharma), Publicación EE.UU. No. 2011/0092485 (Ventirx Pharma), US2011/0118235 (Ventirx Pharma), Publicación EE.UU. No. 2012/0082658 (Ventirx Pharma),
- 5 Publicación EE.UU. No.2012/0219615 (Ventirx Pharma), Publicación EE.UU. No.2014/0066432 (Ventirx Pharma), Publicación EE.UU. No.2014/0088085 (Ventirx Pharma), Publicación EE.UU. No.2014/0275167 (Novira Therapeutics), Publicación EE.UU. No.2013/0251673 (Novira Therapeutics), Publicación EE.UU. No. (Gilead Sciences), Publicación EE.UU. No.2014/0030221 (Gilead Sciences), Publicación EE.UU.
- 10 No.2013/0344030 (Gilead Sciences), Publicación EE.UU. No.2013/0344029 (Gilead Sciences), US20140275167 (Novira Therapeutics), US20130251673 (Novira Therapeutics), Publicación EE.UU. No.2014/0343032 (Roche), WO2014037480 (Roche), Publicación EE.UU. No.2013/0267517 (Roche), WO2014131847 (Janssen), WO2014033176 (Janssen), WO2014033170 (Janssen), WO2014033167 (Janssen), WO2015/059212 (Janssen),
- 15 WO2015118057 (Janssen), WO2015011281 (Janssen), WO2014184365 (Janssen), WO2014184350 (Janssen), WO2014161888 (Janssen), WO2013096744 (Novira), US20150225355 (Novira), US20140178337 (Novira), US20150315159 (Novira), US20150197533 (Novira), US20150274652 (Novira), US20150259324, (Novira), US20150132258 (Novira), US9181288 (Novira), WO2014184350 (Janssen), WO2013144129
- 20 (Roche), US20100015178 (Incyte), US2016137652 (Flexus Biosciences, Inc.), WO2014073738 (Flexus Biosciences, Inc.), WO2015188085 (Flexus Biosciences, Inc Publicación EE.UU. No.2014/0330015 (Ono Pharmaceutical), Publicación EE.UU. No.2013/0079327 (Ono Pharmaceutical), Publicación EE.UU. No.2013/0217880 (Ono pharmaceutical), WO2016057924 (Genentech/Constellation Pharmaceuticals), US20140275092 (Genentech/Constellation
- 25 Pharmaceuticals), US20140371195 (Epitherapeutics) y US20140371214 (Epitherapeutics), US20160102096 (Epitherapeutics), US20140194469 (Quantice), US20140171432, US20140213591 (Quantice), US20160039808 (Quantice), US20140275084 (Quantice), WO2014164708 (Quantice), US9186337B2 (Oryzon Genomics), y otros fármacos para tratar el VHB, y combinaciones de los mismos.
- 30 En ciertas realizaciones, un compuesto como se describe en el presente documento (por ejemplo, cualquier compuesto de Fórmula I) se puede combinar con uno o más (por ejemplo, uno, dos, tres, cuatro, uno o dos, uno a tres, o uno a cuatro) agentes terapéuticos adicionales en cualquier cantidad de dosificación del compuesto de Fórmula(I) (por ejemplo, de 10 mg a 1000 mg de compuesto).

En ciertas realizaciones, un compuesto descrito en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con 5-30 mg de fumarato de tenofovir alafenamida, hemifumarato de tenofovir alafenamida o tenofovir alafenamida. En ciertas realizaciones, un compuesto descrito en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con 5-10; 5-15; 5-20; 5-25; 25-30; 20-30; 15-30; ó 10-30 mg de fumarato de tenofovir alafenamida, hemifumarato de tenofovir alafenamida, o tenofovir alafenamida. En ciertas realizaciones, un compuesto descrito en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con 10 mg de fumarato de tenofovir alafenamida, hemifumarato de tenofovir alafenamida o tenofovir alafenamida. En ciertas realizaciones, un compuesto descrito en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con 25 mg de fumarato de tenofovir alafenamida, hemifumarato de tenofovir alafenamida o tenofovir alafenamida. Un compuesto como se describe en el presente documento (por ejemplo, un compuesto de Fórmula I) se puede combinar con los agentes proporcionados en el presente documento en cualquier cantidad de dosificación del compuesto (por ejemplo, de 50 mg a 500 mg de compuesto) igual que si cada combinación de dosificaciones fuera enumerada específicamente e individualmente.

En ciertas realizaciones, un compuesto descrito en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con 100-400 mg de fumarato de tenofovir disoproxilo, hemifumarato de tenofovir disoproxilo o tenofovir disoproxilo. En ciertas realizaciones, un compuesto descrito en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con 100 mg a 150 mg; 100 mg a 200 mg, 100 mg a 250 mg; 100 mg a 300 mg; 100 mg a 350 mg; 150 mg a 200 mg; 150 mg a 250 mg ; 150 mg a 300 mg; 150 mg a 350 mg; 150 mg a 400 mg; 200 mg a 250 mg ; 200 mg a 300 mg; 200 mg a 350 mg; 200 mg a 400 mg; 250 mg a 350 mg; 250 mg a 400 mg; 350 mg a 400 mg o 300 mg a 400 mg de fumarato de tenofovir disoproxilo, hemifumarato de tenofovir disoproxilo, o tenofovir disoproxilo. En ciertas realizaciones, un compuesto descrito en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con 300 mg de fumarato de tenofovir disoproxilo, hemifumarato de tenofovir disoproxilo o tenofovir disoproxilo. En ciertas realizaciones, un compuesto descrito en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con 250 mg de fumarato de tenofovir disoproxilo, hemifumarato de tenofovir disoproxilo o tenofovir disoproxilo. En ciertas realizaciones, un compuesto descrito en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con 150 mg de fumarato de tenofovir disoproxilo, hemifumarato de tenofovir disoproxilo o tenofovir disoproxilo. Un compuesto como se describe en el presente

documento (por ejemplo, un compuesto de Fórmula I) se puede combinar con los agentes proporcionados en el presente documento en cualquier cantidad de dosificación del compuesto (por ejemplo, de 50 mg a 500 mg de compuesto) igual que si cada combinación de dosificaciones fuera enumerada específicamente e individualmente.

- 5 En una realización, se proporcionan los kits que comprenden un compuesto descrito en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con uno o más (por ejemplo, uno, dos, tres, cuatro, uno o dos, o uno a tres, o uno a cuatro) agentes terapéuticos adicionales.

- 10 Cualquier composición farmacéutica proporcionada en la presente divulgación se puede usar en los kits, lo mismo que si cada una de las composiciones se incluye específica e individualmente para su uso en un kit.

Síntesis

- 15 Los compuestos de la divulgación se pueden preparar usando métodos divulgados en la presente memoria y modificaciones rutinarias de los mismos que serán evidentes dada la descripción en el presente documento y métodos bien conocidos en la técnica. Se pueden usar métodos sintéticos convencionales y bien conocidos además de las enseñanzas de este documento. La síntesis de compuestos típicos de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, por ejemplo, compuestos que tienen estructuras descritas por una o más de fórmula (I), u otras fórmulas o compuestos descritos en este documento, se puede realizar como se describe
- 20 en siguientes ejemplos.

Síntesis general

- Las formas de realización típicas de los compuestos de acuerdo con la presente descripción pueden sintetizarse usando los esquemas de reacción generales y/o ejemplos descritos a continuación. Será evidente dada la descripción en este documento que los esquemas generales
- 25 se pueden alterar mediante la sustitución de los materiales de partida por otros materiales que tienen estructuras similares para dar como resultado productos que son correspondientemente diferentes. A continuación se incluyen descripciones de síntesis para proporcionar numerosos ejemplos de cómo los materiales de partida pueden variar para proporcionar productos correspondientes. Los materiales de partida se obtienen típicamente a partir de fuentes
- 30 comerciales o se sintetizan usando métodos publicados para sintetizar compuestos que son realizaciones de la presente descripción, la inspección de la estructura del compuesto a sintetizar proporcionará la identidad de cada grupo sustituyente. La identidad del producto final

generalmente hará aparente la identidad de los materiales de partida necesarios mediante un simple proceso de inspección, dados los ejemplos en este documento. Las etiquetas de grupo (por ejemplo, R¹, R^a, R^b) usadas en los esquemas de reacción de la presente invención son únicamente ilustrativos y, a menos que se especifique lo contrario, no coinciden necesariamente por nombre o función con las etiquetas utilizadas en otros lugares para describir compuestos de fórmula (I) o aspectos o fragmentos en esto.

Parámetros de reacción sintéticos

Los compuestos de esta descripción se pueden preparar a partir de materiales de partida fácilmente disponibles usando, por ejemplo, los siguientes métodos y procedimientos generales. Se apreciará que se dan condiciones de proceso típicas o preferidas (es decir, temperaturas de reacción, tiempos, relaciones molares de reactivos, disolventes, presiones, etc.); otras condiciones del proceso también se pueden usar a menos que se indique lo contrario. Las condiciones de reacción óptimas pueden variar con los reactivos particulares o el disolvente utilizado, pero tales condiciones pueden ser determinadas por un versado en la técnica mediante procedimientos de optimización de rutina.

Además, como será evidente para los versados en la materia, pueden ser necesarios grupos protectores convencionales para evitar que ciertos grupos funcionales experimenten reacciones no deseadas. Los grupos protectores adecuados para diversos grupos funcionales así como las condiciones adecuadas para proteger y desproteger grupos funcionales particulares son bien conocidos en la técnica. Por ejemplo, numerosos grupos protectores se describen en T. W. Greene y G. M. Wuts (1999) *Protecting Groups in Organic Synthesis*, 3ª Edición, Wiley, Nueva York, y en las referencias citadas en este documento.

Además, los compuestos de esta descripción pueden contener uno o más centros quirales. En consecuencia, si se desea, tales compuestos se pueden preparar o aislar como estereoisómeros puros, es decir, como enantiómeros o diastereómeros individuales o como mezclas enriquecidas en estereoisómeros. Todos estos estereoisómeros (y mezclas enriquecidas) están incluidos dentro del alcance de esta descripción, a menos que se indique lo contrario. Los estereoisómeros puros (o mezclas enriquecidas) se pueden preparar usando, por ejemplo, materiales de partida ópticamente activos o reactivos estereoselectivos bien conocidos en la técnica. Alternativamente, las mezclas racémicas de tales compuestos se pueden separar usando, por ejemplo, cromatografía en columna quiral, agentes de resolución quirales, y similares.

Los materiales de partida para las siguientes reacciones son compuestos generalmente conocidos o se pueden preparar mediante procedimientos conocidos o modificaciones obvias de

los mismos. Por ejemplo, muchos de los materiales de partida están disponibles en proveedores comerciales tales como Aldrich Chemical Co. (Milwaukee, Wisconsin, EE. UU.). Otros pueden prepararse mediante procedimientos o modificaciones obvias de los mismos, descritos en textos de referencia estándar como Fieser y Fieser's Reagents for Organic Synthesis, Volumes 1-15 (John Wiley, and Sons, 1991), Rodd's Chemistry of Carbon Compounds, Volumes 1-5 , y Suplementarios (Elsevier Science Publishers, 1989) Organic Reactions, Volumes 1-40 (John Wiley, and Sons, 1991), March's Advanced Organic Chemistry, (John Wiley, and Sons, 5th Edition, 2001) y Larock's Comprehensive Organic Transformations (VCH Publishers Inc., 1989).

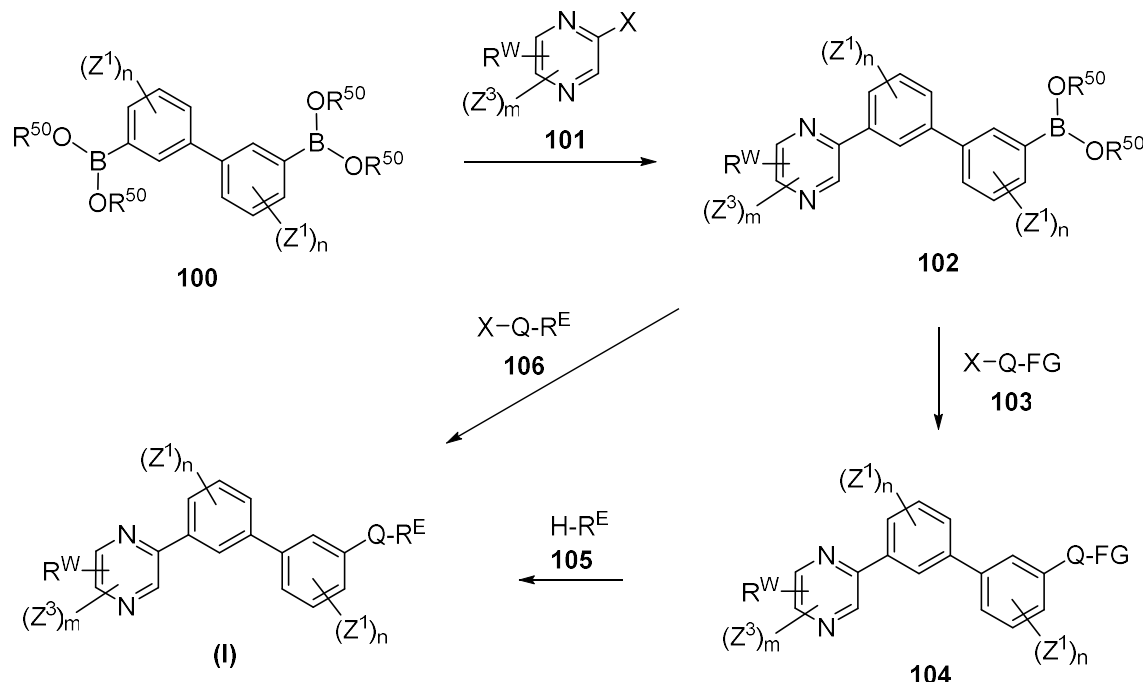
Los términos "disolvente", "disolvente orgánico inerte" o "disolvente inerte" se refieren a un disolvente inerte en las condiciones de la reacción que se describe junto con el mismo (incluyendo, por ejemplo, benceno, tolueno, acetonitrilo, tetrahidrofurano ("THF"), dimetilformamida ("DMF"), cloroformo, cloruro de metileno (o diclorometano), dietil éter, metanol, piridina y similares). A menos que se especifique lo contrario, los disolventes usados en las reacciones de la presente descripción son disolventes orgánicos inertes, y las reacciones se llevan a cabo en un gas inerte, preferiblemente nitrógeno.

El término "q.s." significa agregar una cantidad suficiente para lograr una función establecida, por ejemplo, para llevar una solución al volumen deseado (es decir, 100%).

Los compuestos como se proporcionan en este documento se pueden sintetizar de acuerdo con los esquemas generales proporcionados a continuación. En los Esquemas a continuación, debe apreciarse que cada uno de los compuestos mostrados en este documento puede tener grupos protectores según se requiera presente en cualquier etapa. Los grupos protectores estándar están dentro del alcance de un versado en la técnica.

El Esquema 1 muestra rutas sintéticas ejemplares para la síntesis de compuestos de fórmula (I). En el Esquema 1, Q, R^E, R^W, Z¹, Z³, n, m, son como se definen en este documento, cada R⁵⁰ es independientemente alquilo C₁₋₆ o dos R⁵⁰ junto con el átomo al que están unidos forman un anillo, X es halo, y cada FG es independientemente un grupo funcional capaz de formar un enlace covalente con el compuesto **105**.

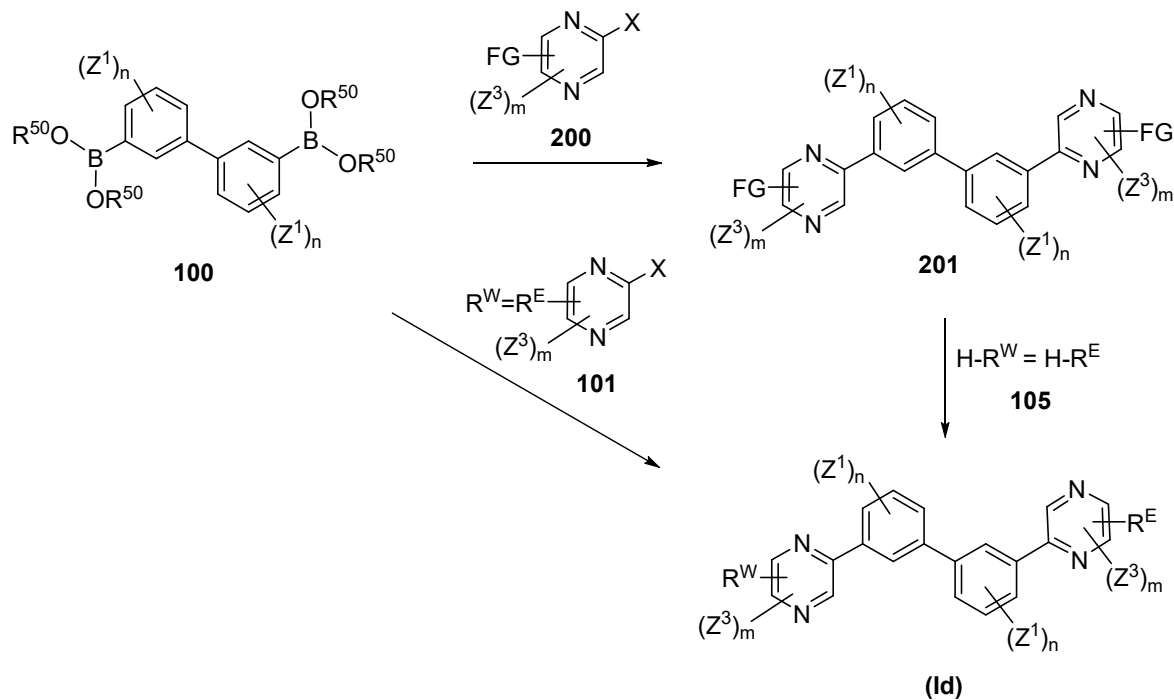
Esquema 1



En el Esquema 1, el compuesto **100** se acopla con el compuesto **101** en condiciones de acoplamiento catalizado por un metal estándares (por ejemplo, usando un catalizador de paladio(0)) en un disolvente adecuado (por ejemplo, DMF) en una atmósfera inerte para proporcionar el compuesto **102**. Se proporcionan entonces los compuestos de Fórmula (I) poniendo en contacto el compuesto **102** con el compuesto **106** apropiadamente sustituido en condiciones de acoplamiento catalizadas por un metal estándares. Alternativamente, el compuesto **102** se pone en contacto con el compuesto **103** bajo condiciones estándar de acoplamiento catalizado por un metal para proporcionar el compuesto **104**. El compuesto **104** se hace reaccionar luego con el compuesto **105** en condiciones adecuadas para proporcionar compuestos de Fórmula (I). Las condiciones ejemplares incluyen, pero sin estar limitadas a, aminación reductiva (FG es un aldehído y el compuesto **105** comprende una amina primaria o secundaria).

Los compuestos simétricos tal como se proporcionan en el presente documento, tales como los de la Fórmula (Id), se pueden sintetizar de acuerdo con el Esquema 2 a continuación. En el Esquema 2, Q, R^E, R^W, Z¹, Z², n, m, son como se definen en este documento, cada R⁵⁰ es independientemente alquilo C₁₋₆ o dos R⁵⁰ junto con el átomo al que están unidos forman un anillo, X es halo y FG es un grupo funcional capaz de formar un enlace covalente con el compuesto **105**.

Esquema 2



En el Esquema 2, los compuestos simétricos de Fórmula (Id) pueden proporcionarse acoplando el compuesto **100** con al menos un exceso de dos veces del compuesto sustituido apropiadamente **101** en condiciones de acoplamiento catalizado por un metal estándares (por ejemplo, usando un catalizador de paladio(0)) en un disolvente adecuado (por ejemplo, DMF) en una atmósfera inerte. Alternativamente, el compuesto **100** se pone en contacto con el compuesto **200** en condiciones de acoplamiento catalizado por un metal estándares para proporcionar el compuesto **201**. El compuesto **201** se hace reaccionar a continuación con el compuesto **105** en condiciones adecuadas para proporcionar compuestos de Fórmula (Id). Las condiciones ejemplares incluyen, pero sin estar limitadas a, aminación reductiva (FG es un aldehído y el compuesto **105** comprende una amina primaria o secundaria).

Los compuestos **100**, **101**, **103**, **106** y **105** adecuadamente sustituidos para usar en los métodos proporcionados en el presente documento se pueden comprar a partir de fuentes comerciales o se pueden sintetizar mediante métodos conocidos. La resolución de los isómeros de Fórmula (I) se puede realizar según sea necesario usando condiciones de separación/resolución quirales estándar (por ejemplo, cromatografía, cristalización, etc.).

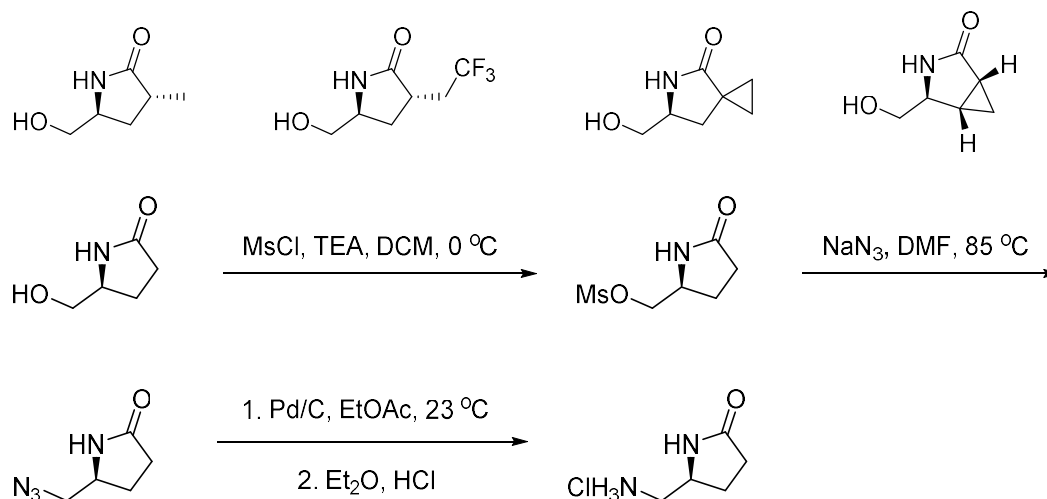
Ejemplos

Los compuestos se nombraron utilizando la convención de nomenclatura IUPAC o utilizando ChemBioDraw Ultra versión 14.0. Las estructuras están dibujadas ChemBioDraw.

Cuando la producción de materiales de partida no se describe particularmente, los compuestos son conocidos o pueden prepararse de forma análoga a métodos conocidos en la técnica o como se describe en los Ejemplos. Un versado en la técnica apreciará que las metodologías sintéticas descritas en este documento son solo representativas de los métodos para la preparación de los compuestos descritos en este documento, y que pueden usarse otros métodos conocidos y variantes de métodos descritos en este documento. Los métodos o características descritos en diversos Ejemplos pueden combinarse o adaptarse de varias maneras para proporcionar formas adicionales de hacer los compuestos descritos en el presente documento.

10 Procedimientos ejemplares para intermediarios seleccionados:

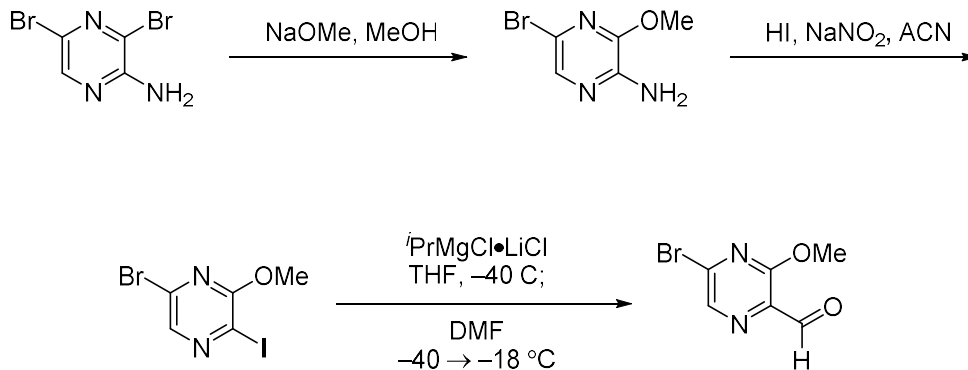
Intermediarios de Lactama:



Para el alcohol apropiado (arriba), como se puede obtener como en Appl. Int. PCT WO 2015/150995, se adicionó trietilamina (2,0 equiv.) y diclorometano (0,1 M) a temperatura ambiente. La mezcla se enfrió a 0°C y se adicionó cloruro de mesilo (1,1 equiv.) gota a gota. La mezcla se agitó a 0°C durante 1 hora antes de enfriarse rápidamente con agua. La capa orgánica se separó y se lavó una vez con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice. El mesilato se disolvió en dimetilformamida (0,5 M) a temperatura ambiente y se adicionó azida de sodio (5,0 equiv.). La mezcla se calentó a 85°C durante la noche. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con acetato de etilo y agua. La capa orgánica se lavó entonces una vez con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. La azida se usó sin purificación adicional. A un vial de 40 mL secado en horno se adicionó la azida en acetato de etilo a temperatura ambiente. El recipiente se purgó con nitrógeno y se adicionó paladio sobre carbono (10% en moles). El recipiente fue purgado con hidrógeno. Después de agitar durante 4

horas, los contenidos se filtraron a través de Celita y se concentraron. La amina en crudo se disolvió en éter y se precipitó mediante la adición de 1,0 equiv. de HCl en dioxano. La sal de HCl sólida se aisló por filtración.

Intermediario de Pirazina:



5

Se adicionó una solución al 30 por ciento p/p de NaOMe en MeOH (168 mL, 896 mmol) a una suspensión con agitación de 3,5-dibromopirazin-2-amina (200 g, 791 mmol) en MeOH seco (900 mL). La mezcla de reacción se calentó a reflujo y se agitó durante 3 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se concentró a 1/3 de volumen. La mezcla resultante se repartió entonces entre diclorometano (DCM) y una solución acuosa saturada de NaHCO₃. Las capas se separaron y la fase orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de NaHCO₃. Las porciones acuosas combinadas se extrajeron con DCM. Las porciones orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron para dar 5-bromo-3-metoxipirazin-2-amina. ¹H NMR: (400 MHz, CDCl₃) δ 7,64 (s, 1H), 4,79 (s, 2H), 4,00 (s, 3H).

15

Una mezcla de 5-bromo-3-metoxipirazin-2-amina (20 g, 98 mmol), HI acuoso al 55% (55%, 200 mL, 1462 mmol) y acetonitrilo (200 mL) en agua (300 mL) se agitó a 0°C durante 0,5 h. Y se adicionó gota a gota una solución de nitrito de sodio (120 g, 1740 mmol) en H₂O (200 mL). La mezcla de reacción se calentó a 23°C, y luego se agitó durante 20 horas a 50°C. Después de enfriar, la solución se vertió en NaOH acuoso al 20% y se extrajo con acetato de etilo (2 x 200 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con metabisulfito de sodio acuoso saturado (200 mL) y salmuera (200 mL), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a vacío para dar el producto crudo. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (CH₂Cl₂/hexanos = 1: 1) para dar el producto deseado 5-bromo-2-yodo-3-metoxipirazina. ¹H NMR: (400 MHz, DEMO) δ 8,07 (s, 1H), 4,04 (s, 3H).

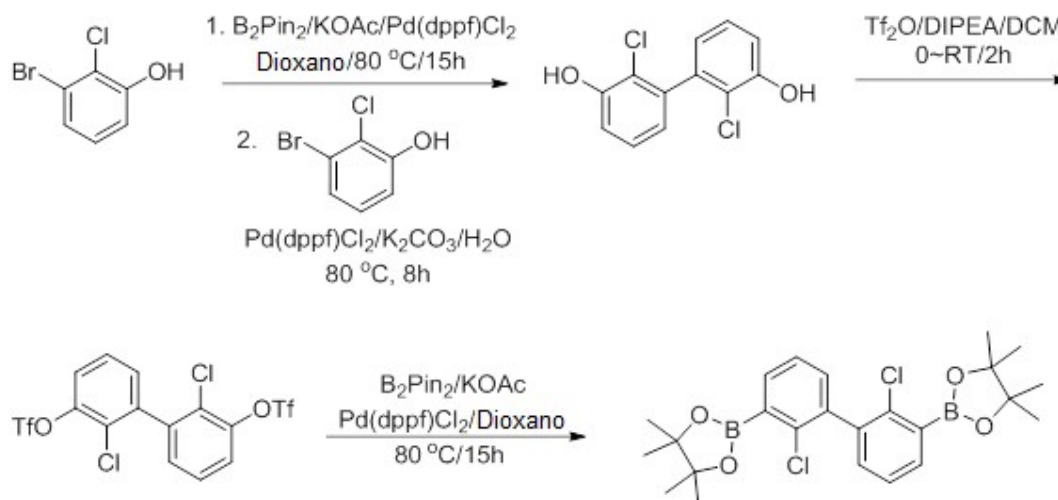
20

25

Se adicionó una solución del complejo de cloruro de litio de isopropilmagnesio (1,3 M en tetrahidrofurano, 59,22 mL, 75,6 mmol) mediante una jeringa durante 5 minutos a una

solución agitada de 5-bromo-2-yodo-3-metoxipirazina (21 g, 66,69 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (147 mL) bajo una atmósfera de nitrógeno seco a -40°C. Después de 25 minutos, se adicionó N, N-dimetilformamida anhidra (15,54 mL, 200,34 mmol) mediante una jeringa durante 2 minutos, y la mezcla resultante se dejó calentar a -18°C durante 25 minutos. Se
 5 adicionó lentamente una solución acuosa de ácido cítrico (5% p/v, 200 mL) y la mezcla heterogénea resultante se agitó vigorosamente y se calentó a temperatura ambiente. Después de 10 minutos, se adicionó acetato de etilo (450 mL). La capa orgánica se lavó con agua (2 x 300 mL), se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna flash sobre gel de sílice (0 a 10% de acetato de etilo en hexanos) para proporcionar 5-bromo-3-metoxipirazina-2-carbaldehído. ¹H NMR: (400 MHz, CDCl₃) δ 10.21 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 4.14 (s, 3H).

2,2'-(2,2'-dicloro-[1,1'-bifenil]-3,3'-diil)bis(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano):



Se suspendió una mezcla de 3-bromo-2-clorofenol (73,5 g, 0,355 mol, 1,0 eq), B₂Pin₂ (98 g, 0,391 mol, 1,1 eq), KOAc (96,7 g, 0,987 mol, 2,78 eq) y Pd(dppf)Cl₂-DCM (25,97 g, 35,5 mmol, 0,1 eq) en dioxano (1.2 L) y se agitó a 80°C durante 15 h bajo presión positiva de nitrógeno. La mezcla resultante se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. La torta del filtro se lavó con dioxano (500 mL). Los filtrados se combinaron.

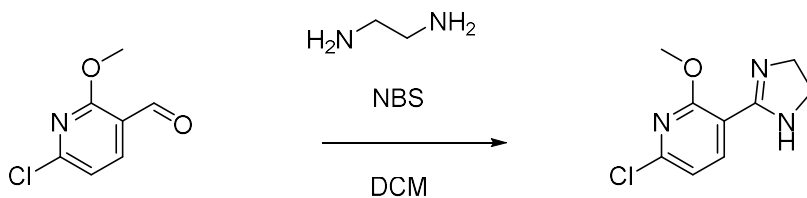
Se adicionaron 3-bromo-2-clorofenol (73,5 g, 0,355 mol, 1,0 eq), K₂CO₃ (122 g, 0,888 mol, 2,5 eq) y Pd(dppf)Cl₂-DCM (8,8 g, 10,65 mmol, 0,03 eq) al filtrado preparado anteriormente. La reacción se agitó a 80 °C durante 8 h bajo presión positiva de nitrógeno. La mezcla resultante se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. La torta del filtro se lavó con dioxano (500 mL). El filtrado se combinó y se concentró. El residuo se disolvió con acetato de etilo (2L). La solución se lavó con agua, salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró.

El producto en crudo se purificó por cromatografía en gel de sílice (PE:EA = 5:1) para dar 2,2'-dicloro-[1,1'-bifenil]-3,3'-diol.

A una solución de 2,2'-dicloro-[1,1'-bifenil]-3,3'-diol (63,8 g, 0,251 mol, 1,0 eq) y DIPEA (121,5 g, 0,944 mol, 3,76 eq) en DCM (2 L) a 0°C se adicionó Tf₂O (166 g, 0,590 mol, 2,35 eq) gota a gota lentamente. Luego la reacción se calentó a ta y se agitó durante 2 h. El pH de la solución de reacción era mayor que 7. Se adicionó agua (2L). Las capas se separaron y la fase orgánica se lavó con solución acuosa de NaHCO₃ y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró. El producto en crudo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con PE/DCM/EtOAc (1:1:0 - 1:1:0,2) para dar bis(trifluorometanosulfonato) de 2,2'-dicloro-[1,1'-bifenil]-3,3'-diilo.

Se agitó una mezcla de bis(trifluorometanosulfonato) de 2,2'-dicloro-[1,1'-bifenil]-3,3'-diil (150 g, 0,289 mol, 1,0 eq), Bin₂Pin₂ (180 g, 0,722 mol, 2,5 eq) KOAc (113 g, 1,156 mol, 4,0 eq) y Pd(dppf)Cl₂-DCM (31,72 g, 0,0434 mol, 0,15 eq) en dioxano (1,5 L) a 80°C durante 15 h bajo presión positiva de nitrógeno. La mezcla resultante se enfrió a temperatura ambiente. Se adicionó DCM (1,5 L) y la mezcla se agitó durante 15 minutos a temperatura ambiente. La mezcla se filtró y la torta del filtro se lavó con DCM (500 mL). Los filtrados se combinaron y se concentraron. El producto en crudo se purificó por cromatografía en gel de sílice (PE:EA, 10:1 - 5:1) para dar 2,2'-(2,2'-dicloro-[1,1'-bifenil]-3,3'-diil)bis(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano). ¹H NMR (400 MHz, DEMO-*d*6) δ 7.63 (d, *J* = 6.7 Hz, 2H), 7.46 – 7.30 (m, 4H), 1.34 (s, 24H).

20 **6-cloro-3-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)-2-metoxipiridina**



A una solución de aldehído (3,5 g, 20,4 mmol) en 60 mL de DCM a 0°C se adicionó etilendiamina (1,50 mL, 22,44 mmol) gota a gota. La solución se agitó a 0°C durante 30 minutos, luego se adicionó N-bromosuccinimida (3,99 g, 22,44 mmol) en una porción, y la mezcla de reacción se agitó durante 16 horas con calentamiento gradual a temperatura ambiente. La reacción se recogió en DCM y se agitó vigorosamente con tiosulfato de sodio sat. 1:1 y carbonato de sodio sat durante 15 min. Lo orgánico más tarde se secó con MgSO₄, se filtró y se concentró para proporcionar 6-cloro-3-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)-2-metoxipiridina.

Procedimientos de aminación reductiva general:

30 **Procedimiento A - Aminación reductiva con DMF / TEA; NaBH(OAc)₃**

El aldehído (1 equiv) se suspendió en DMF (0,025 M) y a esto se adicionó ácido (3S) -4-Amino-3-hidroxi-butanoico (6 equiv) seguido de trietilamina (6 equiv) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 90 minutos. A esto se adicionó triacetoxiborohidruro de sodio (6 equiv) y la reacción se agitó durante 4 horas adicionales. En este punto, se adicionó TFA lentamente gota a gota a la reacción hasta que la solución se eliminó. La reacción se diluyó con 2 mL de agua, se filtró y se purificó por HPLC de fase reversa (ácido trifluoroacético al 0,1% en acetonitrilo/agua) proporcionando el compuesto final después de la liofilización como la sal de bis-TFA.

Procedimiento B - Aminación reductiva con DMF / NaOH ac; NaBH(OAc)₃

Se adicionó una solución de aldehído (1 equiv) en DMF (0,014 M) a una solución del ácido (S) -4-amino-3-hidroxi-butanoico en NaOH 1N (10 equivalentes). Después de 2 h, se adicionó triacetoxiborohidruro de sodio (10 equiv). Después de 30 minutos, la reacción se completó y se adicionó TFA. Los sólidos se eliminaron por filtración y se enjuagaron con MeOH. La fase orgánica se eliminó a presión reducida, y el producto crudo se sometió a purificación por HPLC de fase reversa (0,1% de ácido trifluoroacético en acetonitrilo/agua) proporcionando el compuesto final después de la liofilización como la sal de bis-TFA.

Procedimiento C - Aminación reductiva con DMF / AcOH; NaCNBH₃ + NaBH(OAc)₃

A una mezcla agitada de aldehído (1 equiv) y ácido (S) -3-aminobutanoico (15 equiv) en una mezcla 6:1 de DMF/AcOH (0,02 M) a temperatura ambiente se adicionó secuencialmente cianoborohidruro de sodio (9 equiv) y triacetoxiborohidruro de sodio (9 equiv). Después de 15 minutos, se adicionó ácido trifluoroacético hasta que la solución salió limpia. La mezcla resultante se purificó por HPLC de fase reversa (ácido trifluoroacético al 0,1% en acetonitrilo/agua) proporcionando el compuesto final después de la liofilización como la sal de bis-TFA.

Procedimiento D - Aminación reductiva con DEMO / AcOH; NaBH(OAc)₃

A una mezcla agitada de aldehído (1 equiv) y ácido (1R,2R)-2-aminociclopentano-1-carboxílico (15 equiv) en una mezcla 5:1 de DEMO/AcOH (0,008 M) a temperatura ambiente se adicionó triacetoxiborohidruro de sodio (9 equiv). Después de 1 h, se adicionó TFA hasta que la solución salió limpia. La mezcla homogénea resultante se purificó por HPLC de fase reversa (ácido trifluoroacético al 0,1% en acetonitrilo/agua) proporcionando el compuesto final después de la liofilización como la sal de bis-TFA.

Procedimiento E - Aminación reductiva con MeOH/AcOH; 2-metilpiridina borano

Se suspendió Aldehído A (1 equiv) en una mezcla 10:1 de MeOH/AcOH (0,01 M) y a esto se adicionó ácido (3S)-4-amino-3-hidroxi-butírico (3 equiv) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente bajo argón durante 1 hora. A esta solución se adicionó 2-metilpiridina borano (3 equiv) a temperatura ambiente y la reacción se agitó durante 2 horas adicionales. En este punto, se adicionó TFA gota a gota a la mezcla de reacción hasta que la solución se volvió transparente. La reacción se filtró y se purificó por HPLC de fase reversa (ácido trifluoroacético al 0,1% en acetonitrilo/agua) proporcionando el compuesto final después de la liofilización como la sal de bis-TFA.

Procedimiento F - Aminación reductiva con DMF/MeOH/AcOH ; 2-metilpiridina borano

Se suspendió Aldehído (1 equiv) en una mezcla 6:3:1 de DMF/MeOH/AcOH (0,01 M) y a esto se adicionó ácido (3S)-4-amino-3-hidroxi-butírico (10 equiv) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente bajo argón durante 1 hora. A esta solución se adicionó 2-metilpiridina borano (10 equiv) a temperatura ambiente y la reacción se agitó durante 2 horas adicionales. En este punto, se adicionó TFA gota a gota a la mezcla de reacción hasta que la solución se aclara. La reacción se filtró y se purificó por HPLC de fase reversa (ácido trifluoroacético al 0,1% en acetonitrilo/agua) proporcionando el compuesto final después de la liofilización como la sal de bis-TFA.

Procedimiento G - Aminación reductiva con DCM / EtOH / KOH ; Na(OAc)₃BH

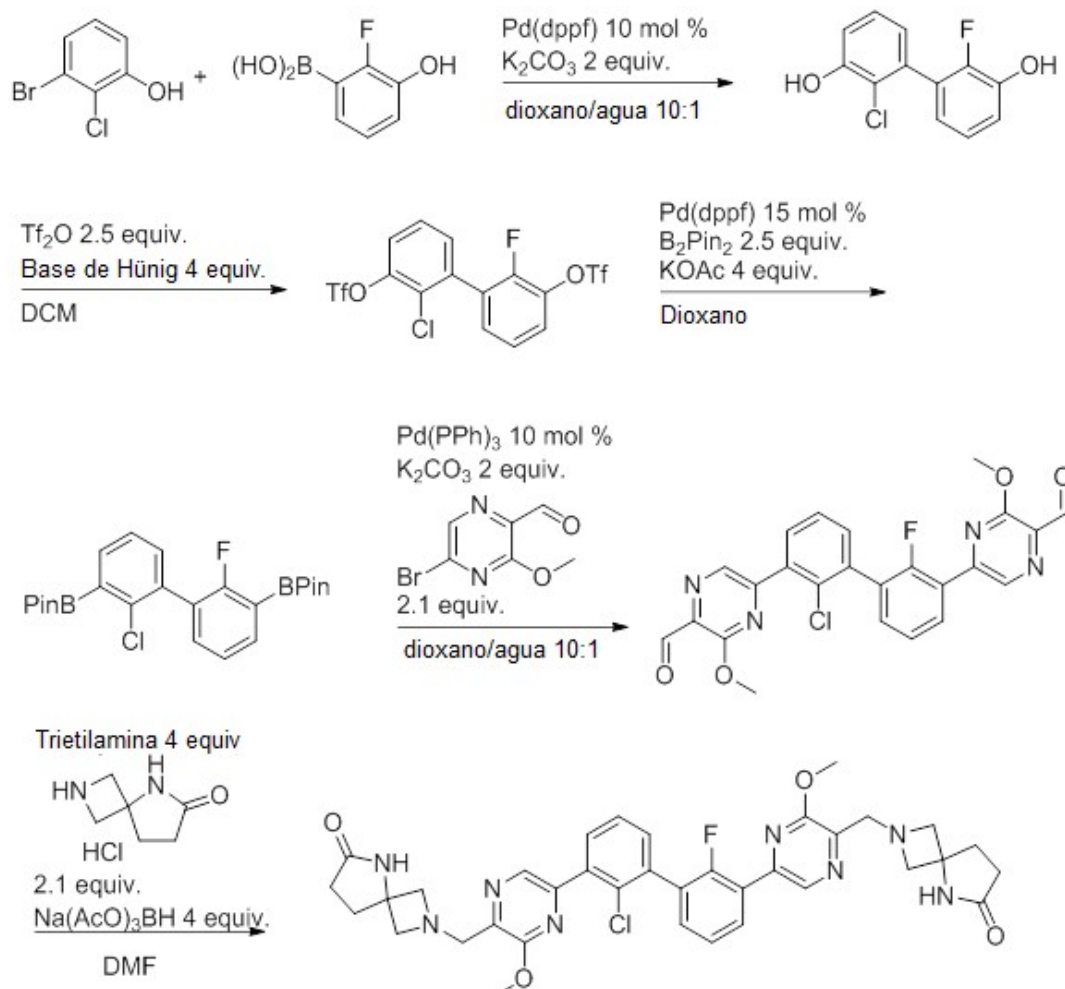
A aldehído en DCM (0,05 M) se adicionó una solución de KOH 0,1 M presonificada (10 equivalentes) y ácido (3S)-4-amino-3-hidroxi-butanoico (10 equivalentes) en EtOH. La reacción se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente antes de añadir Na(OAc)₃BH (10 equivalentes) y AcOH (10 equivalentes). La reacción turbia se sonicó durante 1 minuto y se agitó a ta durante 2 h. La reacción se inactivó con la adición de HCl 1 M hasta que la solución se aclara. La solución se concentró a vacío, se diluyó con una mezcla de MeCN/H₂O/DMF (1:1:1) y se purificó por HPLC de fase reversa (ácido trifluoroacético al 0,1% en acetonitrilo/agua) proporcionando el compuesto final tras la liofilización como la sal de bis-TFA.

Procedimiento H - Aminación reductiva con DCM / DMF /DIPEA; Na(OAc)₃BH

Se tomó el di aldehído 6,6'-(((2,2'-dimetil-[1,1'-bifenil]-3,3'-diil)bis(metileno))bis(oxi))bis(5-cloro-2-metoxinicotinaldehído) (50 mg, 1equiv) en un vial y se disolvió en DCM (1,5 mL). El ácido (2S,4R)-4-hidroxipiperidina-2-carboxílico (125 mg, 10equiv) se disolvió en una mezcla de DMF (3 mL) y DIPEA (0,15 mL, 10 equiv) en otro vial. Estas dos soluciones se mezclaron juntas y se sonicaron durante 5 minutos, y se dejaron en

agitación durante 1 hora a temperatura ambiente. A la mezcla bien agitada se adicionó $\text{Na}(\text{OAc})_3\text{BH}$ a la vez y se sonicó durante 5 minutos para llevar todo a la solución y se dejó agitar durante la noche. La solución se concentró a presión reducida. El producto crudo se diluyó con una mezcla de $\text{MeCN}/\text{H}_2\text{O}$ (2:1, con TFA al 0,1%), los sólidos se eliminaron por filtración y se purificaron por HPLC de fase reversa (ácido trifluoroacético al 0,1% en acetonitrilo/agua) proporcionando el compuesto final como la sal de bis-TFA.

Procedimiento 1:



Un vial de reacción de 40 mL, equipado con una barra de agitación, se cargó con ácido aril-borónico (16 mmol), aril-bromuro (16 mmol), $\text{Pd}(\text{dppf})$ (0,8 mmol) y carbonato de potasio (32 mmol). A continuación, se adicionaron con una jeringa DriSolv 1,4-Dioxano (27 mL) y agua destilada (3 mL), y la mezcla se desgasificó burbujeando argón durante 5 minutos mientras se mezclaba. El vial de reacción se selló luego con un tapón septum y la reacción se calentó a 85°C usando un bloque calefactor, la reacción se controló mediante LC/EM. Tras el consumo completo del material de partida, se adicionó NaCl saturado en agua y la mezcla de reacción se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas se recogieron, se eliminaron los

volátiles y la mezcla cruda se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice. El producto deseado se eluyó con EtOAc al ~27%/Hexanos.

Un matraz de fondo redondo de 100 mL equipado con una barra de agitación, se cargó con alcohol arílico (10,37 mmol), N, N-diisopropiltilamina (41 mmol), diclorometano (100 mL), se colocó en una atmósfera de argón y se enfrió a 0°C con un baño de agua con hielo. Mientras se mezcla se adicionó anhídrido triflico (26 mmol) con una jeringa gota a gota y se dejó mezclar durante 1 h. La reacción se sofocó luego con una solución saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas se recogieron, se eliminaron los volátiles y la mezcla cruda se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice. El producto deseado se eluyó con EtOAc al ~14% / Hexanos.

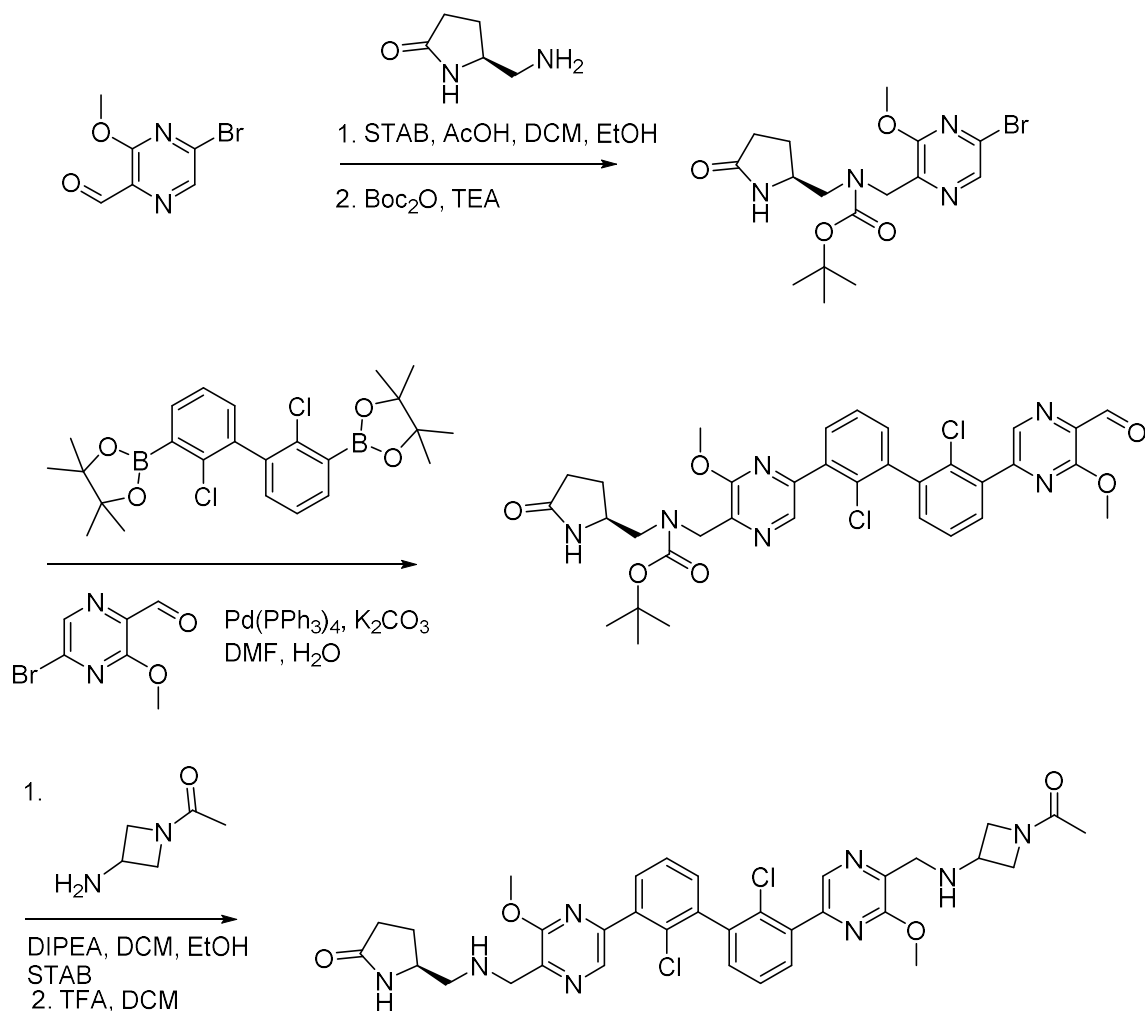
Un vial con tapa de rosca de 40 mL, equipado con una barra de agitación, se cargó con aril-triflato (6,87 mmol), bis(pinacolato)diboro (17,17 mmol), acetato de potasio (27,46 mmol) y Pd (dppf) (1,03 mmol). A continuación, se adicionó DriSolv 1,4-Dioxano (27 mL) mediante una jeringa, y la mezcla se desgasificó burbujeando argón durante 5 minutos mientras se mezclaba. El vial se selló y la mezcla se calentó a 85°C durante 5 h. La reacción se inactivó con NaCl saturado en agua y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas se recogieron, se eliminaron los volátiles y la mezcla cruda se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice.

Un vial de reacción de 40 mL, equipado con una barra de agitación, se cargó con aril-bromuro (0,97 mmol), aril-Bpin (0,46 mmol), Pd(PPh₃)₄ (23 µmol) y carbonato de potasio (1 mmol). A continuación, se adicionó DriSolv 1,4-Dioxano (3,6 mL) y agua destilada (0,9 mL) con una jeringa, la mezcla se desgasificó burbujeando argón durante 5 minutos mientras se mezclaba. El vial de reacción se selló a continuación con un tapón septum y la reacción se calentó a 85°C usando un bloque calefactor, la reacción se controló a continuación mediante LC/EM. Tras el consumo completo del material de partida, la reacción se inactivó con una solución saturada de NaCl en agua y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas que recolectamos, los volátiles se eliminaron y el producto se aisló al romperse del éter dietilo.

Un vial de reacción de 20 mL, provisto de una barra de agitación, se cargó con dialdehído (0,14 mmol), sal de amina (0,5 mmol), trimetilamina (0,57 mmol) y dimetilformamida (1,4 mL) y se destinó a mezclar durante 0,5 h. Luego se adicionó triacetoxiborohidruro de sodio (0,57 mmol) y la reacción se dejó mezclar durante la noche. Al día siguiente, la reacción se inactivó con ácido trifluoroacético (0,65 mmol), se filtró, se diluyó con una solución 1:4 de DMF/agua y se purificó por HPLC. ¹H NMR (400 MHz, Metanol-d₄) δ

8,70 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,74 (d, $J = 7,4$ Hz, 1H), 7,68 - 7,44 (m, 4H), 4,82 - 4,03 (m, 16H), 2,58 (d, $J = 8,2$ Hz, 4H), 2,46 (d, $J = 8,0$ Hz, 4H). ES/EM m/z : 699,200 $M+1$

Procedimiento 2: (S)-5-((((5-(3'-(5-(((1-acetilazetidín-3-il)amino)metil)-6-metoxipirazin-2-il)-2,2'-dicloro-[1,1'-bifenil]-3-il)-3-metoxipirazin-2-il)metil)amino)metil)pirrolidin-2-ona



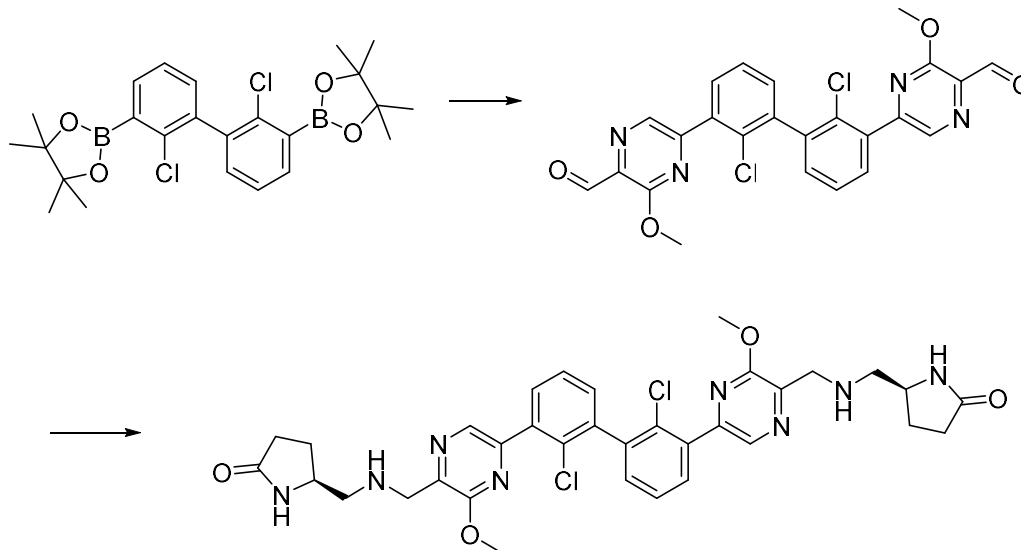
Se agitó una solución de (S)-5-(aminometil)pirrolidin-2-ona (3,29 g, 2,8 mmol) y 5-bromo-3-metoxipirazina-2-carbaldehído (5,0 g, 2,3 mmol) en dimetilformamida (10 mL) durante 90 minutos. Se adicionaron triacetoxiborohidruro de sodio (5,59 g, 3,1 mmol), ácido acético (1,78 mL, 3,1 mmol) y dimetilformamida (10 mL). Después de 16 horas, se adicionaron dicarbonato de di-terc-butilo (7,54 g, 3,5 mmol) y trimetilamina (8,42 mL, 6,0 mmol). Después de 2 horas, la reacción se repartió con agua (100 mL) y acetato de etilo (100 mL). La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 75 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 25 mL) y se secaron sobre sulfato de sodio. El disolvente se eliminó a presión

reducida. El residuo se sometió a cromatografía flash (metanol al 0-20%/diclorometano). Las fracciones que contenían el producto se combinaron y el disolvente se eliminó a presión reducida proporcionando (S)-((5-bromo-3-metoxipirazin-2-il)metil)((5-oxopirrolidin-2-il)metil)carbamato de *terc*-butilo.

5 Se desgasificó una mezcla de 2,2'-(2,2'-dicloro-[1,1'-bifenil]-3,3'-diil)bis(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano) (2,29 g, 4,8 mmol), (S)-((5-bromo-3-metoxipirazin-2-il)metil)((5-oxopirrolidin-2-il)metil)carbamato de *terc*-butilo (2,00 g, 4,8 mmol), 5-bromo-3-metoxipirazina-2-carbaldehído (1,05 g, 4,8 mmol), tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (1,1 g, 0,96 mmol), carbonato de potasio (2,00 g, 14,4 mmol) en dimetilformamida (40 mL) y agua (6 mL)
10 con argón por 10 minutos. La mezcla se calentó a 100 °C durante 2 h. La mezcla se dividió en porciones con agua (50 mL) y acetato de etilo (200 mL). La fase orgánica se lavó con cloruro de litio al 5% (2 x 50 mL) y salmuera (50 mL). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y el disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía flash (metanol al 0-20%/diclorometano). Las fracciones que contenían el producto se combinaron y el
15 disolvente se eliminó a presión reducida, proporcionando (S)-((5-(2,2'-dicloro-3'-(5-formil-6-metoxipirazin-2-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)-3-metoxipirazin-2-il)metil)((5-oxopirrolidin-2-il)metil)carbamato de *terc*-butilo.

Se agitó una solución de (S)-((5-(2,2'-dicloro-3'-(5-formil-6-metoxipirazin-2-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)-3-metoxipirazin-2-il)metil)((5-oxopirrolidin-2-il)metil)carbamato de *terc*-butilo (10
20 mg, 0,014 mmol), hidrocloreuro de 1-(3-aminoazetidin-1-il)etan-1-ona (6,6 mg, 0,058 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (12,6 µL, 0,072 mmol) en diclorometano (1 mL) y etanol (1 mL) a temperatura ambiente durante 10 minutos. Se adicionaron tiracetoxiborohidruro de sodio (30,6 mg, 0,144 mmol) y ácido acético (1 gota). Después de 30 m, el disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se recogió en diclorometano (2 mL) y se adicionaron ácido trifluoroacético
25 (1 mL). Después de 15 minutos, el disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se recogió en metanol (1 mL), agua (0,75 mL). La solución se sometió a HPLC preparativa (eluyente ácido trifluoroacético al 0,1% en agua/ácido trifluoroacético al 0,1% en acetonitrilo a un gradiente de 20-100%). Las fracciones limpias se combinaron y se sometieron a liofilización, proporcionando (S)-5-(((5-(3'-(5-(((1-acetilazetidin-3-il)amino)metil)-6-metoxipirazin-2-il)-
30 2,2'-dicloro-[1,1'-bifenil]-3-il)-3-metoxipirazin-2-il)metil)amino)metil)pirrolidin-2-ona.

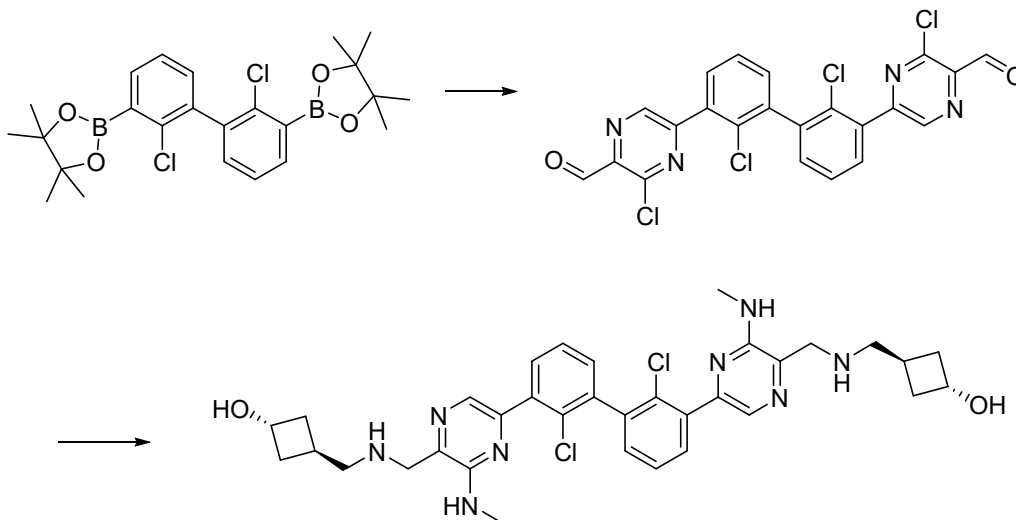
Procedimiento 3: (5S,5'S)-5,5'-((((2,2'-dicloro-[1,1'-bifenil]-3,3'-diil)bis(3-metoxipirazina-5,2-diil))bis(metileno))bis(azanodiil))bis(metileno))bis(pirrolidin-2-ona)



Se calentó a 100 °C una mezcla vigorosamente agitada de 2,2'-(2,2'-dicloro-[1,1'-bifenil]-3,3'-diil)bis(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano) (3,50 g, 7,37 mmol), 5-bromo-3-metoxipirazina-2-carbaldehído (3,52 g, 16,2 mmol), tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (596 mg, 0,516 mmol), carbonato de potasio (5,09 g, 36,8 mmol), agua (5,0 mL), y 1,4-dioxano (24 mL). Después de 40 minutos, la mezcla resultante se enfrió a temperatura ambiente. Se adicionó acetato de etilo (125 mL) y la capa orgánica se lavó con una mezcla de agua y salmuera (1:1 v:v, 100 mL), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró a través de celita y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna flash sobre gel de sílice (acetato de etilo al 0 - 50% en hexanos) para dar 5,5'-(2,2'-dicloro-[1,1'-bifenil]-3,3'-diil)bis(3-metoxipirazina-2-carbaldehído) contaminado con pinacol. Se adicionó Diclorometano (50 mL), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente. Se adicionó (*S*)-5-(Aminometil)pirrolidin-2-ona (2,52 g, 22,1 mmol). Luego de 15 min, se adicionó ácido acético (1,05 mL, 18,4 mmol) a través de una jeringa. Luego de 1 min, se adicionó triacetoxiborohidruro de sodio (7,81 g, 36,9 mmol). Luego de 75 min, se adicionó una solución acuosa de hidróxido de sodio (2 M, 63 mL) y la mezcla bifásica resultante se agitó vigorosamente. Después de 10 minutos, se adicionó una solución acuosa saturada de carbonato de sodio (40 mL). Después de 5 minutos, se adicionaron agua (80 mL) y diclorometano (40 mL) secuencialmente. La mezcla bifásica resultante se agitó y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con diclorometano (3 x 125 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron a través de Celita y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía flash en columna sobre gel de sílice (0 a 20% de metanol en

diclorometano) para dar (5S,5'S)-5,5'-((((2,2'-dicloro-[1,1'-bifenil]-3,3'-diil)bis(3-metoxipirazina-5,2-diil))bis(metileno))bis(azanodiil))bis(metileno))bis(pirrolidin-2-ona). Se adicionaron acetonitrilo (15 mL) y metanol (15 mL) secuencialmente para disolver el gel. Se adicionó ácido trifluoroacético (1,0 mL) y la mezcla resultante se agitó vigorosamente. Después de 1 minuto, la mezcla resultante se concentró a presión reducida. El residuo se liofilizó a partir de una mezcla de acetonitrilo y agua (1:1 v:v, 30 mL) para dar bis(2,2,2-trifluoroacetato) de (5S,5'S)-5,5'-((((2,2'-dicloro-[1,1'-bifenil]-3,3'-diil)bis(3-metoxipirazina-5,2-diil))bis(metileno))bis(azanodiil))bis(metileno))bis(pirrolidin-2-ona). Una porción de este material (2,1 g) se disolvió en acetonitrilo al 10% en agua (15 mL) y se purificó adicionalmente mediante HPLC preparativa de fase reversa (ácido trifluoroacético al 0,1% en acetonitrilo/agua) para dar bis(2,2,2-trifluoroacetato) de (5S,5'S)-5,5'-((((2,2'-dicloro-[1,1'-bifenil]-3,3'-diil)bis(3-metoxipirazina-5,2-diil))bis(metileno))bis(azanodiil))bis(metileno))bis(pirrolidin-2-ona). ¹H NMR (400 MHz, Metanol-*d*₄) δ 8,53 (s, 2H), 7,72 (dd, J = 7,6, 1,7 Hz, 2H), 7,58 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 7,48 (dd, J = 7,6, 1,7 Hz, 2H), 4,58 – 4,47 (m, 4H), 4,18 – 4,07 (m, 2H), 4,12 (s, 6H), 3,42 – 3,27 (m, 4H), 2,54 – 2,25 (m, 6H), 2,08 – 1,83 (m, 2H); LREM (ESI-TOF) Calc'd para C₃₄H₃₆Cl₂N₈O₄ [M+H]⁺: 691,2; encontrado 691,3.

Procedimiento 4: (1R,1'R,3R,3'R)-3,3'-((((2,2'-dicloro-[1,1'-bifenil]-3,3'-diil)bis(3-(metilamino)pirazina-5,2-diil))bis(metileno))bis(azanodiil))bis(metileno))bis(ciclobutan-1-ol)



20

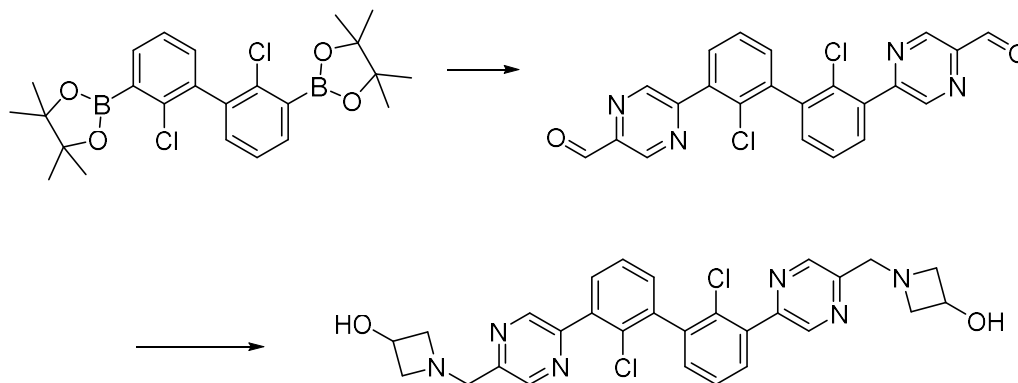
Se calentó a 100°C una mezcla vigorosamente agitada de 2,2'-(2,2'-dicloro-[1,1'-bifenil]-3,3'-diil)bis(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano) (750 mg, 1,58 mmol), 3,5-dicloropirazina-2-carbaldehído (3,52 g, 16,2 mmol), [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) (92 mg, 0,13 mmol), carbonato de cesio (3,09 g, 9,47 mmol), agua (1,8 mL), y 1,4-dioxano (11 mL). Después de 60 minutos, la mezcla resultante se enfrió a temperatura ambiente, se filtró a través

25

de Celita y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía flash en columna sobre gel de sílice (0 a 70% de acetato de etilo en hexanos) para dar 5,5'-(2,2'-dicloro-[1,1'-bifenil]-3,3'-diil)bis(3-cloropirazina-2-carbaldehído).

Se calentó a 70°C una mezcla agitada de 5,5'-(2,2'-dicloro-[1,1'-bifenil]-3,3'-diil)bis(3-cloropirazina-2-carbaldehído) (55,0 mg, 0,019 mmol) y solución de metilamina (2,0 M en tetrahydrofurano, 6,0 mL, 12 mmol). Después de 60 minutos, se adicionaron secuencialmente ácido acético (0,5 mL) y agua (2,0 mL). Después de 30 minutos, la mezcla resultante se enfrió a temperatura ambiente. Se adicionó acetato de etilo (15 mL) y la capa orgánica se lavó con agua (2 x 15 mL), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en dimetilsulfóxido (1,5 mL) y ácido acético (0,15 mL) y se agitó a temperatura ambiente. Se adicionaron hidrocloreuro de (1*r*,3*r*)-3-(aminometil)ciclobutan-1-ol (41,8 mg, 0,304 mmol), *N,N*-diisopropiletilamina (79,4 µL, 0,456 mmol), y triacetoxiborohidruro de sodio (64,4 mg, 0,304 mmol) secuencialmente, y la mezcla resultante se calentó a 57°C. Después de 60 minutos, la mezcla resultante se enfrió a temperatura ambiente y se purificó mediante HPLC preparativa de fase reversa (ácido trifluoroacético al 0,1% en acetonitrilo/agua) para dar (1*r*,1'*r*,3*r*,3'*r*)-3,3'-((((2,2'-dicloro-[1,1'-bifenil]-3,3'-diil)bis(3-(metilamino)pirazina-5,2-diil))bis(metileno))bis(azanodiil))bis(metileno))bis(ciclobutan-1-ol).

Procedimiento 5: 1,1'-(((2,2'-dicloro-[1,1'-bifenil]-3,3'-diil)bis(pirazina-5,2-diil))bis(metileno))bis(azetidín-3-ol)



20

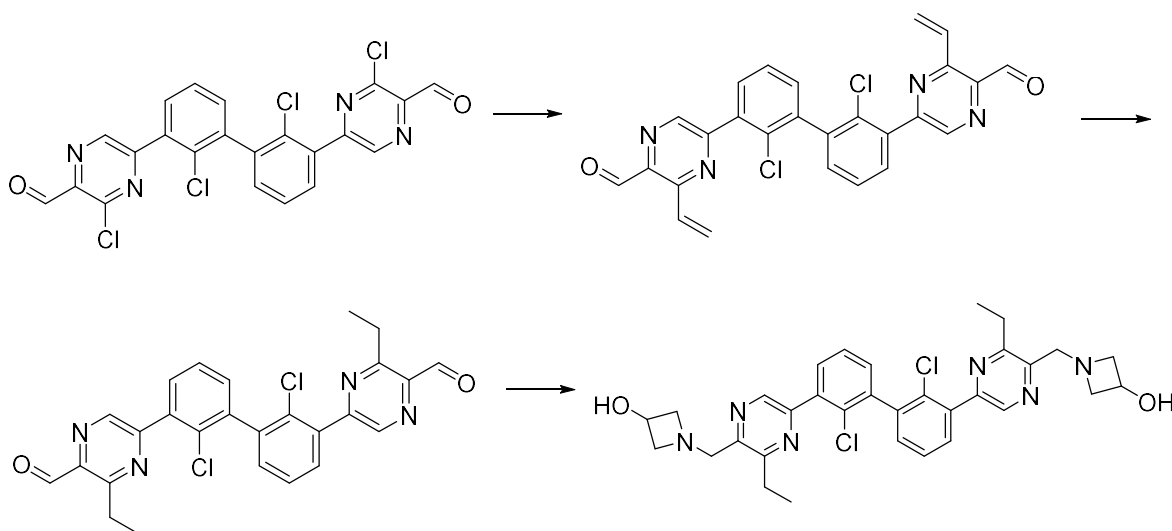
Se calentó a 100°C una mezcla vigorosamente agitada de 2,2'-(2,2'-dicloro-[1,1'-bifenil]-3,3'-diil)bis(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano) (150 mg, 0,316 mmol), 5-cloropirazina-2-carbaldehído (135 mg, 0,947 mmol), tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (26 mg, 0,022 mmol), carbonato de potasio (218 mg, 1,58 mmol), agua (5 mL), y 1,4-dioxano (24 mL). Después de 60 minutos, la mezcla resultante se enfrió a temperatura ambiente, se filtró a través de Celita y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía flash en columna sobre

25

gel de sílice (0 a 70% de acetato de etilo en hexanos) para dar 5,5'-(2,2'-dicloro-[1,1'-bifenil]-3,3'-diil)bis(pirazina-2-carbaldehído).

Se adicionó triacetoxiborohidruro de sodio (82,8 mg, 0,391 mmol) a una mezcla agitada de 5,5'-(2,2'-dicloro-[1,1'-bifenil]-3,3'-diil)bis(pirazina-2-carbaldehído) (17 mg, 0,039 mmol), 3-
 5 hidroclicloruro de hidroxiazetidina (42,8 mg, 0,391 mmol), *N,N*-diisopropiletilamina (102 μ L, 0,586 mmol), ácido acético (0,15 mL), y dimetilsulfóxido (1,5 mL) at 57 °C. Después de 60 minutos, la mezcla resultante se enfrió a temperatura ambiente y se purificó mediante HPLC preparativa de fase reversa (ácido trifluoroacético al 0,1% en acetonitrilo/agua) para dar 1,1'-
 (((2,2'-dicloro-[1,1'-bifenil]-3,3'-diil)bis(pirazina-5,2-diil))bis(metileno))bis(azetidín-3-ol).

10 **Procedimiento 6: 1,1'-(((2,2'-dicloro-[1,1'-bifenil]-3,3'-diil)bis(3-etilpirazina-5,2-diil))bis(metileno))bis(azetidín-3-ol)**

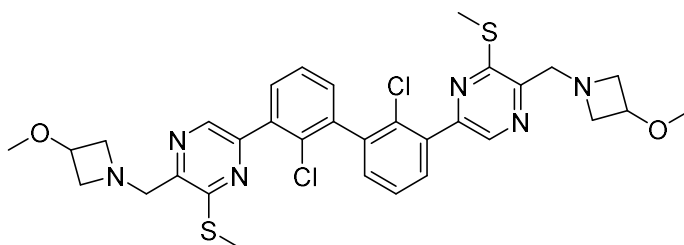


Se calentó a 110°C una mezcla agitada de 5,5'-(2,2'-dicloro-[1,1'-bifenil]-3,3'-diil)bis(3-
 15 cloropirazina-2-carbaldehído) (84,2 mg, 0,167 mmol), tributil(vinil)stanano (390 μ L, 1,336 mmol), y tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (39 mg, 0,033 mmol) en tolueno (2,0 mL). Después de 37 minutos, la mezcla resultante se enfrió a temperatura ambiente y se purificó mediante cromatografía en columna flash en gel de sílice (acetato de etilo al 0 a 35% en hexanos) para dar 5,5'-(2,2'-dicloro-[1,1'-bifenil]-3,3'-diil)bis(3-vinilpirazina-2-carbaldehído).

Se agitó una mezcla de 5,5'-(2,2'-dicloro-[1,1'-bifenil]-3,3'-diil)bis(3-vinilpirazina-2-
 20 carbaldehído) (53,8 mg, 0,110 mmol) y paladio en carbono (10% wt, 23,5 mg, 0,022 mmol) en etanol (2,0 mL) y tetrahidrofurano (1,0 mL) bajo una atmósfera de gas de hidrógeno a temperatura ambiente. Después de 90 minutos, la mezcla de reacción se filtró a través de Celita y se concentró a presión reducida para dar 5,5'-(2,2'-dicloro-[1,1'-bifenil]-3,3'-diil)bis(3-etilpirazina-2-carbaldehído).

Se adicionó triacetoxiborohidruro de sodio (43,1 mg, 0,204 mmol) a una mezcla agitada de 5,5'-(2,2'-dicloro-[1,1'-bifenil]-3,3'-diil)bis(3-etilpirazina-2-carbaldehído) (10 mg, 0,020 mmol), 3- hidrocloreto de hidroxiazetidina (22,3 mg, 0,204 mmol), *N,N*-diisopropiletilamina (53,2 µL, 0,305 mmol), ácido acético (0,15 mL), y dimetilsulfóxido (1,5 mL) a 57 °C. Después de 60 minutos, la mezcla resultante se enfrió a temperatura ambiente y se purificó mediante HPLC preparativa de fase reversa (ácido trifluoroacético al 0,1% en acetonitrilo/agua) para dar 1,1'-(((2,2'-dicloro-[1,1'-bifenil]-3,3'-diil)bis(3-etilpirazina-5,2-diil))bis(metileno))bis(azetidin-3-ol).

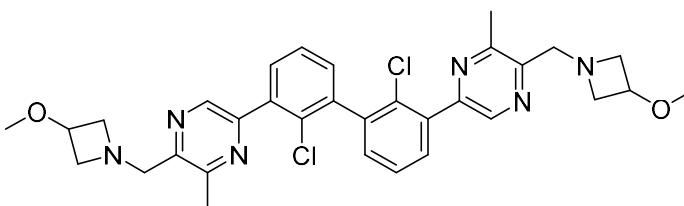
Procedimiento 7: 5,5'-(2,2'-dicloro-[1,1'-bifenil]-3,3'-diil)bis(2-((3-metoxiazetidín-1-il)metil)-3-(metiltio)pirazina)



Se adicionó metanotiolato de sodio (72,3 mg, 1,03 mmol) a una mezcla agitada de 5,5'-(2,2'-dicloro-[1,1'-bifenil]-3,3'-diil)bis(3-cloropirazina-2-carbaldehído) (104 mg, 0,206 mmol), en *N,N*-dimetilformamida (2,0 mL) a temperatura ambiente. Después de 20 minutos, se adicionaron dietil éter (20 mL) y acetato de etilo (20 mL). La capa orgánica se lavó secuencialmente con solución acuosa de hidróxido de sodio (0,2 M, 30 mL) y agua (30 mL), se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para dar 5,5'-(2,2'-dicloro-[1,1'-bifenil]-3,3'-diil)bis(3-(metiltio)pirazina-2-carbaldehído).

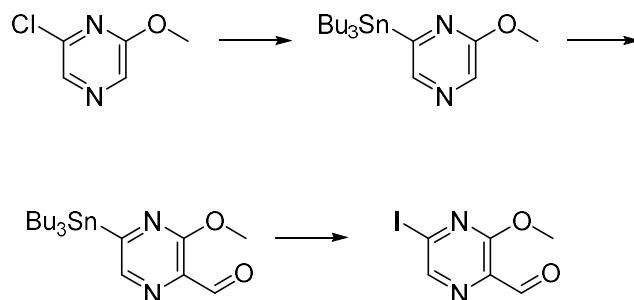
5,5'-(2,2'-dicloro-[1,1'-bifenil]-3,3'-diil)bis(2-((3-metoxiazetidín-1-il)metil)-3-(metiltio)pirazina) fue sintetizado de una manera similar al Procedimiento 6 utilizando 5,5'-(2,2'-dicloro-[1,1'-bifenil]-3,3'-diil)bis(3-(metiltio)pirazina-2-carbaldehído) en lugar de 5,5'-(2,2'-dicloro-[1,1'-bifenil]-3,3'-diil)bis(3-etilpirazina-2-carbaldehído) y usando hidrocloreto de 3-metoxiazetidina en lugar de hidrocloreto de 3-hidroxiazetidina.

Procedimiento 8: 5,5'-(2,2'-dicloro-[1,1'-bifenil]-3,3'-diil)bis(2-((3-metoxiazetidín-1-il)metil)-3-metilpirazina)



Se calentó a 110°C una mezcla vigorosamente agitada de 5,5'-(2,2'-dicloro-[1,1'-bifenil]-3,3'-diil)bis(3-cloropirazina-2-carbaldehído) (60 mg, 0,12 mmol), tetrametilestano (165 µL, 1,19 mmol), y [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) (8,7 mg, 0,012 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (2,0 mL). Después de 60 minutos, la mezcla resultante se enfrió a temperatura ambiente. Se retiró una alícuota de la mezcla de reacción (0,4 mL) mediante una jeringa y se adicionó a una mezcla agitada de hidrocloreto de 3-metoxiazetidina (26,7 mg, 0,216 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (56,4 µL, 0,324 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (1,5 mL) y ácido acético (0,15 mL) a 57°C. Se adicionó triacetoxiborohidruro de Sodio (45,7 mg, 0,217 mmol). Después de 60 minutos, la mezcla resultante se enfrió a temperatura ambiente y se purificó mediante HPLC preparativa de fase reversa (ácido trifluoroacético al 0,1% en acetonitrilo/agua) para dar 5,5'-(2,2'-dicloro-[1,1'-bifenil]-3,3'-diil)bis(2-((3-metoxiazetidín-1-il)metil)-3-metilpirazina).

Procedimiento 9: 1,1'-(((2,2'-dibromo-[1,1'-bifenil]-3,3'-diil)bis(3-metoxipirazina-5,2-diil))bis(metileno))bis(azetidín-3-ol)



15

Se calentó a 115°C una mezcla agitada de 2-cloro-6-metoxipirazina (2,00 g, 13,8 mmol), hexabutiliditina (8,74 mL, 17,3 mmol), y [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) (304 mg, 0,415 mmol) en tolueno (22 mL). Después de 18 h, la mezcla resultante se enfrió a temperatura ambiente, se filtró a través de Celita y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía flash en columna sobre gel de sílice (0 a 10% de acetato de etilo en hexanos) para dar 2-metoxi-6-(tributilestanil)pirazina.

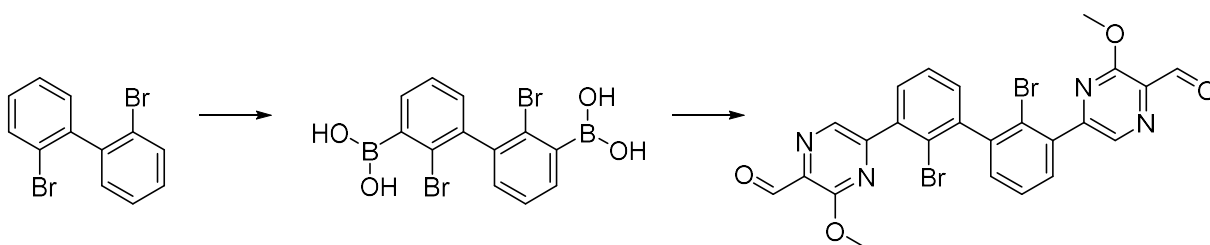
20

Se adicionó una solución de diisopropilamida de litio (2,0 M en tetrahidrofurano/heptano/etilbenceno, 2,4 mL, 4,8 mmol) durante 2 minutos con una jeringa a una solución agitada de 2-metoxi-6-(tributilestanil)pirazina (872 mg, 2,19 mmol) en tetrahidrofurano (18 mL) a -78°C. Después de 100 min, se adicionó *N,N*-dimetilformamida (846 µL, 10,9 mmol) mediante una jeringa. Después de 45 minutos, se adicionaron secuencialmente disolución acuosa saturada de cloruro de amonio (20 mL) y agua (20 mL), y la mezcla bifásica resultante se calentó a temperatura ambiente con agitación vigorosa. Se adicionó éter de dietilo (125 mL) y la capa orgánica se lavó secuencialmente con agua (50 mL) y se secó sobre sulfato

25

de magnesio anhidro una mezcla de agua y una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (1: 1 v: v, 100 mL), se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía flash en columna sobre gel de sílice (0 a 10% de acetato de etilo en hexanos) para dar 3-metoxi-5-(tributilestanil)pirazina-2-carbaldehído.

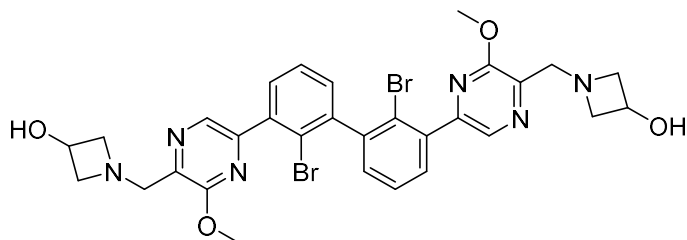
- 5 Se adicionó yodo (79,1 mg, 0,312 mmol) a una solución agitada de dar 3-metoxi-5-(tributilestanil)pirazina-2-carbaldehído (133 mg, 0,312 mmol) en tetrahidrofurano (2 mL) a temperatura ambiente en la oscuridad. Después de 15 h, se adicionó tiosulfato de sodio (20 mg) y la mezcla resultante se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía flash en columna sobre gel de sílice (0 a 20% de metanol en diclorometano) para dar 5-yodo-3-
- 10 metoxipirazina-2-carbaldehído.



- Se adicionó una solución de *n*-butil litio (1,94 M en ciclohexano, 19,8 mL, 38,5 mmol) durante 2 minutos con una jeringa a una solución agitada de 2,2,6,6-tetrametilpiperidina (6,49 mL, 38,5 mmol) en tetrahidrofurano (64 mL)) a 0°C. Después de 10 minutos, la mezcla
- 15 resultante se enfrió a -78°C durante 15 minutos. Se adicionó borato de triisopropilo (14,8 mL, 64,1 mmol) durante 2 minutos mediante una jeringa. Después de 8 minutos, se adicionó una solución de 2,2'-dibromo-1,1'-bifenil (2,00 g, 6,41 mmol) en tetrahidrofurano (15 mL) a -78 °C durante 5 min a través de la cánula. Después de 3,5 h, se adicionó borato de triisopropilo (7,40 mL, 32,1 mmol) durante 5 minutos con una jeringa, y la mezcla resultante se dejó calentar a -
- 20 45°C durante 15,5 h. Se adicionó una solución acuosa de cloruro de hidrógeno (1 M, 100 mL), y la mezcla bifásica resultante se calentó a ta. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 mL). Las capas orgánicas combinadas se extrajeron con solución acuosa de hidróxido de sodio (4 x 100 mL). Se adicionó ácido clorhídrico concentrado a las capas acuosas básicas combinadas hasta que las capas combinadas tenían un pH de 1, y las capas acuosas combinadas
- 25 resultantes se extrajeron con acetato de etilo (3 x 250 mL). Las capas orgánicas combinadas de esta extracción se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar ácido (2,2'-dibromo-[1,1'-bifenil]-3,3'-diil)diborónico.

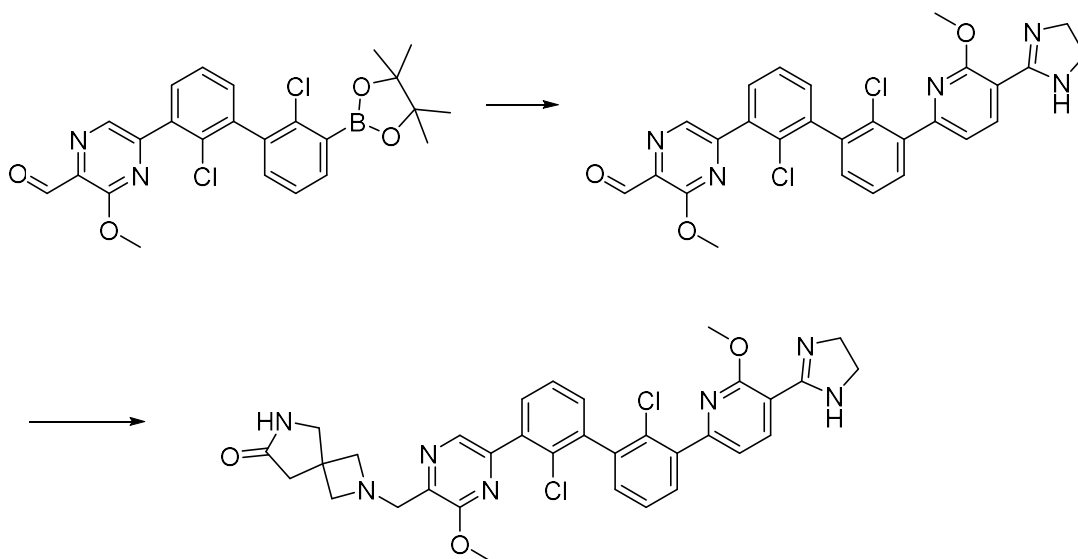
- Una mezcla agitada de ácido (2,2'-dibromo-[1,1'-bifenil]-3,3'-diil)diborónico (40 mg, 0,100 mmol), 5-yodo-3-metoxipirazina-2-carbaldehído (52,9 mg, 0,200 mmol),
- 30 tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (12 mg, 0,010 mmol), y solución acuosa saturada de carbonato

de sodio (400 μ L) en 1,2-dimetoxietano (2,0 mL) se calentó a 100 $^{\circ}$ C. Después de 2 h, la mezcla resultante se enfrió a temperatura ambiente. Se adicionó acetato de etilo (30 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera (20 mL), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía flash en columna sobre gel de sílice (0 a 35% de acetato de etilo en hexanos) para dar 5,5'-(2,2'-dibromo-[1,1'-bifenil]-3,3'-diil)bis(3-metoxipirazina-2-carbaldehído).



1,1'-(((2,2'-dibromo-[1,1'-bifenil]-3,3'-diil)bis(3-metoxipirazina-5,2-diil))bis(metileno))bis(azetidin-3-ol) fue sintetizado de una manera similar al Procedimiento 6 utilizando 5,5'-(2,2'-dibromo-[1,1'-bifenil]-3,3'-diil)bis(3-metoxipirazina-2-carbaldehído) en lugar de 5,5'-(2,2'-dicloro-[1,1'-bifenil]-3,3'-diil)bis(3-etilpirazina-2-carbaldehído).

Procedimiento 10: 2-((5-(2,2'-dicloro-3'-(5-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)-6-metoxipiridin-2-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)-3-metoxipirazin-2-il)metil)-2,6-diazaspiro[3.4]octan-7-ona

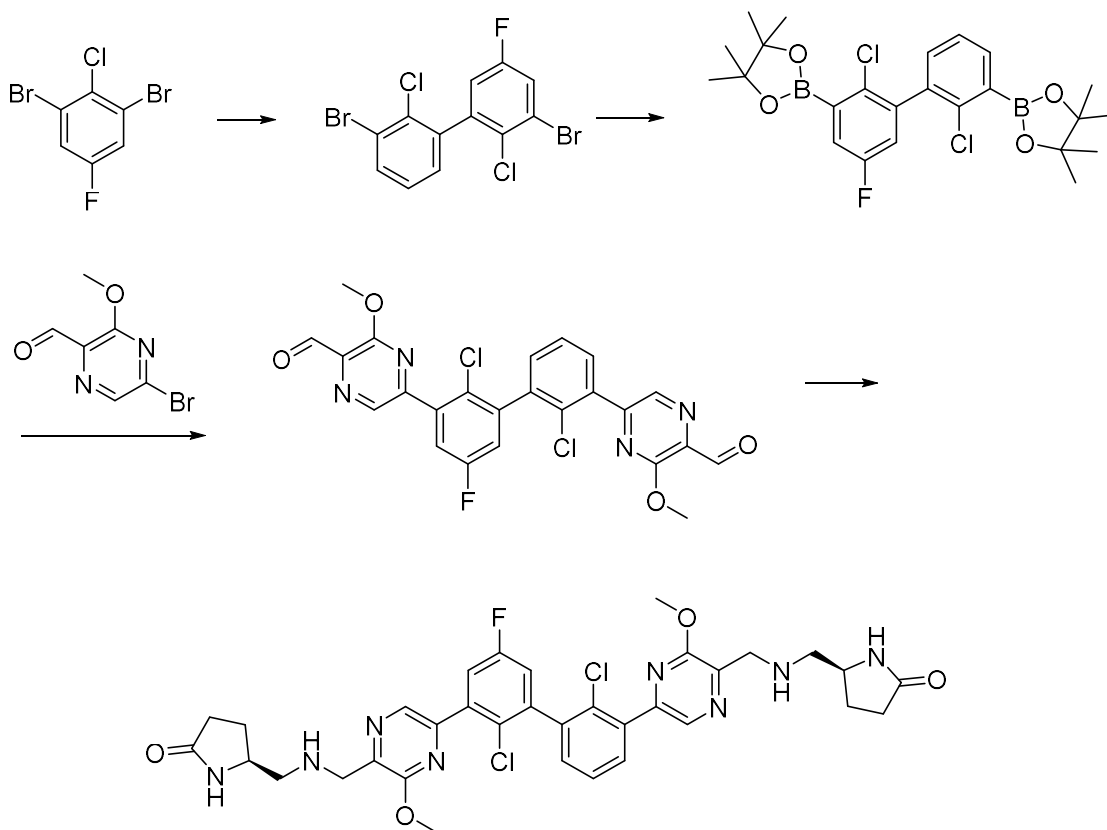


Se calentó a 105 $^{\circ}$ C una mezcla vigorosamente agitada de 5-(2,2'-dicloro-3'-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)-3-metoxipirazina-2-carbaldehído (35 mg, 0,072 mmol), 6-cloro-3-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)-2-metoxipiridina (32 mg, 0,15 mmol), cloro(2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenil)[2-(2'-amino-1,1'-bifenil)]paladio(II)

(3 mg, 0,004 mmol), y solución acuosa saturada de carbonato de sodio (180 μ L), en 1,4-dioxano (1,5 mL). Después de 60 minutos, la mezcla resultante se enfrió a temperatura ambiente. Se adicionó acetato de etilo (30 mL) y la capa orgánica se lavó con salmuera (20 mL), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para dar 5-(2,2'-dicloro-3'-(5-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)-6-metoxipiridin-2-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)-3-metoxipirazina-2-carbaldehído.

2-((5-(2,2'-dicloro-3'-(5-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)-6-metoxipiridin-2-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)-3-metoxipirazin-2-il)metil)-2,6-diazaspiro[3.4]octan-7-ona fue sintetizado de una manera similar al Procedimiento 6 utilizando 5-(2,2'-dicloro-3'-(5-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)-6-metoxipiridin-2-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)-3-metoxipirazina-2-carbaldehído en lugar de 5,5'-(2,2'-dicloro-[1,1'-bifenil]-3,3'-diil)bis(3-etilpirazina-2-carbaldehído) y usando hidrocloreuro de 2,6-diazaspiro[3.4]octan-7-ona en lugar de hidrocloreuro de 3-hidroxiazetidina.

Procedimiento 11: (5S,5'S)-5,5'-((((2,2'-dicloro-5-fluoro-[1,1'-bifenil]-3,3'-diil)bis(3-metoxipirazina-5,2-diil))bis(metileno))bis(azanodiil))bis(metileno))bis(pirrolidin-2-ona)



15

Se calentó a 105°C una mezcla agitada de 1,3-dibromo-2-cloro-5-fluorobenceno (1,08 g, 3,75 mmol, ácido (3-bromo-2-clorofenil)borónico (0,420 g, 1,79 mmol, solución acuosa de carbonato de sodio (2,0 M, 5,35 mL, 10,71 mmol), y tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (103,15

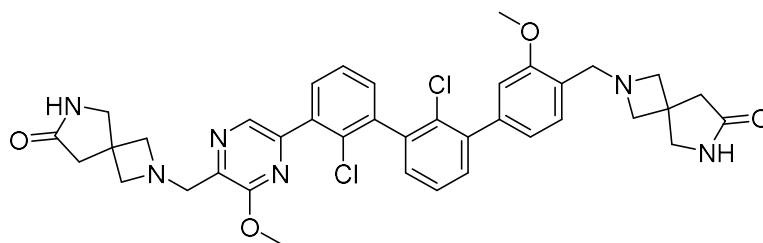
mg, 0,089 mmol) en 1,4-dioxano (7 mL) en un bloque de calentamiento. Después de 60 minutos, la mezcla resultante se dejó enfriar a temperatura ambiente. Se adicionó acetato de etilo (30 mL) y la capa orgánica se lavó con salmuera (20 mL), se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía flash en
 5 columna sobre gel de sílice (0 a 10% de acetato de etilo en hexano) para dar 3,3'-dibromo-2,2'-dicloro-5-fluoro-1,1'-bifenilo.

Se calentó a 100°C una mezcla agitada de 3,3'-dibromo-2,2'-dicloro-5-fluoro-1,1'-bifenil (0,443 g, 1,11 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (0,705 g, 2,78 mmol), acetato de potasio (0,545 g, 5,55 mmol), [1,1'-
 10 bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) (0,041 g, 0,056 mmol) en dioxano (4 mL) en un bloque calefactor. Después de 90 minutos, la mezcla resultante se dejó enfriar a temperatura ambiente y se filtró a través de una almohadilla de celita, se enjuagó con EtOAc (10 mL) y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía flash en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo al 0 a 50% en hexano) para dar 2,2'-(2,2'-dicloro-5-fluoro-[1,1'-
 15 bifenil]-3,3'-diil)bis(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano).

Se calentó a 105°C una mezcla agitada de 2,2'-(2,2'-dicloro-5-fluoro-[1,1'-bifenil]-3,3'-diil)bis(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano) (53 mg, 0,107 mmol), 5-bromo-3-metoxipirazina-2-carbaldehído (49 mg, 0,226 mmol), solución acuosa de carbonato de sodio (2,0 M, 323 µL, 0,645 mmol), y cloro(2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenil)[2-(2'-amino-1,1'-bifenil)]paladio(II) (4 mg, 0,005 mmol) en 1,4-dioxano (0,5 mL) en un bloque de
 20 calentamiento. Después de 60 minutos, la mezcla resultante se dejó enfriar a temperatura ambiente. Se adicionó acetato de etilo (5 mL) y la capa orgánica se lavó con salmuera (2 mL), se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para dar 5,5'-(2,2'-dicloro-5-fluoro-[1,1'-bifenil]-3,3'-diil)bis(3-metoxipirazina-2-carbaldehído).

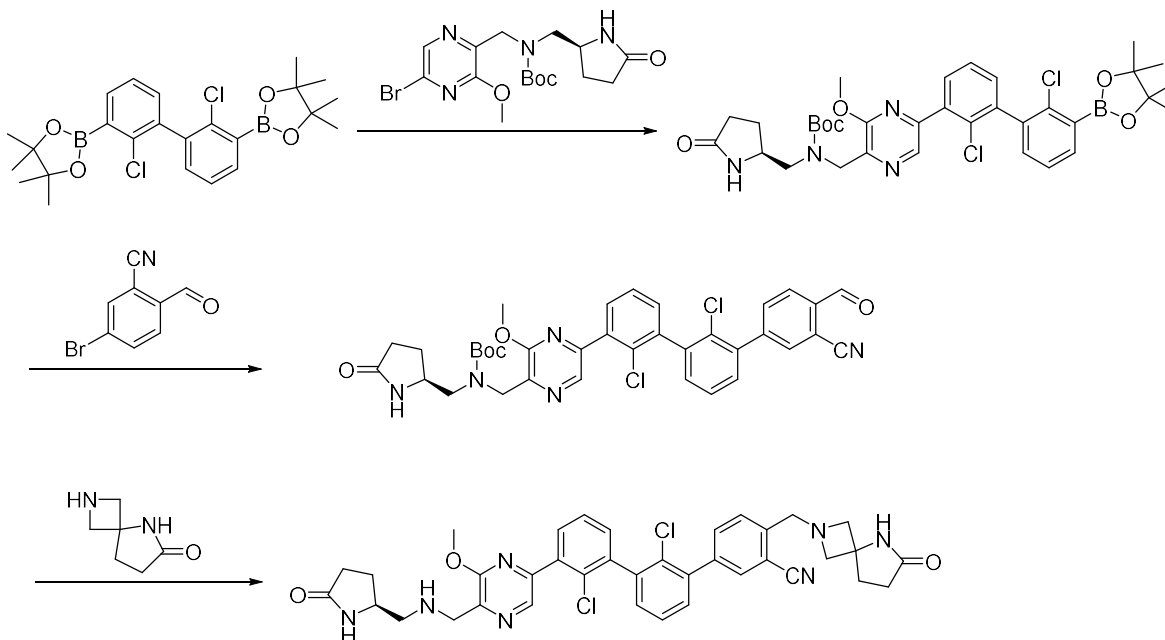
Se adicionó *N,N*-diisopropiletilamina (76 µL, 0,430 mmol) a través de una jeringa a una
 25 mezcla agitada de 5,5'-(2,2'-dicloro-5-fluoro-[1,1'-bifenil]-3,3'-diil)bis(3-metoxipirazina-2-carbaldehído). (15 mg, 0,029 mmol) y hidrocloreuro de (*S*)-5-(aminometil)pirrolidin-2-ona (44 mg, 0,290 mmol) en dimetilsulfóxido (1 mL) a temperatura ambiente. Después de 10 minutos, se adicionó triacetoxiborohidruro de sodio (62 mg, 0,290 mmol) como un sólido, y la mezcla
 30 resultante se calentó a 60°C en un bloque calefactor. Después de 30 minutos, la mezcla resultante se dejó enfriar a temperatura ambiente. La mezcla se filtró y se purificó por HPLC preparativa de fase reversa (ácido trifluoroacético al 0,1% en acetonitrilo/agua) para dar (5*S*,5'*S*)-5,5'-((((2,2'-dicloro-5-fluoro-[1,1'-bifenil]-3,3'-diil)bis(3-metoxipirazina-5,2'-diil))bis(metileno))bis(azanodiil))bis(metileno))bis(pirrolidin-2-ona).

Procedimiento 12: 2-((5-(2,2'-dicloro-3''-metoxi-4''-((7-oxo-2,6-diazaspiro[3.4]octan-2-il)metil)-[1,1':3',1''-terfenil]-3-il)-3-metoxipirazin-2-il)metil)-2,6-diazaspiro[3.4]octan-7-ona



5 2-((5-(2,2'-dicloro-3''-metoxi-4''-((7-oxo-2,6-diazaspiro[3.4]octan-2-il)metil)-[1,1':3',1''-terfenil]-3-il)-3-metoxipirazin-2-il)metil)-2,6-diazaspiro[3.4]octan-7-ona fue sintetizado de una manera similar a 2-((5-(2,2'-dicloro-3''-(5-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)-6-metoxipiridin-2-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)-3-metoxipirazin-2-il)metil)-2,6-diazaspiro[3.4]octan-7-ona (Procedimiento 10) usando 4-bromo-2-metoxibenzaldehído en lugar de 6-cloro-3-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)-2-metoxipiridina.

Procedimiento 13: (S)-2',2''-dicloro-3''-(6-metoxi-5-(((5-oxopirrolidin-2-il)metil)amino)metil)pirazin-2-il)-4-((6-oxo-2,5-diazaspiro[3.4]octan-2-il)metil)-[1,1':3',1''-terfenil]-3-carbonitrilo



15 Se suspendieron 2,2'-(2,2'-dicloro-[1,1'-bifenil]-3,3'-diil)bis(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano) (302 mg, 0,64 mmol) y (S)-((5-bromo-3-metoxipirazin-2-il)metil)((5-oxopirrolidin-2-il)metil)carbamato de terc-butilo (220 mg, 0,53 mmol) en 1,4-dioxano (2 mL) y H₂O (0,3 mL), se adicionaron carbonato de potasio (95 mg, 0,69 mmol) y

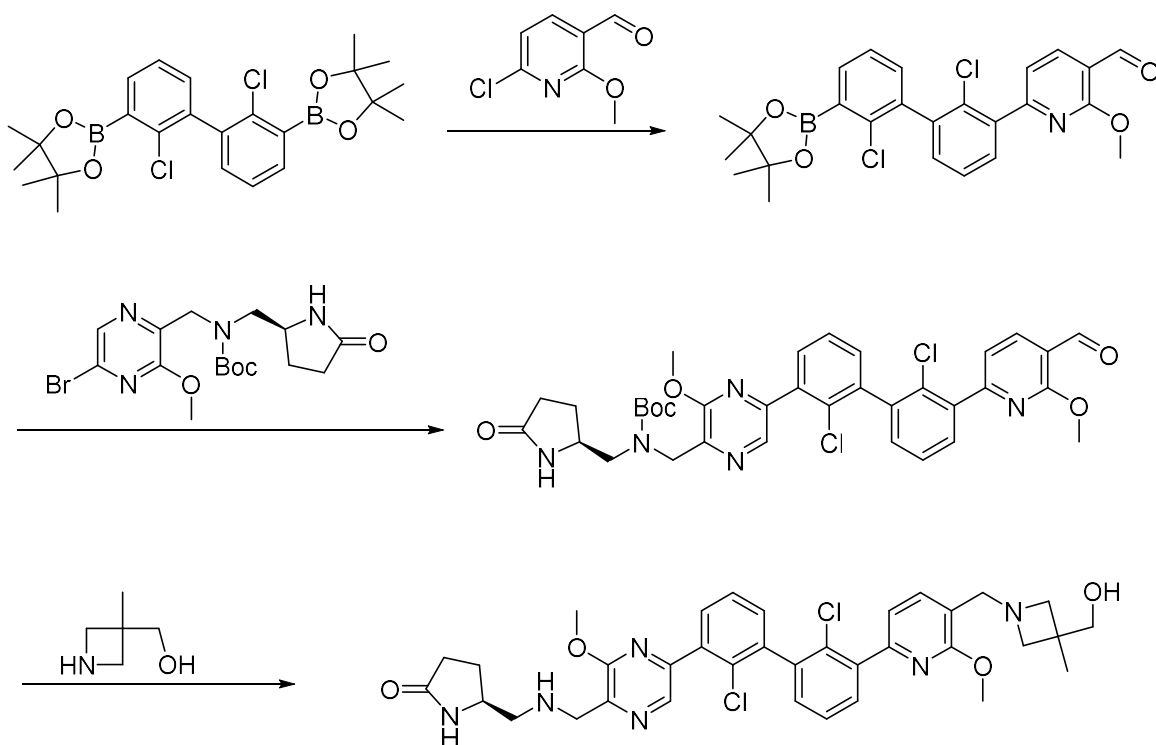
tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (61 mg, 0,05 mmol). La mezcla se calentó a 85°C. Después de 90 minutos, LCEM mostró conversión casi completa. La mezcla se filtró a través de un poco de celita, se lavó con EtOAc. El filtrado se repartió entre EtOAc y salmuera. La capa orgánica se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando

- 5 Hexanos/EtOAc como eluyente para proporcionar (S)-((5-(2,2'-dicloro-3'-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)-3-metoxipirazin-2-il)metil)((5-oxopirrolidin-2-il)metil)carbamato de terc-butilo.

- Se suspendieron (S)-((5-(2,2'-dicloro-3'-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)-3-metoxipirazin-2-il)metil)((5-oxopirrolidin-2-il)metil)carbamato de terc-butilo
 10 (100 mg, 0,15 mmol) y 5-bromo-2-formilbenzonitrilo (53 mg, 0,25 mmol) en 1,4-dioxano (5 mL) y H₂O (0,5 mL), se adicionaron carbonato de potasio (22,3 mg, 0,16 mmol) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (34,3 mg, 0,03 mmol). La mezcla se calentó a 85 °C. Después de 20 minutos, LCEM mostró una conversión casi completa. La mezcla se filtró a través de un poco de celita, se lavó con EtOAc. El filtrado se repartió entre EtOAc y salmuera. La capa
 15 orgánica se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando Hexanos/EtOAc como eluyente para proporcionar (S)-((5-(2, 2'-dicloro-3"-cyano-4"-formil-[1, 1':3', 1''-terfenil]-3-il)-3-metoxipirazin-2-il) metil) ((5-oxopirrolidin-2-il) metil) carbamato de terc-butilo.

- El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el Procedimiento G de aminación reductiva general.
 20

Procedimiento 14: (S)-5-(((5-(2, 2'-dicloro-3'-(5-((3-(hidroximetil)-3-metilazetidín-1-il) metil)-6-metoxipiridin-2-il)-[1, 1'-bifenil]-3-il)-3-metoxipirazin-2-il)metil)amino)metil)pirrolidin-2-ona

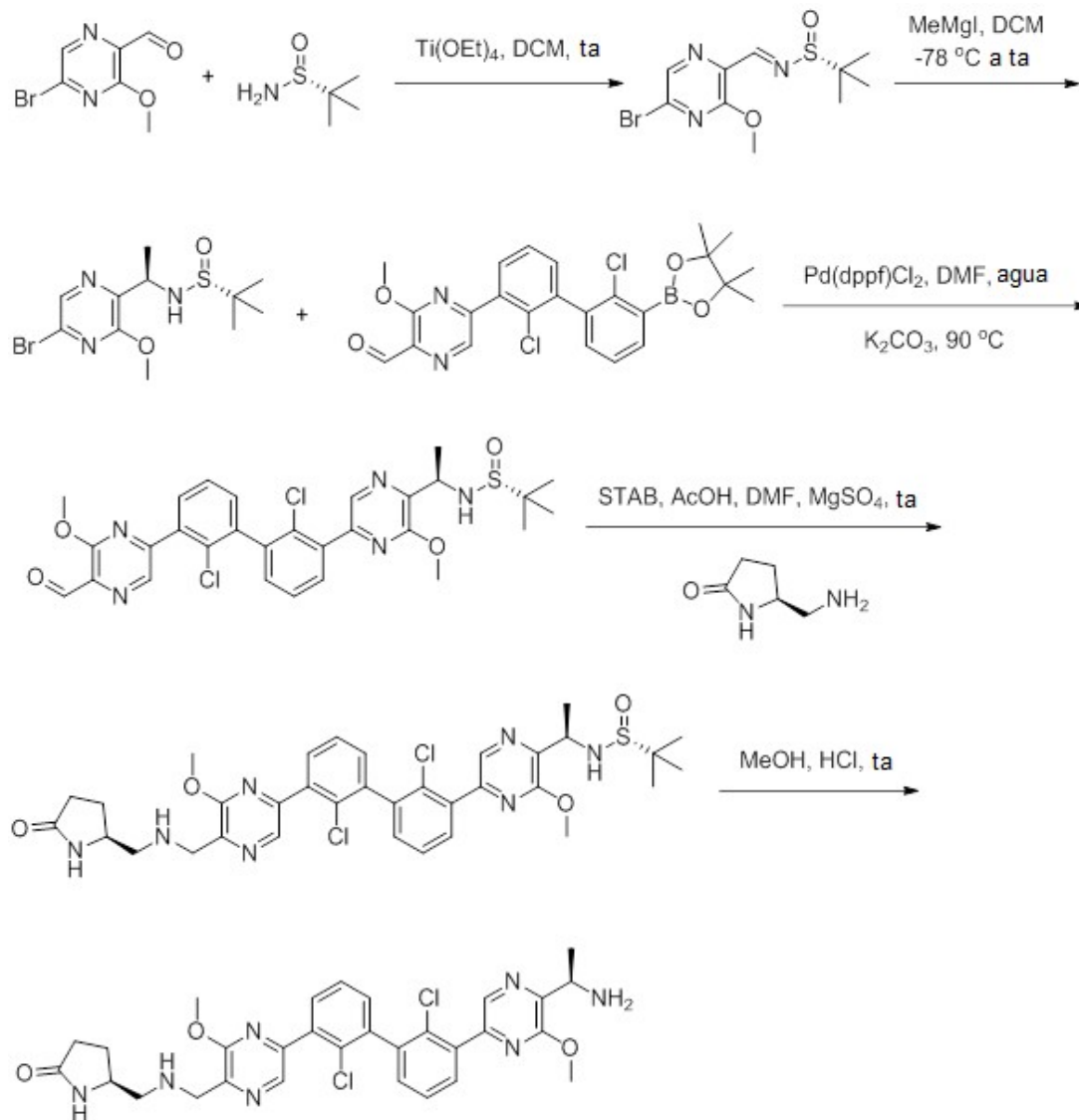


2,2'-(2,2'-dicloro-[1,1'-bifenil]-3,3'-diil)bis(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano) (3,32 g, 7,00 mmol) y 6-cloro-2-metoxinicotinaldehído (1 g, 5,83 mmol) se suspendieron en 1,4-dioxano (18 mL) y H₂O (2,4 mL), se adicionaron carbonato de potasio (1,05 g, 7,58 mmol) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (0,67 g, 0,58 mmol). La mezcla se calentó a 84°C. Después de 90 minutos, LCEM mostró conversión casi completa. La mezcla se filtró a través de un poco de Celita, se lavó con EtOAc. El filtrado se repartió entre EtOAc y salmuera. La capa orgánica se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando Hexanos/EtOAc como eluyente para proporcionar 6-(2, 2'-dicloro-3'-(4, 4, 5, 5-tetrametil-1, 3, 2-dioxaborolan-2-il)-[1, 1'-bifenil]-3-il)-2-metoxinicotinaldehído.

Se suspendieron 6-(2, 2'-dicloro-3'-(4, 4, 5, 5-tetrametil-1, 3, 2-dioxaborolan-2-il)-[1, 1'-bifenil]-3-il)-2-metoxinicotinaldehído (423 mg, 0,87 mmol) y (S)-((5-bromo-3-metoxipirazin-2-il)metil)((5-oxopirrolidin-2-il)metil)carbamato de terc-butilo (330 mg, 0,79 mmol) en 1,4-dioxano (3 mL) y H₂O (0,6 mL), se adicionó carbonato de potasio (132 mg, 0,95 mmol) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (92 mg, 0,08 mmol). La mezcla se calentó a 84°C. Después de 90 minutos, LCEM mostró conversión casi completa. La mezcla se filtró a través de un poco de Celita, se lavó con EtOAc. El filtrado se repartió entre EtOAc y salmuera. La capa orgánica se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando Hexanos/EtOAc como eluyente para proporcionar (S)-((5-(2, 2'-dicloro-3'-(5-formil-6-metoxipiridin-2-il)-[1, 1'-bifenil]-3-il)-3-metoxipirazin-2-il)metil)((5-oxopirrolidin-2-il)metil)carbamato de terc-butilo.

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el Procedimiento G de la aminación reductiva general seguido de desprotección Boc estándar con TFA.

Procedimiento 15: (S)-5-(((5-(3'-(5-((R)-1-aminoetil)-6-metoxipirazin-2-il)-2,2'-dicloro-[1,1'-bifenil]-3-il)-3-metoxipirazin-2-il)metil)amino)metil)pirrolidin-2-ona



5

A un vial de 40 mL secado en horno se adicionaron 5-bromo-3-metoxipirazina-2-carbaldeído, diclorometano (0,5 M) y (R)-2-metilpropano-2-sulfonamida (1,0 equiv.) a temperatura ambiente. Al vial se adicionó entonces tetraetóxido de titanio (2,0 equiv.). La mezcla se agitó durante la noche antes de diluirse con solución de bicarbonato de sodio. El contenido del vial se filtró a través de Celita, y el filtrado se lavó una vez con agua y una vez con salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice usando gradiente de hexanos/acetato de

10

etilo para producir (R,E)-N-((5-bromo-3-metoxipirazin-2-il)metileno)-2-metilpropano-2-sulfinamida.

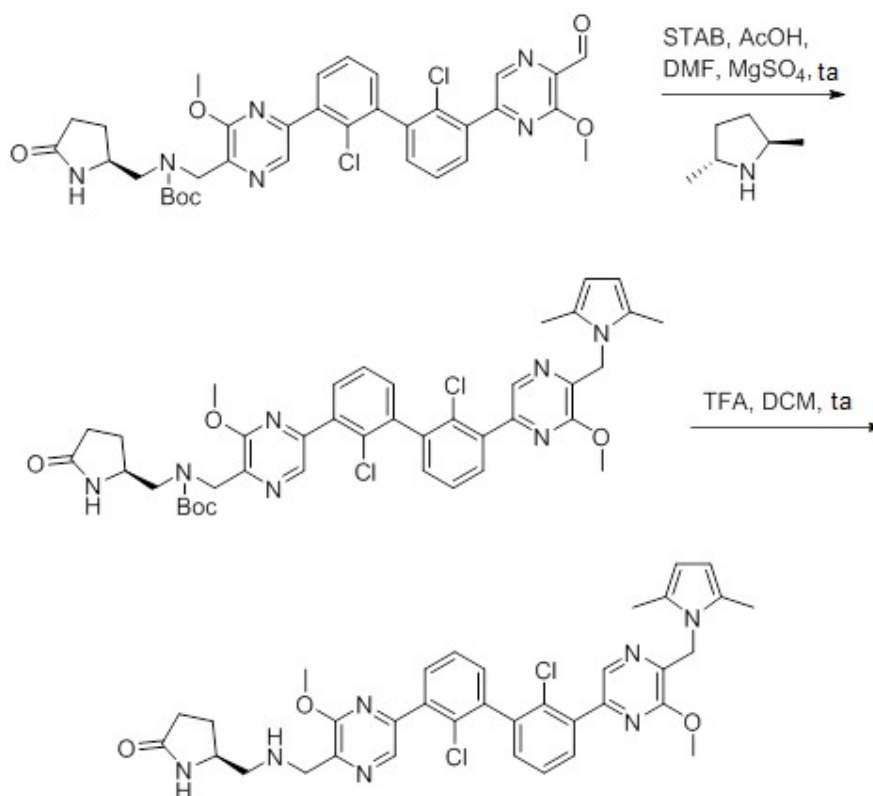
A un vial de 40 mL secado en horno se adicionó (R,E)-N-((5-bromo-3-metoxipirazin-2-il)metileno)-2-metilpropano-2-sulfinamida y diclorometano (0,1M) a temperatura ambiente. La
 5 mezcla se enfrió a -78°C y se adicionó gota a gota yoduro de metil magnesio (1M en tetrahidrofurano, 1,6 equiv.). La mezcla se calentó lentamente a temperatura ambiente y se inactivó con una solución acuosa de cloruro de amonio, se lavó una vez con agua y se lavó una vez con salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice usando gradiente de hexanos/acetato de
 10 etilo para producir (R)-N-((R)-1-(5-bromo-3-metoxipirazin-2-il)etil)-2-metilpropano-2-sulfinamida y (R)-N-((S)-1-(5-bromo-3-metoxipirazin-2-il)etil)-2-metilpropano-2-sulfinamida.

A un vial de 40 mL secado en horno se adicionó (R)-N-((R)-1-(5-bromo-3-metoxipirazin-2-il)etil)-2-metilpropano-2-sulfinamida ,5-(2,2'-dicloro-3'-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)-3-metoxipirazina-2-carbaldehído (1,0 equiv.),
 15 carbonato de potasio (2,0 equiv.), Pd(dppf)Cl₂ (10 mol %), dimetilformamida (0,2M), y agua (10 vol %). El contenido del vial se burbujeó con nitrógeno durante 30 segundos y después se calentó a 90 °C durante 45 minutos. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con acetato de etilo y se filtró a través de Celita. El filtrado se lavó una vez con agua y una vez con salmuera antes de secarse sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. El
 20 residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice con un gradiente de metanol/diclorometano para producir (R)-N-((R)-1-(5-(2,2'-dicloro-3'-(5-formil-6-metoxipirazin-2-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)-3-metoxipirazin-2-il)etil)-2-metilpropano-2-sulfinamida.

(S)-5-(aminometil)pirrolidin-2-ona (3 equiv.) reaccionó con (R)-N-((R)-1-(5-(2,2'-dicloro-3'-(5-formil-6-metoxipirazin-2-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)-3-metoxipirazin-2-il)etil)-2-
 25 metilpropano-2-sulfinamida seguido del Procedimiento C de aminación reductiva para producir (R)-N-((R)-1-(5-(2,2'-dicloro-3'-(6-metoxi-5-(((S)-5-oxopirrolidin-2-il)metil)amino)metil)pirazin-2-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)-3-metoxipirazin-2-il)etil)-2-metilpropano-2-sulfinamida.

A un vial de 20 mL secado en horno se adicionó (R)-N-((R)-1-(5-(2,2'-dicloro-3'-(6-metoxi-5-(((S)-5-oxopirrolidin-2-il)metil)amino)metil)pirazin-2-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)-3-
 30 metoxipirazin-2-il)etil)-2-metilpropano-2-sulfinamida, metanol y HCl 4M en dioxano (2,0 equiv.). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos antes de concentrarse y purificarse por HPLC para producir (S)-5-(((5-(3'-(5-((R)-1-aminoetil)-6-metoxipirazin-2-il)-2,2'-dicloro-[1,1'-bifenil]-3-il)-3-metoxipirazin-2-il)metil)amino)metil)pirrolidin-2-ona.

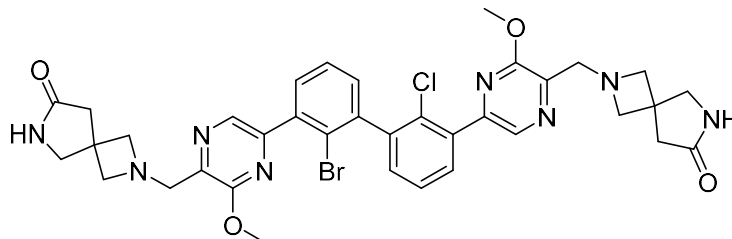
Procedimiento 16: (S)-5-(((5-(2,2'-dicloro-3'-(5-((2,5-dimetil-1H-pirrol-1-il)metil)-6-metoxipirazin-2-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)-3-metoxipirazin-2-il)metil)amino)metil)pirrolidin-2-ona



5 (S)-((5-(2,2'-dicloro-3'-(5-formil-6-metoxipirazin-2-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)-3-metoxipirazin-2-il)metil)((5-oxopirrolidin-2-il)metil)carbamato de terc-butilo reaccionó con (2R,5R)-2,5-dimetilpirrolidina (3,0 equiv.) seguido del Procedimiento C de aminación reductiva para obtener (S)-((5-(2,2'-dicloro-3'-(5-((2,5-dimetil-1H-pirrol-1-il)metil)-6-metoxipirazin-2-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)-3-metoxipirazin-2-il)metil)((5-oxopirrolidin-2-il)metil)carbamato de terc-
10 butilo no deseado.

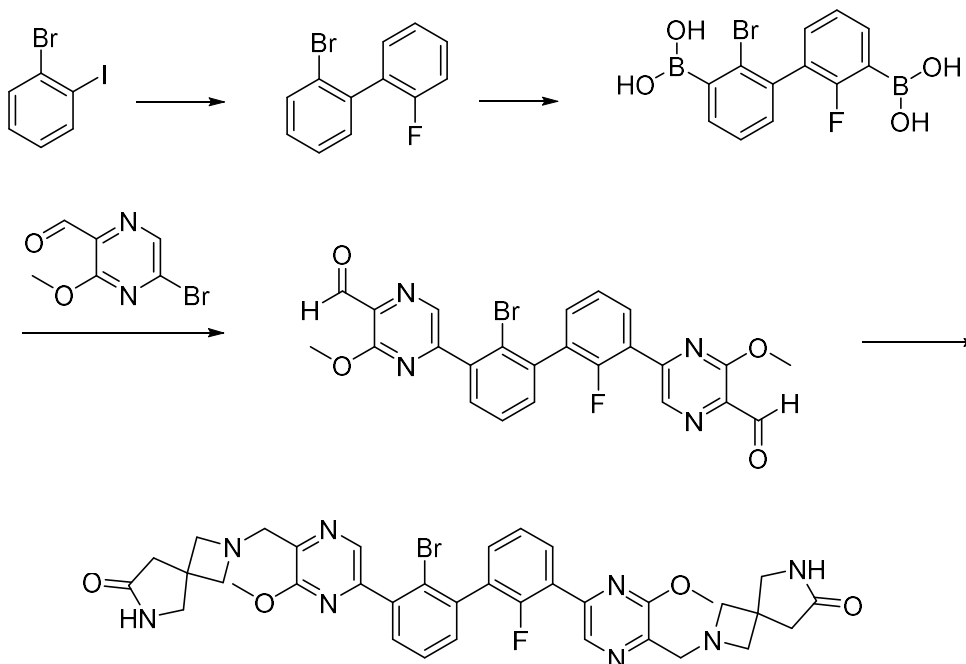
A un vial de 40 mL secado en horno se adicionó (S)-((5-(2,2'-dicloro-3'-(5-((2,5-dimetil-1H-pirrol-1-il)metil)-6-metoxipirazin-2-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)-3-metoxipirazin-2-il)metil)((5-oxopirrolidin-2-il)metil)carbamato de terc-butilo, diclorometano (0,5M), y ácido trifluoacético (10 equiv.) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 30 minutos antes de concentrarse y purificarse por HPLC para proporcionar (S)-5-(((5-(2,2'-dicloro-3'-(5-((2,5-dimetil-1H-pirrol-1-il)metil)-6-metoxipirazin-2-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)-3-metoxipirazin-2-il)metil)amino)metil)pirrolidin-2-ona.

Procedimiento 17: 2,2'-(((2-bromo-2'-cloro-[1,1'-bifenil]-3,3'-diil)bis(3-metoxipirazina-5,2-diil))bis(metileno))bis(2,6-diazaspiro[3.4]octan-7-ona)



2,2'-(((2-bromo-2'-cloro-[1,1'-bifenil]-3,3'-diil)bis(3-metoxipirazina-5,2-diil))bis(metileno))bis(2,6-diazaspiro[3.4]octan-7-ona) fue sintetizado de manera similar al Procedimiento 18 usando ácido (2-clorofenil)borónico en lugar de ácido (2-fluorofenil)borónico.

Procedimiento 18: 2,2'-(((2-bromo-2'-fluoro-[1,1'-bifenil]-3,3'-diil)bis(3-metoxipirazina-5,2-diil))bis(metileno))bis(2,6-diazaspiro[3.4]octan-7-ona)



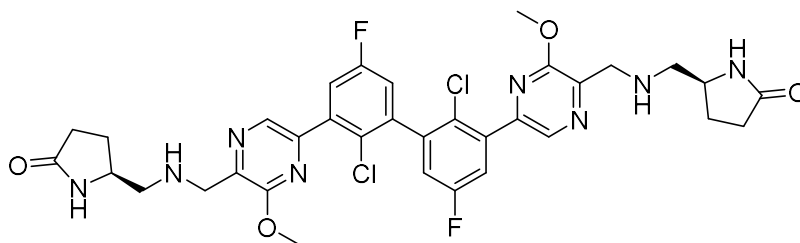
Se calentó a 95°C una mezcla agitada de 1-bromo-2-yodobenceno (0,6 g, 4,29 mmol, ácido (2-fluorofenil)borónico (1,213 g, 4,29 mmol, carbonato de potasio (1,48 g, 10,72 mmol), y tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (0,149 g, 0,129 mmol) en dimetoxietano (12,88 mL) y agua (1,72 mL) en un bloque calefactor. Después de 60 minutos, la mezcla resultante se dejó enfriar a temperatura ambiente. Se adicionó acetato de etilo (50 mL) y la capa orgánica se lavó con salmuera (25 mL), se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía flash en columna sobre gel de sílice (0 a 10% de acetato de etilo en hexano) para dar 2-bromo-2'-fluoro-1,1'-bifenilo.

Se adicionó una solución de N-butillitio (3,42 mL, 2,5 M en hexano, 8,56 mmol) mediante una jeringa a una 2,2,6,6-tetrametilpiperidina (1,44 mL, 8,56 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (10,70 mL) agitada a 0°C. La mezcla resultante se agitó durante 10 minutos y se enfrió a -78°C. Se adicionó borato de triisopropilo (3,29 mL, 14,27 mmol) y se agitó durante 8 minutos. Se adicionó 2-bromo-2'-fluoro-1,1'-bifenilo mediante una jeringa y la mezcla se calentó lentamente a temperatura ambiente durante la noche. Se adicionó HCl 1 M (25 mL), se extrajo con acetato de etilo (3 x 25 mL), se extrajo con NaOH 1 M (25 mL), NaOH 0,5 N dos veces, se acidificó con HCl concentrado a pH 1, se extrajo con acetato de etilo (3 x 35 mL), se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para dar ácido (2-bromo-2'-fluoro-[1,1'-bifenil]-3,3'-diil)diborónico.

Se calentó a 100°C una mezcla agitada de ácido (2-bromo-2'-fluoro-[1,1'-bifenil]-3,3'-diil)diborónico (0,263 g, 0,776 mmol, 5-bromo-3-metoxipirazina-2-carbaldehído (0,506 g, 2,33 mmol, carbonato de potasio (1,48 g, 10,72 mmol), solución acuosa de carbonato de sodio (2,0 M, 3,16 mL, 6,21 mmol) y **cloro(2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenil)[2-(2'-amino-1,1'-bifenil)]paladio(II)** (0,031 g, 0,039 mmol) en dimetoxietano (4 mL) en un bloque de calefacción. Después de 60 minutos, la mezcla resultante se dejó enfriar a temperatura ambiente. Se adicionó acetato de etilo (40 mL) y la capa orgánica se lavó con salmuera (20 mL), se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía flash en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo al 0 a 50% en hexano) para dar 5,5'-(2-bromo-2'-fluoro-[1,1'-bifenil]-3,3'-diil)bis(3-metoxipirazina-2-carbaldehído).

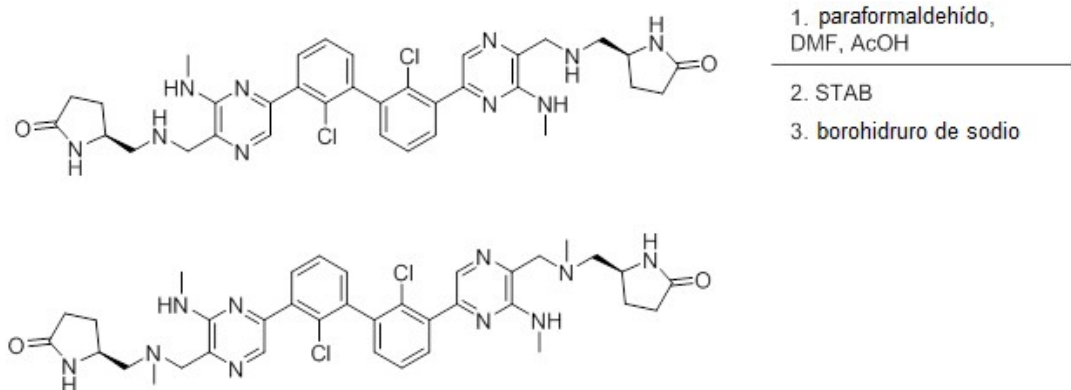
Se adicionó *N,N*-diisopropiletilamina (79 µL, 0,453 mmol) a través de una jeringa a una mezcla agitada de 5,5'-(2-bromo-2'-fluoro-[1,1'-bifenil]-3,3'-diil)bis(3-metoxipirazina-2-carbaldehído), (15,8 mg, 0,030 mmol) y 2,6-diazaspiro[3,4]octan-7-ona 4-metilbencenosulfonato (90 mg, 0,302 mmol) in dimetilsulfoxide (1 mL) a temperatura ambiente. Después de 10 minutos, se adicionó triacetoxiborohidruro de sodio (64 mg, 0,302 mmol) como un sólido, y la mezcla resultante se calentó a 60°C en un bloque calefactor. Después de 30 minutos, la mezcla resultante se dejó enfriar a temperatura ambiente. La mezcla se filtró y se purificó por HPLC preparativa de fase reversa (ácido trifluoroacético al 0,1% en acetonitrilo/agua) para dar 2,2'-(((2-bromo-2'-fluoro-[1,1'-bifenil]-3,3'-diil)bis(3-metoxipirazina-5,2-diil))bis(metileno))bis(2,6-diazaspiro[3.4]octan-7-ona).

Procedimiento 19: (5S,5'S)-5,5'-((((2,2'-dicloro-5,5'-difluoro-[1,1'-bifenil]-3,3'-diil)bis(3-metoxipirazina-5,2-diil))bis(metileno))bis(azanodiil))bis(metileno))bis(pirrolidin-2-ona)



5 (5S,5'S)-5,5'-((((2,2'-dicloro-5,5'-difluoro-[1,1'-bifenil]-3,3'-diil)bis(3-metoxipirazina-5,2-diil))bis(metileno))bis(azanodiil))bis(metileno))bis(pirrolidin-2-ona) fue sintetizado de manera similar al Procedimiento 11 usando 2-(3-bromo-2-cloro-5-fluorofenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano en lugar de ácido (3-bromo-2-clorofenil)borónico.

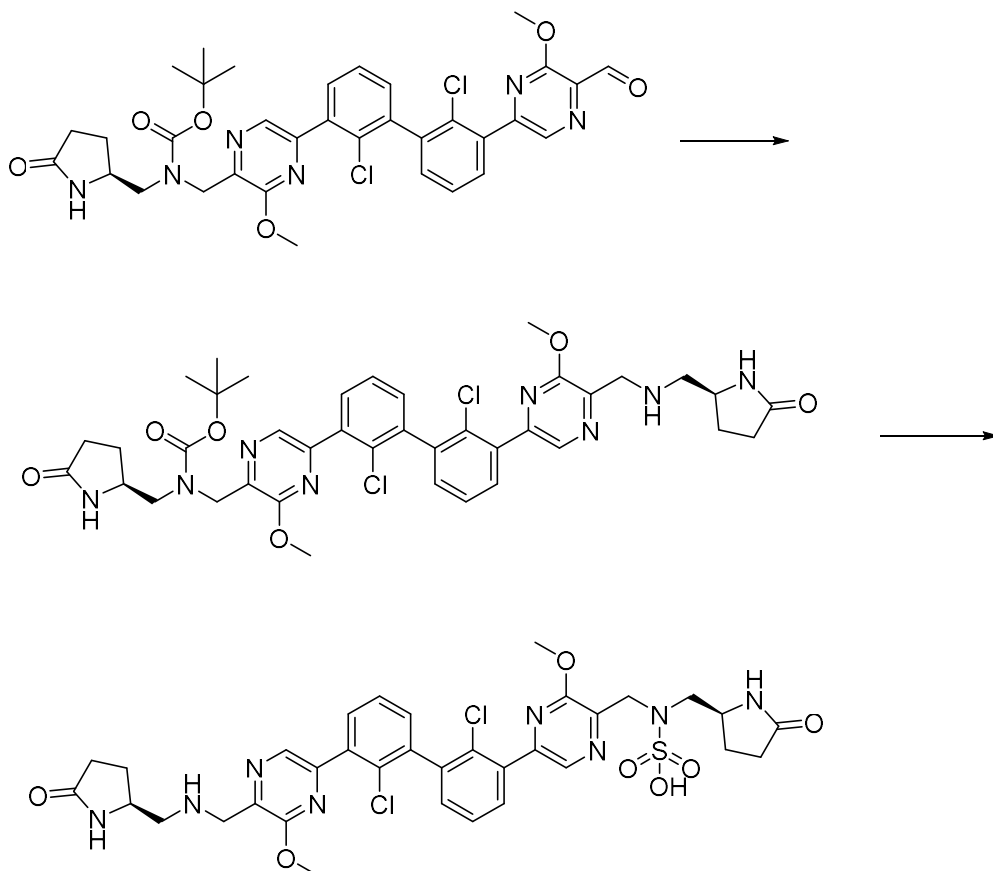
Procedimiento 20: (5S,5'S)-5,5'-((((2,2'-dicloro-[1,1'-bifenil]-3,3'-diil)bis(3-(metilamino)pirazina-5,2-diil))bis(metileno))bis(metilazanodiil))bis(metileno))bis(pirrolidin-2-ona)



A un vial de 40 mL secado en horno se adicionó (5S,5'S)-5,5'-((((2,2'-dicloro-[1,1'-bifenil]-3,3'-diil)bis(3-(metilamino)pirazina-5,2-diil))bis(metileno))bis(azanodiil))bis(metileno))bis(pirrolidin-2-ona), paraformaldehído (10 equiv.), sulfato de magnesio (2,0 equiv.), dimetilformamida (0,2 M), y ácido acético (10 equiv.) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó vigorosamente durante 30 minutos antes de que se adicionara triacetoxiborohidruro de sodio (10 equiv.). Después de 30 minutos, se adicionó borohidruro de sodio (1,0 equiv.), y la mezcla se agitó durante 1 hora adicional. La mezcla se purificó por HPLC para producir (5S,5'S)-5,5'-((((2,2'-dicloro-[1,1'-bifenil]-3,3'-diil)bis(3-

(metilamino)pirazina-5,2-diil))bis(metileno))bis(metilazanodiil))bis(metileno))bis(pirrolidin-2-ona).

Procedimiento 21: ácido ((5-(2,2'-dicloro-3'-(6-metoxi-5-(((S)-5-oxopirrolidin-2-il)metil)amino)metil)pirazin-2-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)-3-metoxipirazin-2-il)metil)(((S)-5-oxopirrolidin-2-il)metil)sulfámico

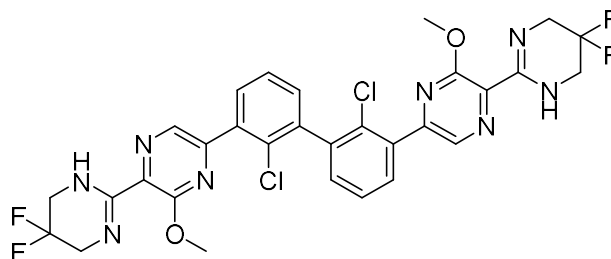


- Se adicionó triacetoxiborohidruro de sodio (122 mg, 0,577 mmol) a una mezcla agitada de (S)-((5-(2,2'-dicloro-3'-(5-formil-6-metoxipirazin-2-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)-3-metoxipirazin-2-il)metil)((5-oxopirrolidin-2-il)metil)carbamato de terc-butilo (200 mg, 0,288 mmol),
- 10 hidrocloreto de (S)-5-(aminometil)pirrolidin-2-ona (87 mg, 0,58 mmol), *N,N*-diisopropiletilamina (200 μ L, 1,2 mmol), y ácido acético (33 μ L, 0,58 mmol) en diclorometano (4,0 mL) a temperatura ambiente. Después de 75 minutos, se adicionó una solución acuosa de hidróxido de sodio (2 M, 1,5 mL) y la mezcla resultante se agitó vigorosamente. Después de 10 minutos, se adicionaron secuencialmente carbonato de sodio en solución acuosa saturada (3,0
- 15 mL), agua (10 mL) y diclorometano (15 mL). La mezcla bifásica se agitó y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con diclorometano (3 x 15 mL) y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna flash sobre gel de sílice (0 a

15% de metanol en diclorometano) para dar ((5-(2,2'-dicloro-3'-(6-metoxi-5-(((S)-5-oxopirrolidin-2-il)metil)amino)metil)pirazin-2-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)-3-metoxipirazin-2-il)metil)(((S)-5-oxopirrolidin-2-il)metil)carbamato de terc-butilo.

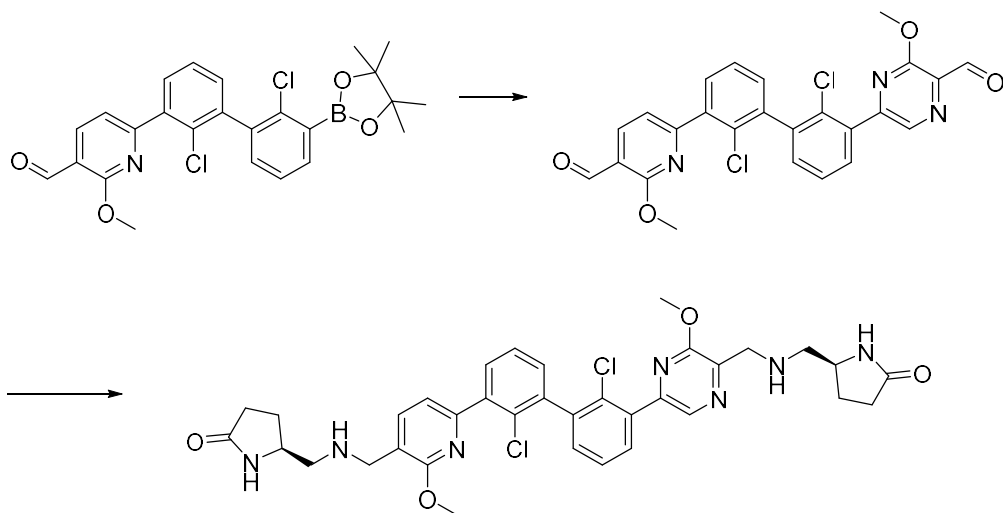
Se adicionó ácido clorosulfónico (9,6 µL, 0,060 mmol) a través de una jeringa a una
 5 mezcla agitada de ((5-(2,2'-dicloro-3'-(6-metoxi-5-(((S)-5-oxopirrolidin-2-il)metil)amino)metil)pirazin-2-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)-3-metoxipirazin-2-il)metil)(((S)-5-oxopirrolidin-2-il)metil)carbamato de terc-butilo (43 mg, 0,055 mmol) y trietilamina (27 µL, 0,19 mmol) en diclorometano (1,0 mL) a 0°C. Después de 5 minutos, la mezcla resultante se calentó a temperatura ambiente. Después de 40 minutos, se adicionó ácido trifluoroacético (1,0
 10 mL). Después de 30 minutos, la mezcla resultante se concentró a presión reducida y se purificó por HPLC preparativa de fase reversa (ácido trifluoroacético al 0,1% en acetonitrilo/agua) para dar ácido ((5-(2,2'-dicloro-3'-(6-metoxi-5-(((S)-5-oxopirrolidin-2-il)metil)amino)metil)pirazin-2-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)-3-metoxipirazin-2-il)metil)(((S)-5-oxopirrolidin-2-il)metil)sulfámico.

**Procedimiento 22: 2,2'-((2,2'-dicloro-[1,1'-bifenil]-3,3'-diil)bis(3-metoxipirazina-
 15 5,2-diil))bis(5,5-difluoro-1,4,5,6-tetrahidropirimidina)**



Se adicionó dihidrocloruro de 2,2-Difluoropropano-1,3-diamina (22,2 mg, 0,121 mmol) a una mezcla vigorosamente agitada de 5,5'-((2,2'-dicloro-[1,1'-bifenil]-3,3'-diil)bis(3-metoxipirazina-2-carbaldehído) (10 mg, 0,020 mmol) y carbonato de potasio (33,5 mg, 0,242
 20 mmol) en tetrahidrofurano (0,7 mL) y etanol (1,3 mL) a temperatura ambiente, y la mezcla resultante se calentó a 80 °C. Después de 20 minutos, la mezcla resultante se enfrió a temperatura ambiente durante 5 minutos y se adicionó N-bromosuccinimida (28,8 mg, 0,162 mmol). Después de 45 minutos, la mezcla resultante se filtró y se purificó por HPLC preparativa de fase reversa (ácido trifluoroacético al 0,1% en acetonitrilo/agua) para dar 2,2'-((2,2'-dicloro-
 25 [1,1'-bifenil]-3,3'-diil)bis(3-metoxipirazina-5,2-diil))bis(5,5-difluoro-1,4,5,6-tetrahidropirimidina).

Procedimiento 23: (S)-5-((((6-(2,2'-dicloro-3'-(6-metoxi-5-((((S)-5-oxopirrolidin-2-il)metil)amino)metil)pirazin-2-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)-2-metoxipiridin-3-il)metil)amino)metil)pirrolidin-2-ona

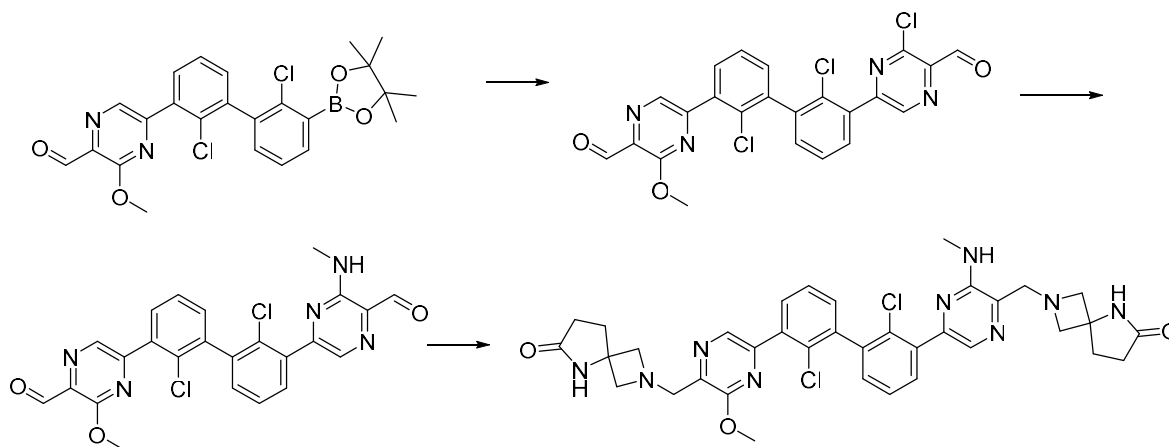


Se calentó a 85 °C una mezcla vigorosamente agitada de 6-(2,2'-dicloro-3'-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)-2-metoxinicotinaldehído (1,00 g, 2,07 mmol), 5-bromo-3-metoxipirazina-2-carbaldehído (672 mg, 3,10 mmol), cloro(2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenil)[2-(2'-amino-1,1'-bifenil)]paladio(II) (81,3 mg, 0,103 mmol), y solución acuosa saturada de carbonato de sodio (5,16 mL) en 1,4-dioxano (15 mL). Después de 60 minutos, la mezcla resultante se enfrió a temperatura ambiente y se adicionó acetato de etilo (100 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera (60 mL), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna flash sobre gel de sílice (0 a 50% de acetato de etilo en hexanos) para dar 5-(2,2'-dicloro-3'-(5-formil-6-metoxipiridin-2-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)-3-metoxipirazina-2-carbaldehído.

Se adicionó triacetoxiborohidruro de sodio (1,21 g, 5,71 mmol) a una mezcla vigorosamente agitada de 5-(2,2'-dicloro-3'-(5-formil-6-metoxipiridin-2-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)-3-metoxipirazina-2-carbaldehído (565 mg, 1,14 mmol), (S)-5-(aminometil)pirrolidin-2-ona (392 mg, 3,431 mmol), y ácido acético (65 µL, 1,1 mmol) en diclorometano (25 mL) a temperatura ambiente. Después de 60 minutos, se adicionó una solución acuosa de hidróxido de sodio (2 M, 10 mL), y la mezcla bifásica resultante se agitó vigorosamente. Después de 2 minutos, se adicionaron secuencialmente una solución acuosa saturada de carbonato de sodio (8 mL), agua (50 mL) y salmuera (20 mL). La capa acuosa se extrajo con diclorometano (2 x 100 mL), y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron a través de Celita y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía flash en

columna sobre gel de sílice (0 a 20% de metanol en diclorometano) para dar (S)-5-((((6-(2,2'-dicloro-3'-(6-metoxi-5-((((S)-5-oxopirrolidin-2-il)metil)amino)metil)pirazin-2-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)-2-metoxipiridin-3-il)metil)amino)metil)pirrolidin-2-ona. Se adicionaron acetonitrilo (15 mL) y metanol (15 mL) secuencialmente para disolver el gel. Se adicionó ácido trifluoroacético (0,4 mL) y la mezcla resultante se agitó vigorosamente. Después de 1 minuto, la mezcla resultante se concentró a presión reducida. El residuo se liofilizó en una mezcla de acetonitrilo y agua (1:1 v:v, 30 mL) para dar (S)-5-((((6-(2,2'-dicloro-3'-(6-metoxi-5-((((S)-5-oxopirrolidin-2-il)metil)amino)metil)pirazin-2-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)-2-metoxipiridin-3-il)metil)amino)metil)pirrolidin-2-ona como su sal de bis(2,2,2-trifluoroacetato).

Procedimiento 24: 2-((5-(2,2'-dicloro-3'-(6-(metilamino)-5-((6-oxo-2,5-diazaspiro[3.4]octan-2-il)metil)pirazin-2-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)-3-metoxipirazin-2-il)metil)-2,5-diazaspiro[3.4]octan-6-ona



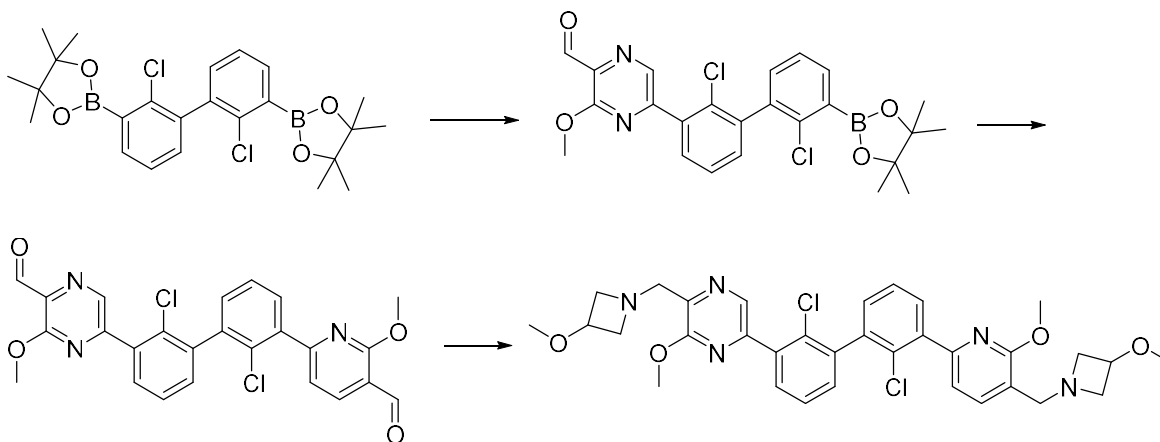
Se calentó a 100°C una mezcla vigorosamente agitada de 5-(2,2'-dicloro-3'-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)-3-metoxipirazina-2-carbaldehído (526 mg, 1,08 mmol), 3,5-dicloropirazina-2-carbaldehído (288 mg, 1,63 mmol), [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) (63 mg, 0,087 mmol), y carbonato de cesio (1,06 g, 3,25 mmol), en 1,4-dioxano (11 mL) y agua (1,8 mL). Después de 60 minutos, la mezcla resultante se enfrió a temperatura ambiente, se filtró a través de Celita y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía flash en columna sobre gel de sílice (0 a 70% de acetato de etilo en hexanos) para dar 3-cloro-5-(2,2'-dicloro-3'-(5-formil-6-metoxipirazin-2-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)pirazina-2-carbaldehído.

Se calentó a 70°C una mezcla vigorosamente agitada de 3-cloro-5-(2,2'-dicloro-3'-(5-formil-6-metoxipirazin-2-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)pirazina-2-carbaldehído (81,0 mg, 0,162 mmol) y solución de metilamina (2,0 M en tetrahydrofurano, 3,0 mL, 6,0 mmol). Después de 60 minutos, se adicionaron ácido acético (0,4 mL) y agua (1,0 mL) secuencialmente, y la mezcla bifásica

resultante se agitó vigorosamente. Después de 15 minutos, la mezcla bifásica se enfrió a temperatura ambiente y se adicionó acetato de etilo (15 mL). La capa orgánica se lavó secuencialmente con agua (15 mL) y una mezcla de disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y salmuera (1:1 v:v, 15 mL), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró bajo presión reducida para dar 5-(2,2'-dicloro-3'-(5-formil-6-(metilamino)pirazin-2-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)-3-metoxipirazina-2-carbaldehído.

2-((5-(2,2'-Dicloro-3'-(6-(metilamino)-5-((6-oxo-2,5-diazaspiro[3.4]octan-2-il)metil)pirazin-2-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)-3-metoxipirazin-2-il)metil)-2,5-diazaspiro[3.4]octan-6-ona fue sintetizado de una manera similar al Procedimiento 6 utilizando 5-(2,2'-dicloro-3'-(5-formil-6-(metilamino)pirazin-2-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)-3-metoxipirazina-2-carbaldehído en lugar de 5,5'-(2,2'-dicloro-[1,1'-bifenil]-3,3'-diil)bis(3-etilpirazina-2-carbaldehído) y usando hidrocloreuro de 2,5-diazaspiro[3.4]octan-6-ona en lugar de hidrocloreuro de 3-hidroxiazetidina.

Procedimiento 26: 5-(2,2'-dicloro-3'-(6-metoxi-5-((3-metoxiazetidín-1-il)metil)piridin-2-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)-3-metoxi-2-((3-metoxiazetidín-1-il)metil)pirazina



15

Se calentó a 105°C una mezcla agitada de 2,2'-(2,2'-dicloro-[1,1'-bifenil]-3,3'-diil)bis(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano) (1,24 g, 2,54 mmol, 5-bromo-3-metoxipirazina-2-carbaldehído (0,500 g, 2,30 mmol, solución acuosa de carbonato de sodio (2,0 M, 4,61 mL, 9,22 mmol), y tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (133 mg, 0,115 mmol) en 1,4-dioxano (6 mL) en un bloque de calentamiento. Después de 60 minutos, la mezcla resultante se dejó enfriar a temperatura ambiente. Se adicionó acetato de etilo (30 mL) y la capa orgánica se lavó con salmuera (20 mL), se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna flash sobre gel de sílice (0 a 40% de acetato de etilo en hexano) para dar 5-(2,2'-dicloro-3'-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)-3-metoxipirazina-2-carbaldehído.

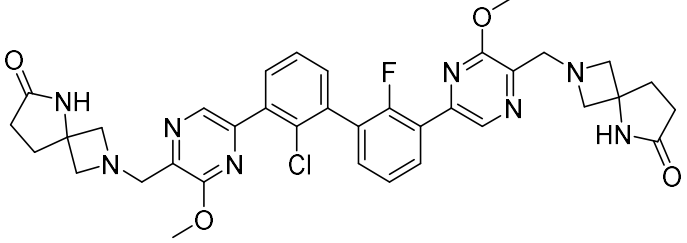
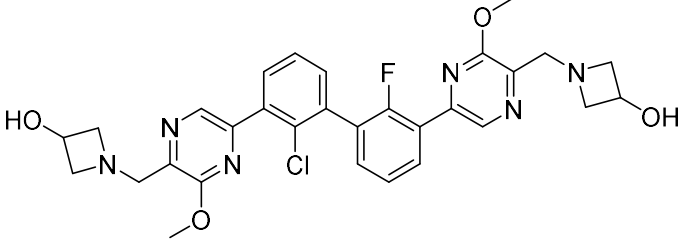
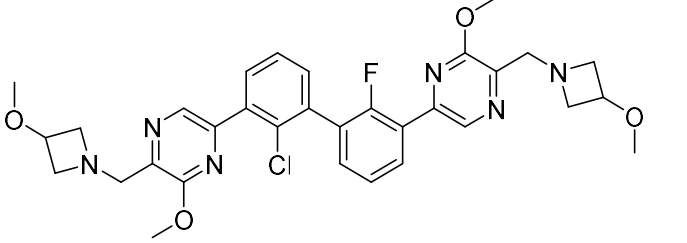
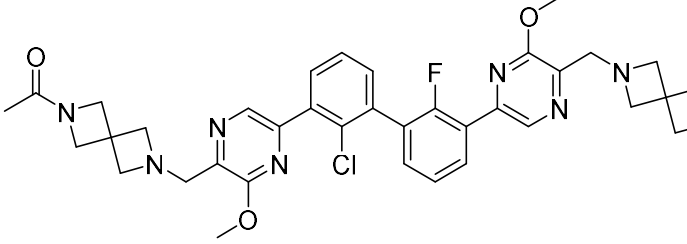
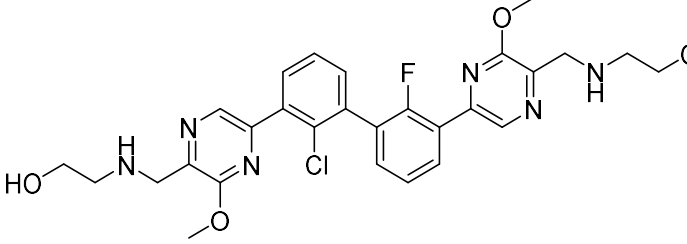
25

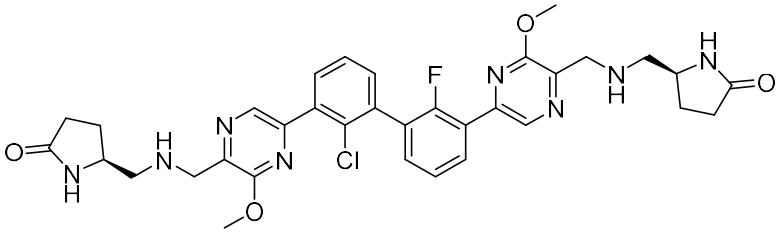
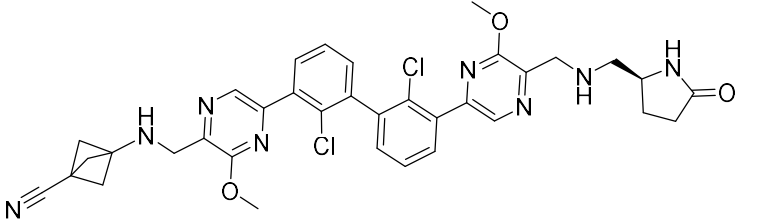
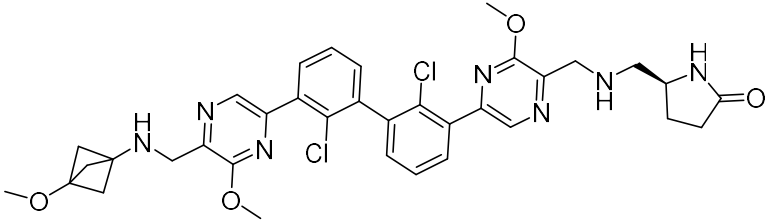
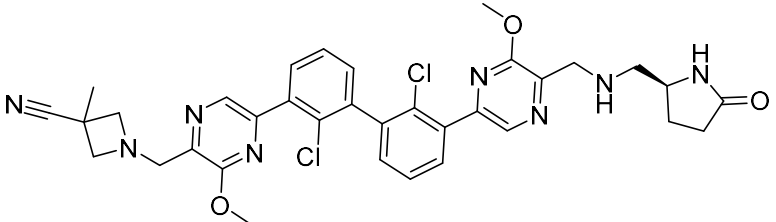
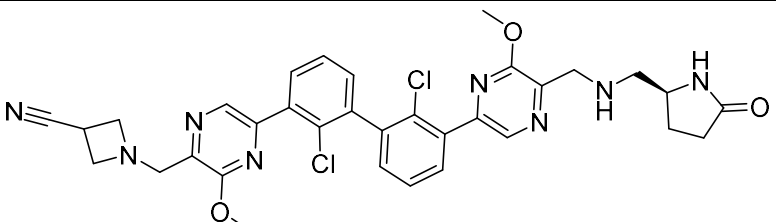
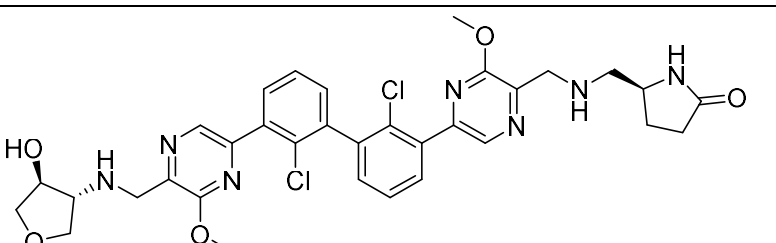
Se calentó a 105°C una mezcla agitada de 5-(2,2'-dicloro-3'-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)-3-metoxipirazina-2-carbaldehído (50 mg, 0,103 mmol), 5-cloro-3-metoxipiridina-2-carbaldehído (22,1 mg, 0,129 mmol), solución acuosa de carbonato de sodio (2,0 M, 206 µL, 0,412 mmol), y cloro(2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenil)[2-(2'-amino-1,1'-bifenil)]paladio(II) (4,1 mg, 0,005 mmol) en 1,4-dioxano (0,5 mL) en un bloque de calefacción. Después de 60 minutos, la mezcla resultante se dejó enfriar a temperatura ambiente. Se adicionó acetato de etilo (5 mL) y la capa orgánica se lavó con salmuera (2 mL), se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para dar 5-(2,2'-dicloro-3'-(5-formil-6-metoxipiridin-2-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)-3-metoxipirazina-2-carbaldehído.

Se adicionó *N,N*-diisopropiletilamina (42 µL, 0,243 mmol) a través de una jeringa a una mezcla agitada de 5-(2,2'-dicloro-3'-(5-formil-6-metoxipiridin-2-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)-3-metoxipirazina-2-carbaldehído (8 mg, 0,016 mmol) y hidrocloreuro de 3-metoxiazetidina (20 mg, 0,162 mmol) en dimetilsulfóxido (1 mL) a temperatura ambiente. Después de 10 minutos, se adicionó triacetoxiborohidruro de sodio (34,3 mg, 0,162 mmol) como un sólido, y la mezcla resultante se calentó a 60°C en un bloque de calentamiento. Después de 30 minutos, la mezcla resultante se dejó enfriar a temperatura ambiente. La mezcla se filtró y se purificó por HPLC preparativa de fase reversa (ácido trifluoroacético al 0,1% en acetonitrilo/agua) para dar 5-(2,2'-dicloro-3'-(6-metoxi-5-((3-metoxiazetidín-1-il)metil)piridin-2-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)-3-metoxi-2-((3-metoxiazetidín-1-il)metil)pirazina. ¹H NMR (400 MHz, Metanol-d₄) δ 8,53 (s, 1H), 7,92 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 7,72 (ddd, J = 12,2, 7,7, 1,7 Hz, 2H), 7,60 (q, J = 7,6 Hz, 3H), 7,53 – 7,43 (m, 2H), 7,41 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 4,76 (s, 2H), 4,52 (s, 2H), 4,15 (s, 3H), 4,12 (d, J = 1,4 Hz, 5H), 3,41 (s, 3H), 3,40 (s, 4H).

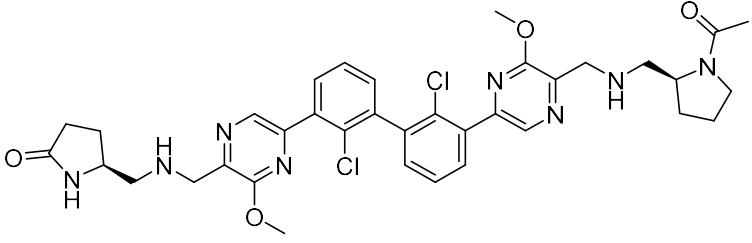
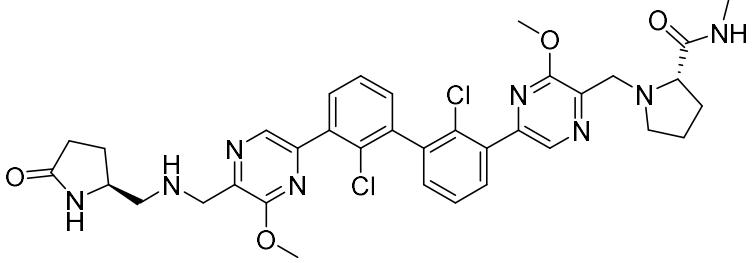
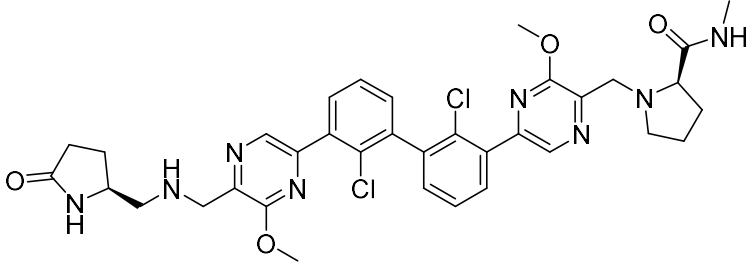
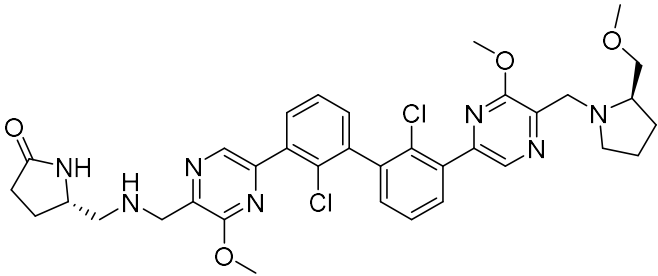
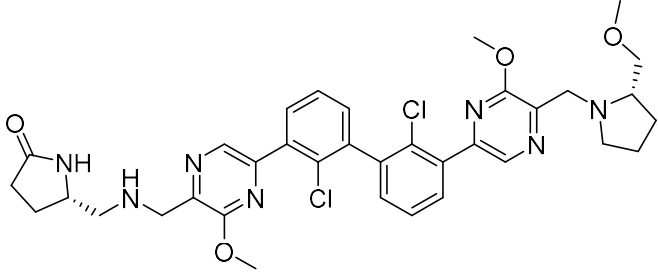
Los siguientes compuestos se prepararon de acuerdo con los procedimientos descritos aquí (e indicados en la Tabla 1 bajo el Procedimiento) utilizando el(los) material(es) de partida apropiado(s) y la química apropiada del grupo protector según sea necesario.

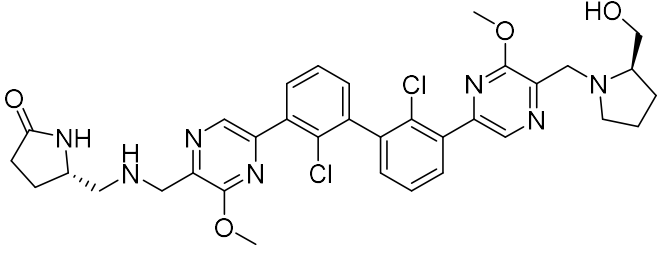
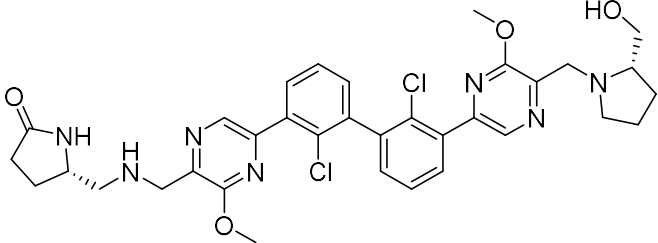
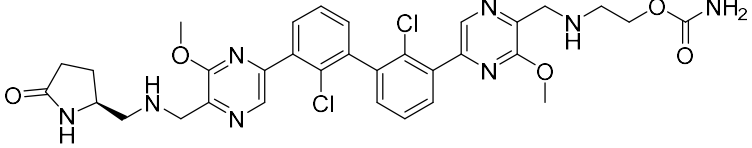
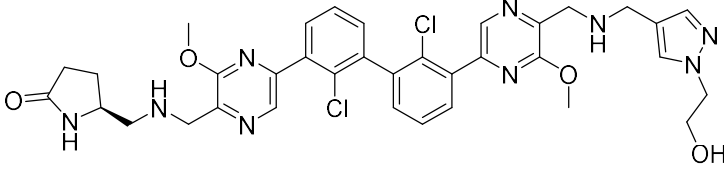
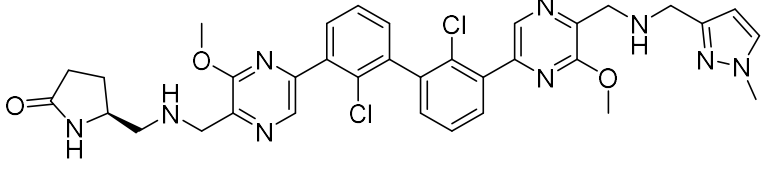
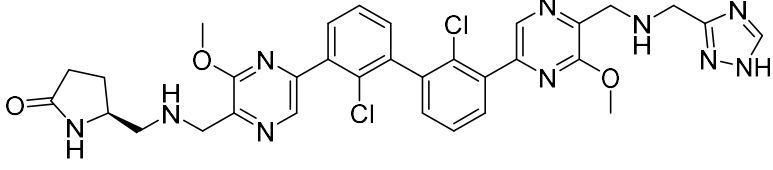
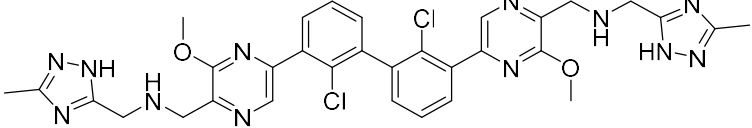
Tabla 1

No.	Estructura	ES/MS (m/z, M+H ⁺)	Procedimiento
1		699.2	1
2		593.2	1
3		621.2	1
4		727.292	1
5		570.2	1

No.	Estructura	ES/MS (m/z, M+H ⁺)	Procedimiento
6		675.2	1
7		685.11	2
8		690.06	2
9		673.19	2
10		659.18	2
11		680.12	2

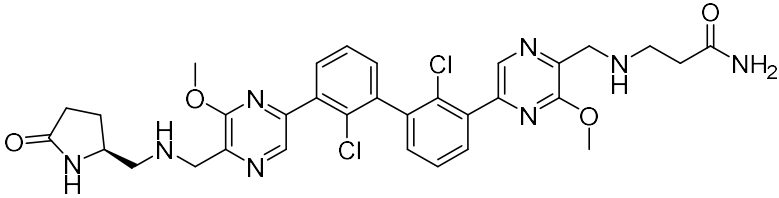
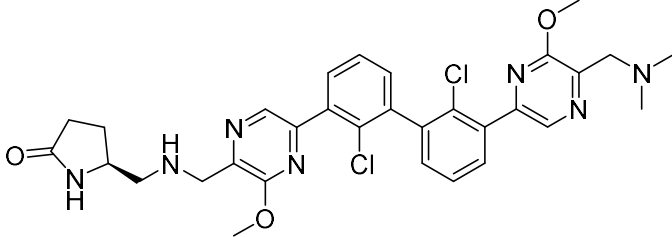
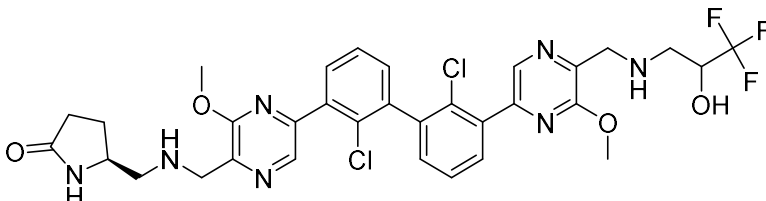
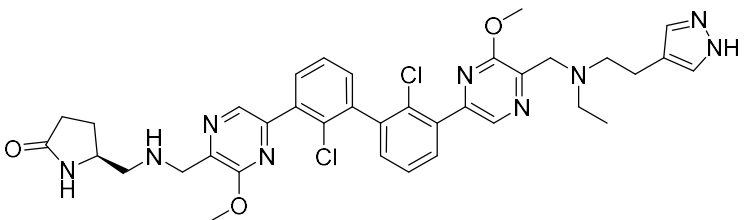
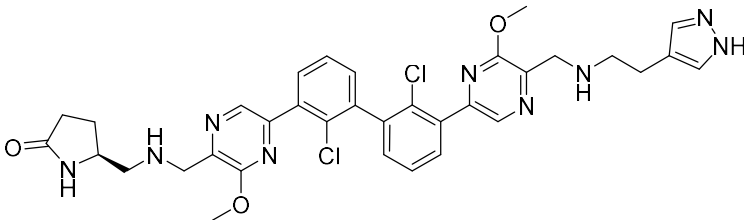
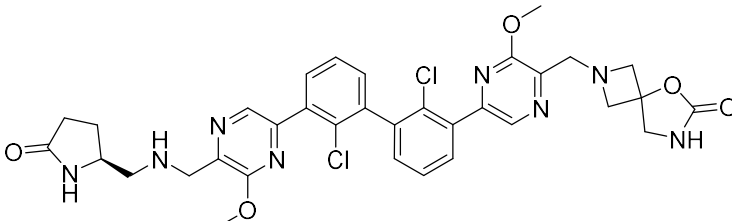
No.	Estructura	ES/MS (m/z, M+H ⁺)	Procedi mento
12		660.19	2
13		676.14	2
14		717.2	2
15		728.16	2
16		664.16	2
17		719.3	2

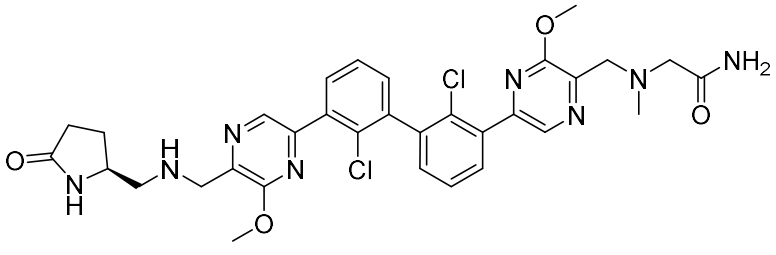
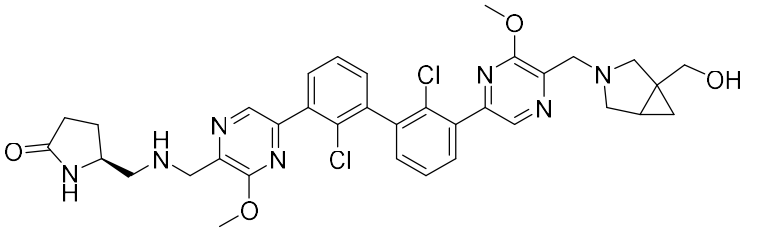
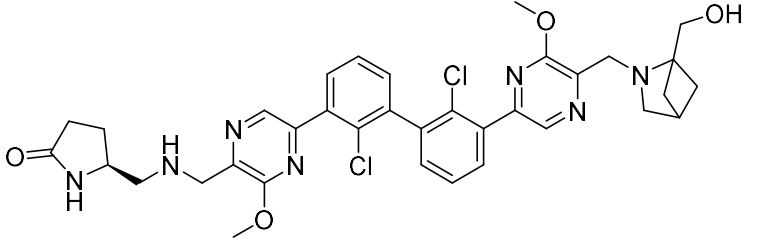
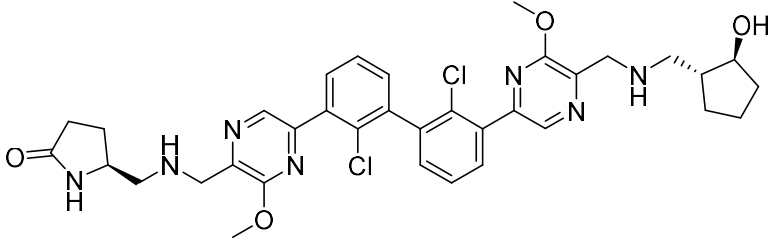
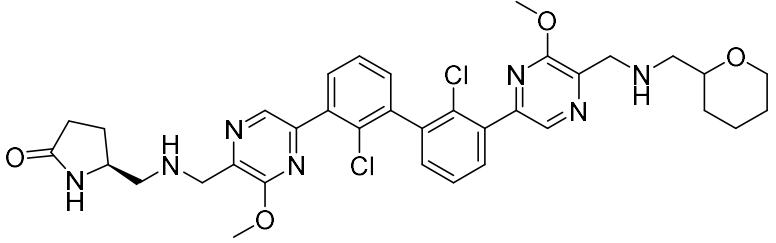
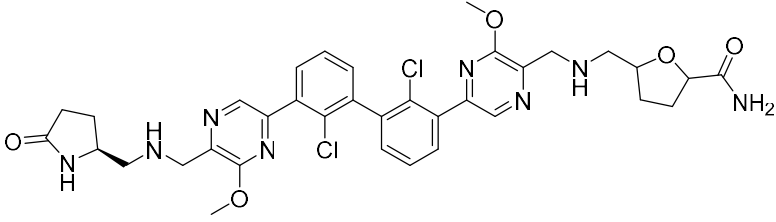
No.	Estructura	ES/MS (m/z, M+H ⁺)	Procedimiento
18		719.3	2
19		705.3	2
20		705.1	2
21		692.3	2
22		692.3	2

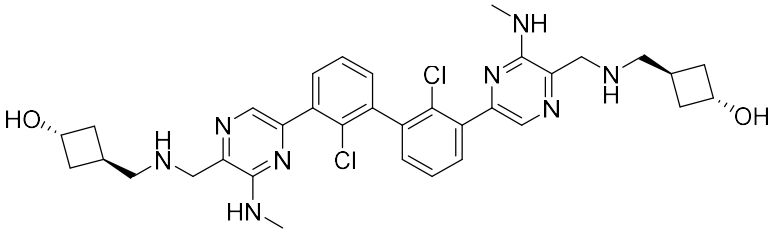
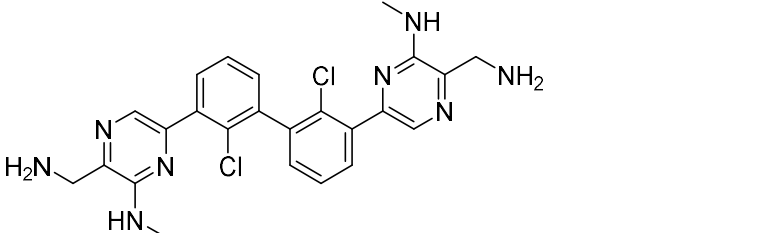
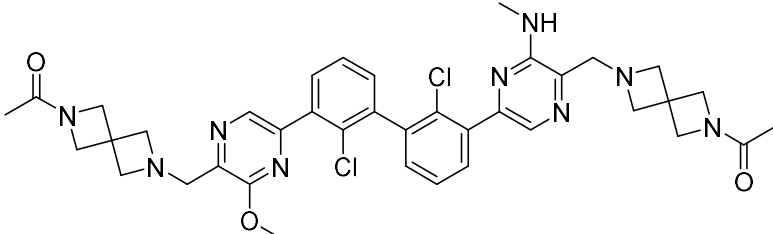
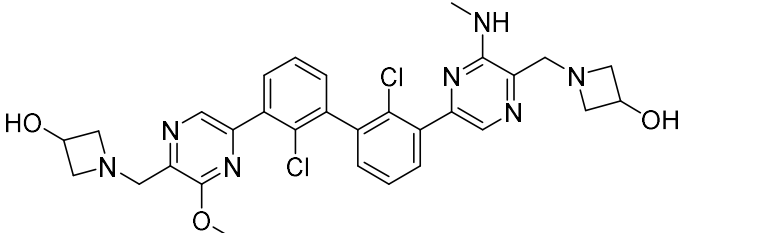
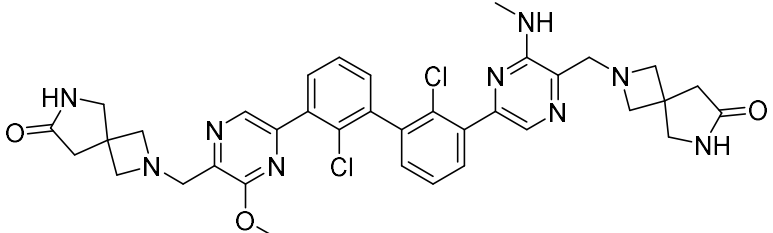
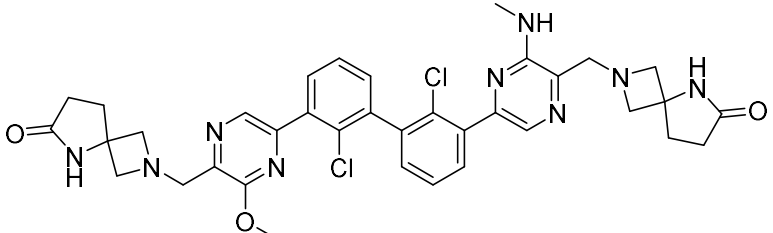
No.	Estructura	ES/MS (m/z, M+H ⁺)	Procedimiento
23		678.2	2
24		678.2	2
25		681.2	2
26		718.2	2
27		688.2	2
28		675.1	2
29		687.2	3

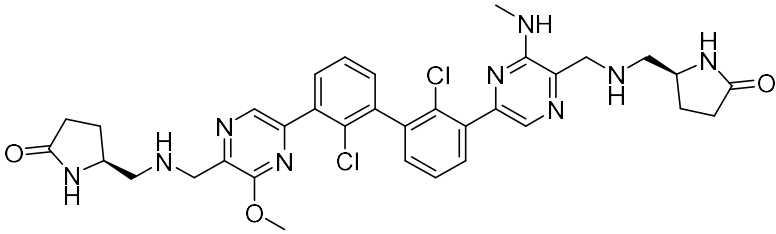
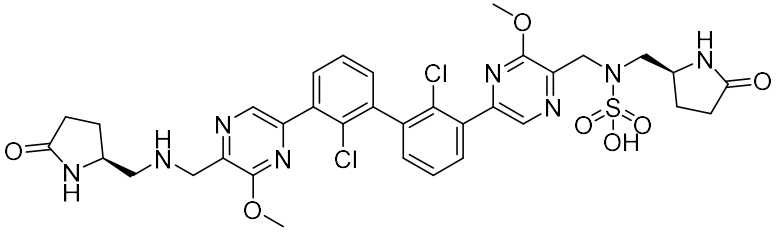
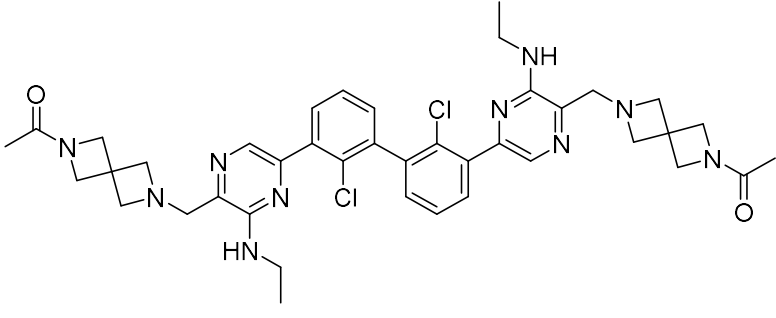
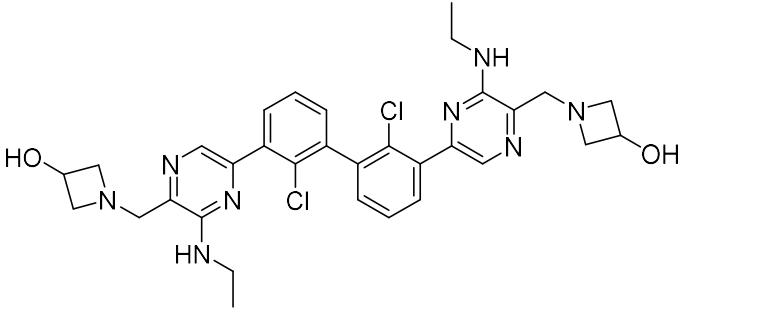
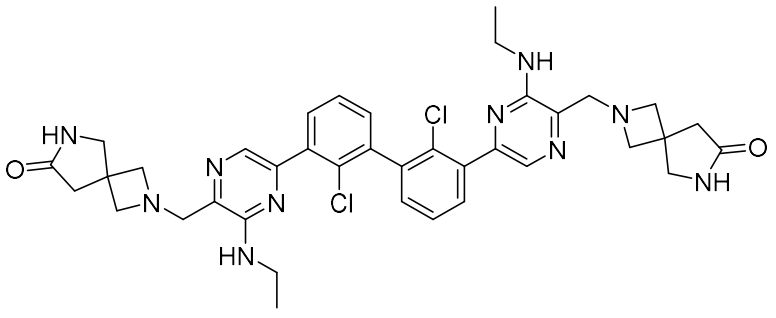
No.	Estructura	ES/MS (m/z, M+H ⁺)	Procedimiento
30		685.2	3
31		713.2	3
32		703.2	2
33		689.2	2
34		688.2	2
35		675.2	2
36		691.2	2
37		758.1	2

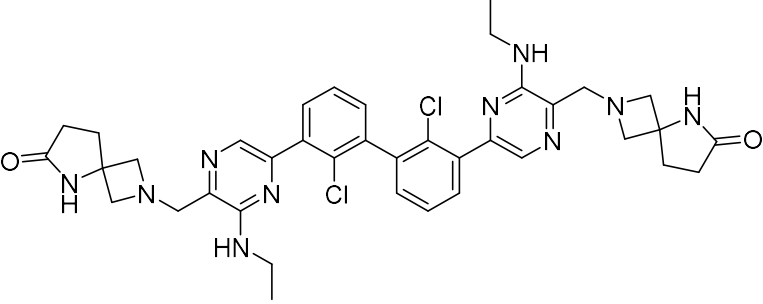
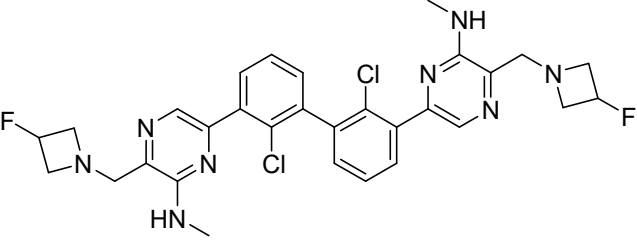
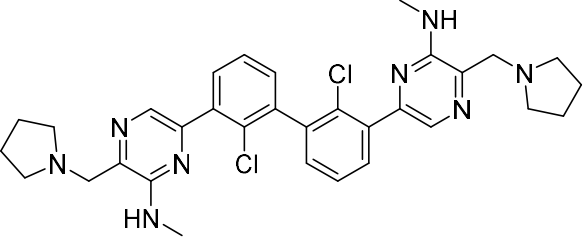
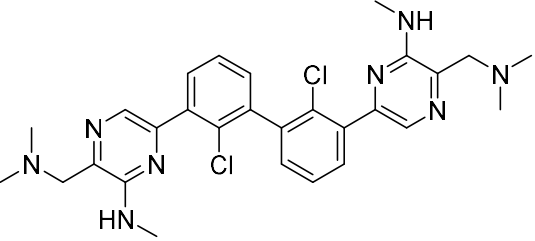
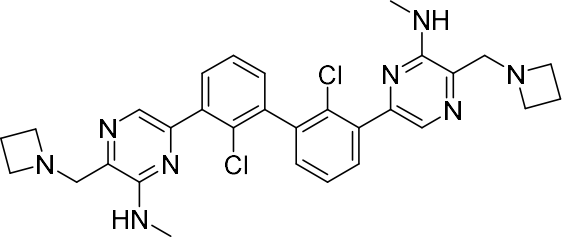
No.	Estructura	ES/MS (m/z, M+H ⁺)	Procedimiento
38		706	2
39		677.2	2
40		696.1	2
41		677.1	2
42		702.2	2
43		701.3	2
44		680.1	2

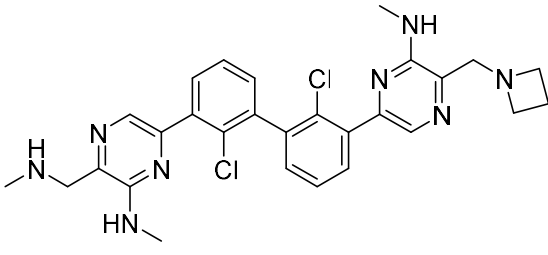
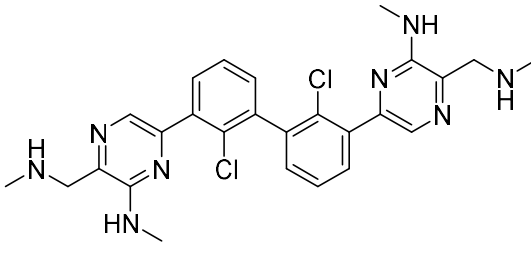
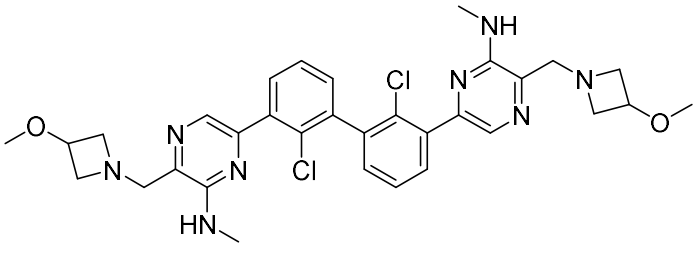
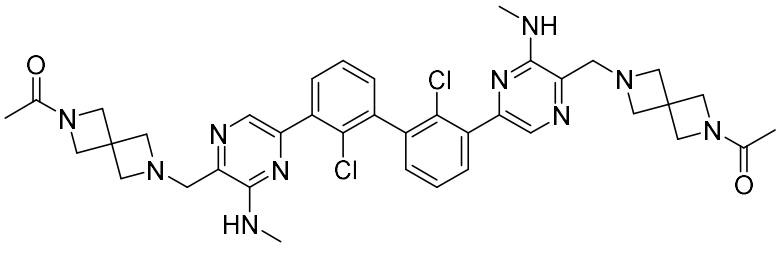
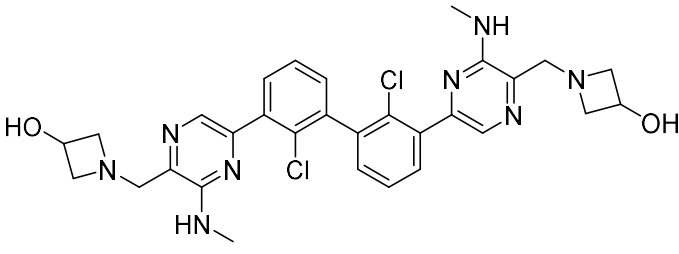
No.	Estructura	ES/MS (m/z, M+H ⁺)	Procedimiento
45		665.1	2
46		622.1	2
47		706.1	2
48		716.1	2
49		688.1	2
50		705.1	2

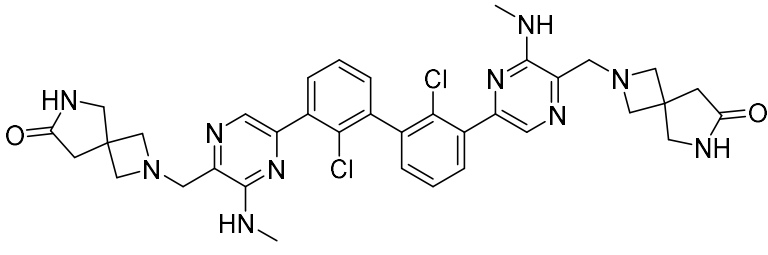
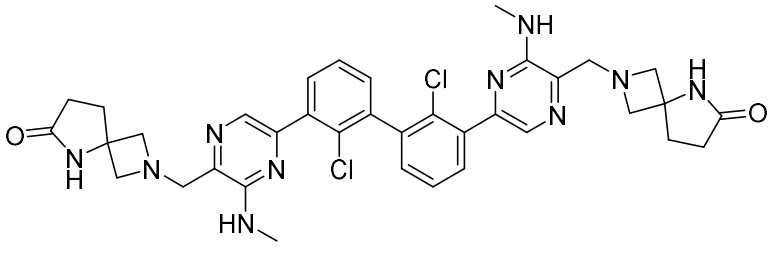
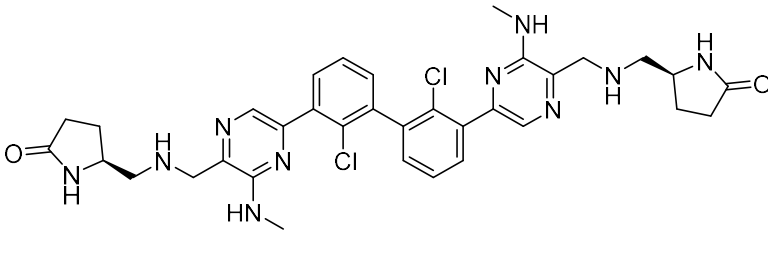
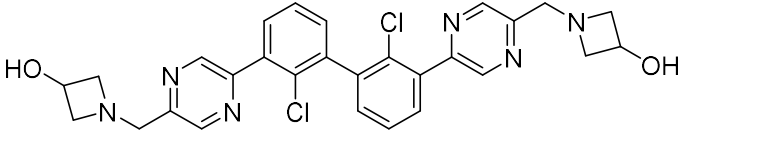
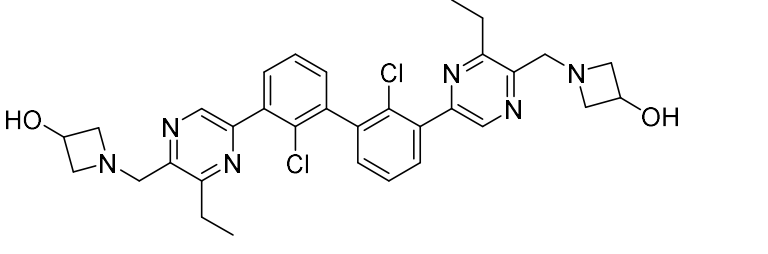
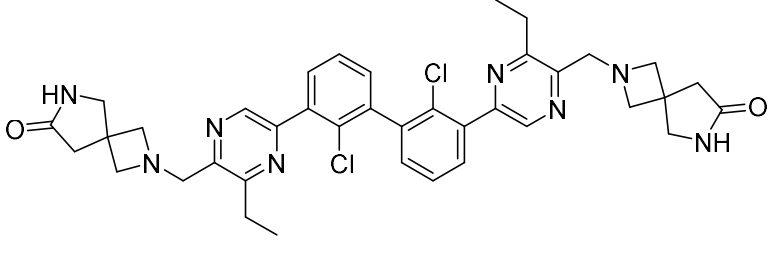
No.	Estructura	ES/MS (m/z, M+H ⁺)	Procedi mento
51		665.1	2
52		690.2	2
53		690.2	2
54		692.2	2
55		692.2	2
56		721.2	2

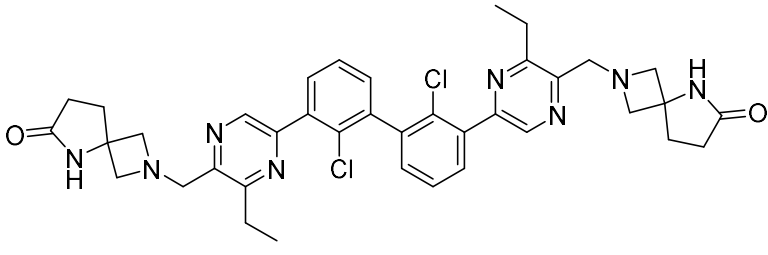
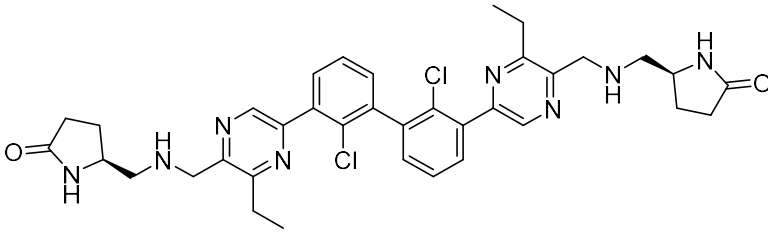
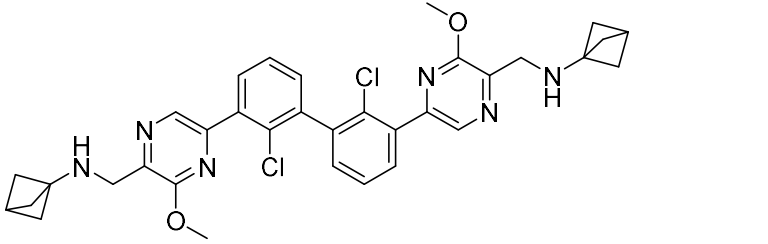
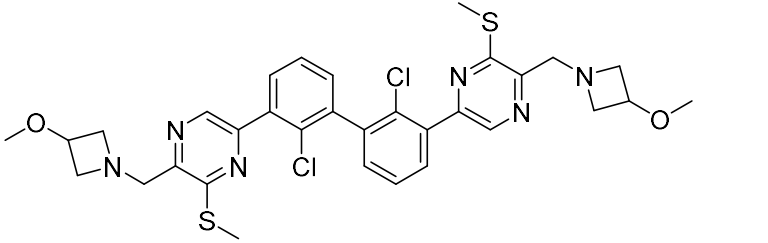
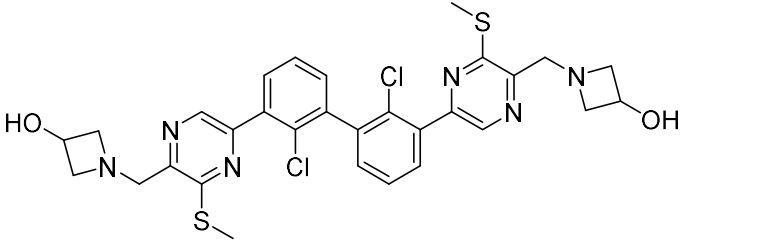
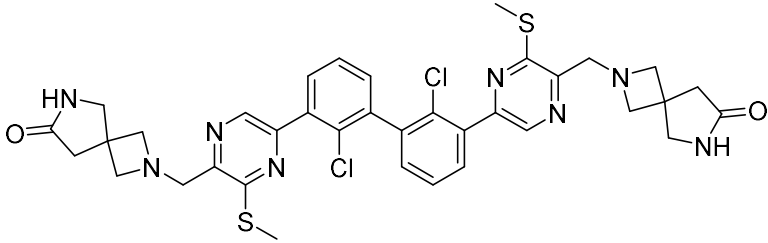
No.	Estructura	ES/MS (m/z, M+H ⁺)	Procedimiento
57		663.2	4
58		495.2	4
59		742.2	24
60		608.2	24
61		714.2	24
62		714.2	24

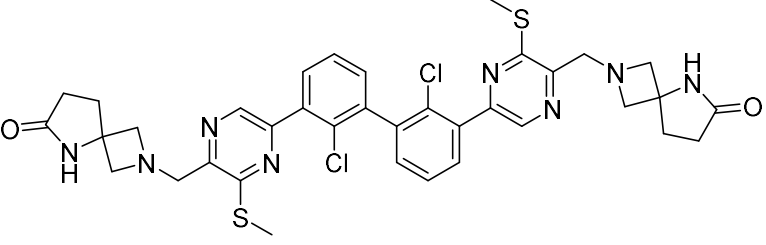
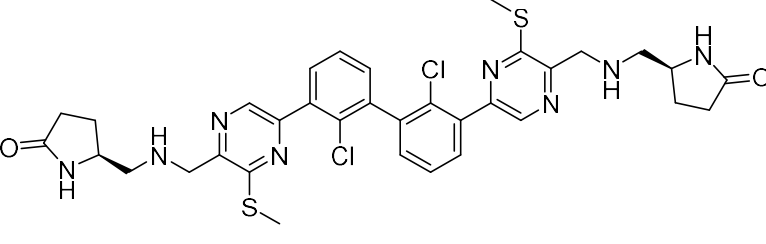
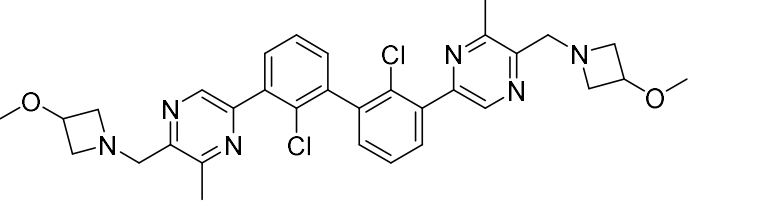
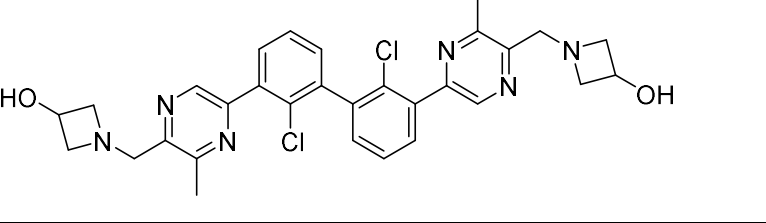
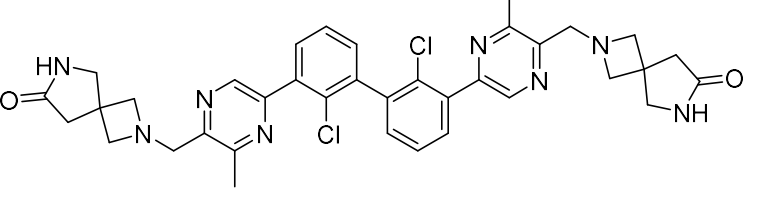
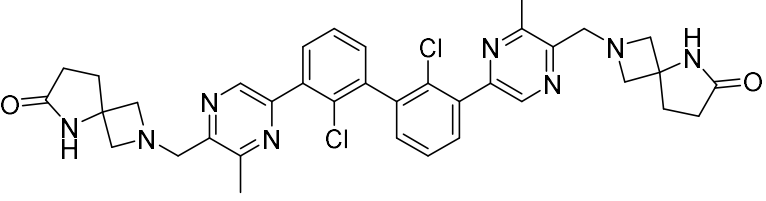
No.	Estructura	ES/MS (m/z, M+H ⁺)	Procedimiento
63		690.1	24
64		793.3 (M+Na) +	21
65		769.2	4
66		635.2	4
67		741.3	4

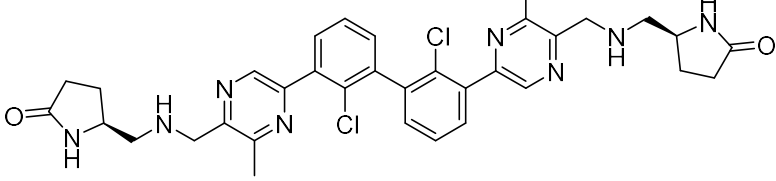
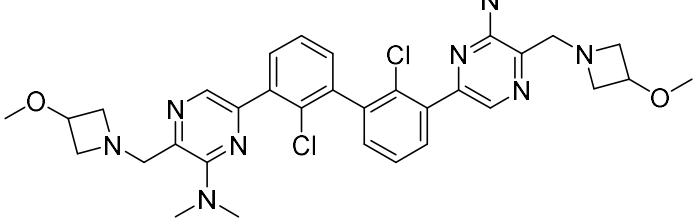
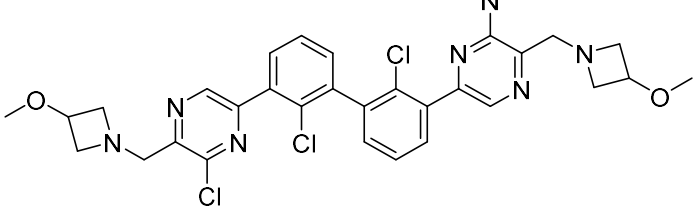
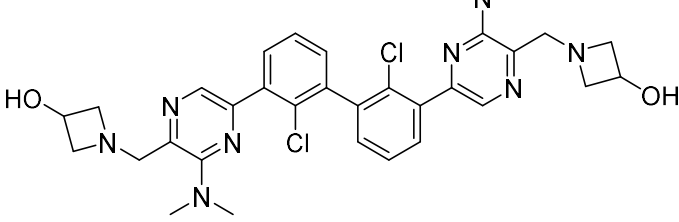
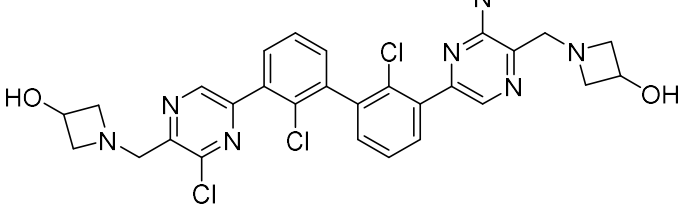
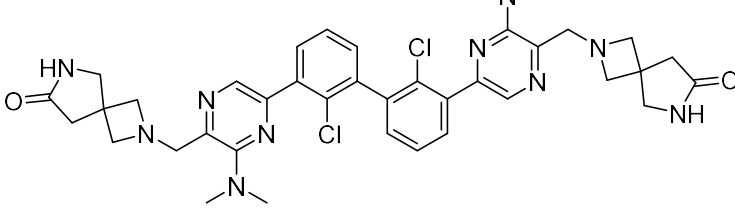
No.	Estructura	ES/MS (m/z, M+H ⁺)	Procedimiento
68		371.2 (M+2H) 2+	4
69		611.2	4
70		603.2	4
71		551.2	4
72		288.1 (M+2H) 2+	4

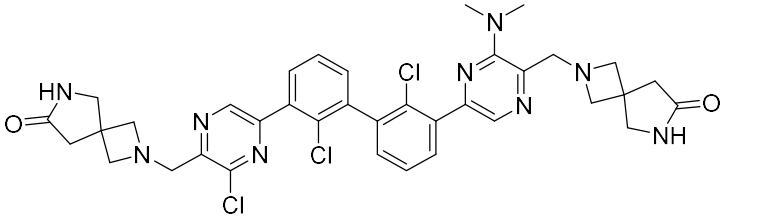
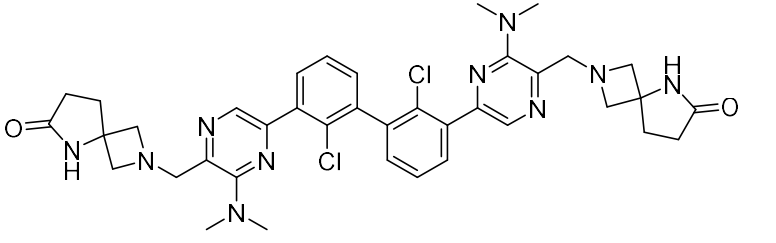
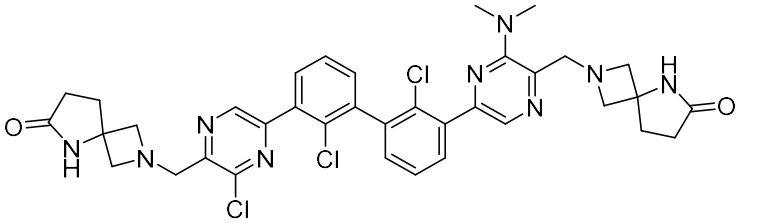
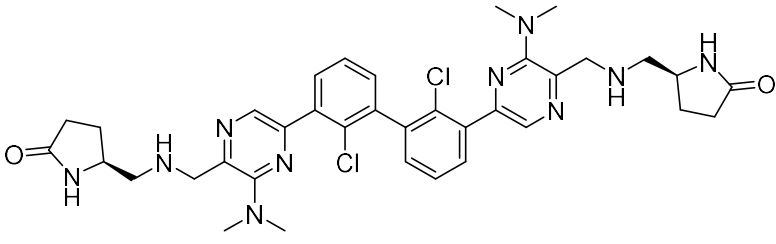
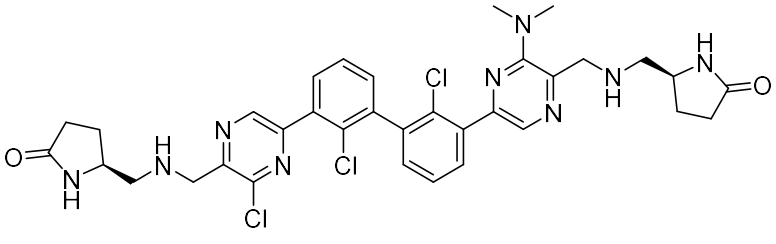
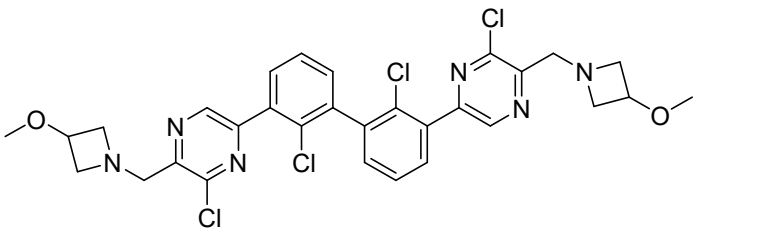
No.	Estructura	ES/MS (m/z, M+H ⁺)	Procedimiento
73		549.2	4
74		523.2	4
75		635.3	4
76		741.3	4
77		607.2	4

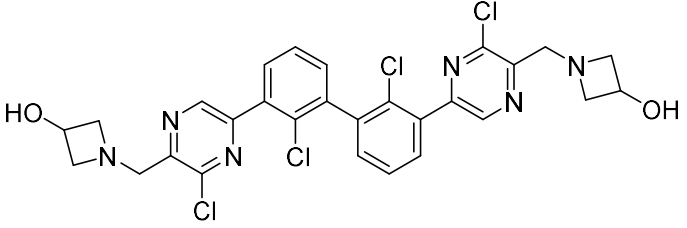
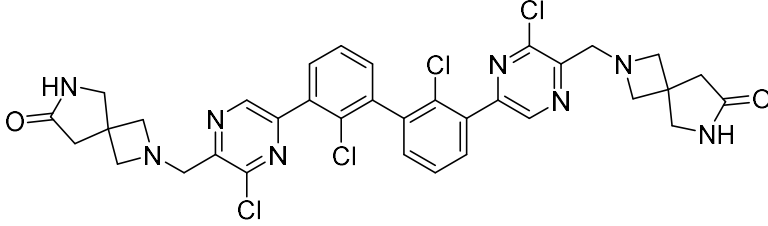
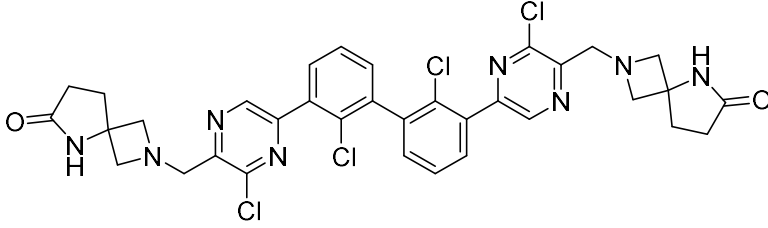
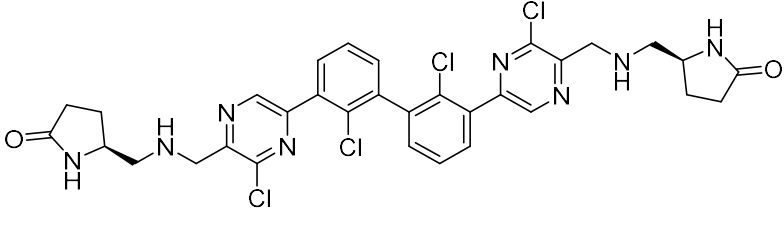
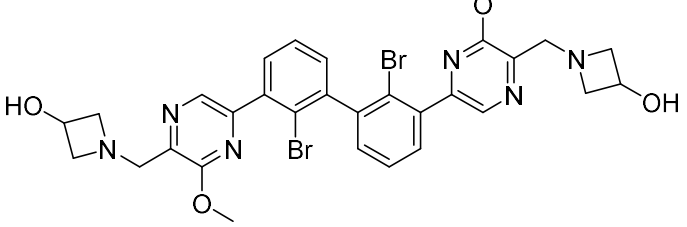
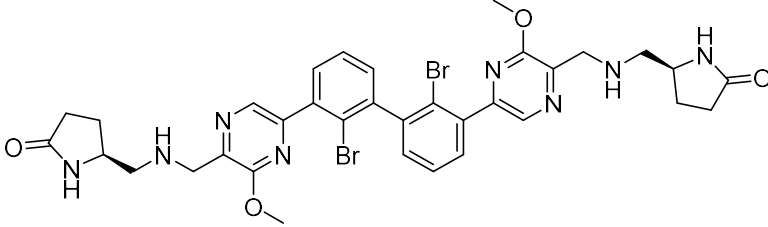
No.	Estructura	ES/MS (m/z, M+H ⁺)	Procedimiento
78		713.3	4
79		713.3	4
80		689.2	4
81		549.1	5
82		605.2	6
83		711.3	6

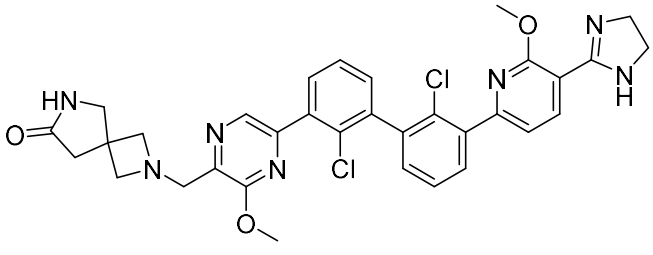
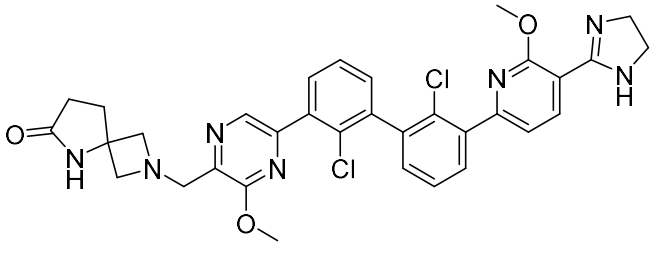
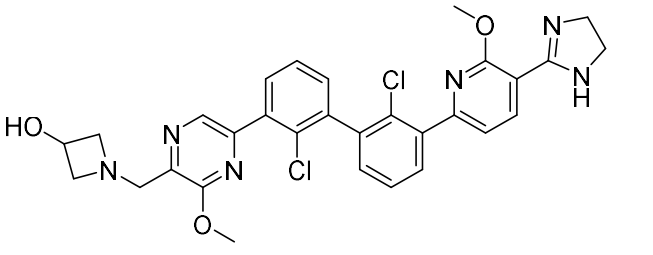
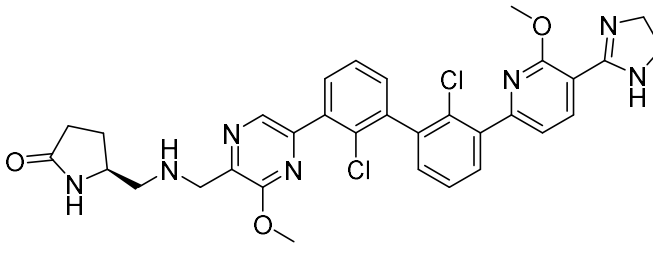
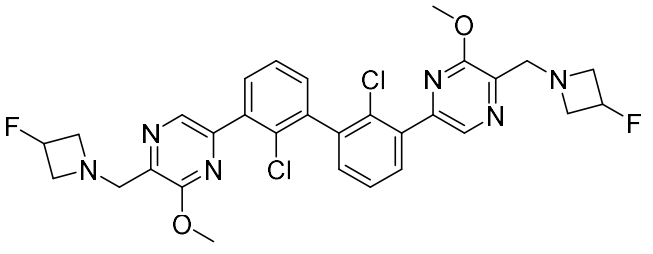
No.	Estructura	ES/MS (m/z, M+H ⁺)	Procedimiento
84		711.3	6
85		687.3	6
86		629.2	3
87		669.2	7
88		641.1	7
89		747.2	7

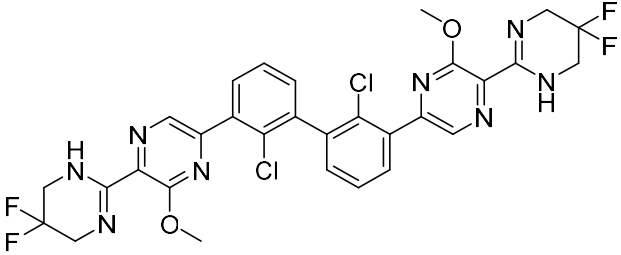
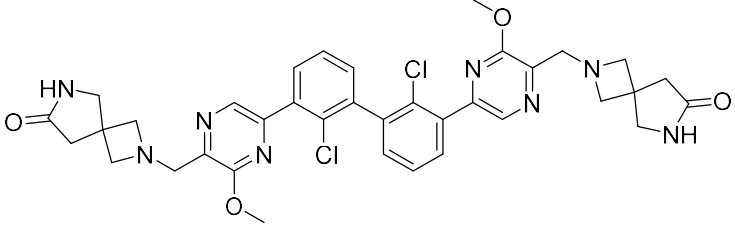
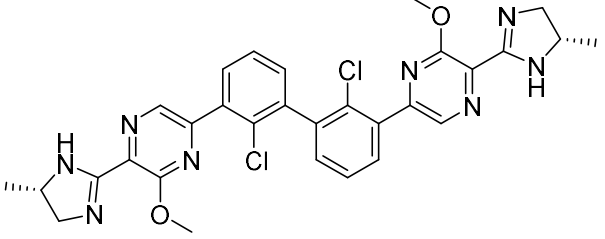
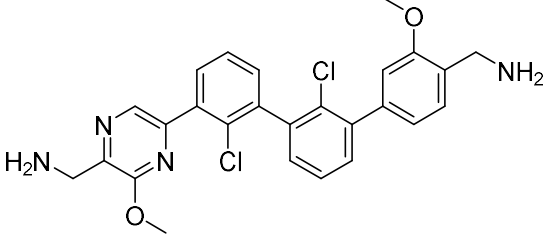
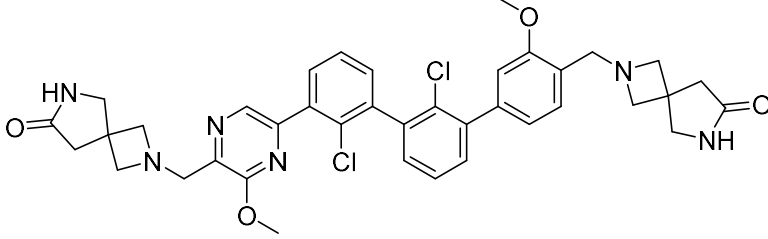
No.	Estructura	ES/MS (m/z, M+H ⁺)	Procedimiento
90		747.2	7
91		723.2	7
92		605.2	8
93		577.2	8
94		683.2	8
95		683.2	8

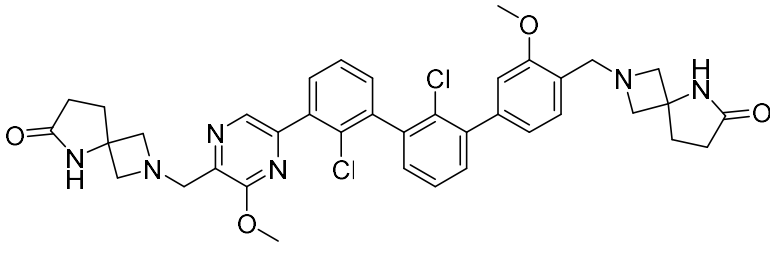
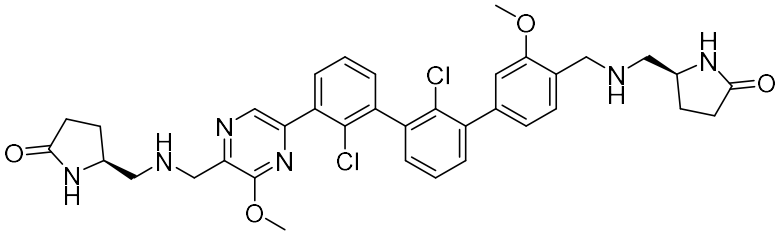
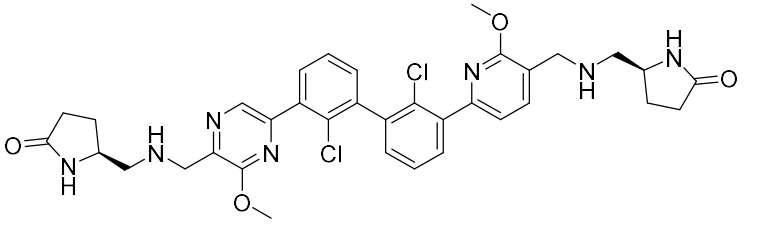
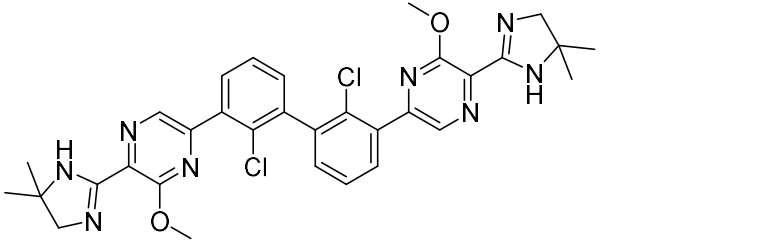
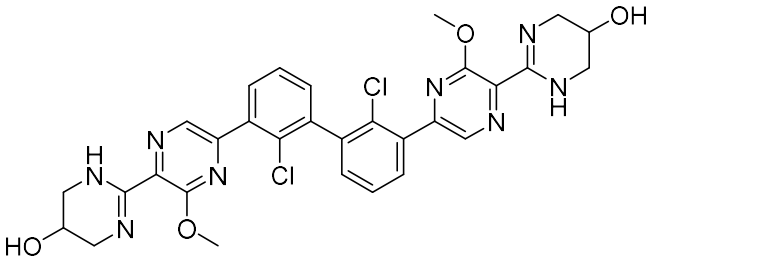
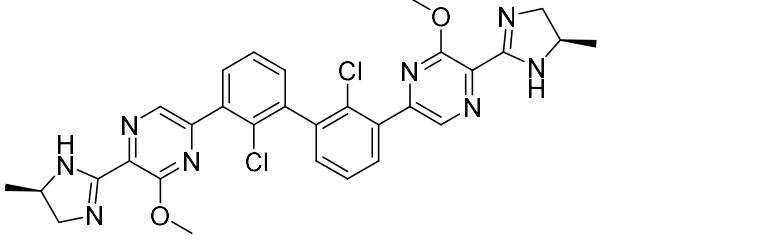
No.	Estructura	ES/MS (m/z, M+H ⁺)	Procedimiento
96		659.3	8
97		663.3	4
98		654.3	4 (byproduct)
99		635.2	4
100		626.1	4 (byproduct)
101		741.3	4

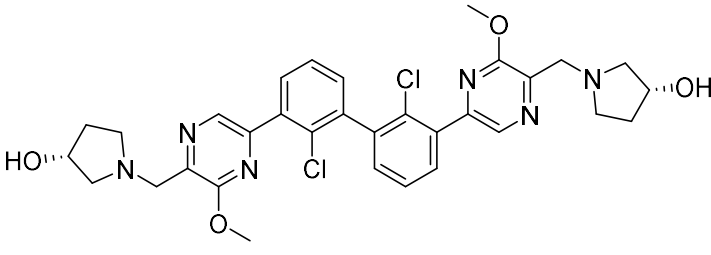
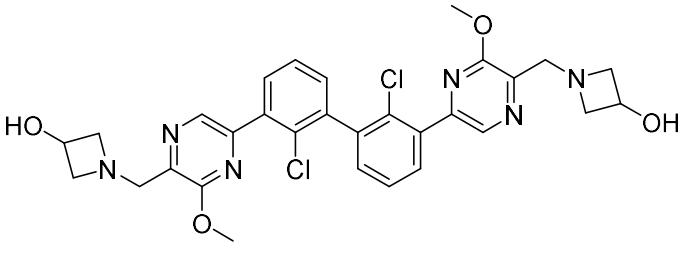
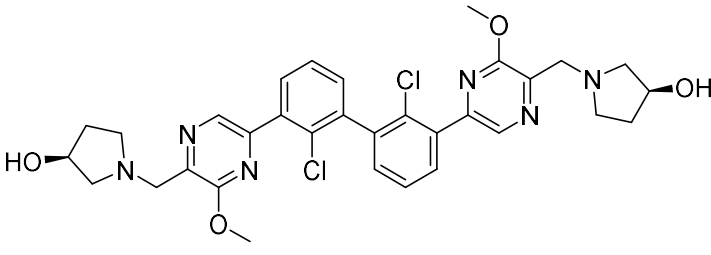
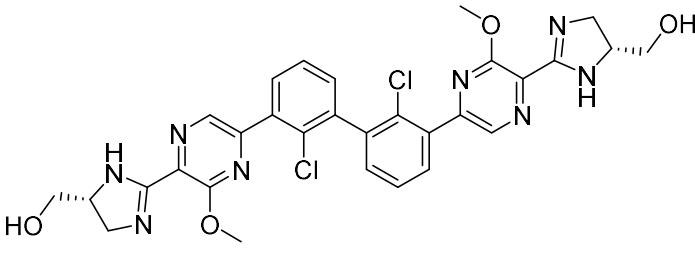
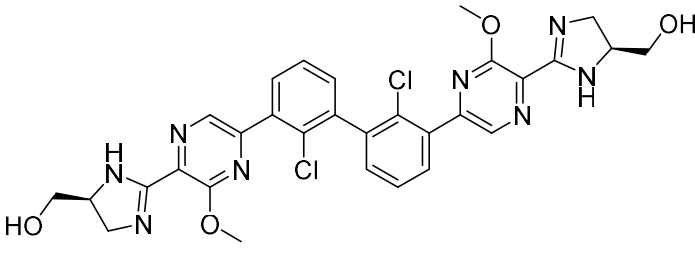
No.	Estructura	ES/MS (m/z, M+H ⁺)	Procedimiento
102		732.3	4 (byproduct)
103		741.2	4
104		732.3	4 (byproduct)
105		717.2	4
106		708.3	4 (byproduct)
107		645.1	4

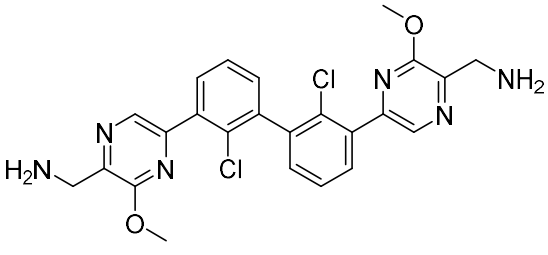
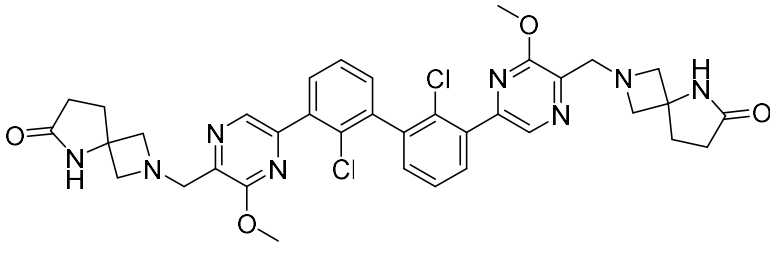
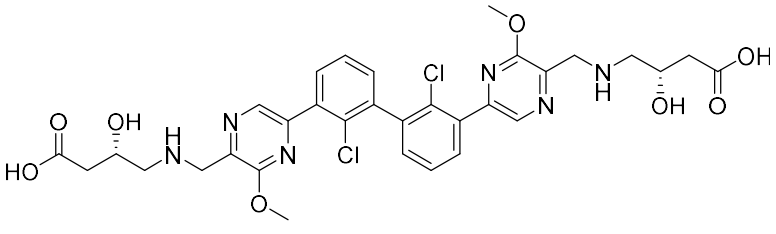
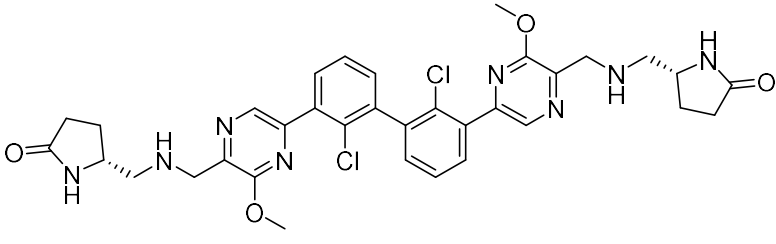
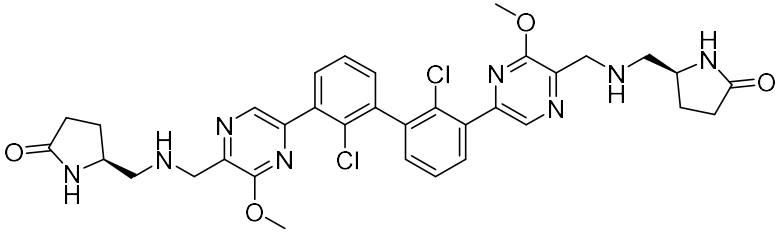
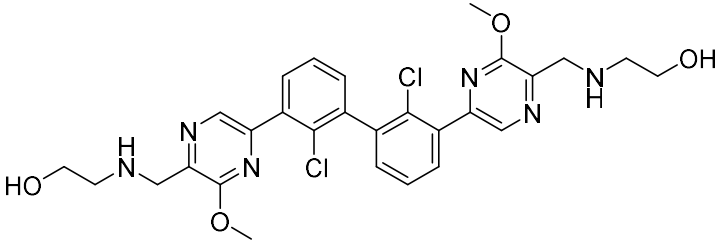
No.	Estructura	ES/MS (m/z, M+H ⁺)	Procedimiento
108		617.1	4
109		723.2	4
110		723.2	4
111		699.1	4
112		697.2	9
113		779.2	9

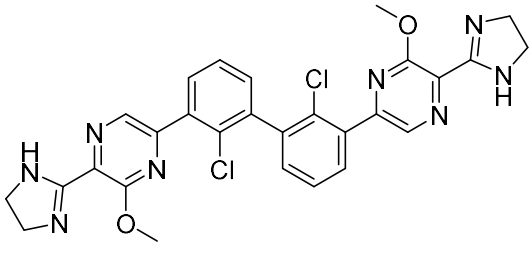
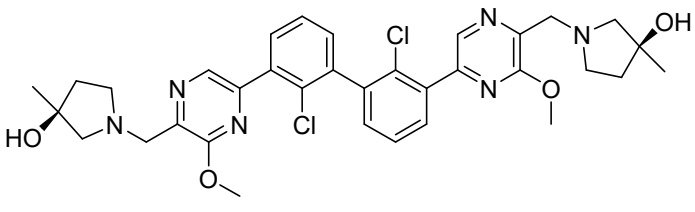
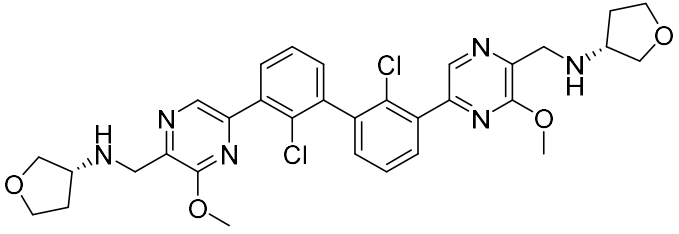
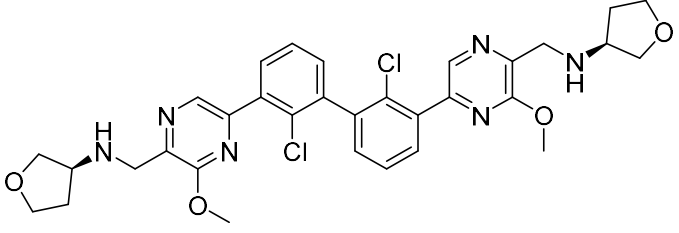
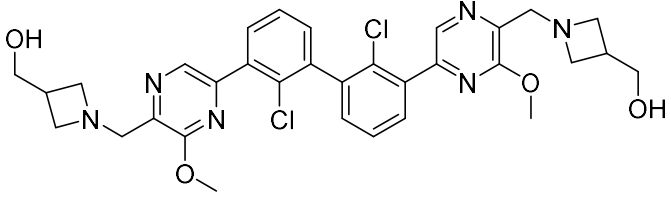
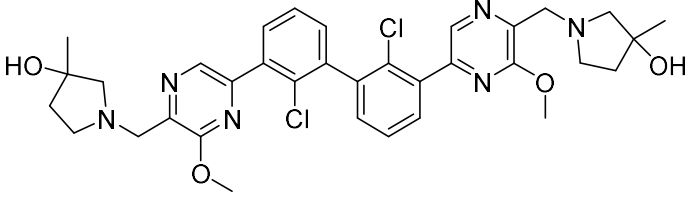
No.	Estructura	ES/MS (m/z, M+H ⁺)	Procedimiento
114		644.2	10
115		644.2	10
116		591.2	10
117		632.2	10
118		613.2	3

No.	Estructura	ES/MS (m/z, M+H ⁺)	Procedimiento
119		675.3	22
120		715.3	3
121		603.3	22
122		495.2	12
123		713.2	12

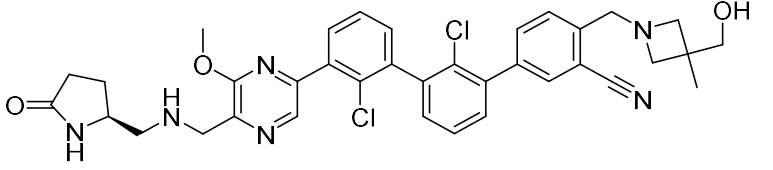
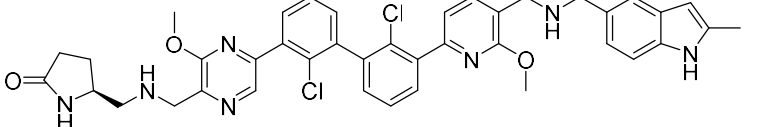
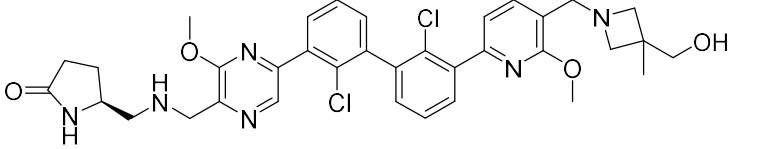
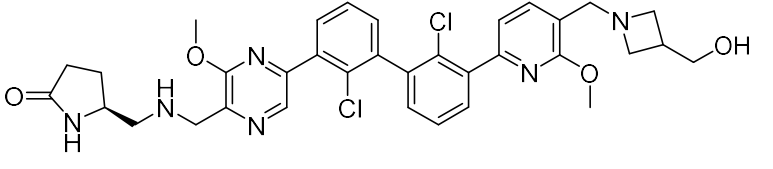
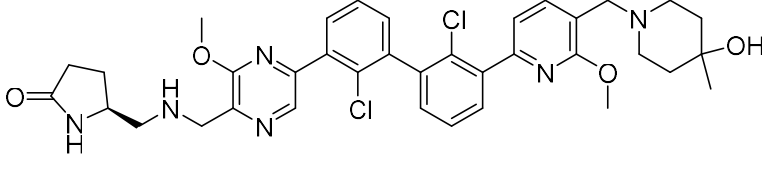
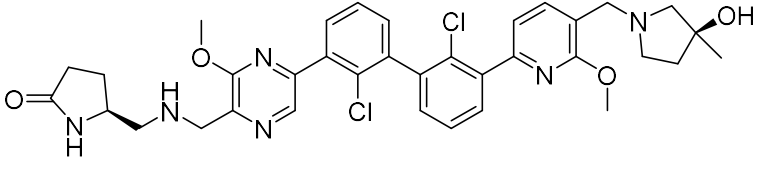
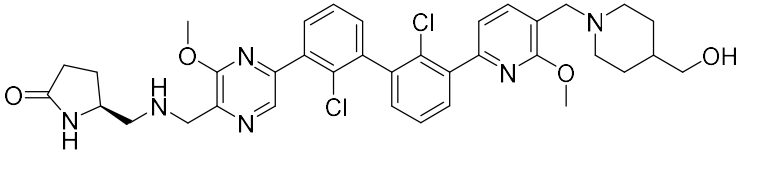
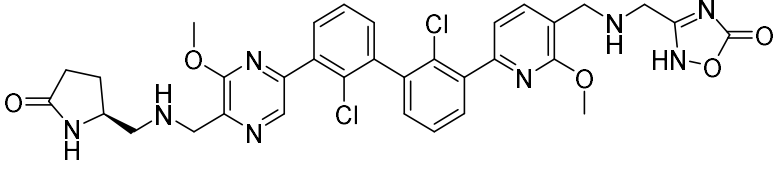
No.	Estructura	ES/MS (m/z, M+H ⁺)	Procedimiento
124		713.2	12
125		689.3	12
126		690.2	23
127		631.4	22
128		635.2	22
129		603.3	22

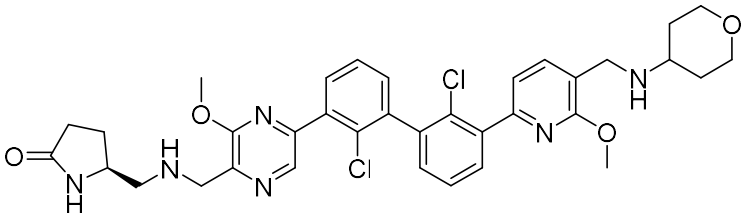
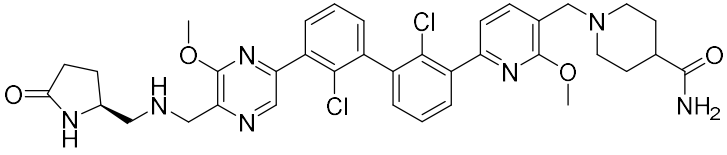
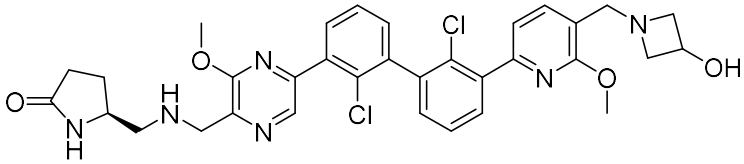
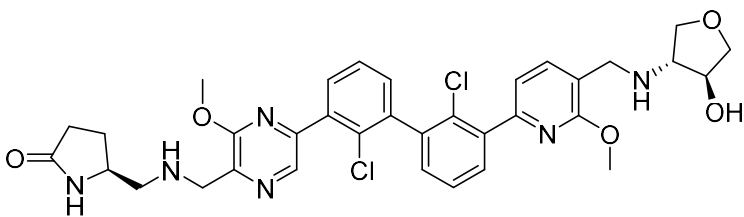
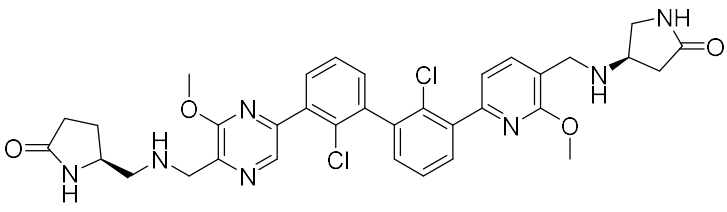
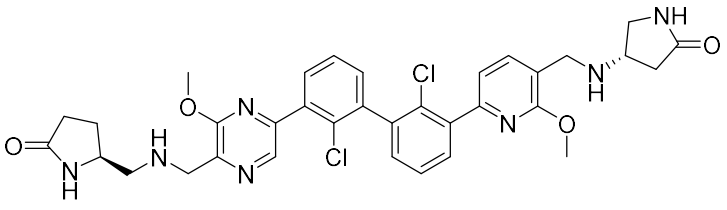
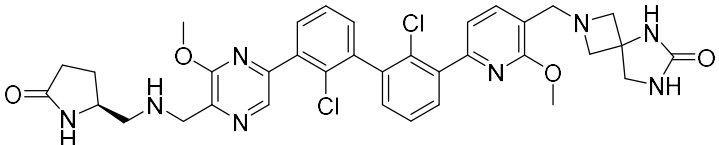
No.	Estructura	ES/MS (m/z, M+H ⁺)	Procedimiento
130		637.3	3
131		609.2	3
132		637.4	3
133		635.1	22
134		635.1	22

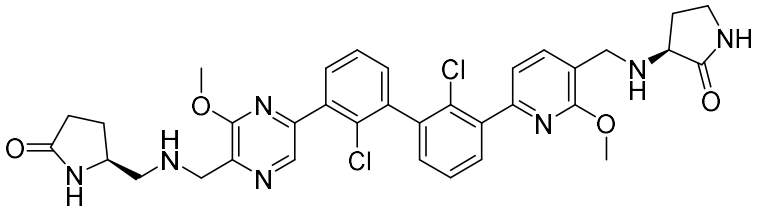
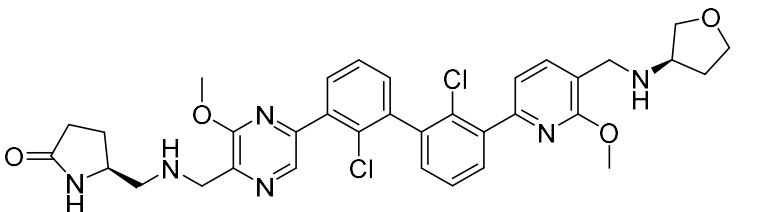
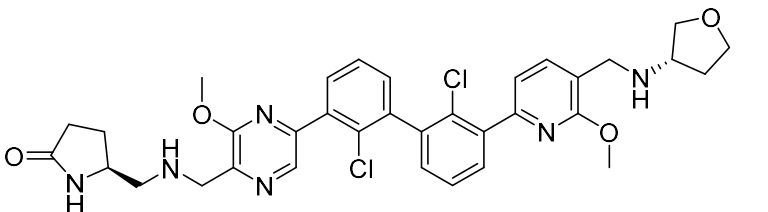
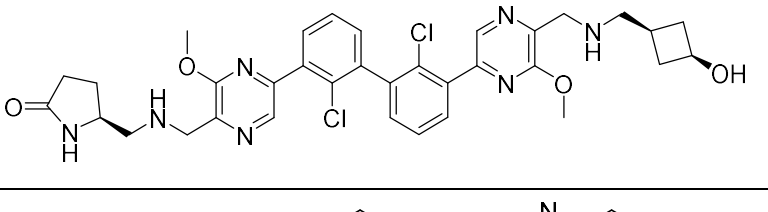
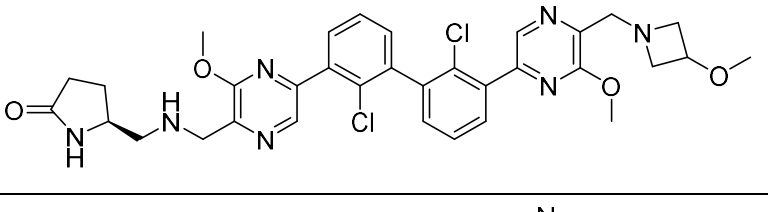
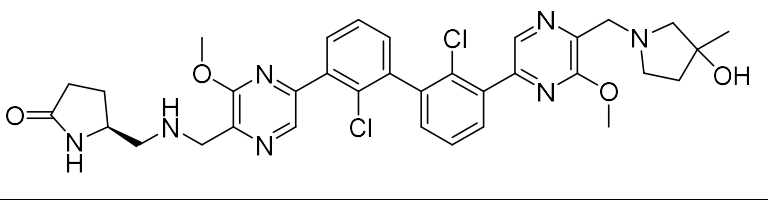
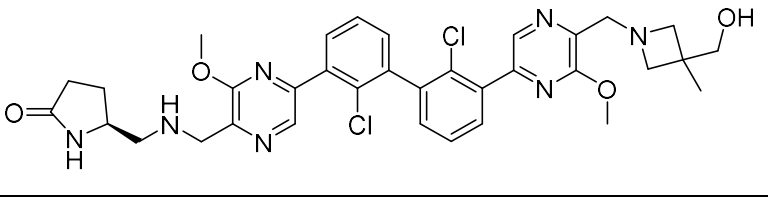
No.	Estructura	ES/MS (m/z, M+H ⁺)	Procedimiento
135		497.3	3
136		715.2	3
137		701.2	3
138		691.2	3
139		691.3	3
140		585.2	3

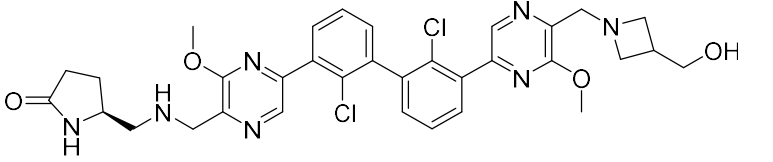
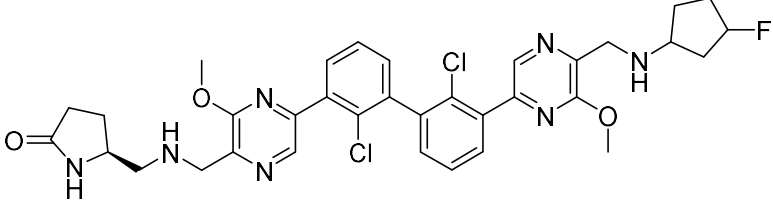
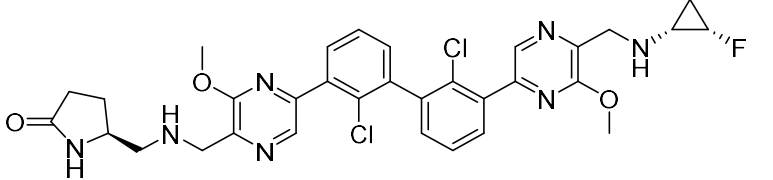
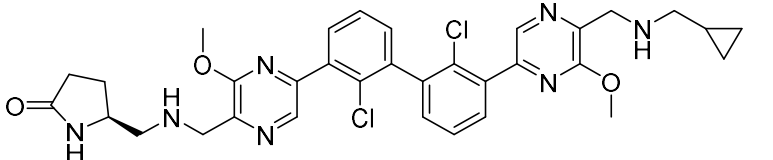
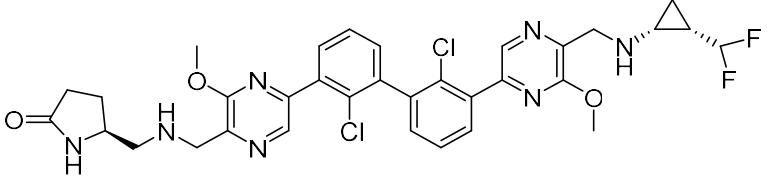
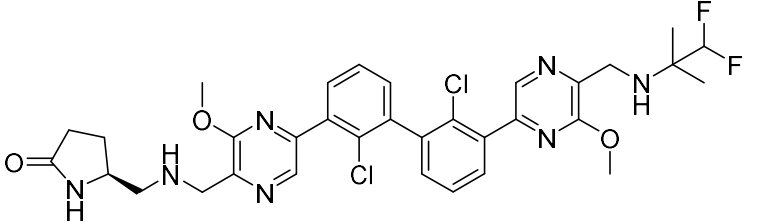
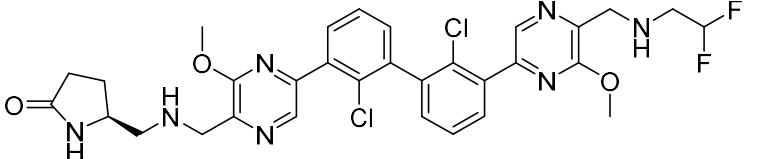
No.	Estructura	ES/MS (m/z, M+H ⁺)	Procedimiento
141		575.2	22
142		665.174	3
143		637.064	3
144		637.054	3
145		637.141	3
146		665.107	3

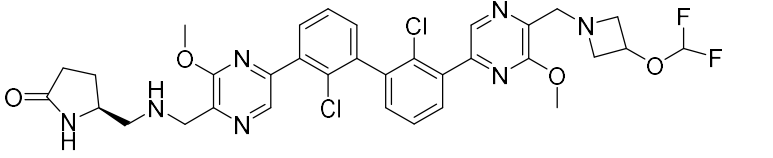
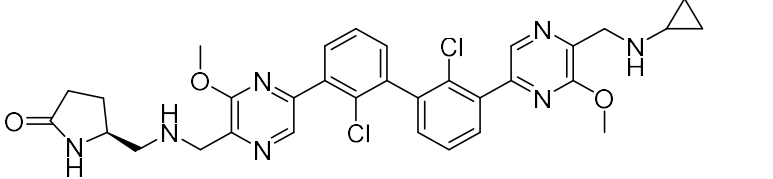
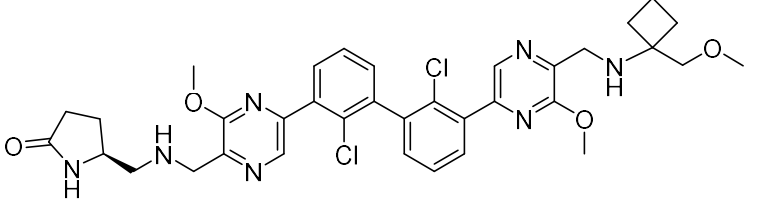
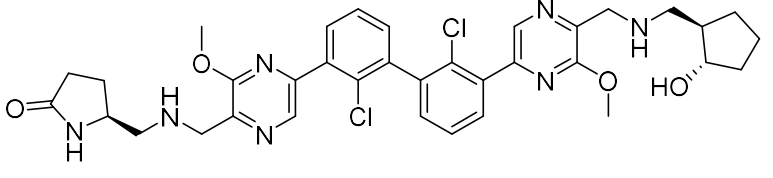
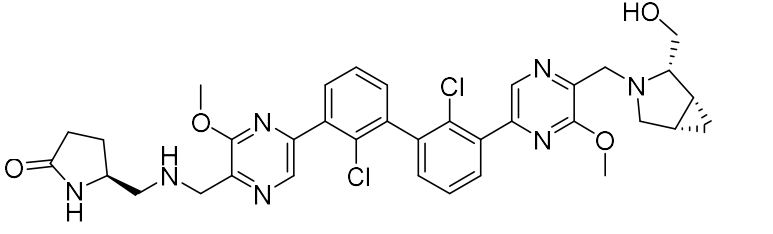
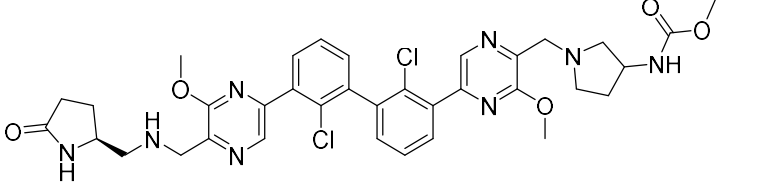
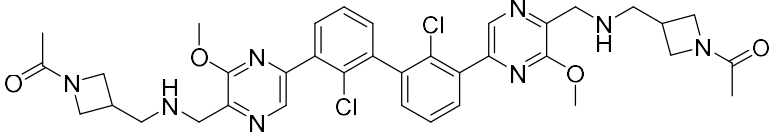
No.	Estructura	ES/MS (m/z, M+H ⁺)	Procedimiento
147		637.089	3
148		665.169	3
149		665.105	3
150		665.13	3
151		696.151	13
152		684.135	13
153		643.123	13

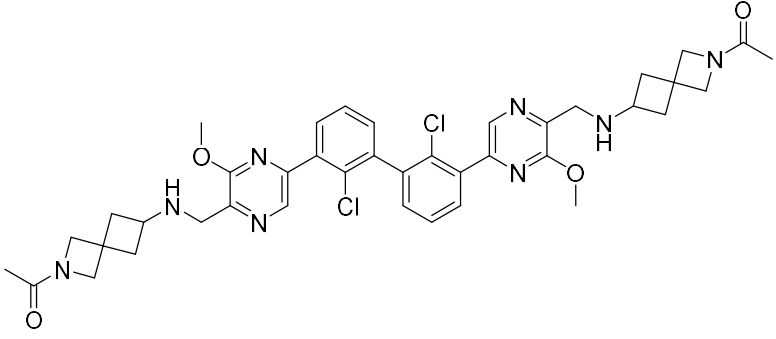
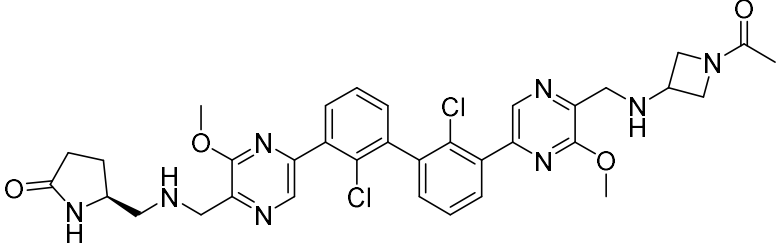
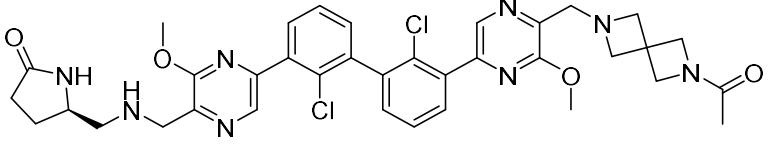
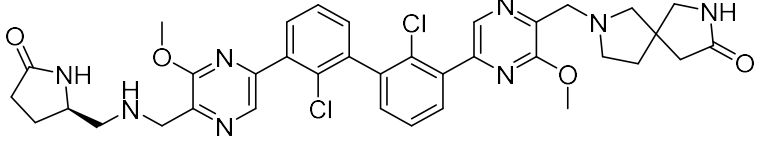
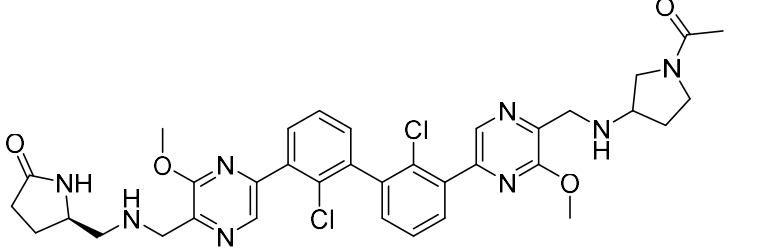
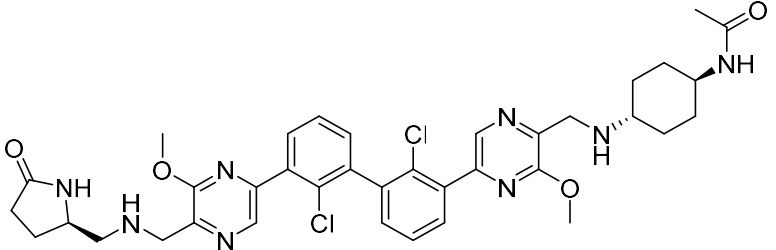
No.	Estructura	ES/MS (m/z, M+H ⁺)	Procedimiento
154		671.204	13
155		735.972	14
156		677.123	14
157		663.07	14
158		691.202	14
159		677.068	14
160		691.19	14
161		691.062	14

No.	Estructura	ES/MS (m/z, M+H ⁺)	Procedimiento
162		677.015	14
163		704.118	14
164		649.083	14
165		679.094	14
166		676.149	14
167		676.008	14
168		703.141	14

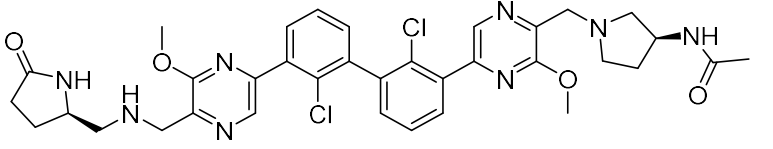
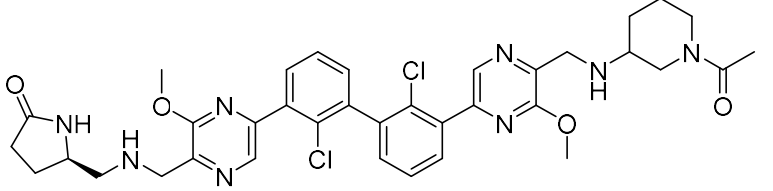
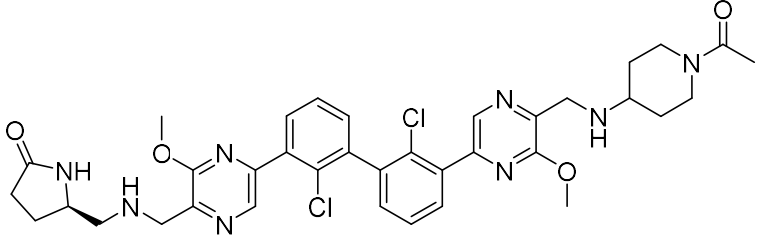
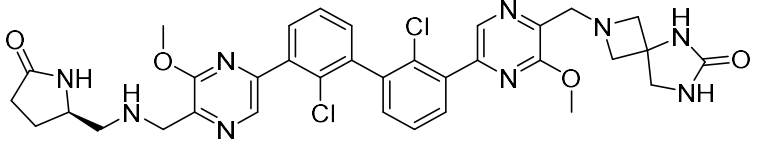
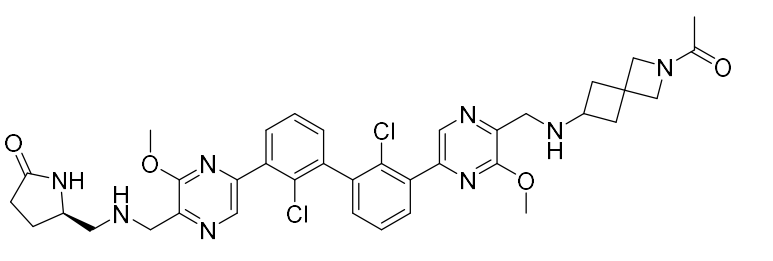
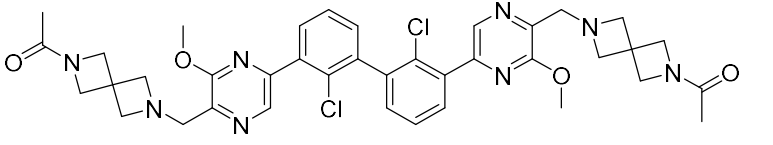
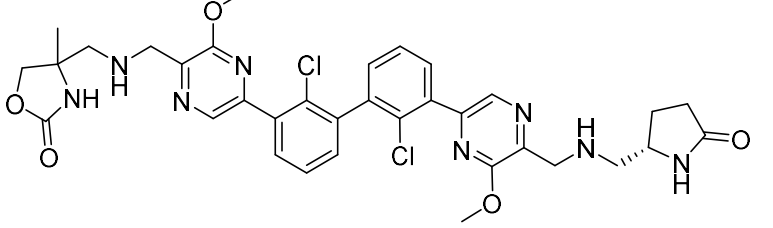
No.	Estructura	ES/MS (m/z, M+H ⁺)	Procedimiento
169		675.991	14
170		663.107	14
171		663	14
172		678.078	2
173		664.044	2
174		678.077	2
175		678.143	2

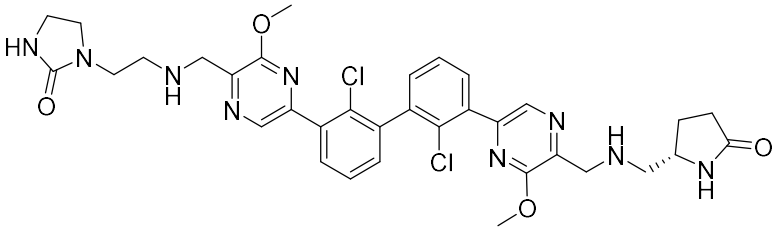
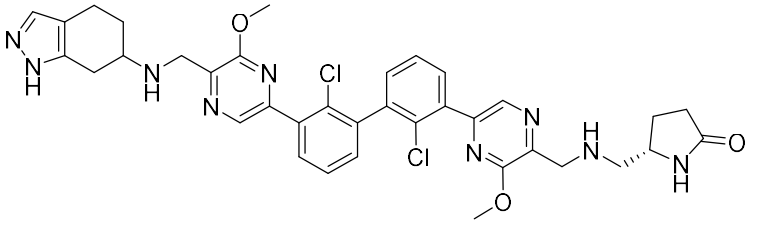
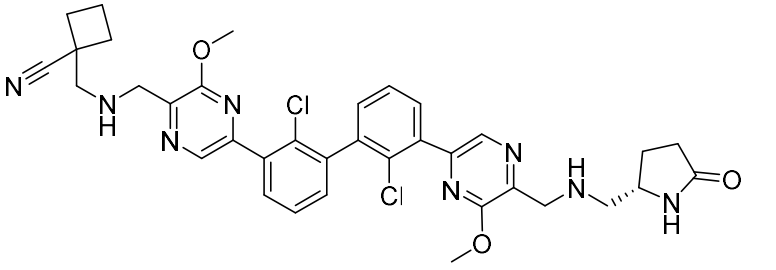
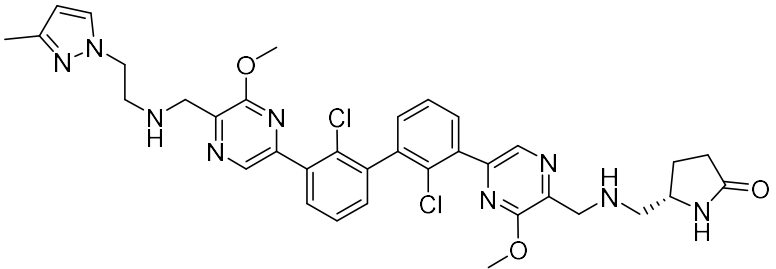
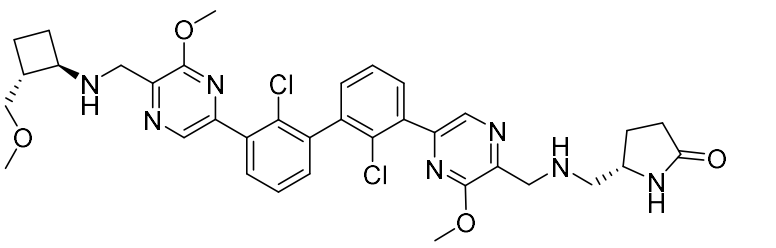
No.	Estructura	ES/MS (m/z, M+H ⁺)	Procedimiento
176		664.136	2
177		680.043	2
178		651.916	2
179		648.076	2
180		683.908	2
181		685.985	2
182		700.069	2

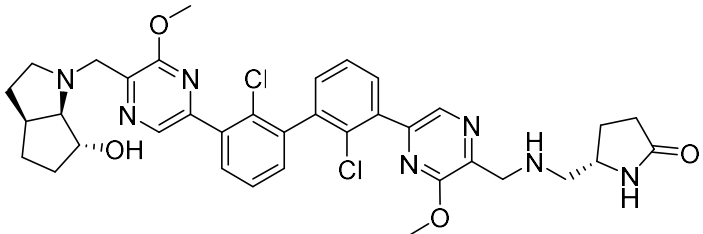
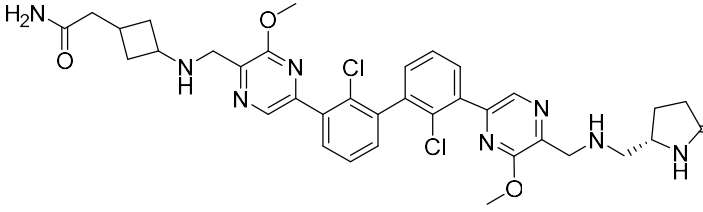
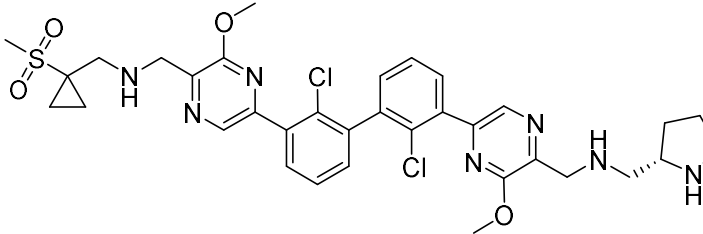
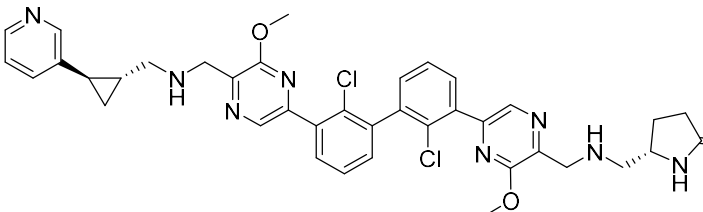
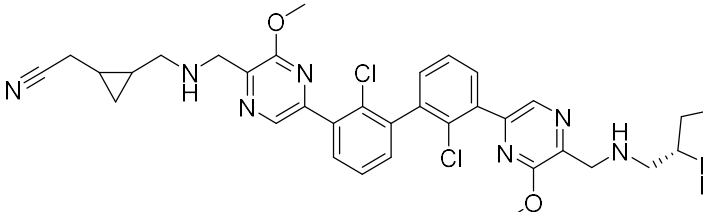
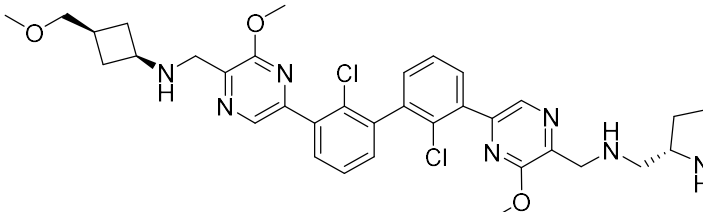
No.	Estructura	ES/MS (m/z, M+H ⁺)	Procedimiento
183		657.987	2
184		633.983	2
185		692.17	2
186		692.18	2
187		690.19	2
188		721.19	2
189		719.26	3

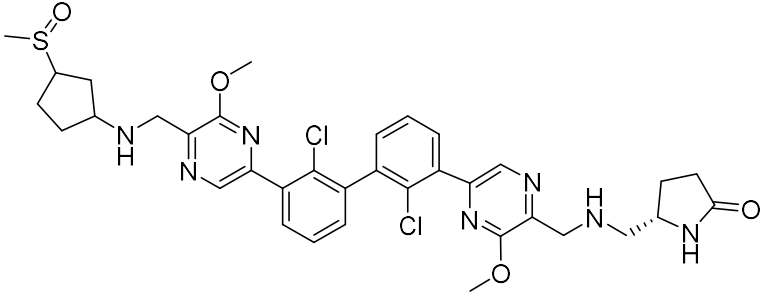
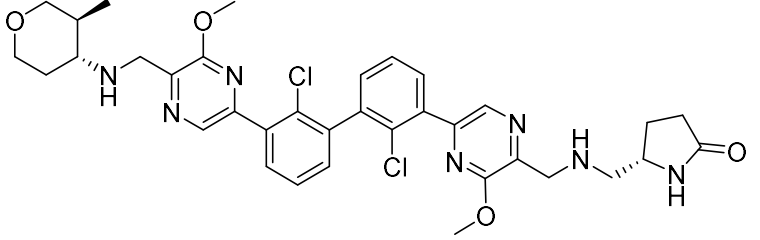
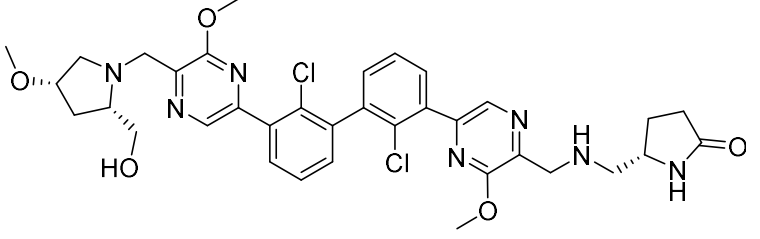
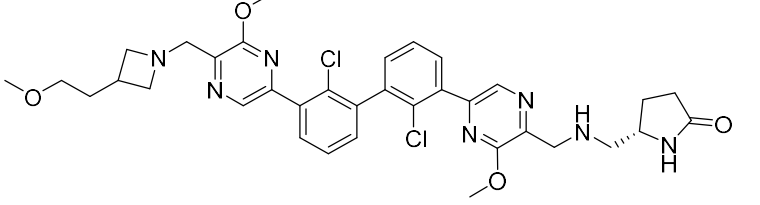
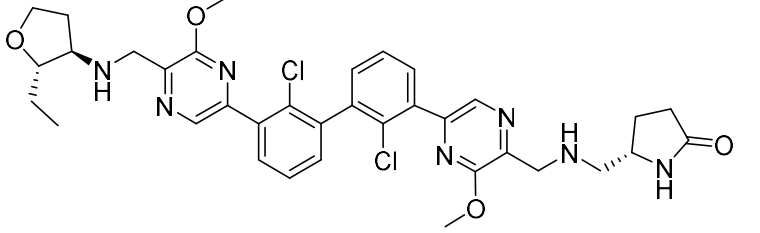
No.	Estructura	ES/MS (m/z, M+H ⁺)	Procedi mento
190		771.27	3
191		691.35	2
192		717.3	2
193		717.2	2
194		705.16	2
195		733.48	2

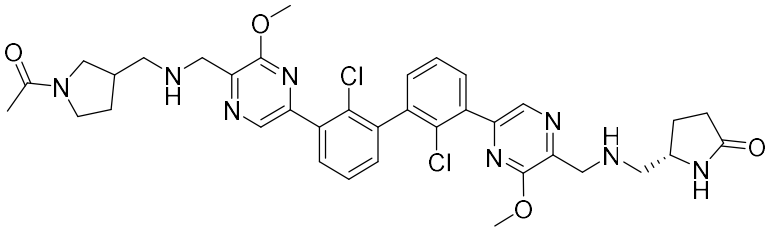
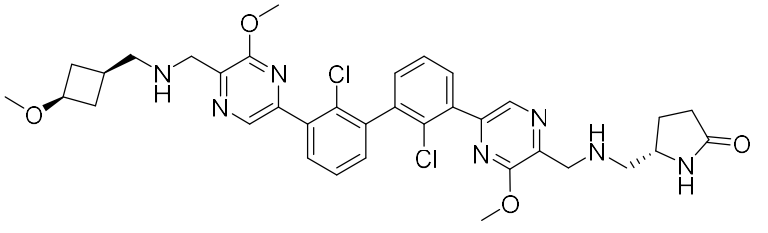
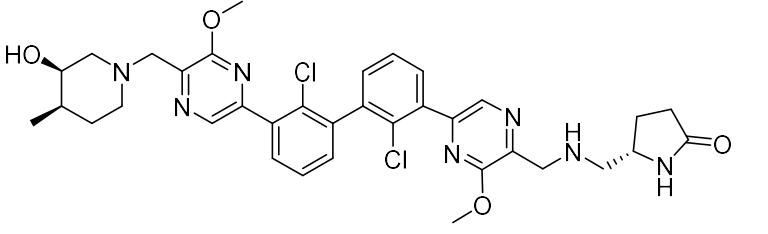
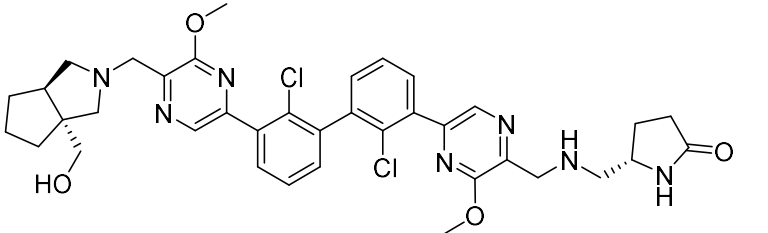
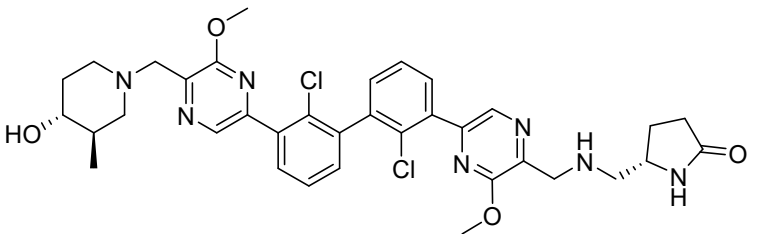
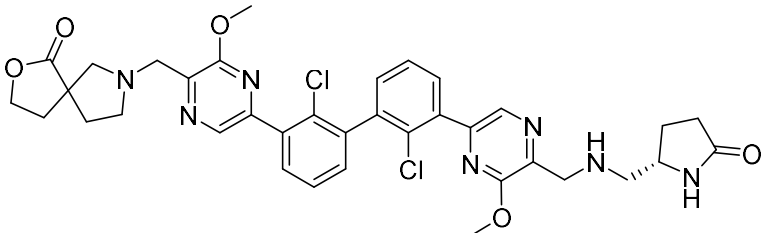
No.	Estructura	ES/MS (m/z, M+H ⁺)	Procedimiento
196		691.13	2
197		717.3	2
198		705.2	2
199		677.08	2
200		677.1	2
201		688.32	2
202		731.33	2
203		731.21	2

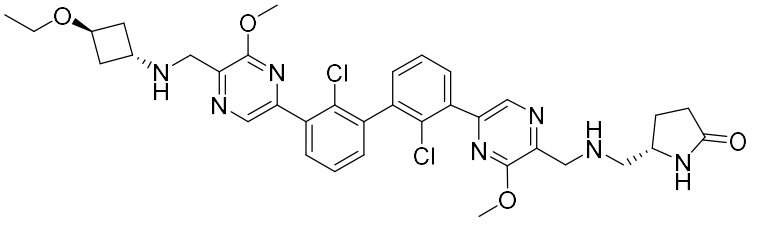
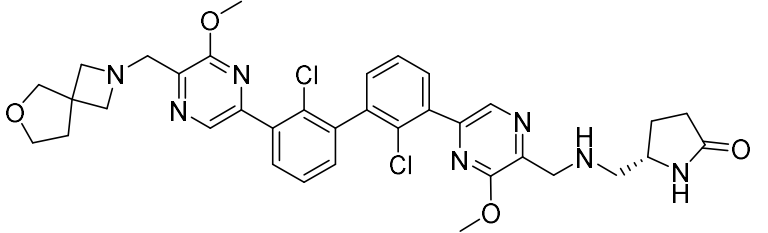
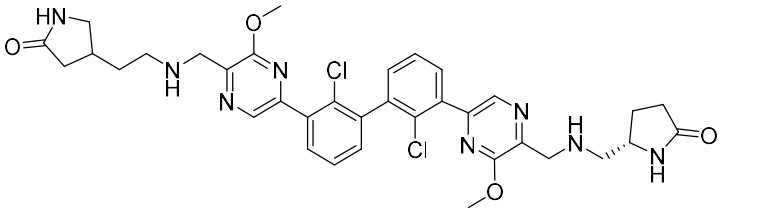
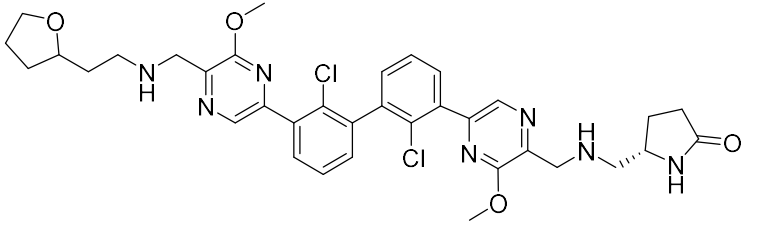
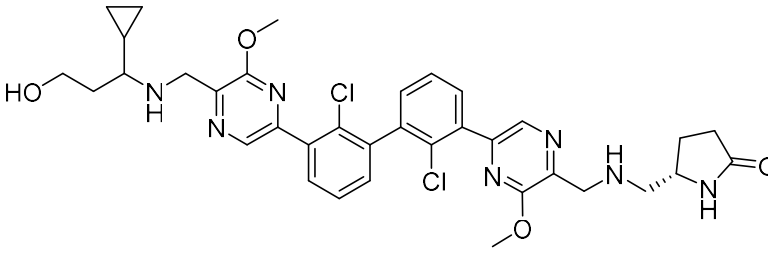
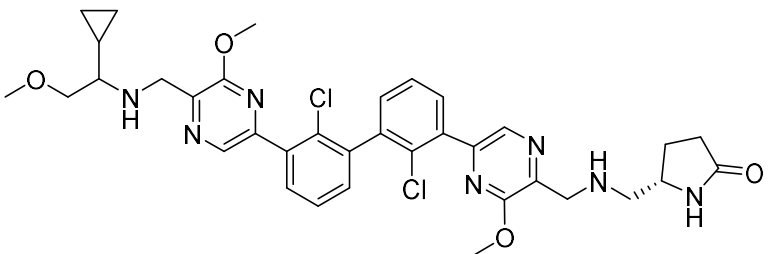
No.	Estructura	ES/MS (m/z, M+H ⁺)	Procedimiento
204		705.28	2
205		719.25	2
206		719.34	2
207		704.22	2
208		731.25	2
209		743.16	3
210		707.23	2

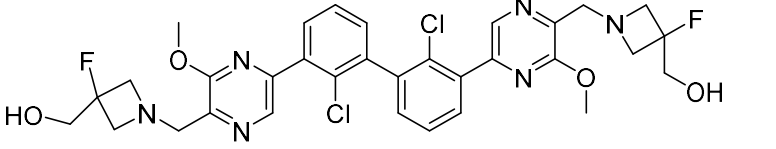
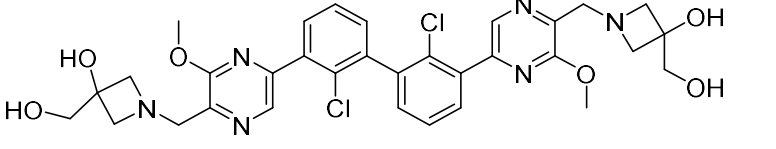
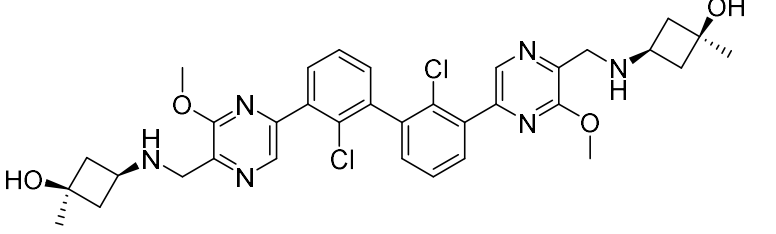
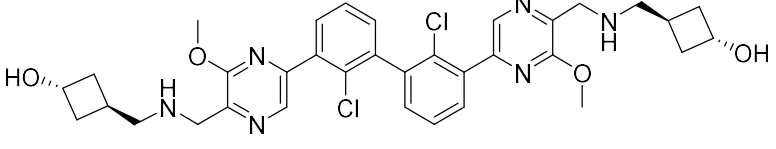
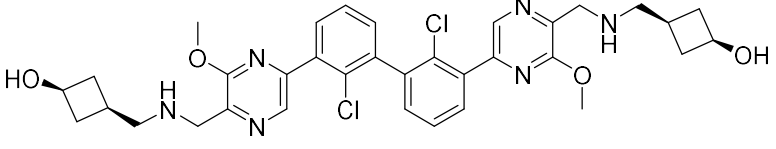
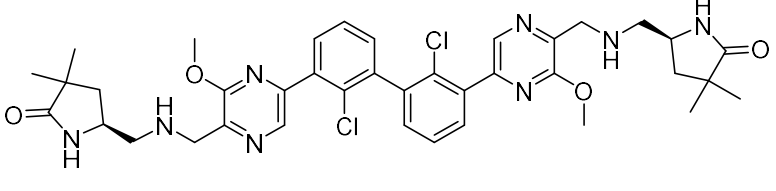
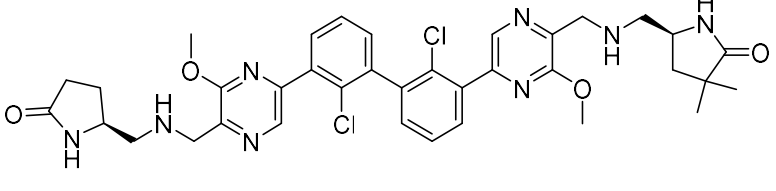
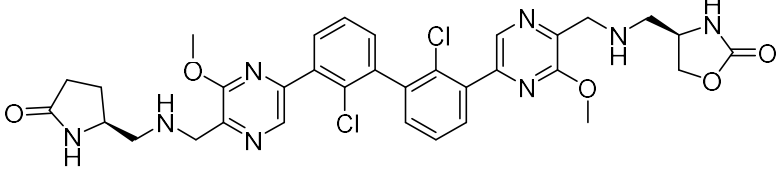
No.	Estructura	ES/MS (m/z, M+H ⁺)	Procedimiento
211		706.24	2
212		714.25	2
213		687.24	2
214		702.25	2
215		692.25	2

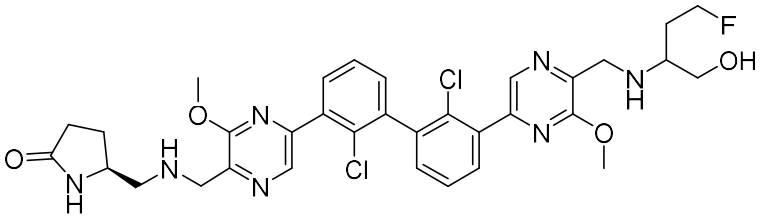
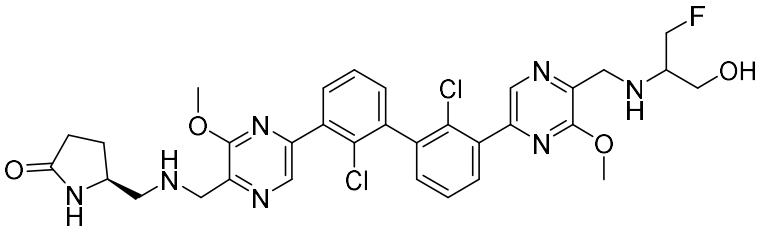
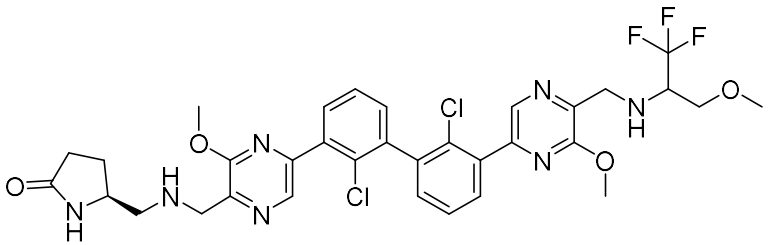
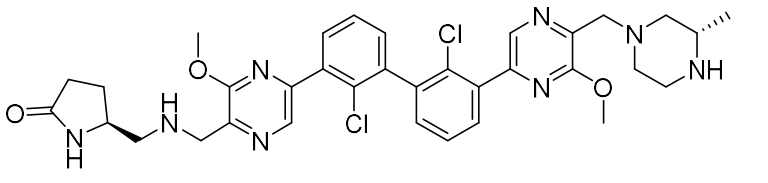
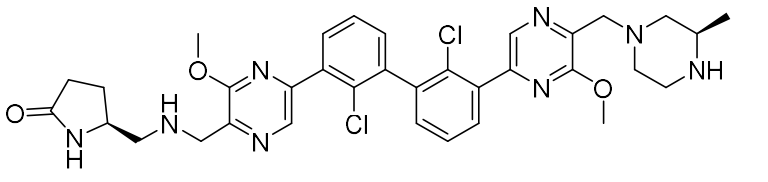
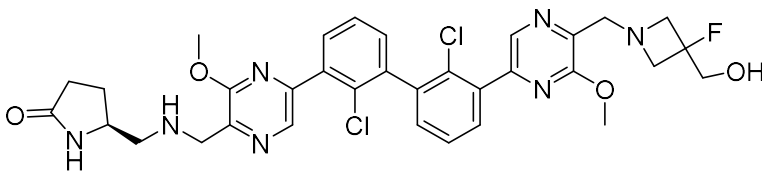
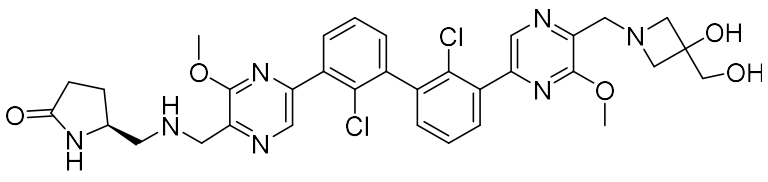
No.	Estructura	ES/MS (m/z, M+H ⁺)	Procedimiento
216		704.25	2
217		705.25	2
218		726.2	2
219		725.25	2
220		687.24	2
221		692.25	2

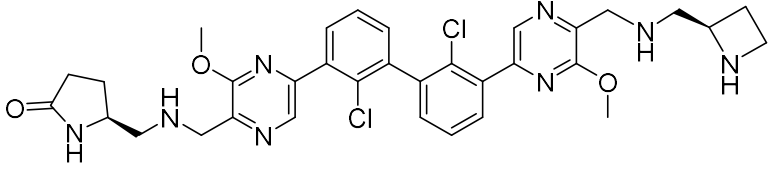
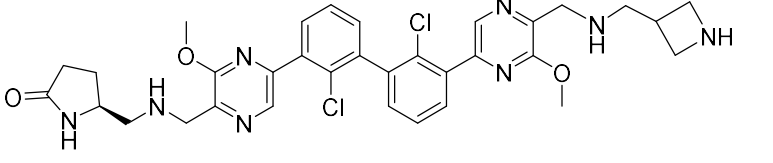
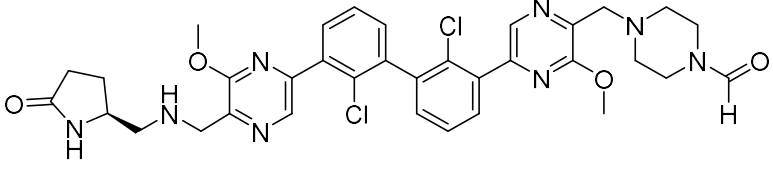
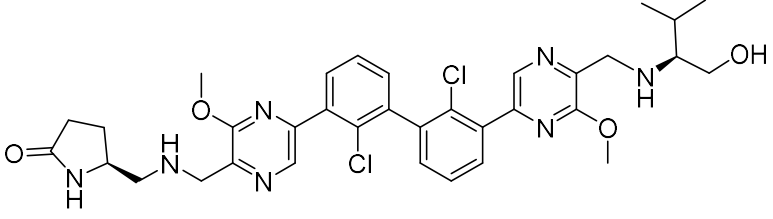
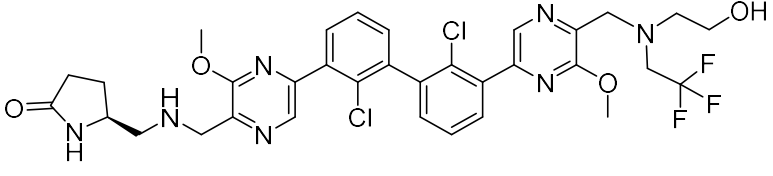
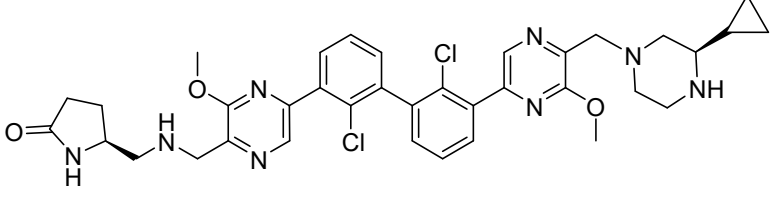
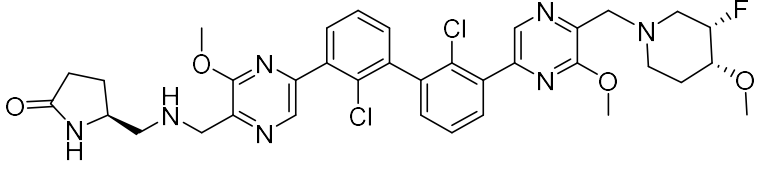
No.	Estructura	ES/MS (m/z, M+H ⁺)	Procedimiento
222		724.22	2
223		692.25	2
224		708.25	2
225		692.25	2
226		692.25	2

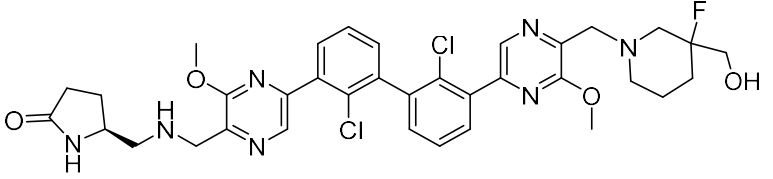
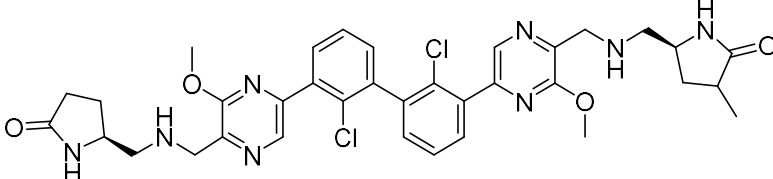
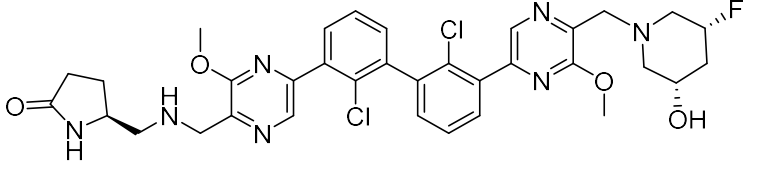
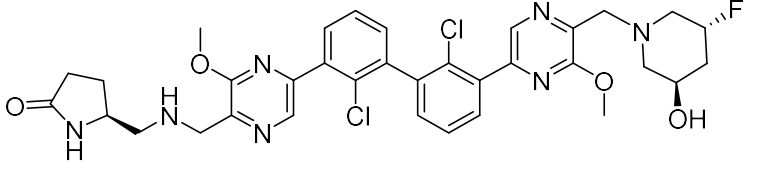
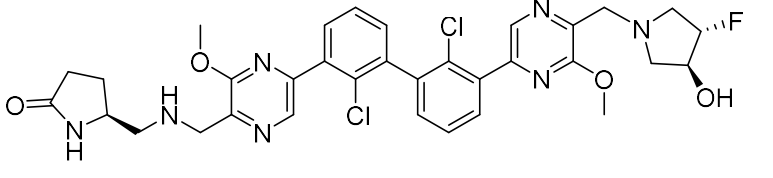
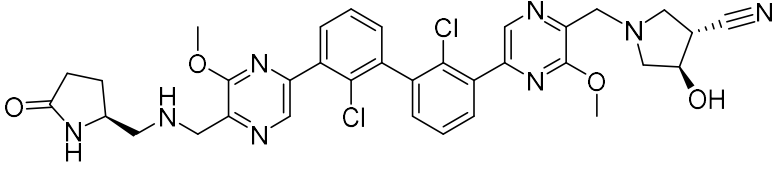
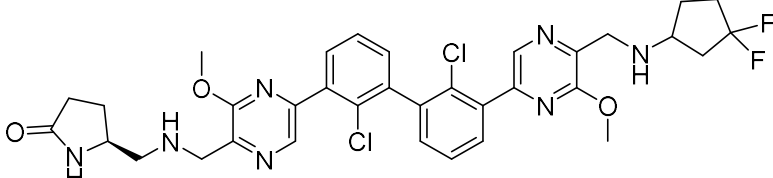
No.	Estructura	ES/MS (m/z, M+H ⁺)	Procedimiento
227		719.26	2
228		692.25	2
229		692.25	2
230		718.27	2
231		692.25	2
232		718.23	2

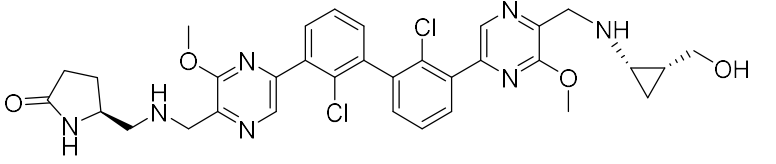
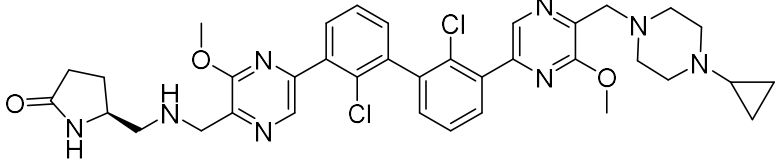
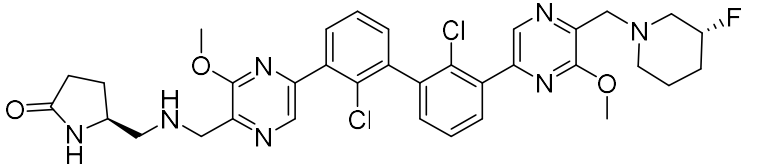
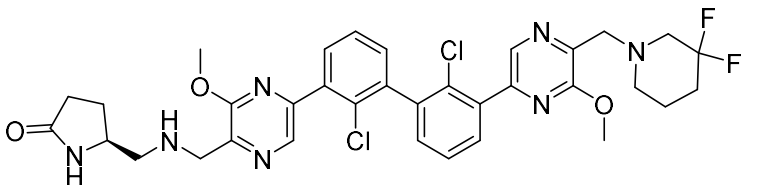
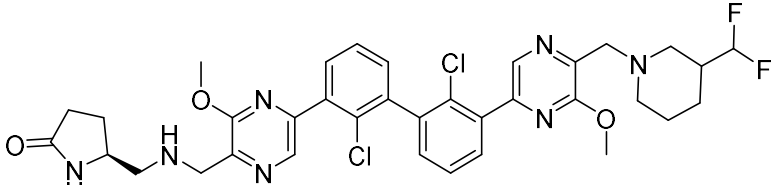
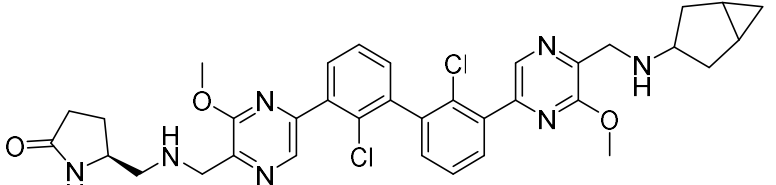
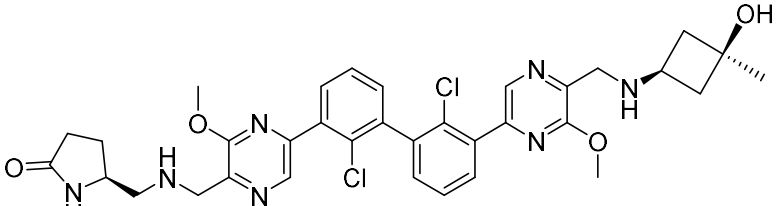
No.	Estructura	ES/MS (m/z, M+H ⁺)	Procedimiento
233		692.25	2
234		690.24	2
235		705.25	2
236		692.25	2
237		692.25	2
238		692.25	2

No.	Estructura	ES/MS (m/z, M+H ⁺)	Procedimiento
239		673.09	3
240		669.17	3
241		665.14	3
242		665.2	3
243		665.16	3
244		747.21	3
245		719.16	2
246		693.15	2

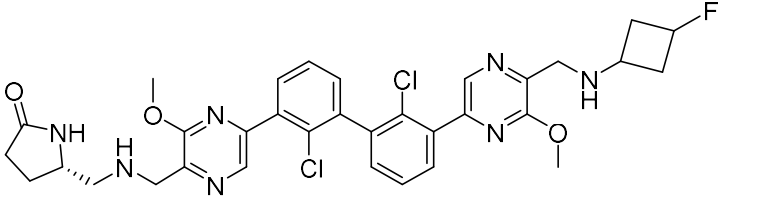
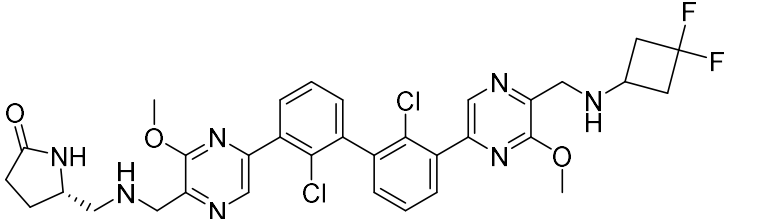
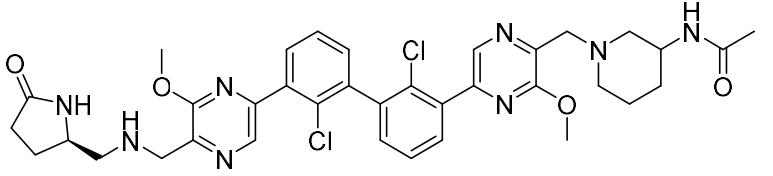
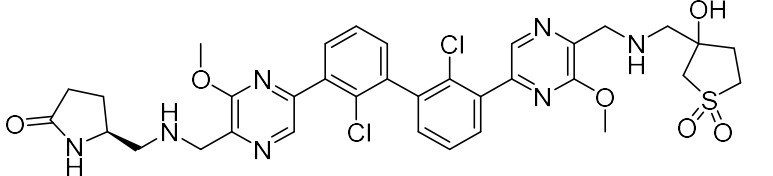
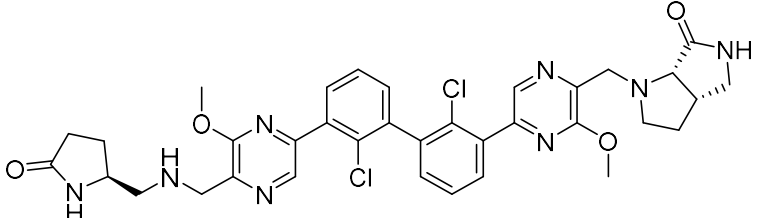
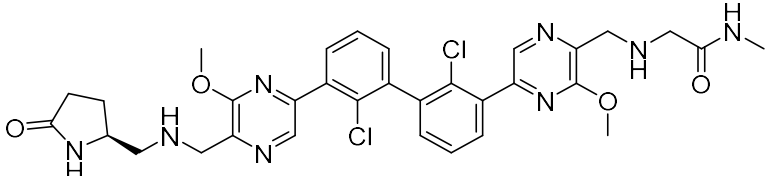
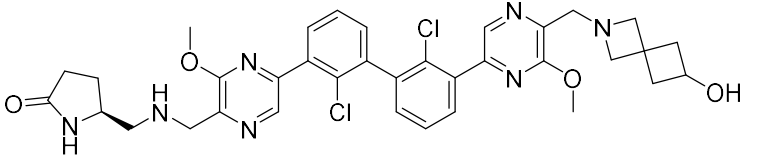
No.	Estructura	ES/MS (m/z, M+H ⁺)	Procedimiento
247		684.15	2
248		670.16	2
249		719.99	2
250		677.27	2
251		677.27	2
252		682.28	2
253		680.2	2

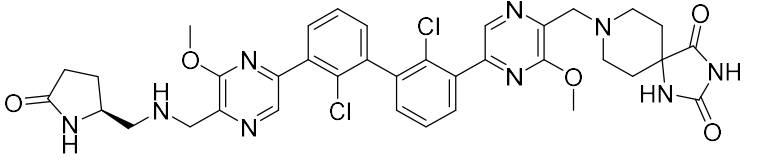
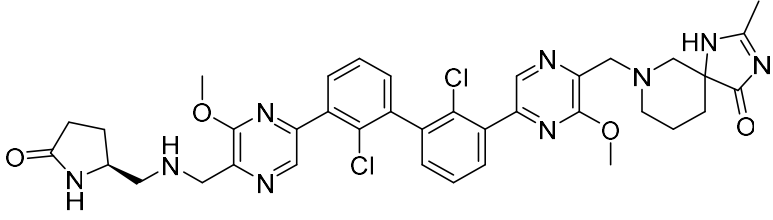
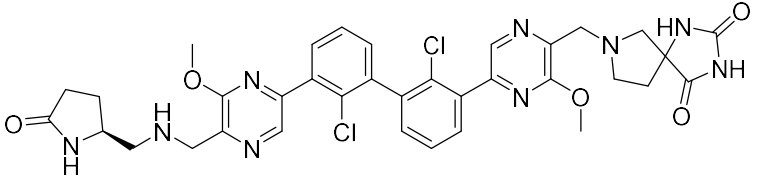
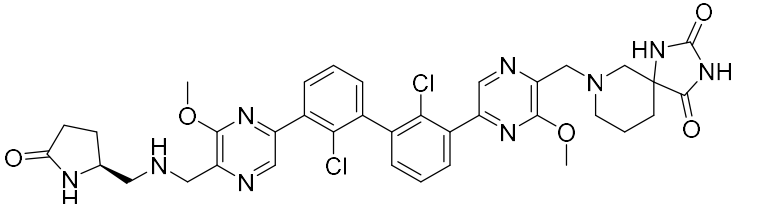
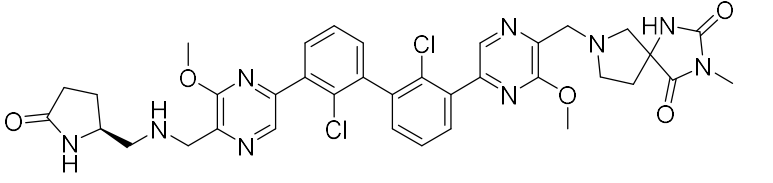
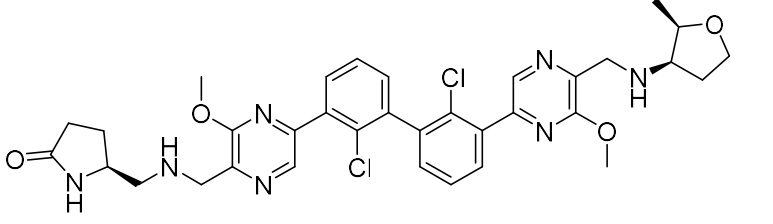
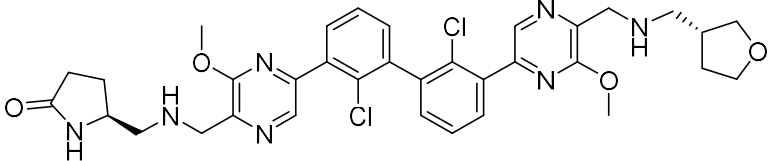
No.	Estructura	ES/MS (m/z, M+H ⁺)	Procedimiento
254		663.28	2
255		663.32	2
256		691.16	2
257		680.12	2
258		720.01	2
259		703.18	2
260		710.05	2

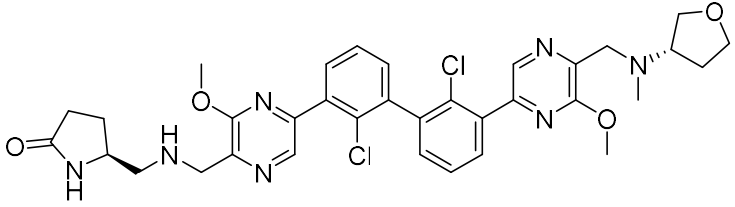
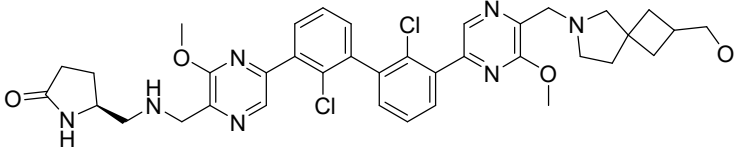
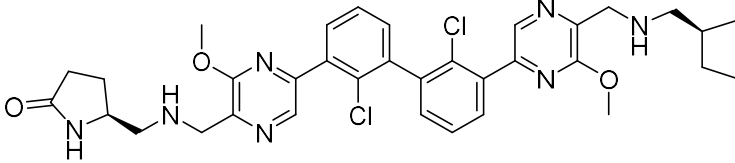
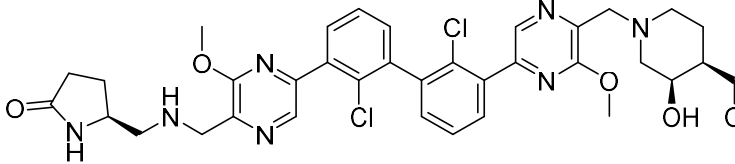
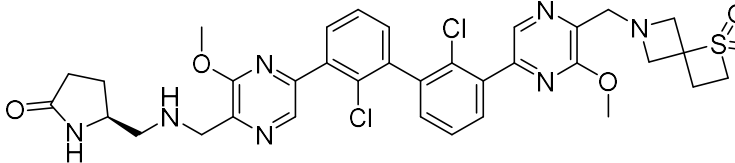
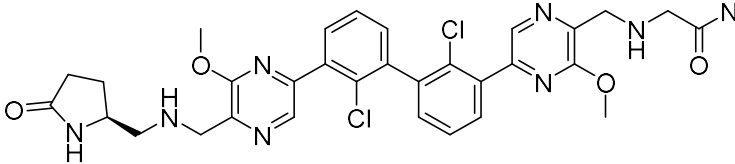
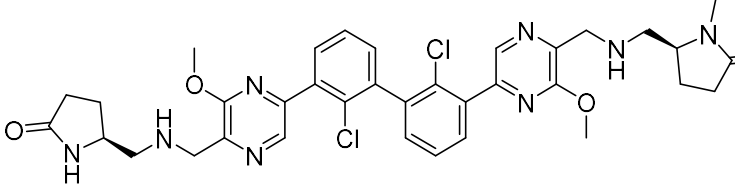
No.	Estructura	ES/MS (m/z, M+H ⁺)	Procedimiento
261		710.11	2
262		705.09	2
263		696.1	2
264		696.07	2
265		682.09	2
266		689.05	2
267		698.08	2

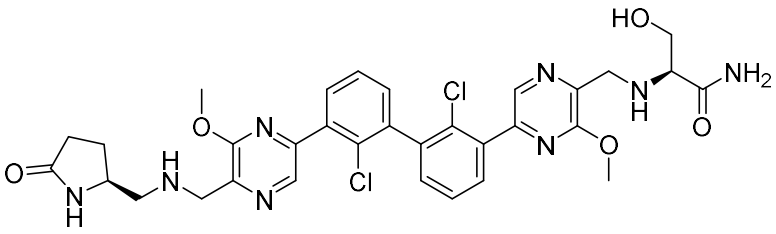
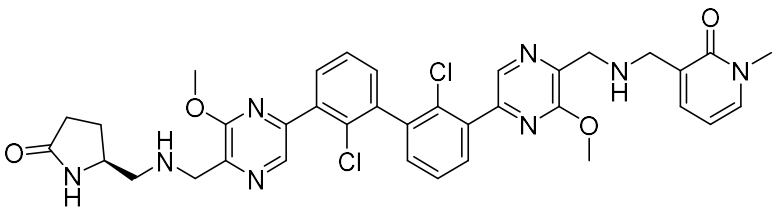
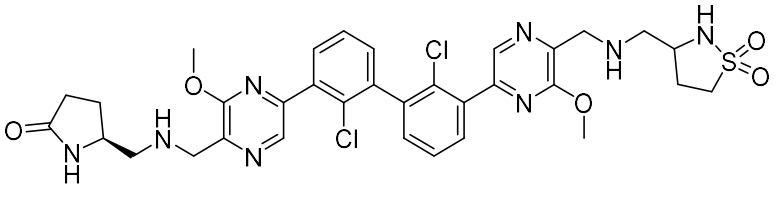
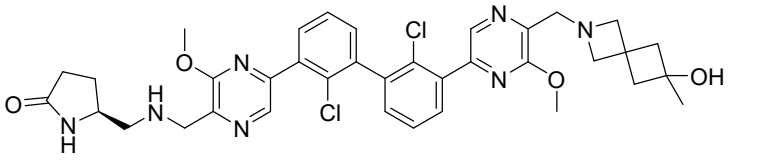
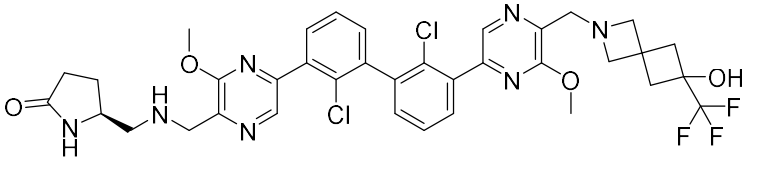
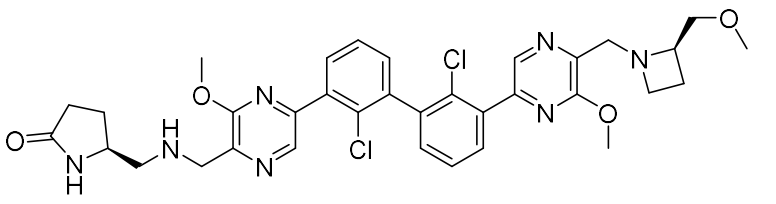
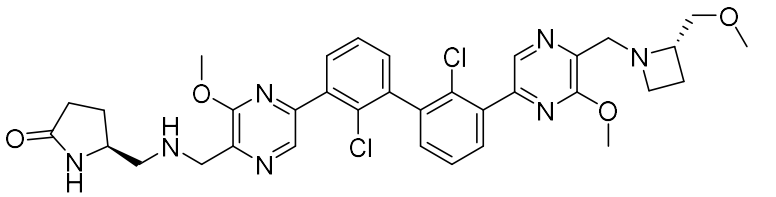
No.	Estructura	ES/MS (m/z, M+H ⁺)	Procedimiento
268		663.95	2
269		703.2	2
270		680.12	2
271		698.05	2
272		712.1	2
273		674.13	2
274		678.1	2

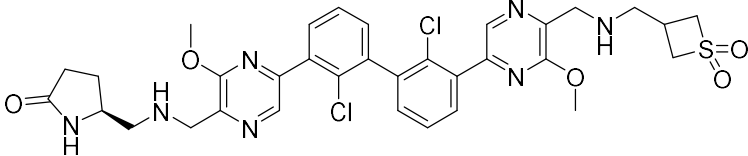
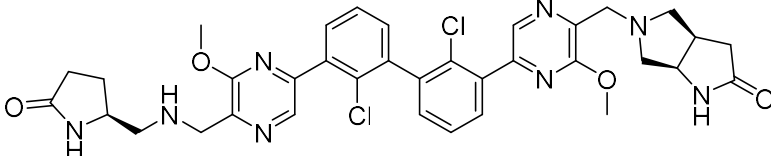
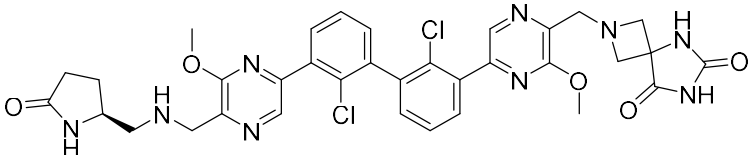
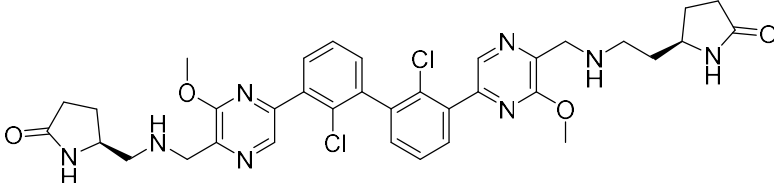
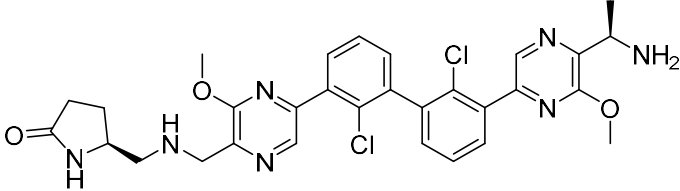
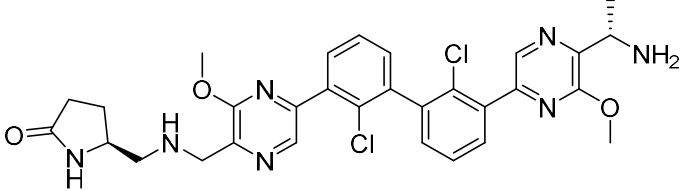
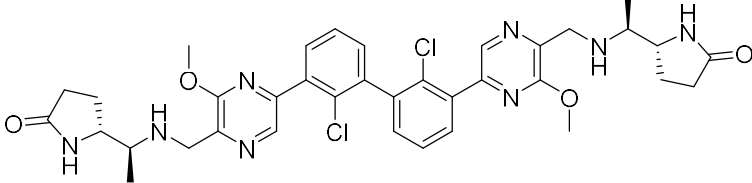
No.	Estructura	ES/MS (m/z, M+H ⁺)	Procedimiento
275		678.12	2
276		663.81	2
277		696.25	2
278		696.17	2
279		696.13	2
280		696.04	2
281		693.14	2
282		698.15	2

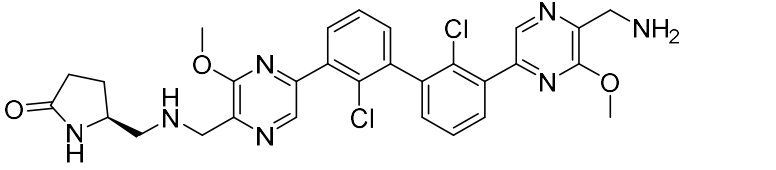
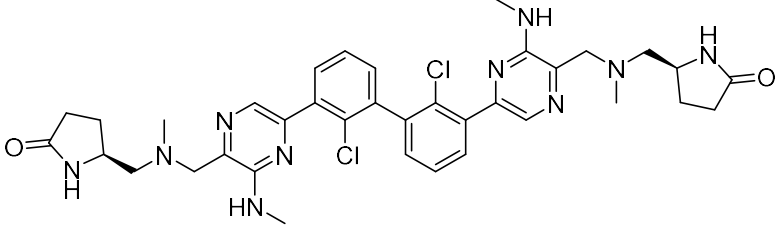
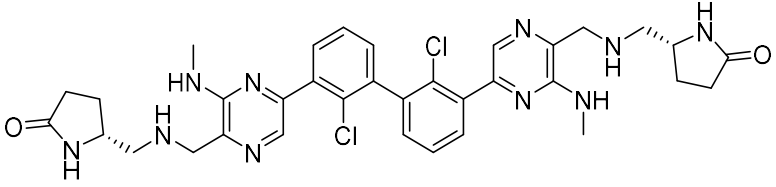
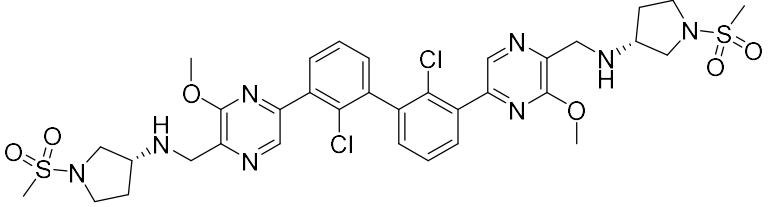
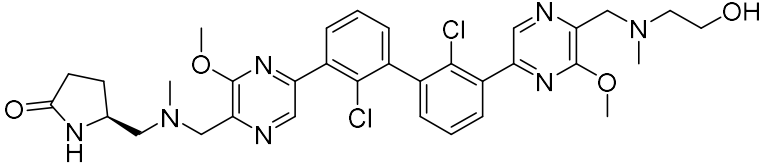
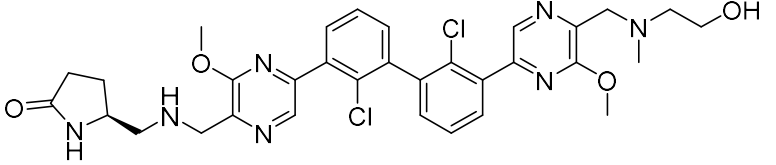
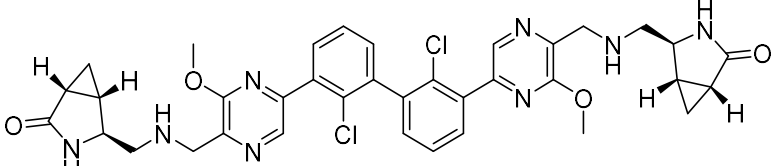
No.	Estructura	ES/MS (m/z, M+H ⁺)	Procedimiento
283		666.06	2
284		684.05	2
285		719.2	2
286		742.2	2
287		703.16	2
288		665.12	2
289		690.17	2

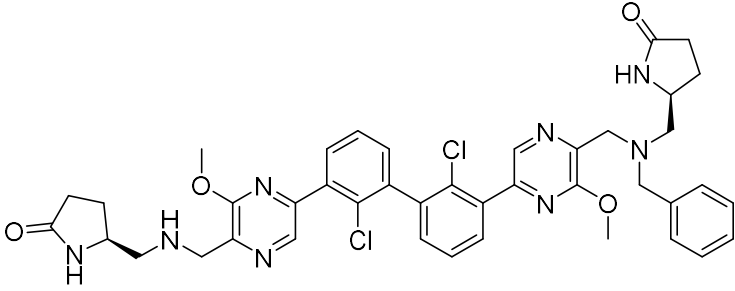
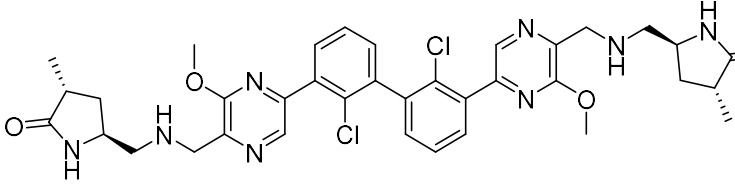
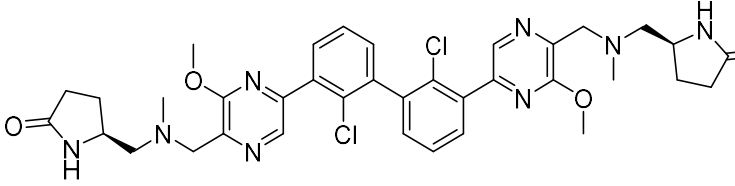
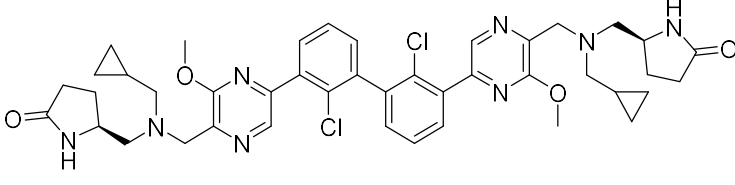
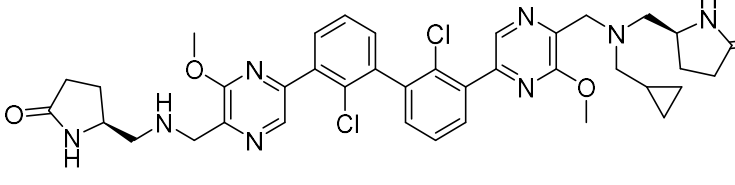
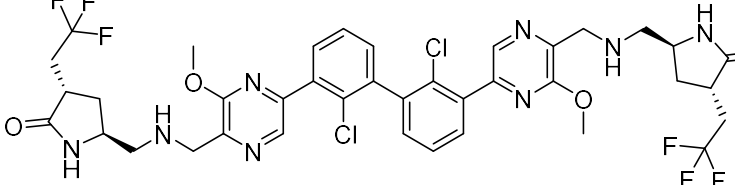
No.	Estructura	ES/MS (m/z, M+H ⁺)	Procedimiento
290		746.09	2
291		744.15	2
292		732.13	2
293		746.06	2
294		746.05	2
295		678.22	2
296		678.05	2

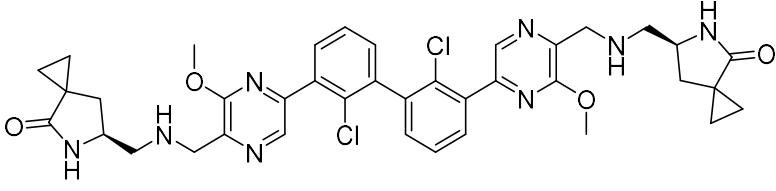
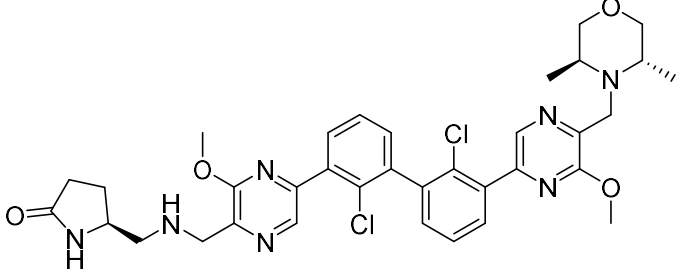
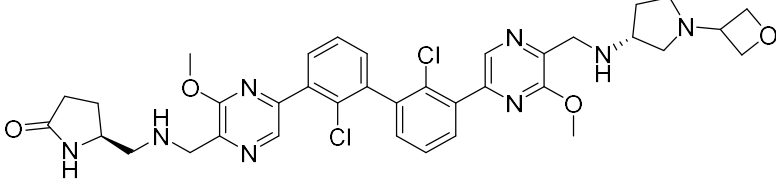
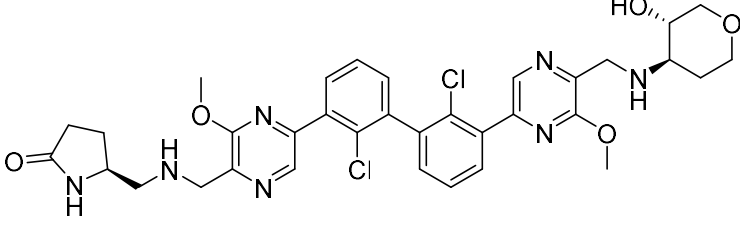
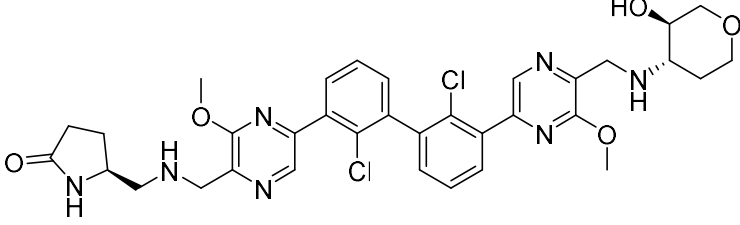
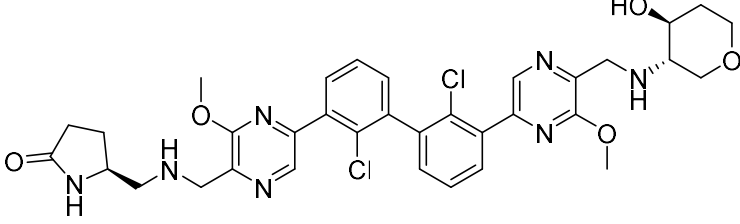
No.	Estructura	ES/MS (m/z, M+H ⁺)	Procedimiento
297		678.07	2
298		718.19	2
299		678.23	2
300		708.2	2
301		724.11	2
302		651.04	2
303		705.15	2

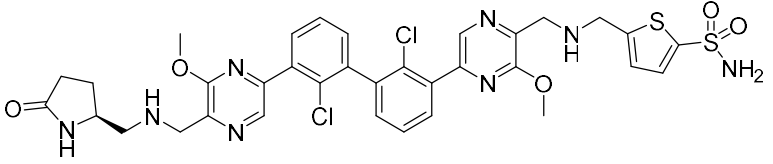
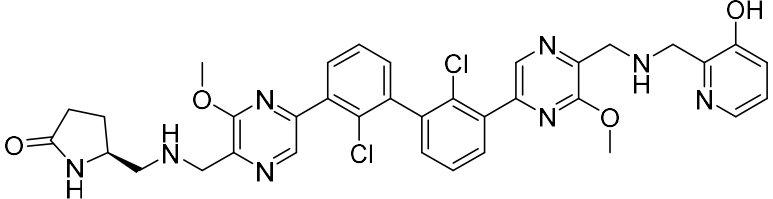
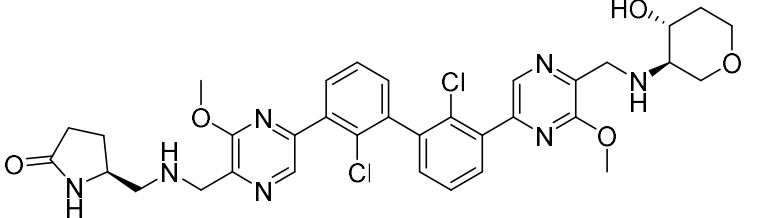
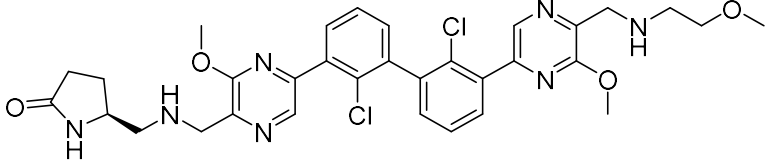
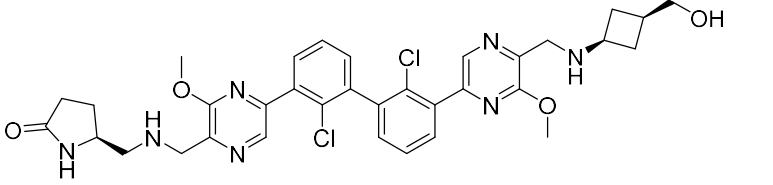
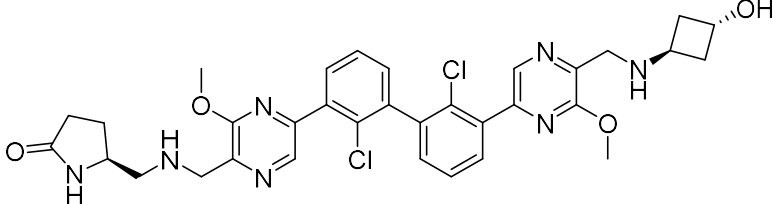
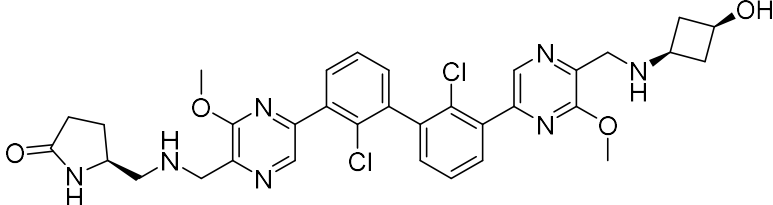
No.	Estructura	ES/MS (m/z, M+H ⁺)	Procedimiento
304		681.1	2
305		715.08	2
306		727.03	2
307		704.65	2
308		758.14	2
309		678.17	2
310		678.17	2

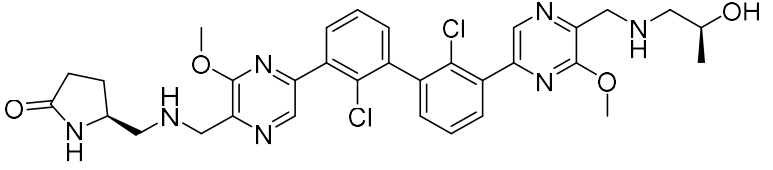
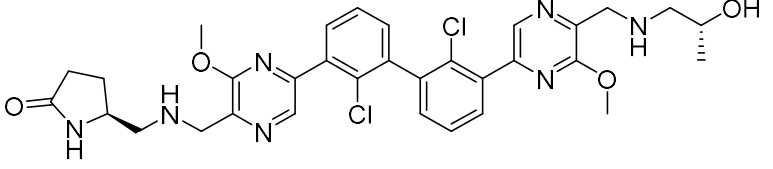
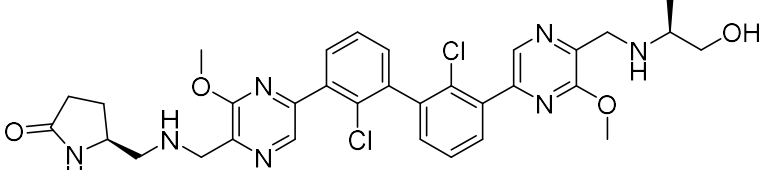
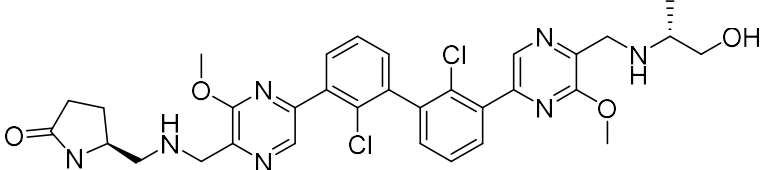
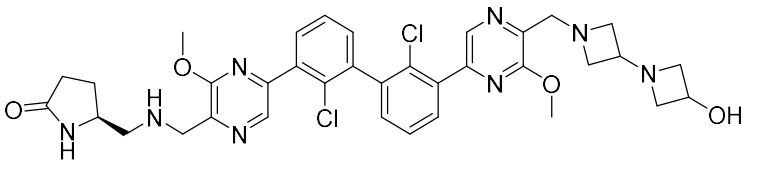
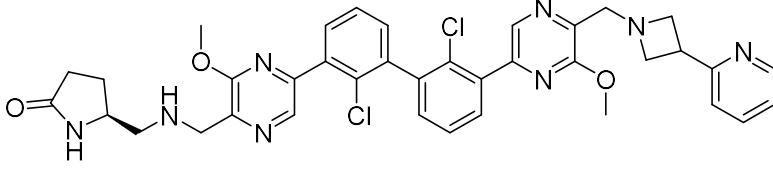
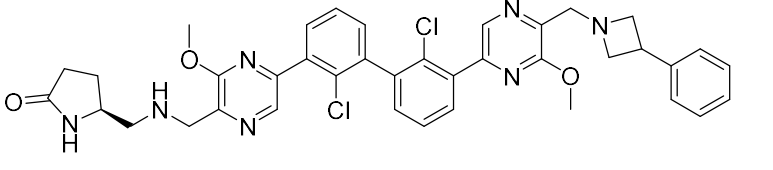
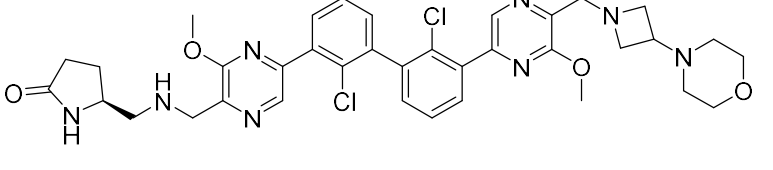
No.	Estructura	ES/MS (m/z, M+H ⁺)	Procedimiento
311		712.08	2
312		703.14	2
313		708.08	2
314		705.15	2
315		608.2	15
316		608.2	15
317		719.7	3

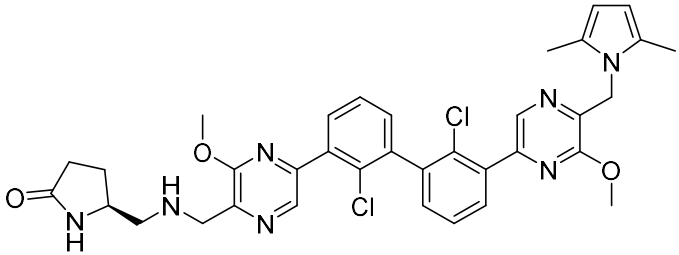
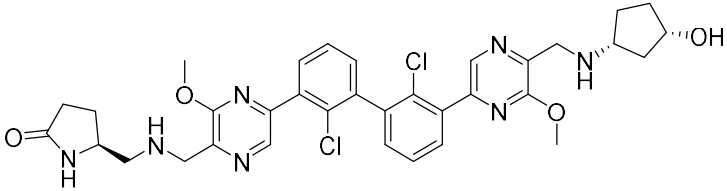
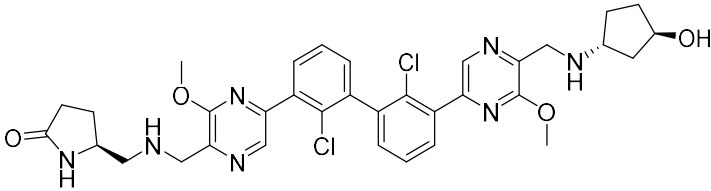
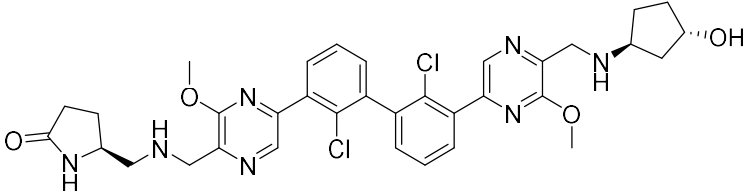
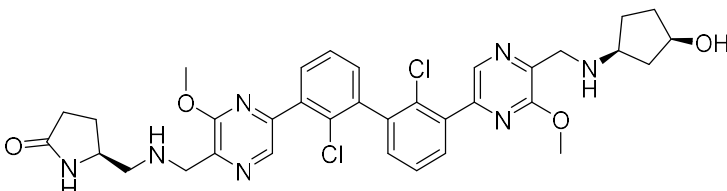
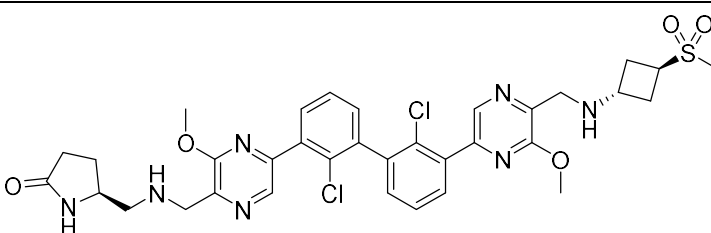
No.	Estructura	ES/MS (m/z, M+H ⁺)	Procedimiento
318		594.2	2
319		717.3	20
320		689.3	4
321		791.2	3
322		666.2	2
323		652.2	2
324		715.2	3

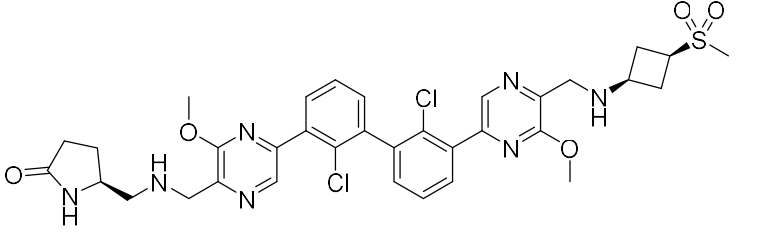
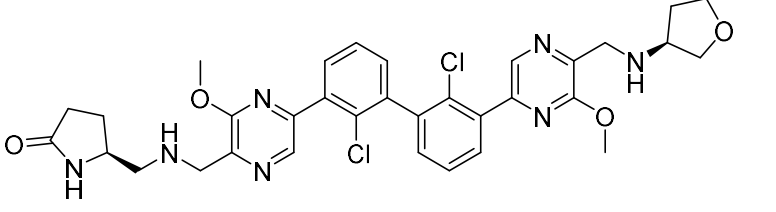
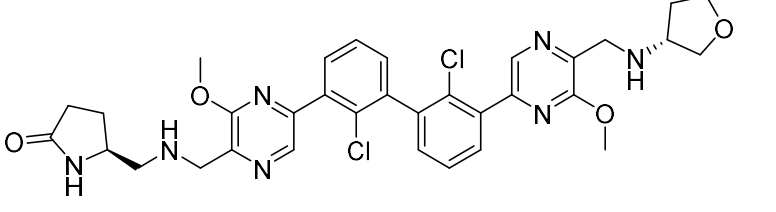
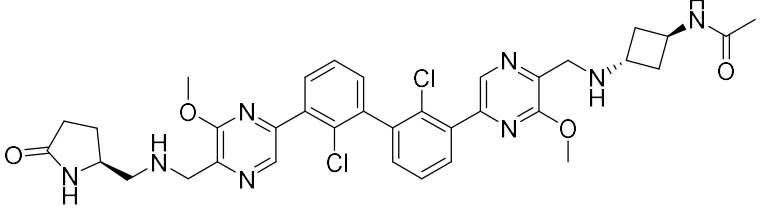
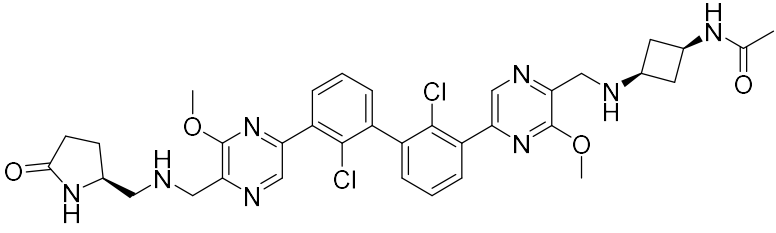
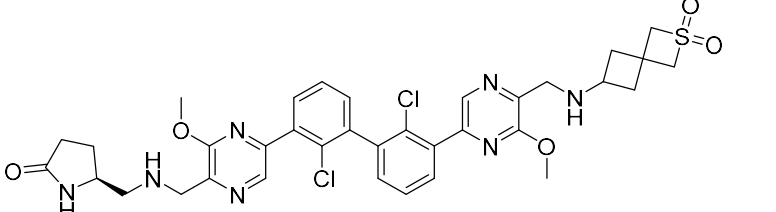
No.	Estructura	ES/MS (m/z, M+H ⁺)	Procedimiento
325		781.3	2
326		719.3	3
327		719.3	3
328		799.3	3
329		744.3	2
330		855.2	3

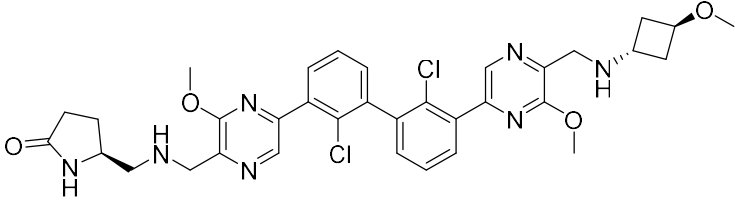
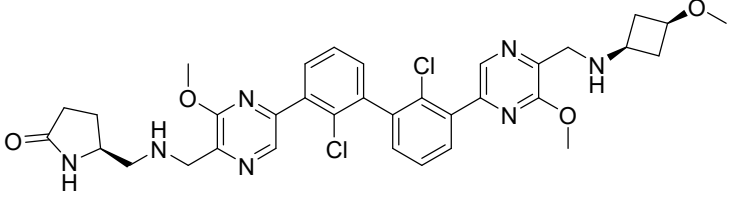
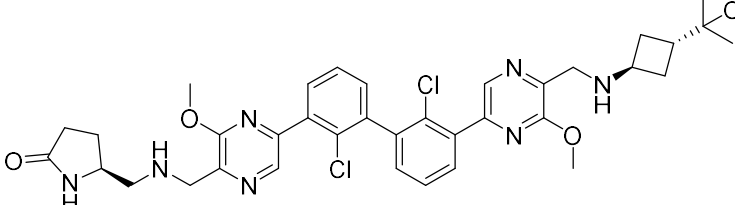
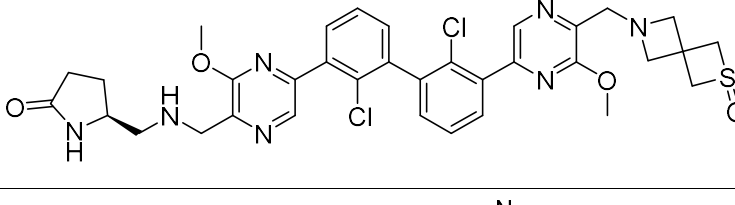
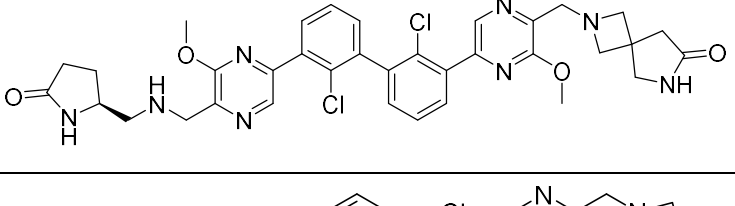
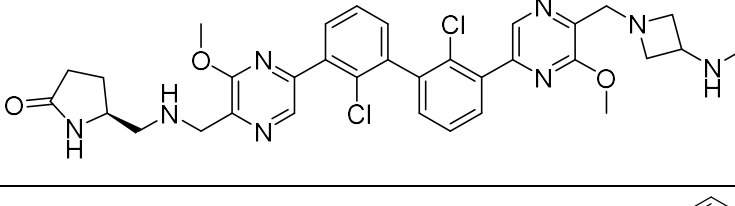
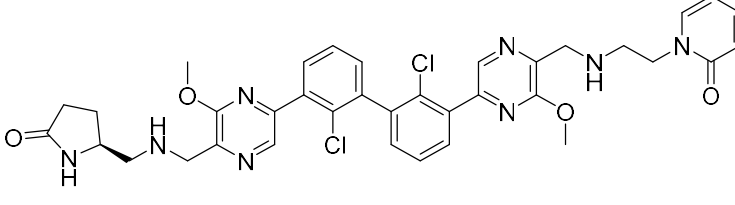
No.	Estructura	ES/MS (m/z, M+H ⁺)	Procedimiento
331		743.3	3
332		692.2	2
333		719.3	2
334		694.2	2
335		694.2	2
336		694.2	2

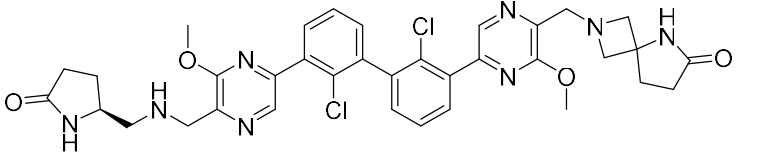
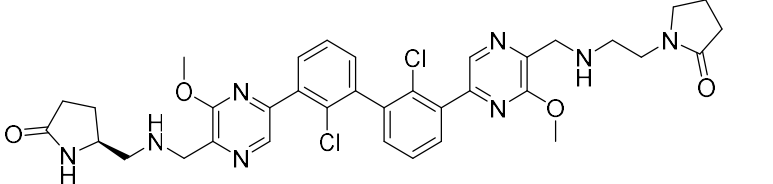
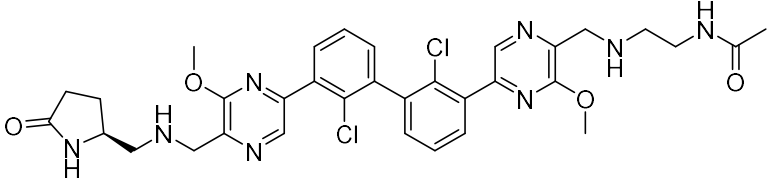
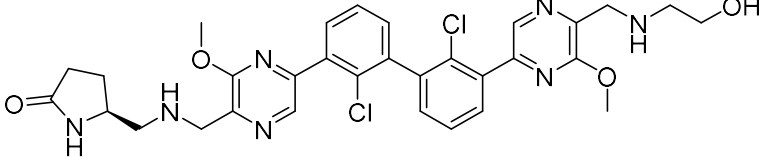
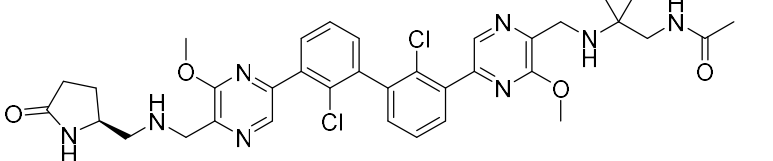
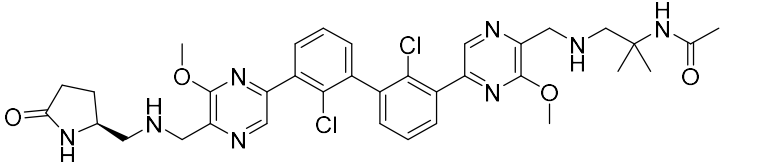
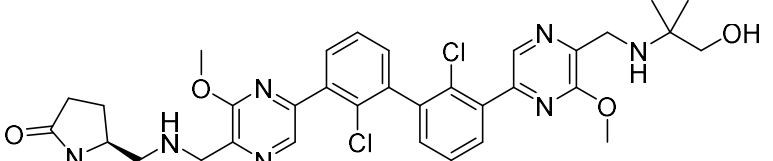
No.	Estructura	ES/MS (m/z, M+H ⁺)	Procedimiento
337		769.2	2
338		701.2	2
339		694.2	2
340		652.2	2
341		678.2	2
342		664.2	2
343		664.2	2

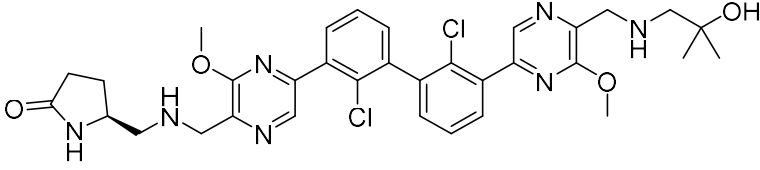
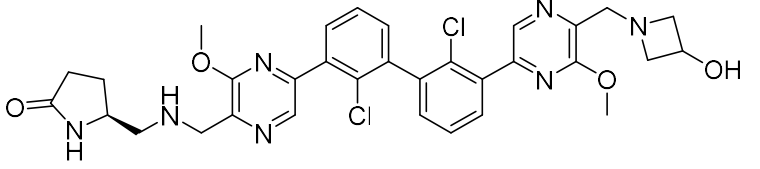
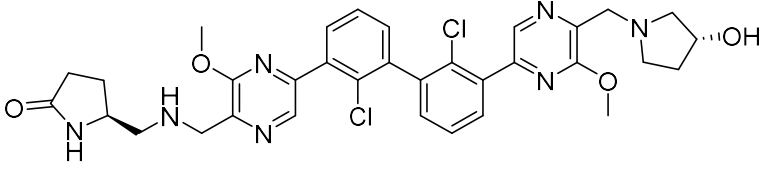
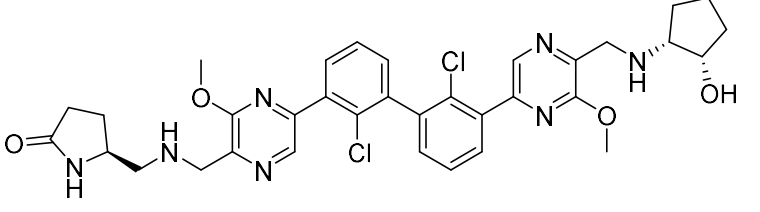
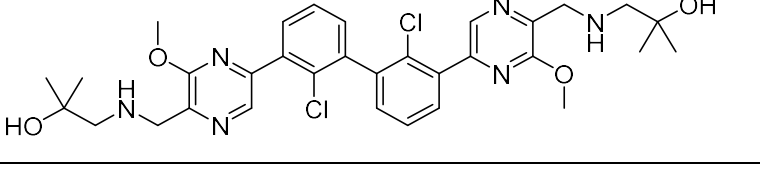
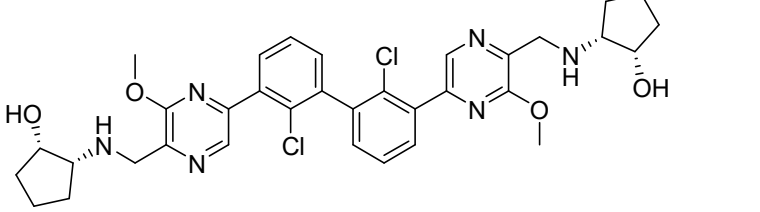
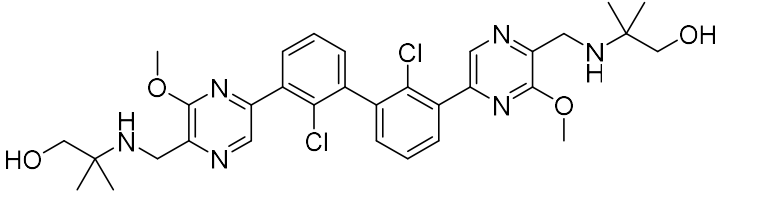
No.	Estructura	ES/MS (m/z, M+H ⁺)	Procedi- mento
344		652.2	2
345		652.2	2
346		652.2	2
347		652.2	2
348		705.2	2
349		711.2	2
350		710.2	2
351		719.3	2

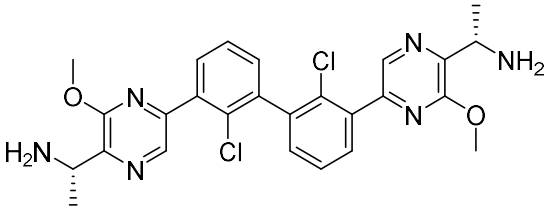
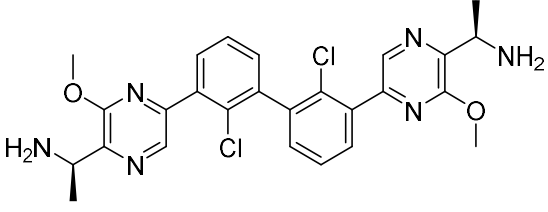
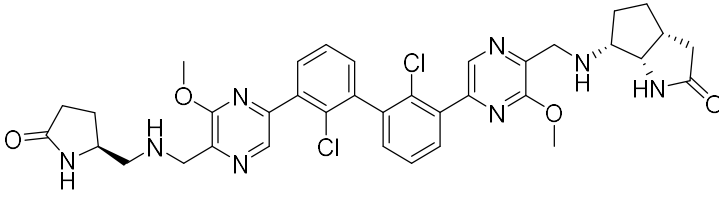
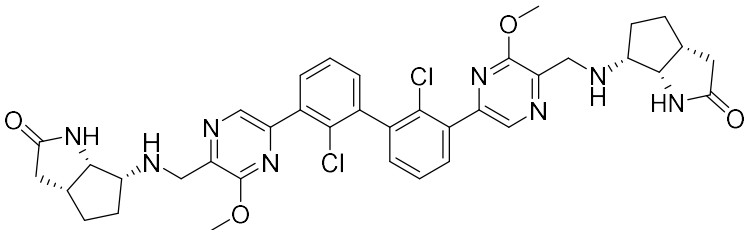
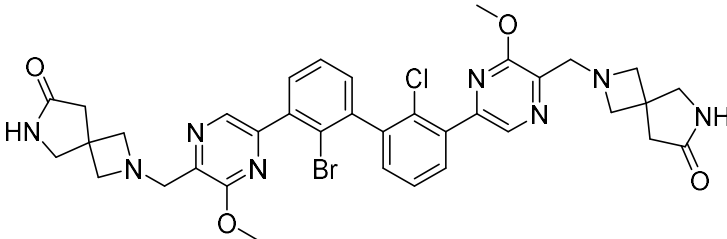
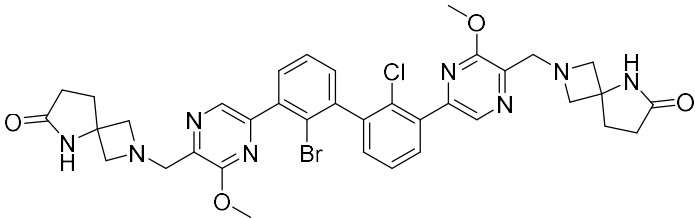
No.	Estructura	ES/MS (m/z, M+H ⁺)	Procedimiento
352		672.2	16
353		678.2	2
354		678.2	2
355		678.2	2
356		678.2	2
357		726.2	2

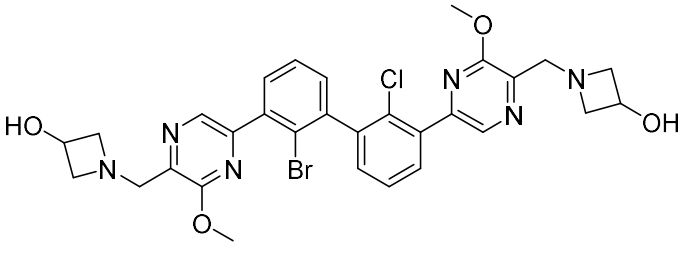
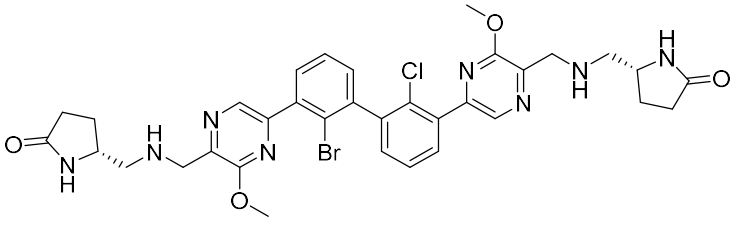
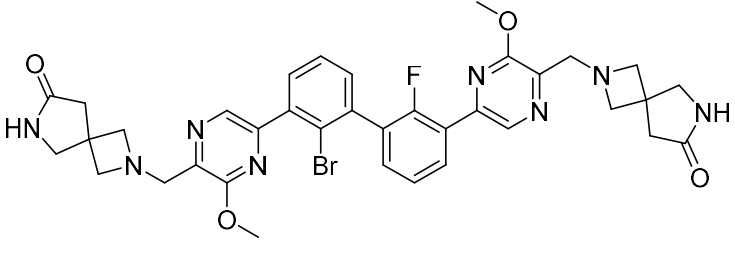
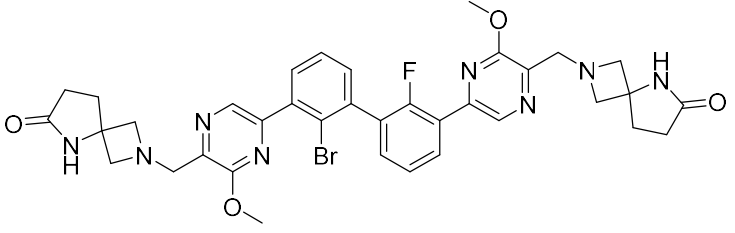
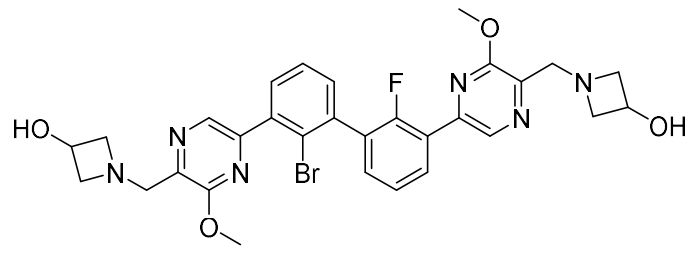
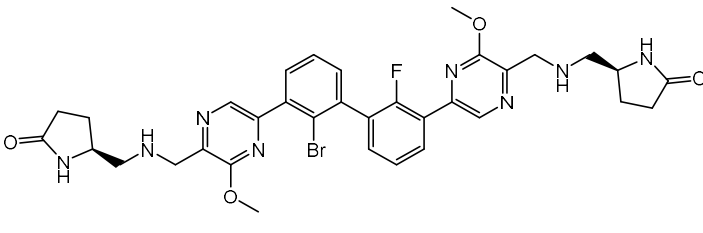
No.	Estructura	ES/MS (m/z, M+H ⁺)	Procedimiento
358		726.2	2
359		664.2	2
360		664.2	2
361		705.2	2
362		705.2	2
363		738.2	2

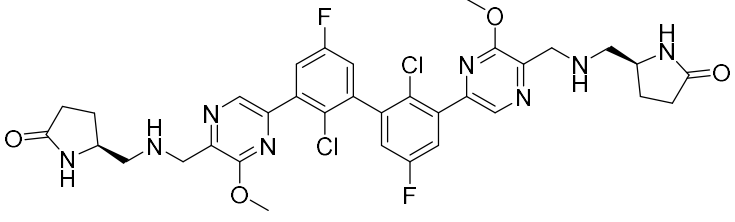
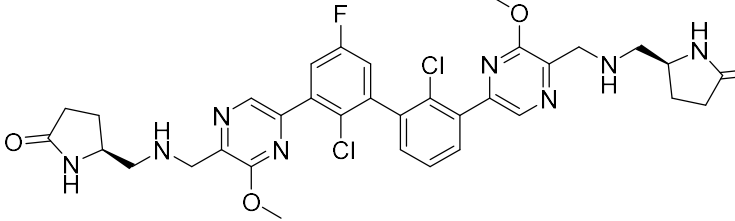
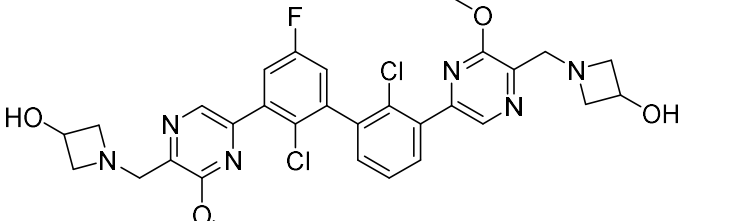
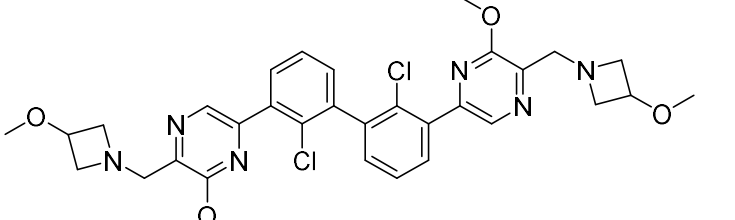
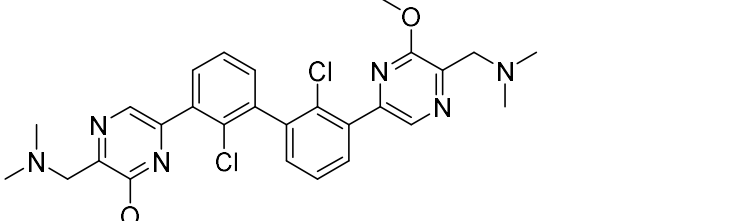
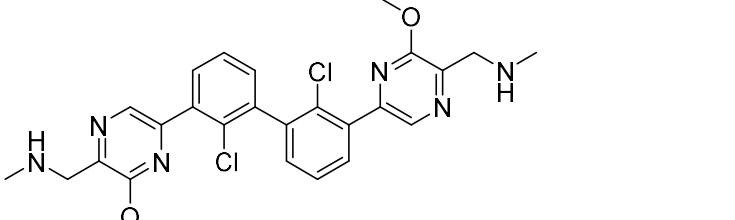
No.	Estructura	ES/MS (m/z, M+H ⁺)	Procedimiento
364		678.2	2
365		678.2	2
366		706.3	2
367		724.2	2
368		703.2	2
369		691.2	2
370		715.2	2

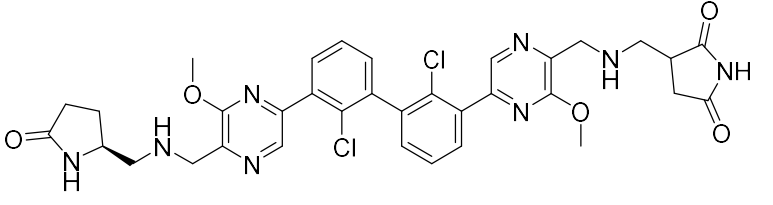
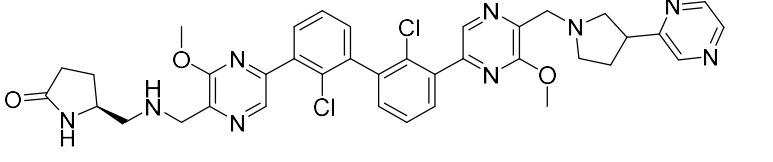
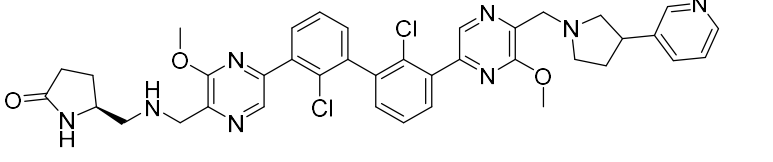
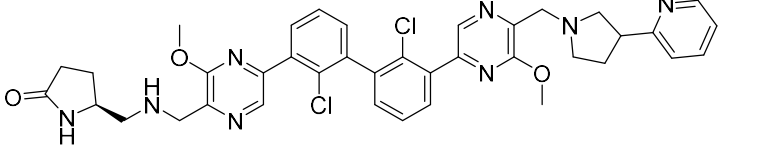
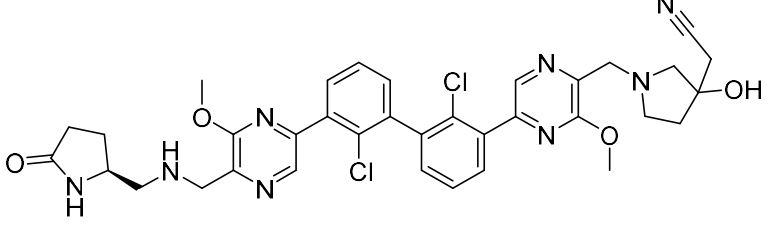
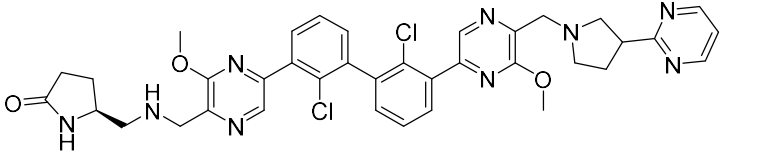
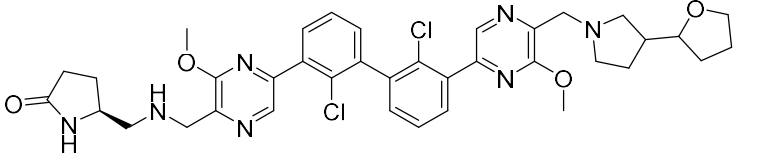
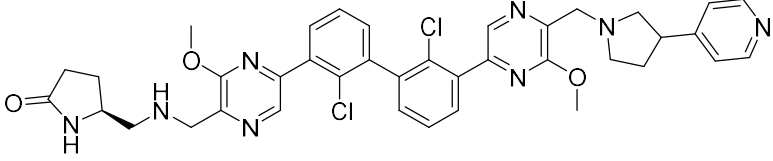
No.	Estructura	ES/MS (m/z, M+H ⁺)	Procedimiento
371		703.2	2
372		705.2	2
373		679.2	2
374		638.2	2
375		707.3	2
376		707.3	2
377		666.2	2

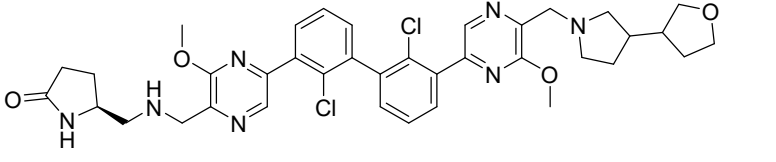
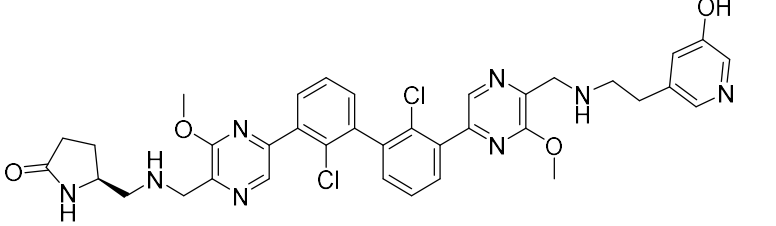
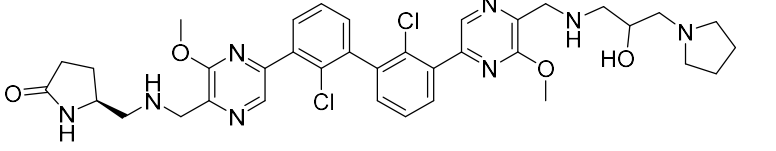
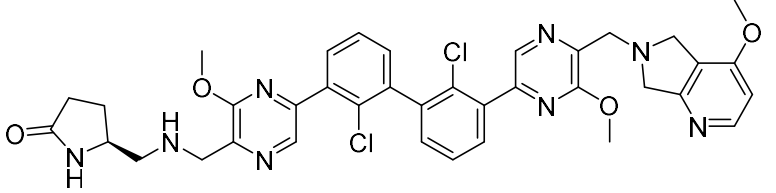
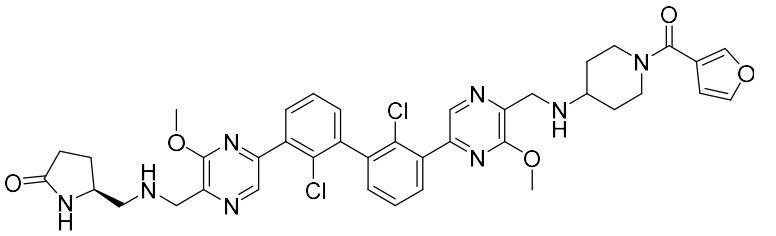
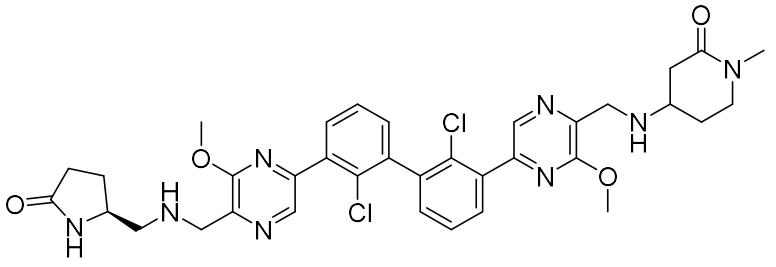
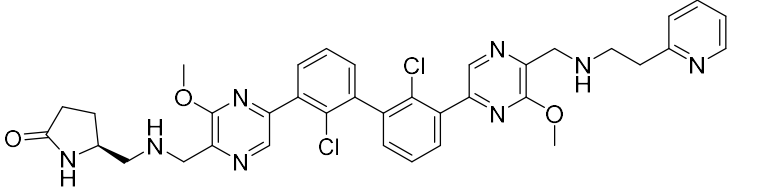
No.	Estructura	ES/MS (m/z, M+H ⁺)	Procedimiento
378		666.2	2
379		650.2	2
380		664.2	2
381		678.2	2
382		641.2	3
383		665.2	3
384		641.2	3

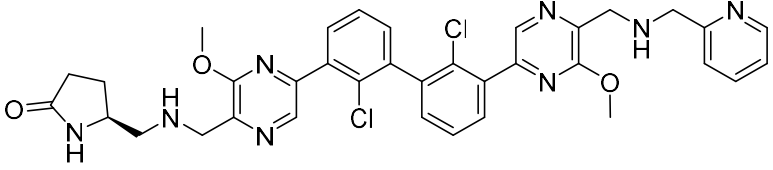
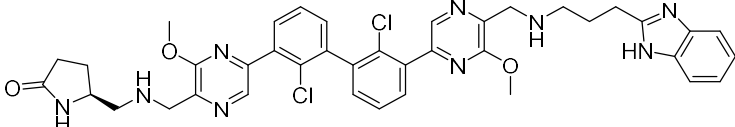
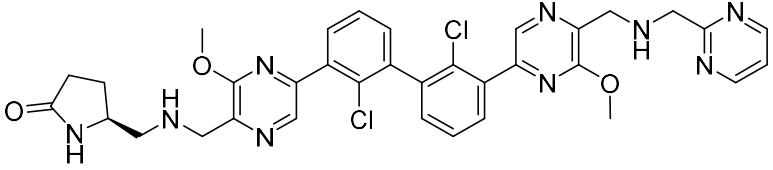
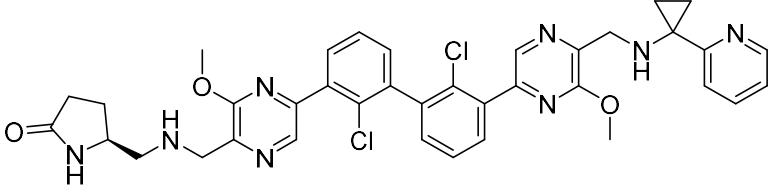
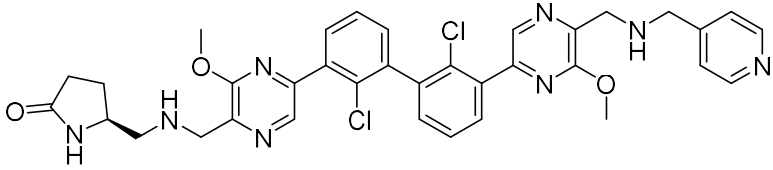
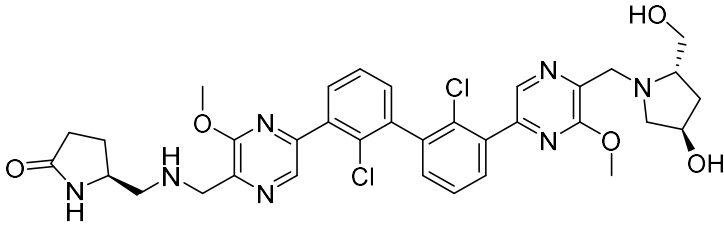
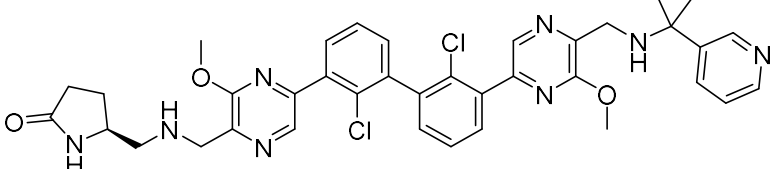
No.	Estructura	ES/MS (m/z, M+H ⁺)	Procedimiento
385		525.2	15
386		525.2	15
387		717.299	2
388		765.483 (m/z M+Na ⁺)	3
389		761.156	17
390		761.161	17

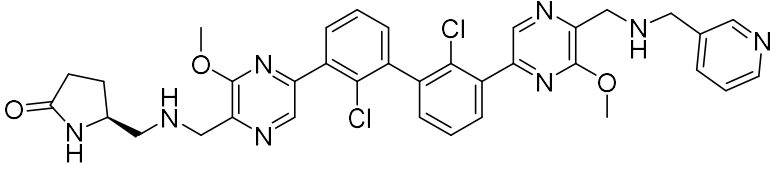
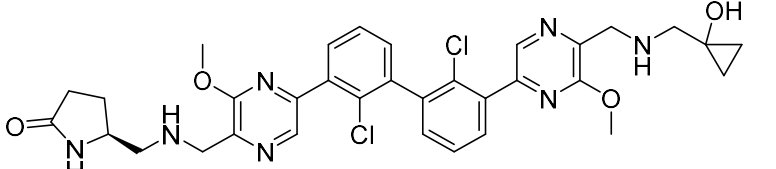
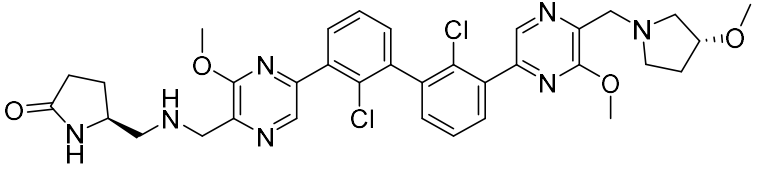
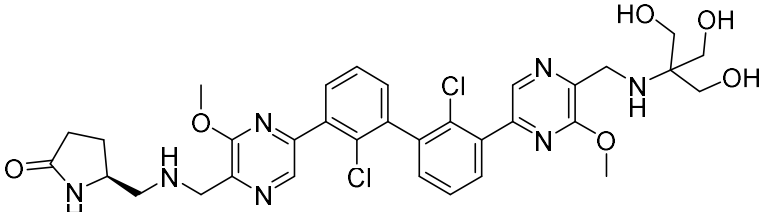
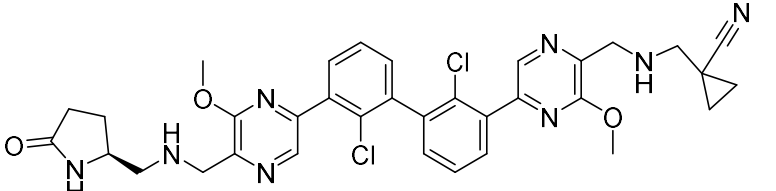
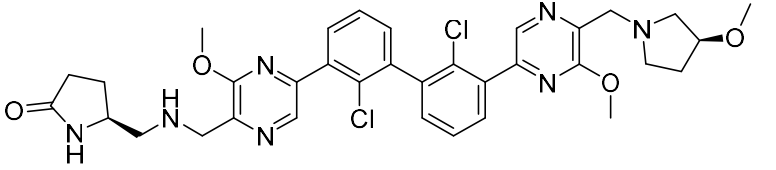
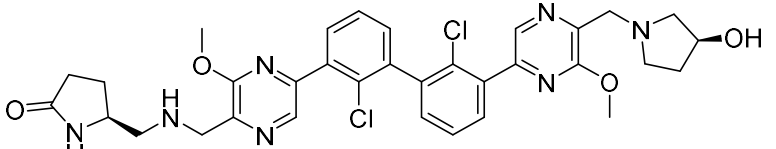
No.	Estructura	ES/MS (m/z, M+H ⁺)	Procedimiento
391		653.12	17
392		736.104	17
393		743.096	18
394		743.268	18
395		637.69	18
396		717.045	18

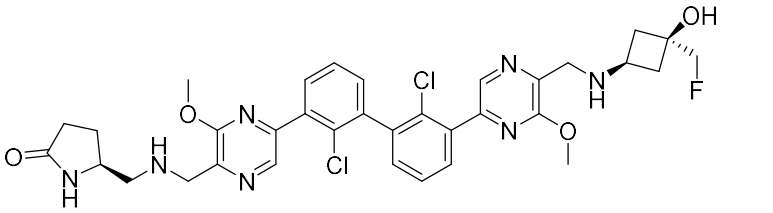
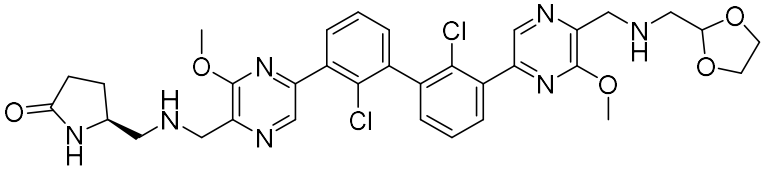
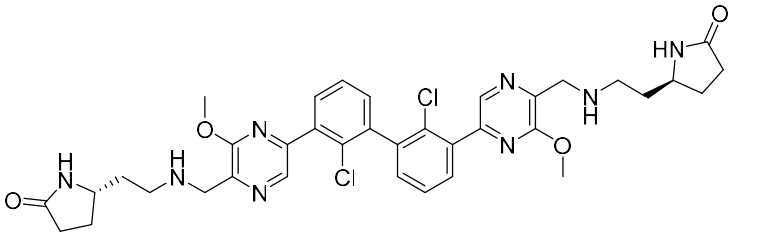
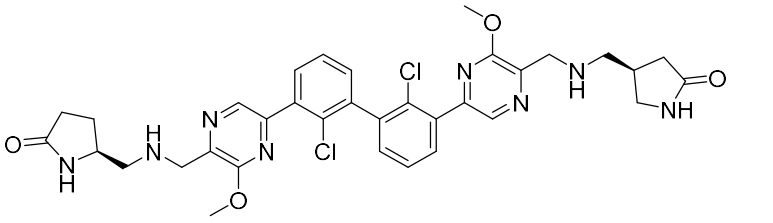
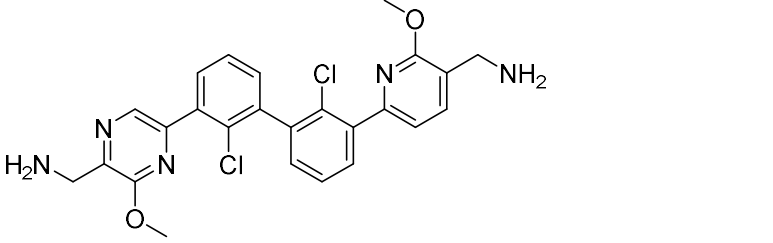
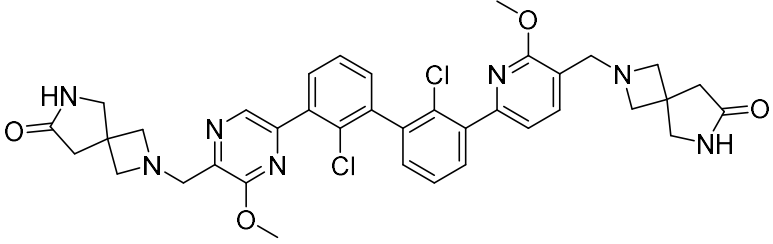
No.	Estructura	ES/MS (m/z, M+H ⁺)	Procedimiento
397		727.327	19
398		709.596	11
399		627.114	11
400		637.4	3
401		553.308	3
402		525.282	3

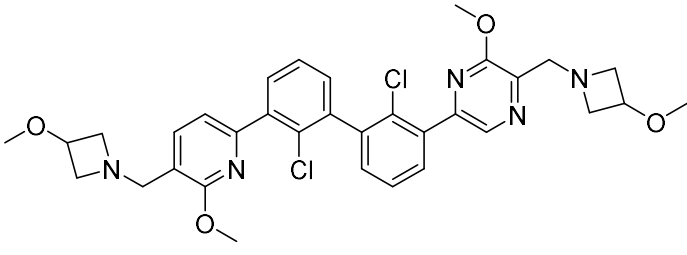
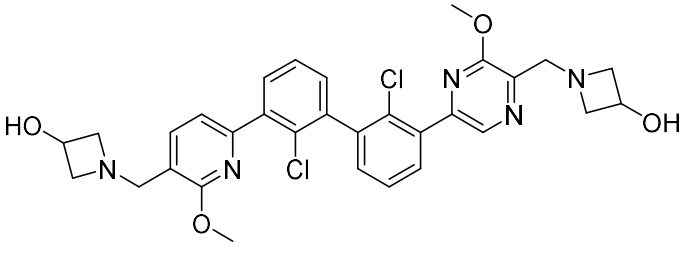
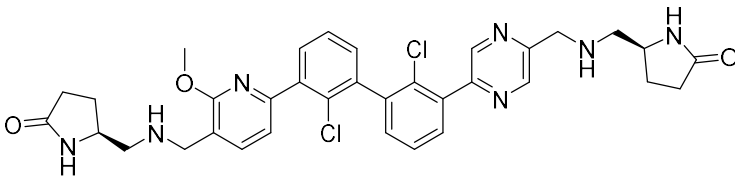
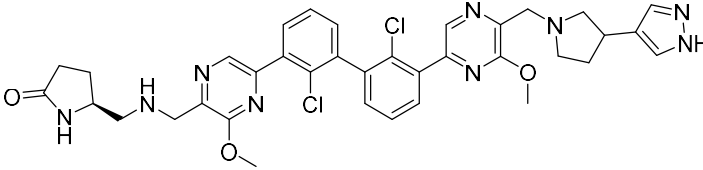
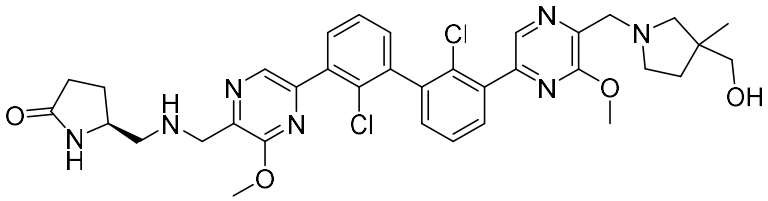
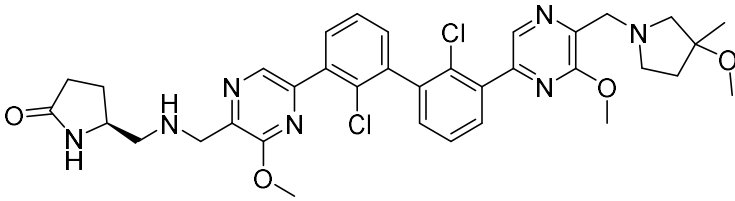
No.	Estructura	ES/MS (m/z, M+H ⁺)	Procedimiento
403		705.2	2
404		726.2	2
405		725.2	2
406		725.2	2
407		703.2	2
408		726.3	2
409		718.3	2
410		725.2	2

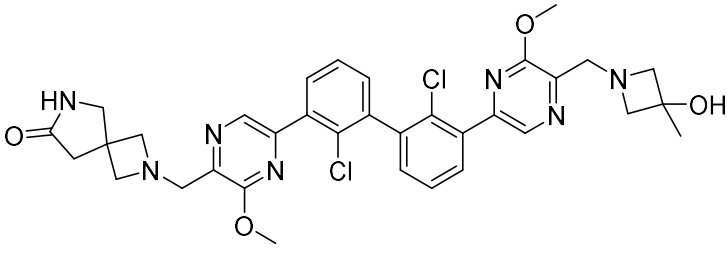
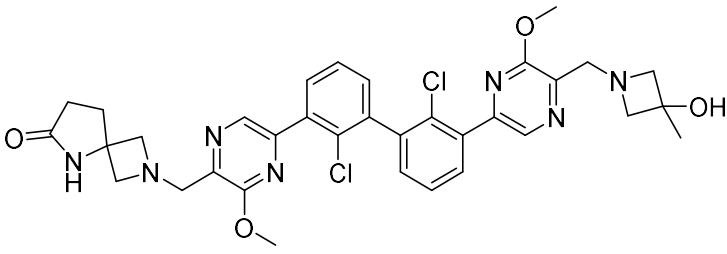
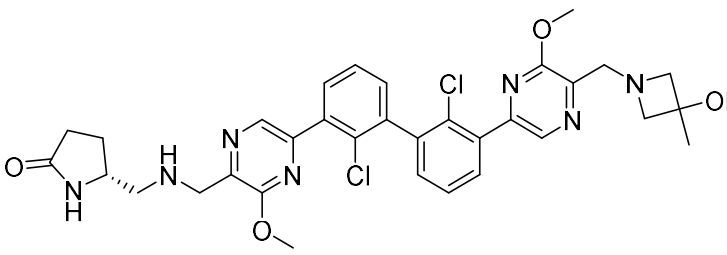
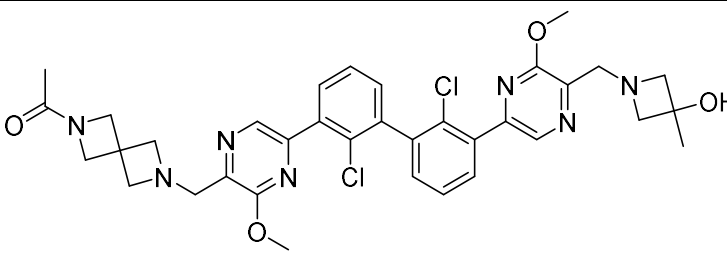
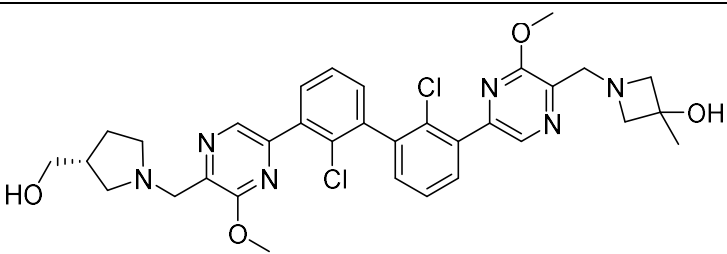
No.	Estructura	ES/MS (m/z, M+H ⁺)	Procedi- mento
411		718.4	2
412		715.2	2
413		721.3	2
414		727.1	2
415		771.3	2
416		705	2
417		699.1	2

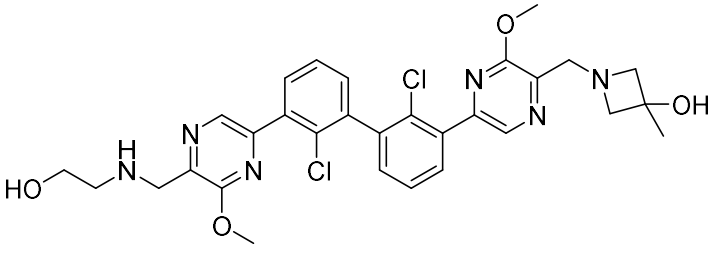
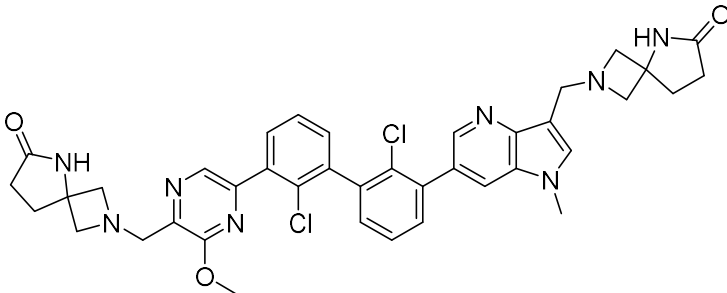
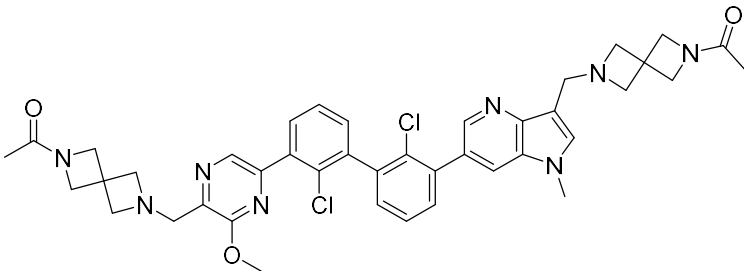
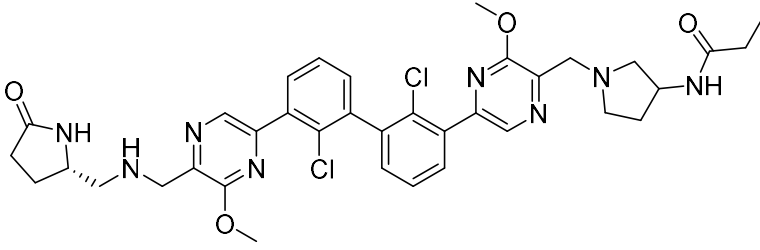
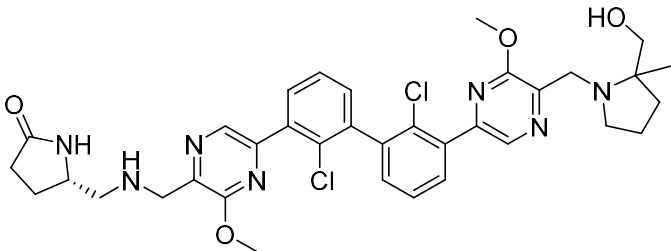
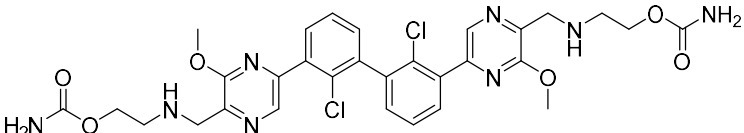
No.	Estructura	ES/MS (m/z, M+H ⁺)	Procedimiento
418		685.1	2
419		752.2	2
420		686.1	2
421		711.2	2
422		685.1	2
423		694.2	2
424		711.2	2

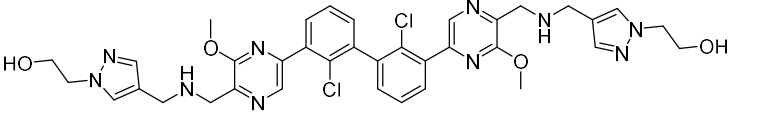
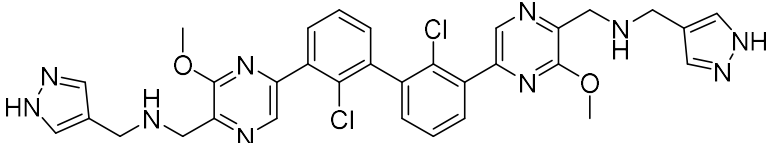
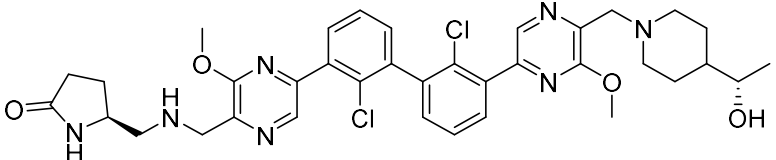
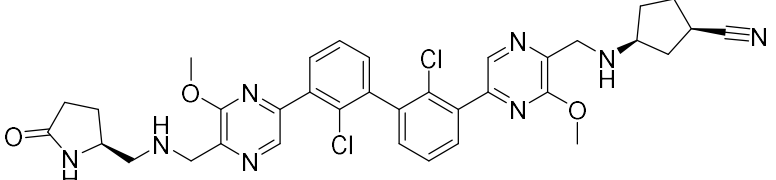
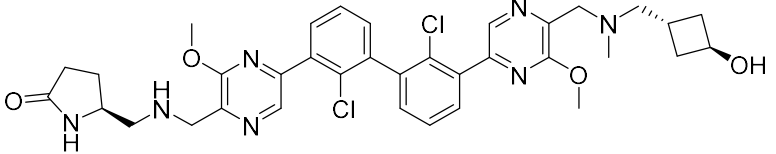
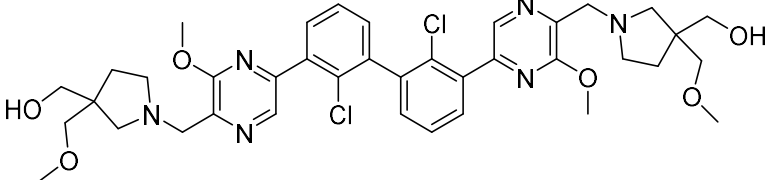
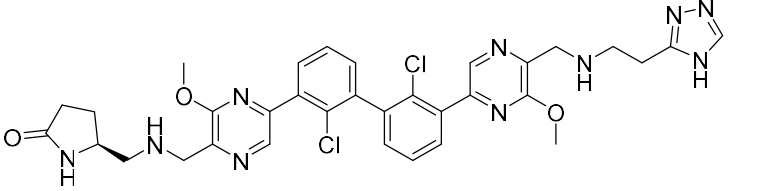
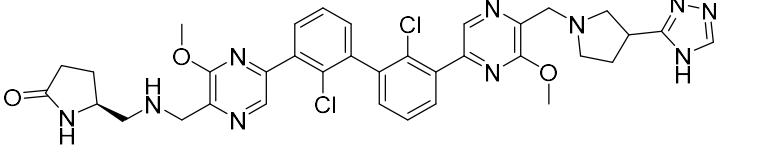
No.	Estructura	ES/MS (m/z, M+H ⁺)	Procedimiento
425		685.1	2
426		664.1	2
427		678.2	2
428		698.2	2
429		673	2
430		678.2	2
431		664.2	2

No.	Estructura	ES/MS (m/z, M+H ⁺)	Procedimiento
432		696.0	2
433		680.1	2
434		719.20	3
435		691.2	2
436		496.3	26
437		714.3	26

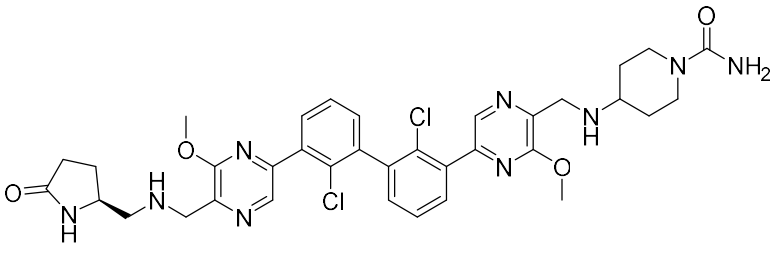
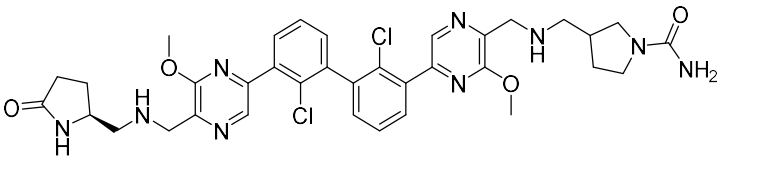
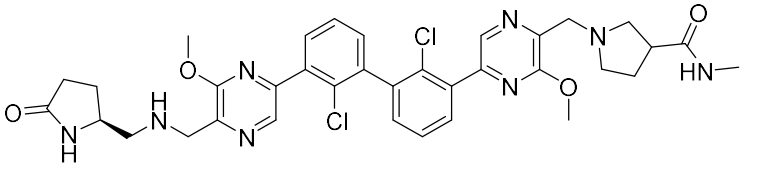
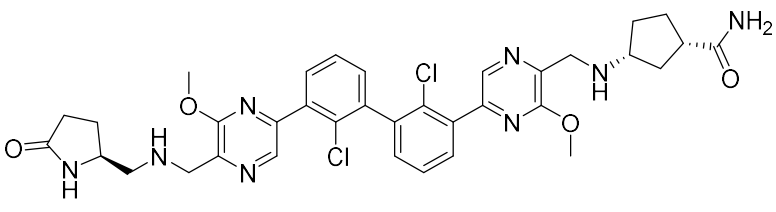
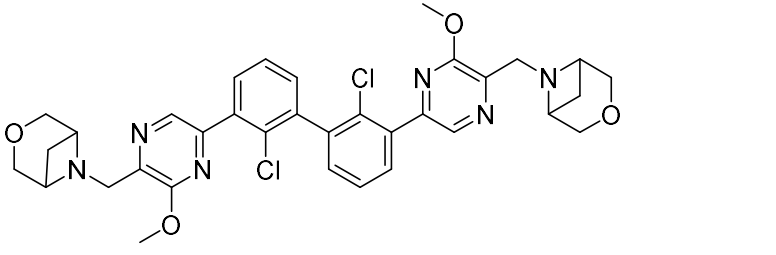
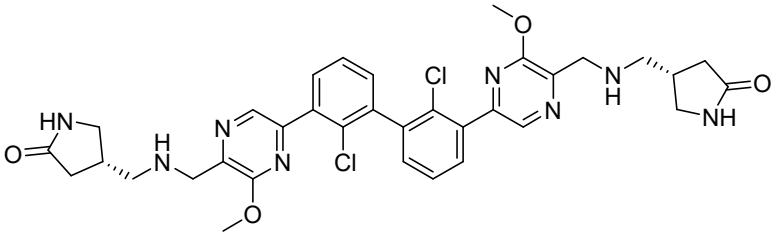
No.	Estructura	ES/MS (m/z, M+H ⁺)	Procedimiento
438		636.226	26
439		608.242	26
440		660.1	26
441		714.3	2
442		692.2	2
443		692.198	2

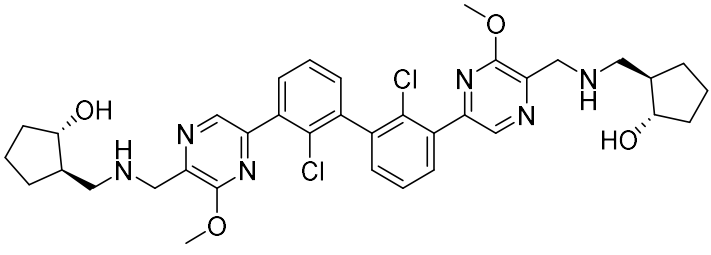
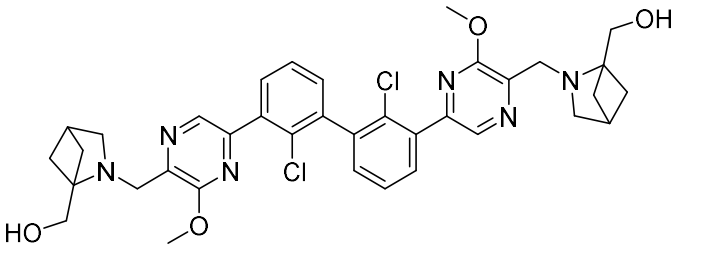
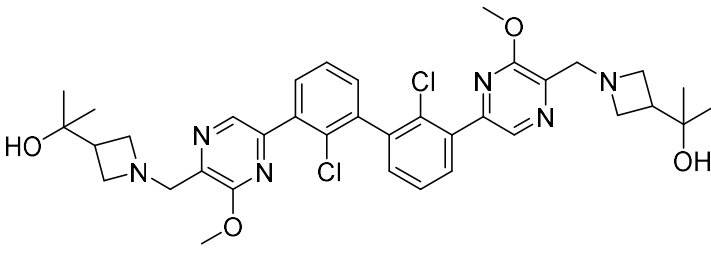
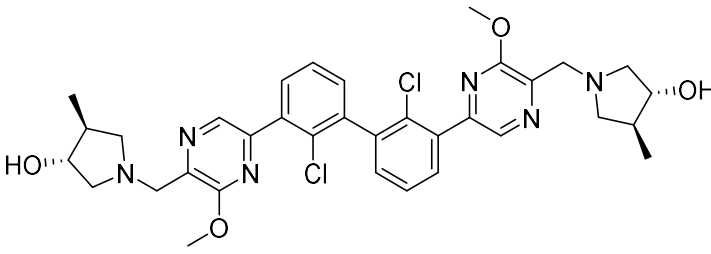
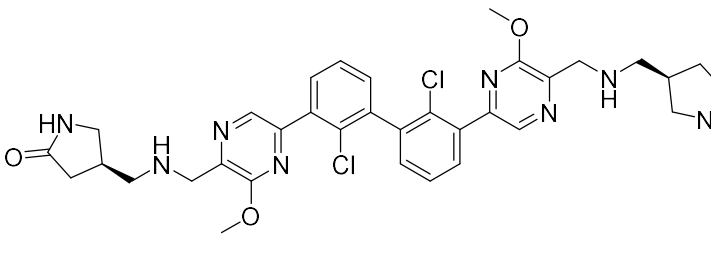
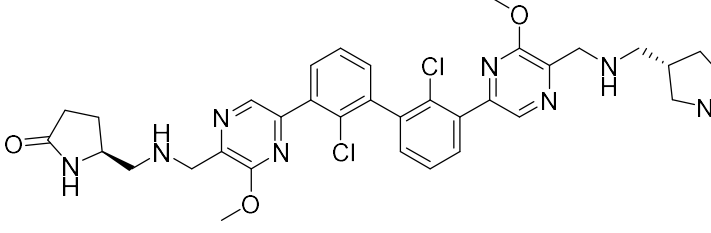
No.	Estructura	ES/MS (m/z, M+H ⁺)	Procedimiento
444		676.16	2
445		676.14	2
446		664.16	2
447		690.09	2
448		651.13	2

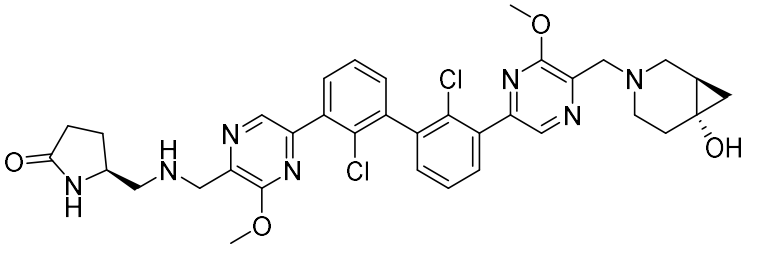
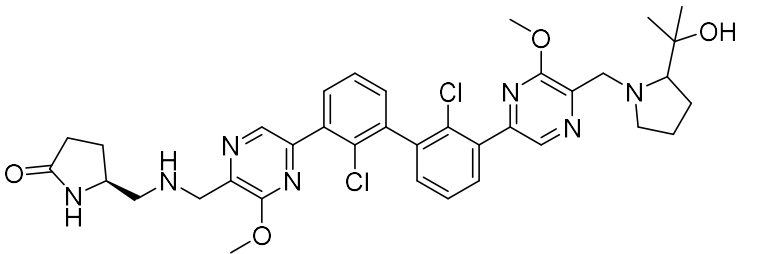
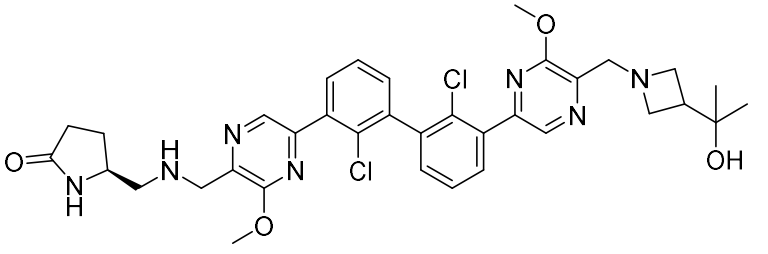
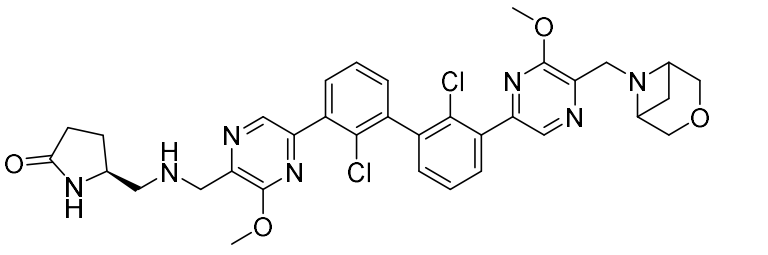
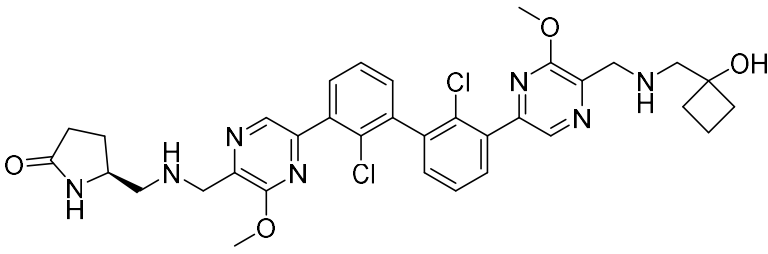
No.	Estructura	ES/MS (m/z, M+H ⁺)	Procedimiento
449		611.16	2
450		737.2	12
451		765.2	12
452		719.2	2
453		692.2	2
454		671.2	3

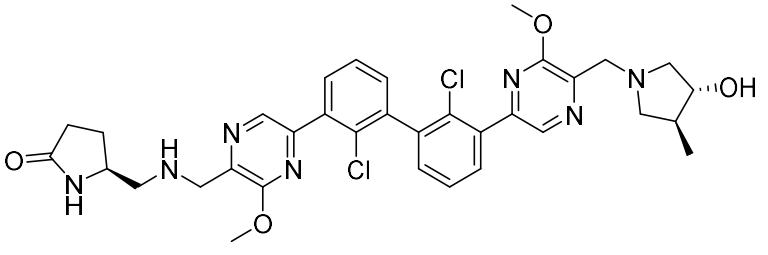
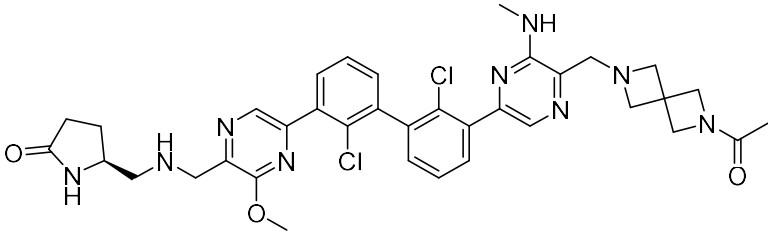
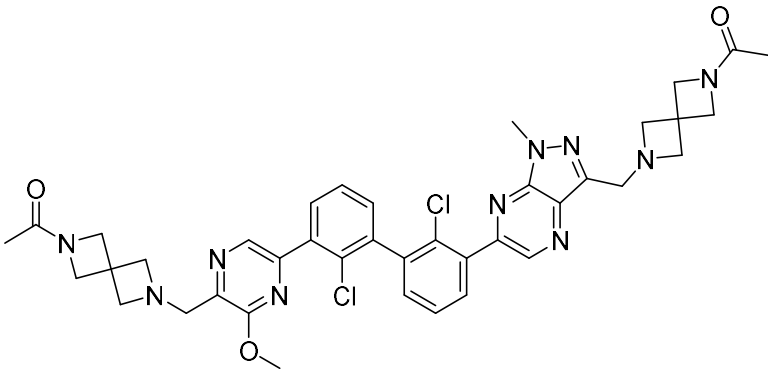
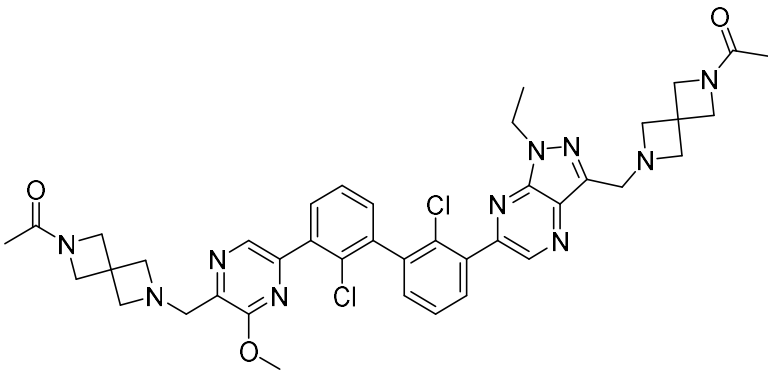
No.	Estructura	ES/MS (m/z, M+H ⁺)	Procedi mento
455		745.2	3
456		657.2	3
457		706.2	2
458		687.2	2
459		692.2	2
460		753.2	3
461		689.1	2
462		715.1	2

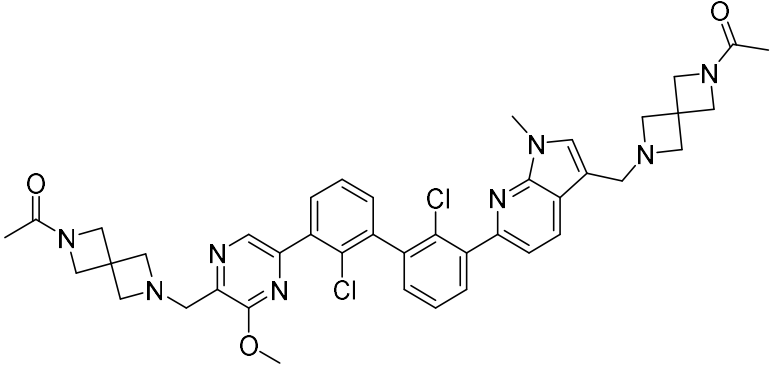
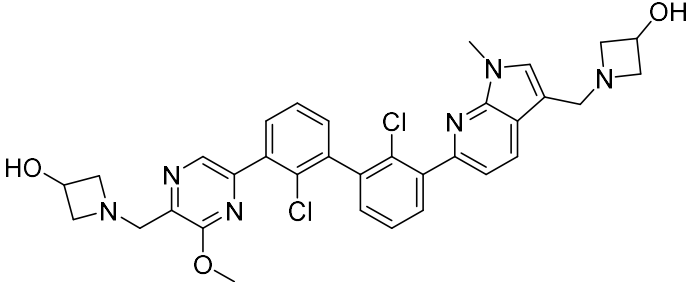
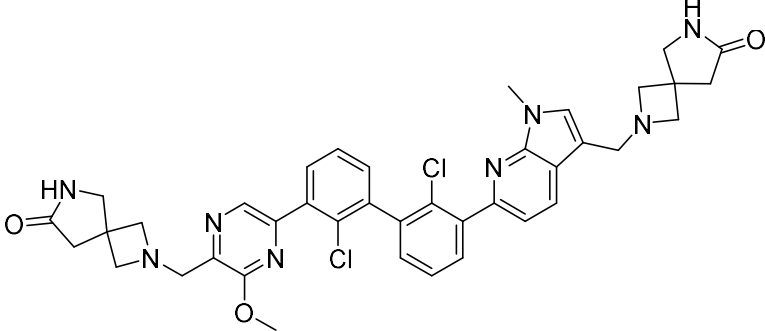
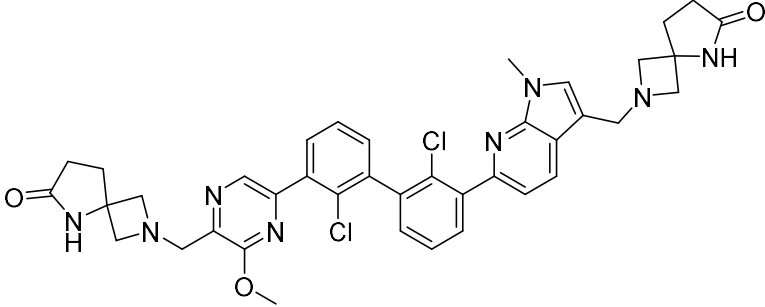
No.	Estructura	ES/MS (m/z, M+H ⁺)	Procedimiento
463		722.1	2
464		691.1	2
465		691.1	2
466		749.2	3
467		749.1	3
468		719.2	3
469		662.2	2

No.	Estructura	ES/MS (m/z, M+H ⁺)	Procedimiento
470		720.1	2
471		720.1	2
472		705.2	2
473		705.1	2
474		661.2	3
475		691.2	3

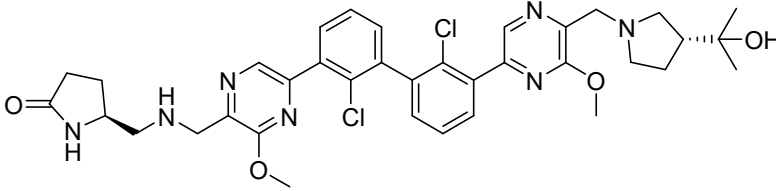
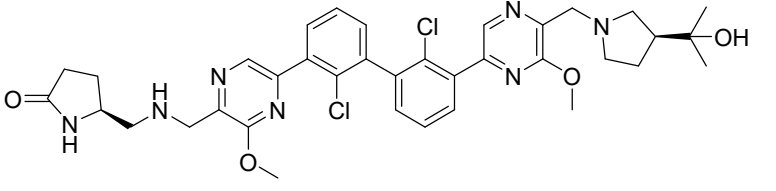
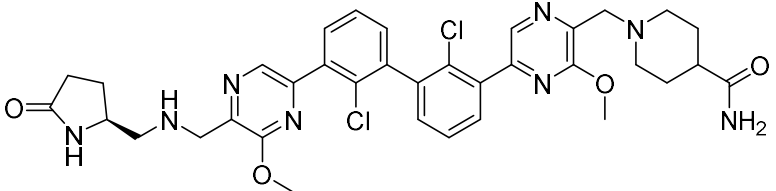
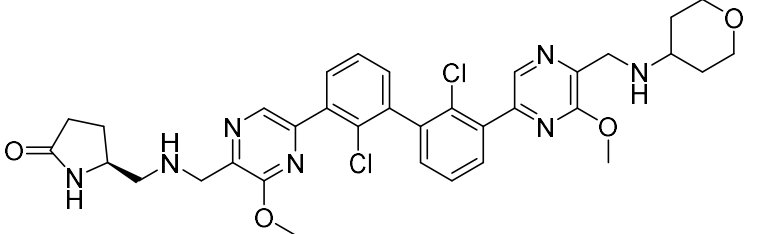
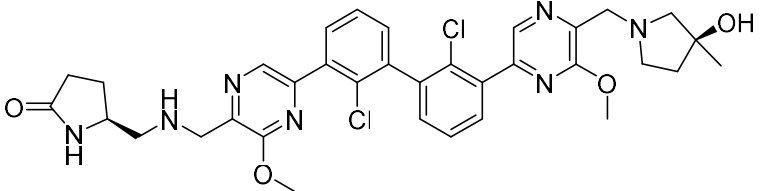
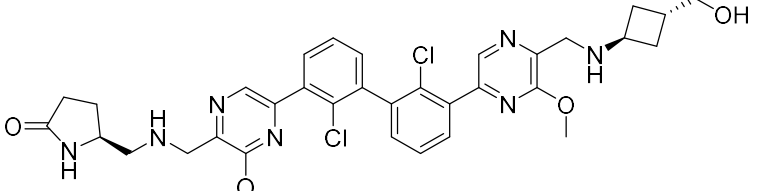
No.	Estructura	ES/MS (m/z, M+H ⁺)	Procedimiento
476		693.2	3
477		689.2	3
478		693.2	3
479		665.2	3
480		691.2	3
481		691.2	2

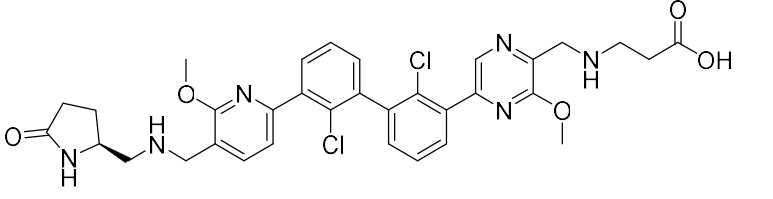
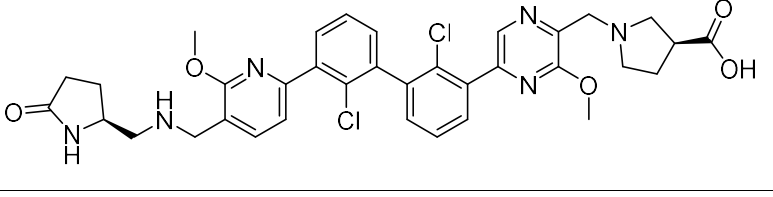
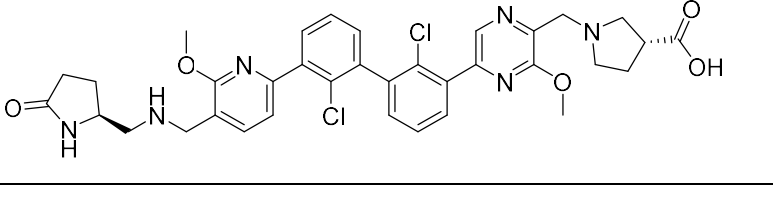
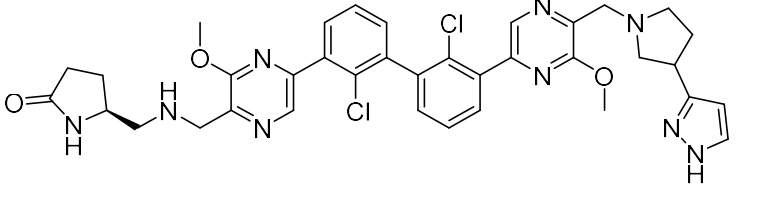
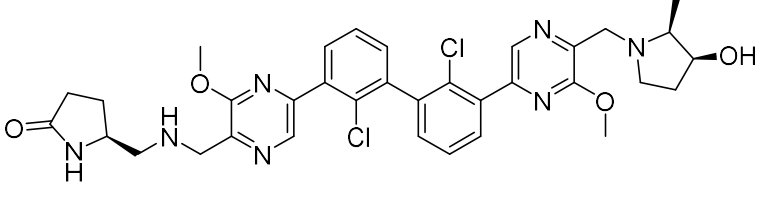
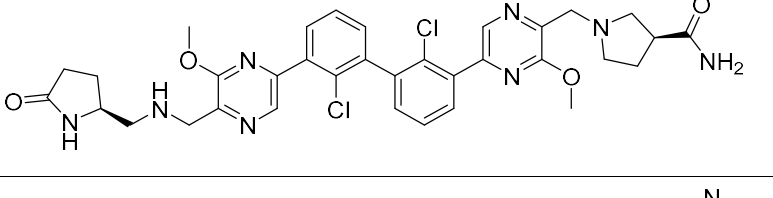
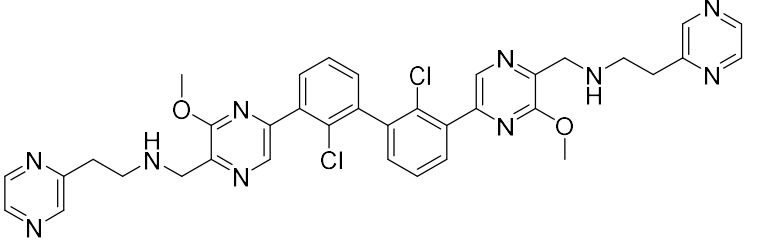
No.	Estructura	ES/MS (m/z, M+H ⁺)	Procedimiento
482		690.2	2
483		706.2	2
484		692.2	2
485		676.2	2
486		678.2	2

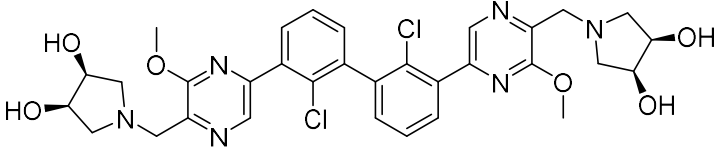
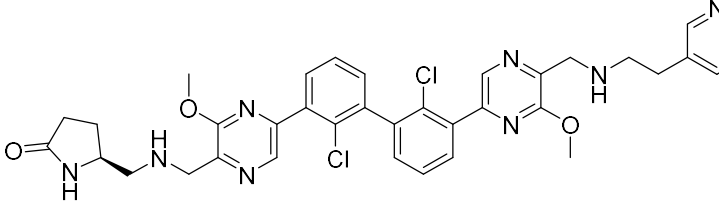
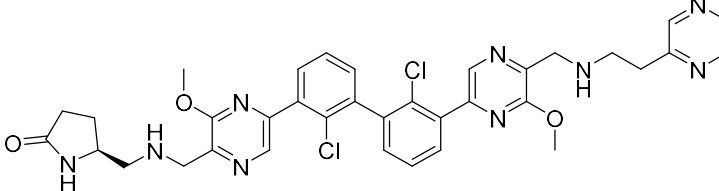
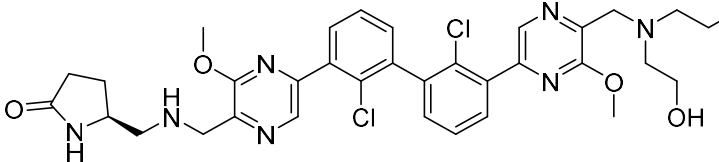
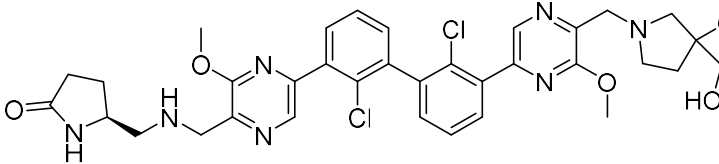
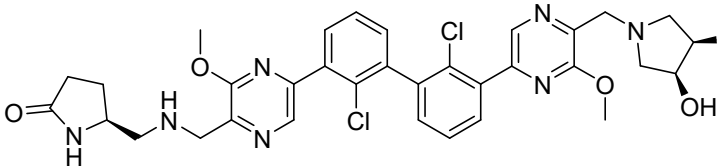
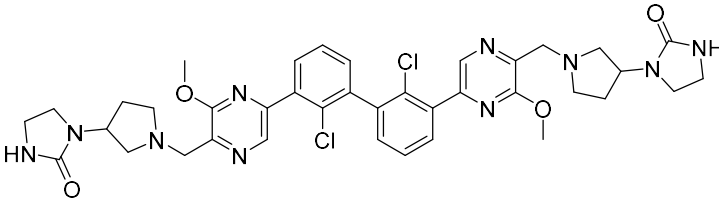
No.	Estructura	ES/MS (m/z, M+H ⁺)	Procedimiento
487		678.2	2
488		716.3	13
489		767.2	12
490		781.2	12

No.	Estructura	ES/MS (m/z, M+H ⁺)	Procedimiento
491		765.2	12
492		631.2	12
493		737.2	12
494		737.2	12

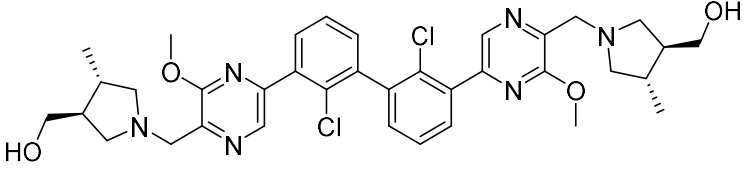
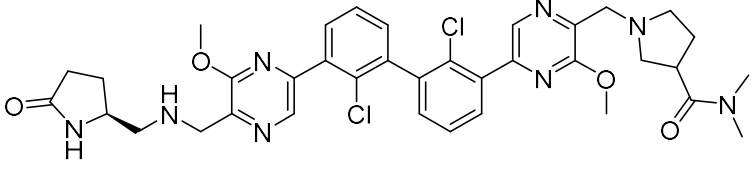
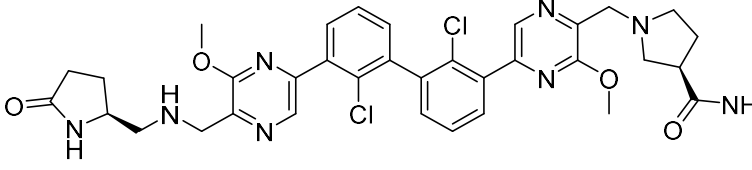
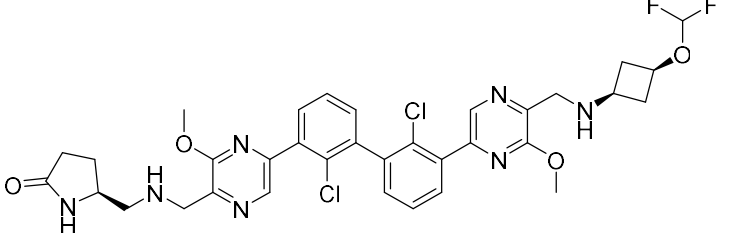
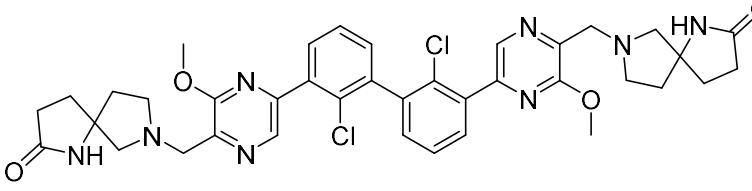
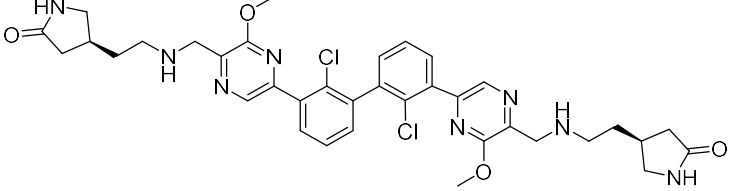
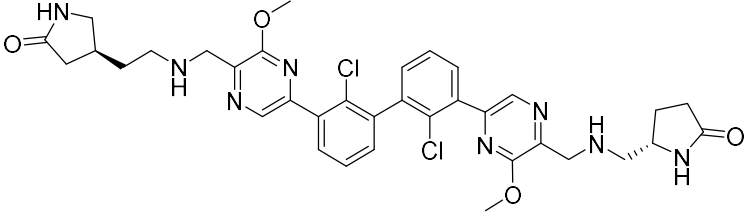
No.	Estructura	ES/MS (m/z, M+H ⁺)	Procedimiento
495		713.2	12
496		659.2	4
497		698.139	26
498		674.085	26
499		721.151	3
500		721.142	3

No.	Estructura	ES/MS (m/z, M+H ⁺)	Procedimiento
501		706.114	2
502		706.132	2
508		705.16	2
509		678.133	2
510		678.119	2
511		678.164	2

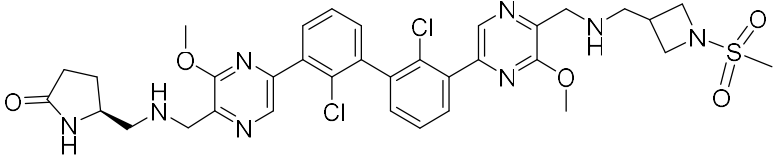
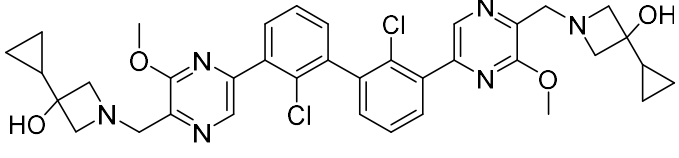
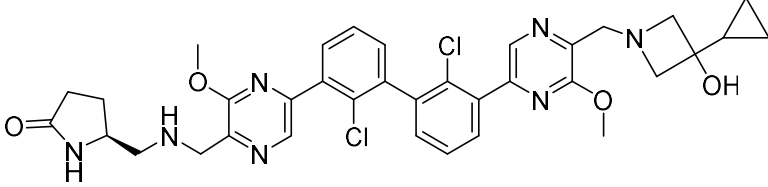
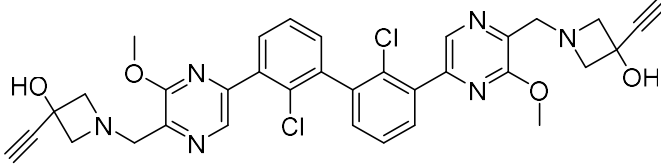
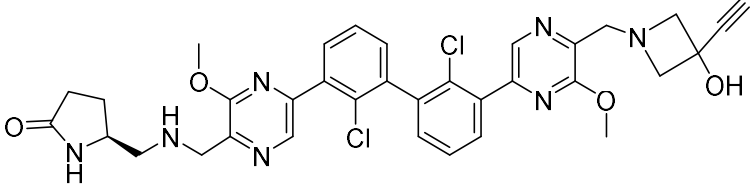
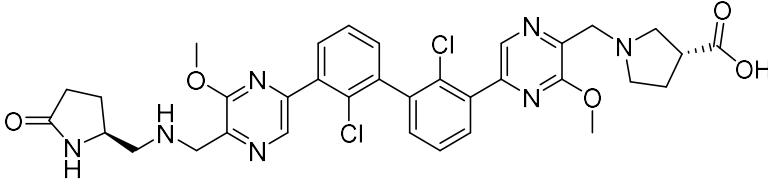
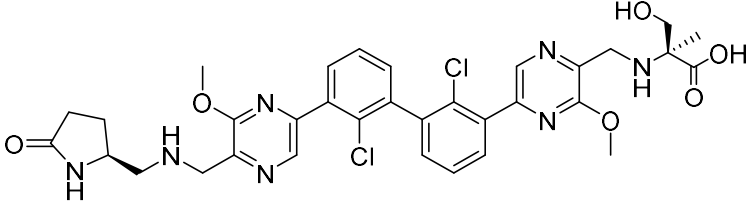
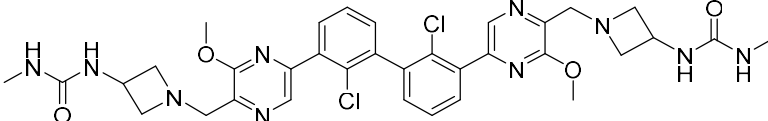
No.	Estructura	ES/MS (m/z, M+H ⁺)	Procedimiento
512		665.2	2
513		691.2	2
514		691.14	2
515		714.23	2
516		678.22	2
517		691.25	2
518		709.15	3

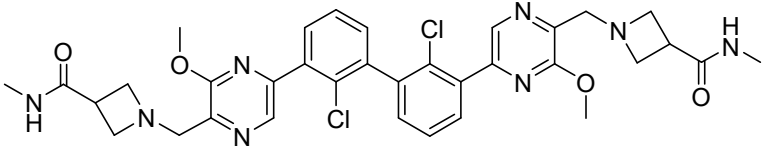
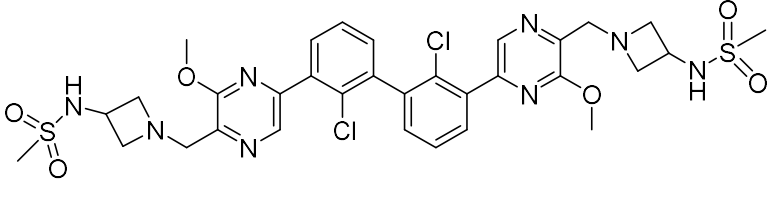
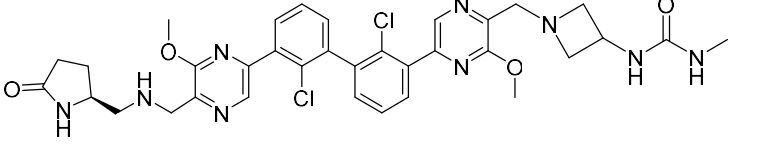
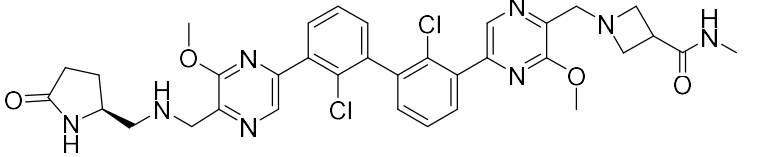
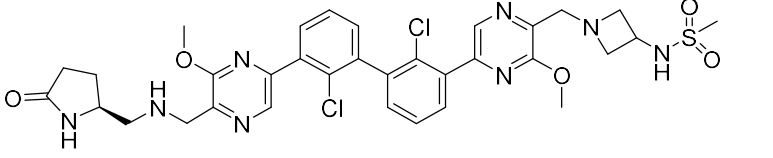
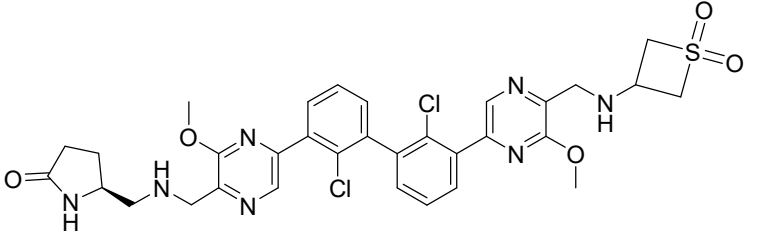
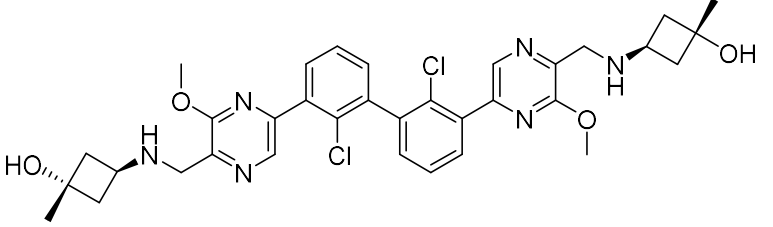
No.	Estructura	ES/MS (m/z, M+H ⁺)	Procedimiento
519		669.23	3
520		700.16	2
521		700.25	2
522		682.1	2
523		694.18	2
524		680.14	2
525		773.26	3

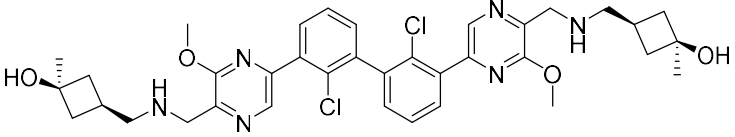
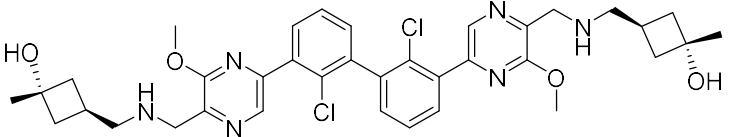
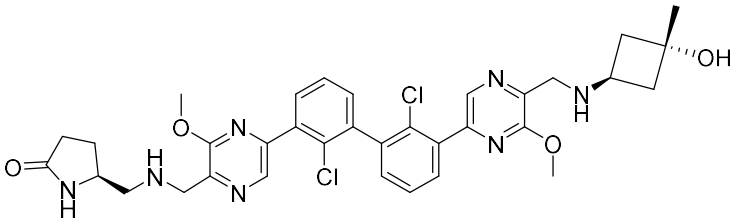
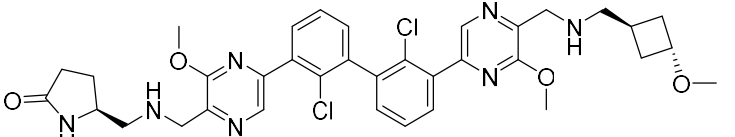
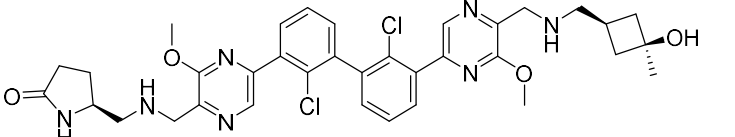
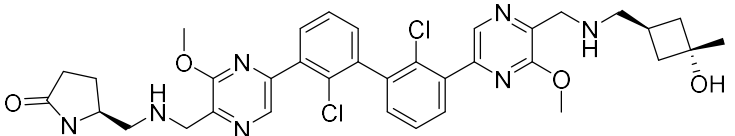
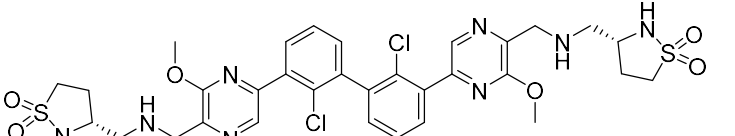
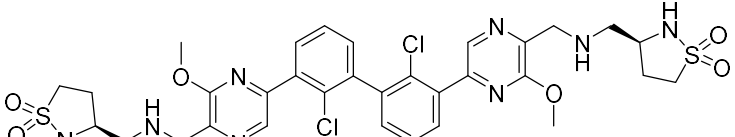
No.	Estructura	ES/MS (m/z, M+H ⁺)	Procedimiento
526		669.21	3
527		663.63	3
528		732.22	2
529		680.48	2
530		722.38	2
531		747.32	3
532		691.15	3

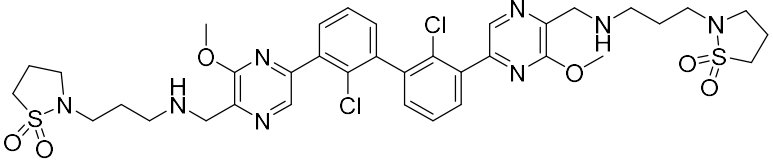
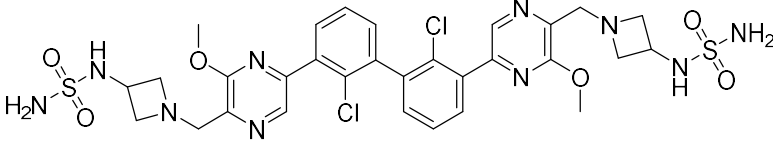
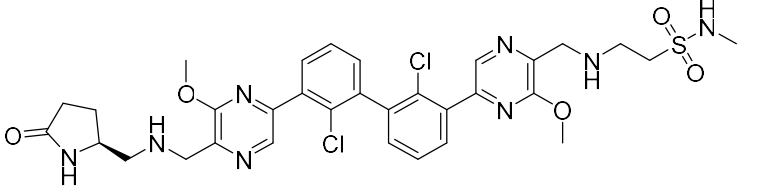
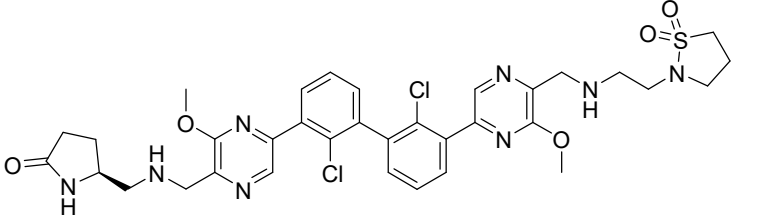
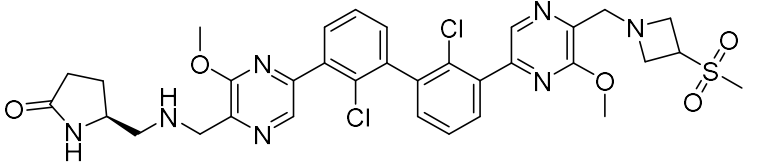
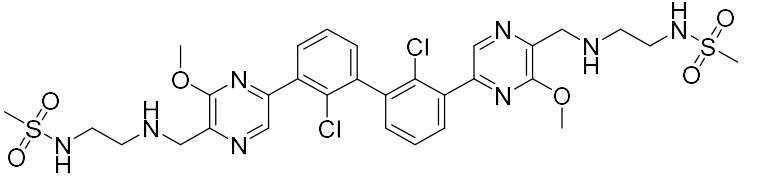
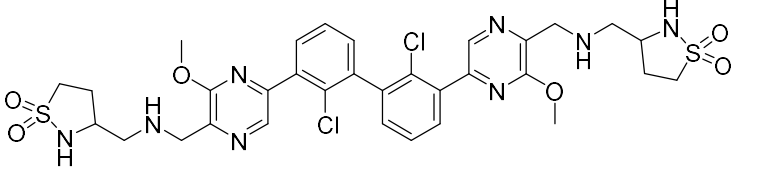
No.	Estructura	ES/MS (m/z, M+H ⁺)	Procedimiento
533		693.18	3
534		719.45	2
535		691.21	2
536		714.07	2
537		743.2	3
538		720.31	3
539		705.22	2

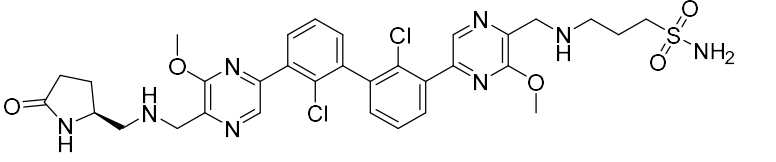
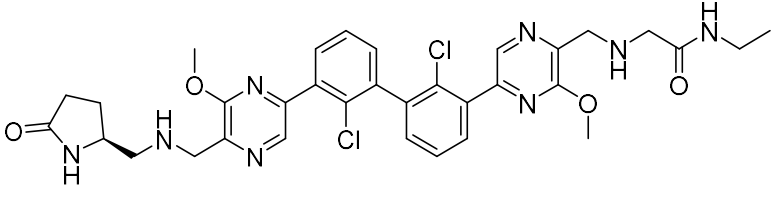
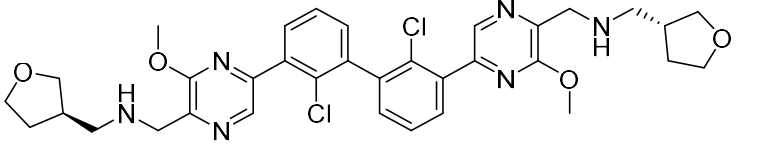
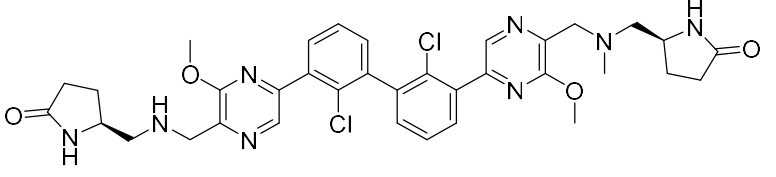
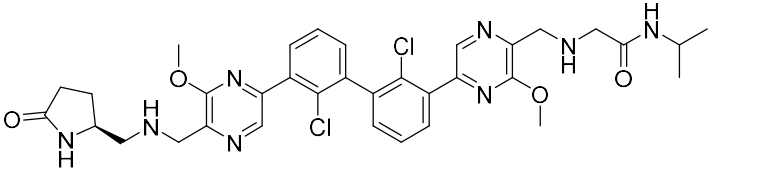
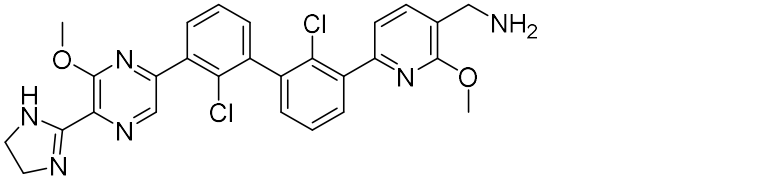
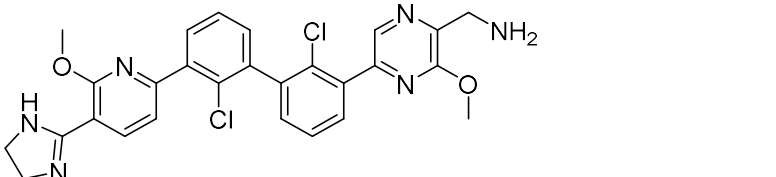
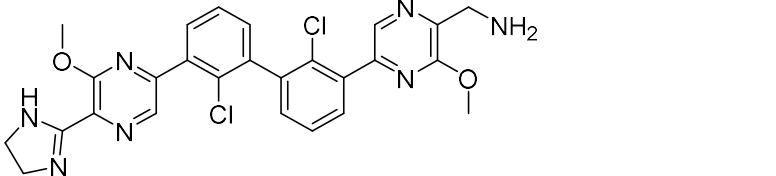
No.	Estructura	ES/MS (m/z, M+H ⁺)	Procedimiento
540		720.19	3
541		705.2	2
542		717.19	2
543		705.3	2
544		689.13	3
545		690.1	2
546		791.12	3

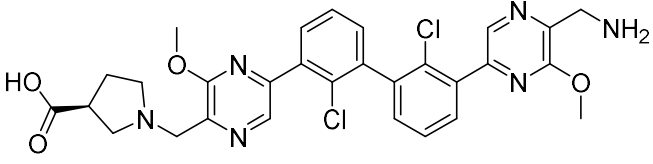
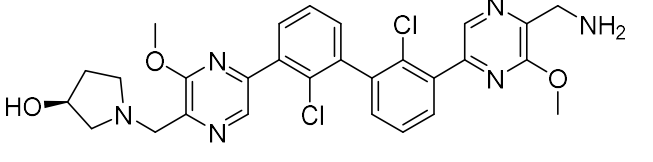
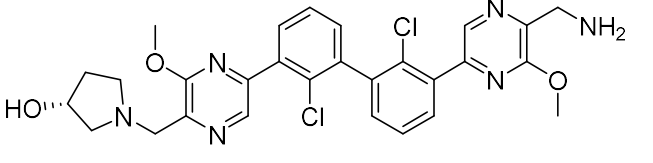
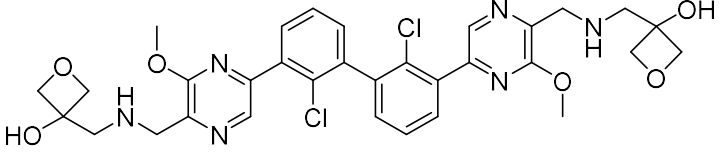
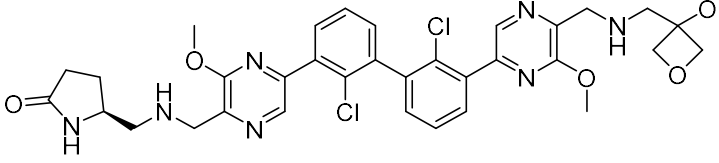
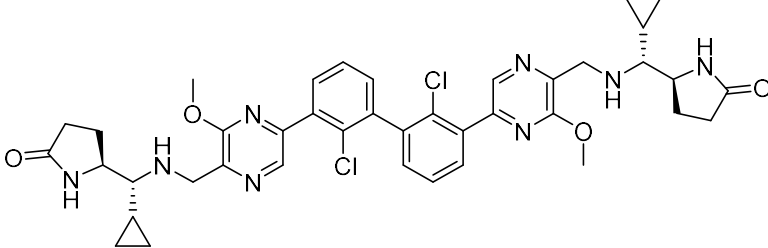
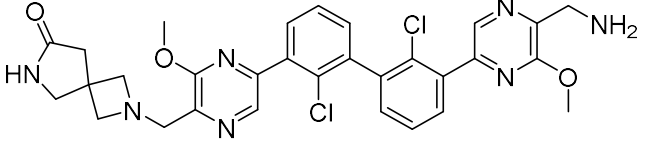
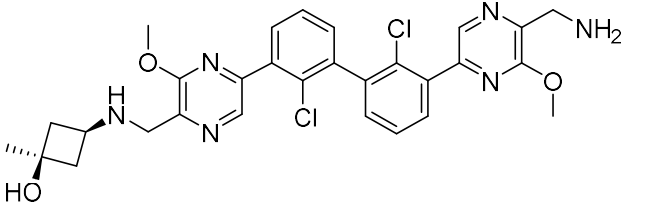
No.	Estructura	ES/MS (m/z, M+H ⁺)	Procedi- mento
547		741.17	2
548		689.17	3
549		690.19	2
550		659.14	3
551		674.14	2
552		692.21	2
553		696.07	2
554		721.14	3

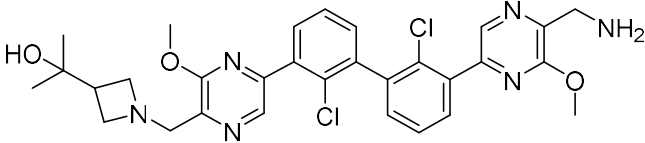
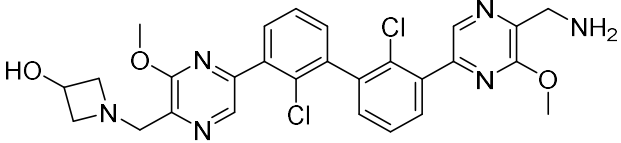
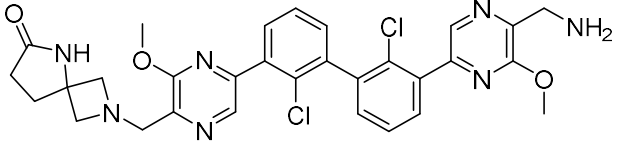
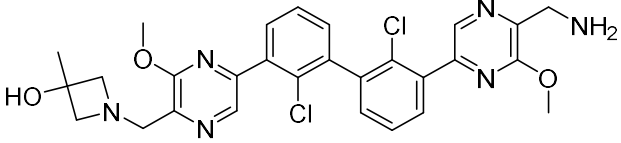
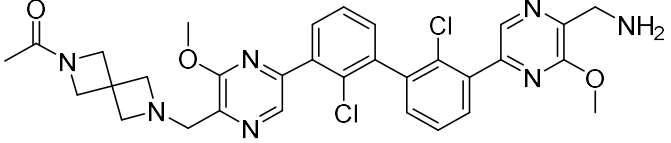
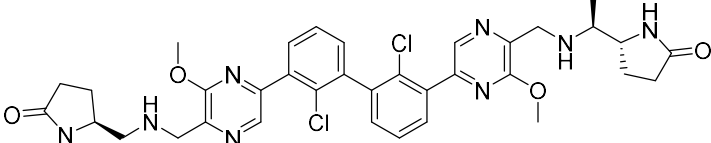
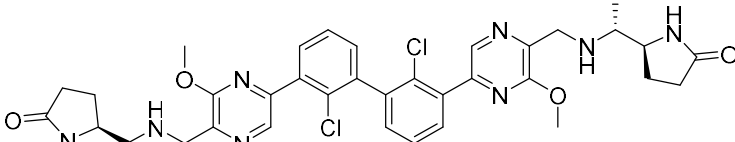
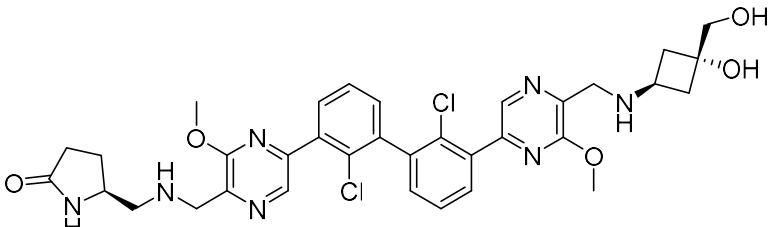
No.	Estructura	ES/MS (m/z, M+H ⁺)	Procedimiento
555		691.18	3
556		763.11	3
557		706.19	2
558		691.19	2
559		727.13	2
560		698.11	2
561		665.12	3

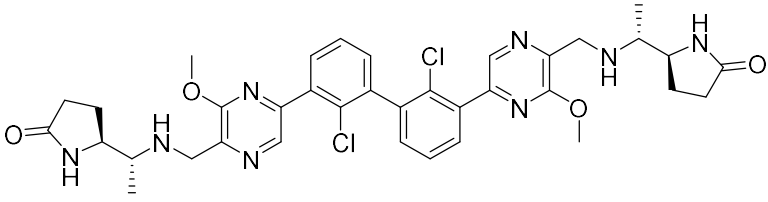
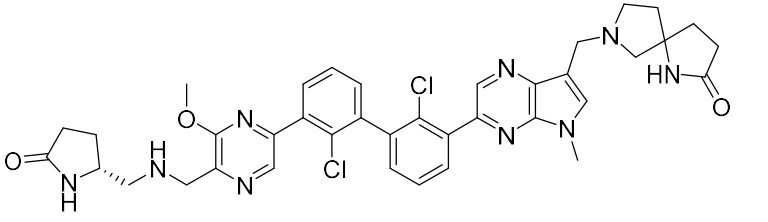
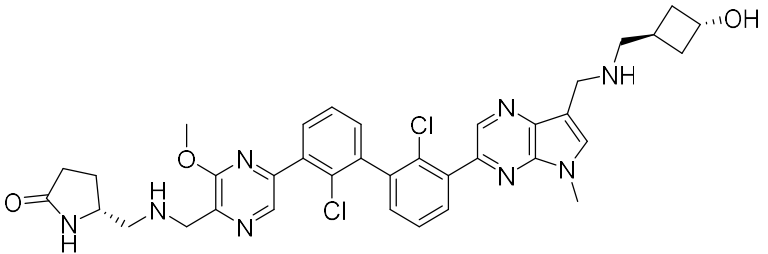
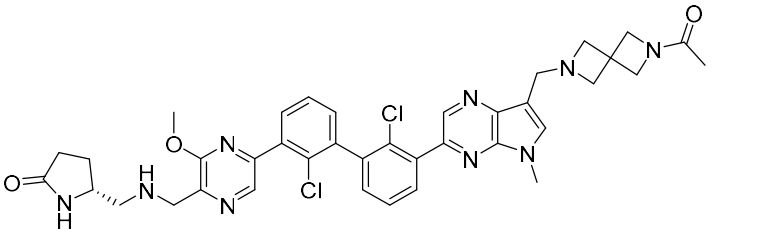
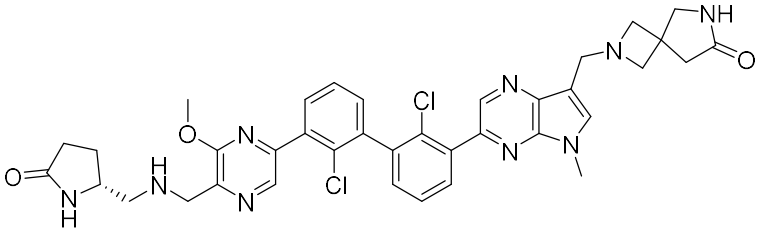
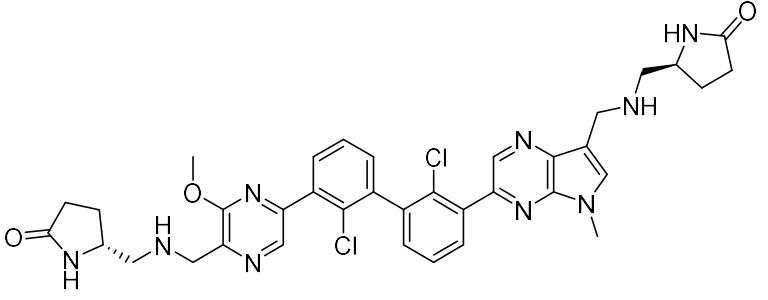
No.	Estructura	ES/MS (m/z, M+H ⁺)	Procedimiento
562		693.14	3
563		693.13	3
564		678.12	2
565		692.12	2
566		692.12	2
567		692.13	2
568		763.03	3
569		763.03	3

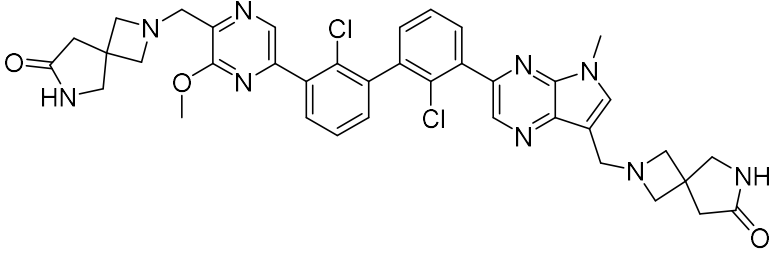
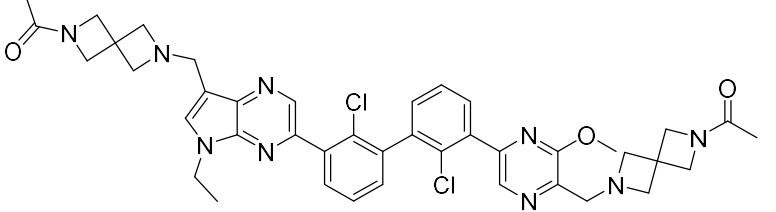
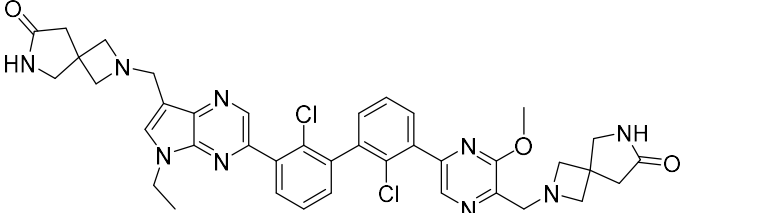
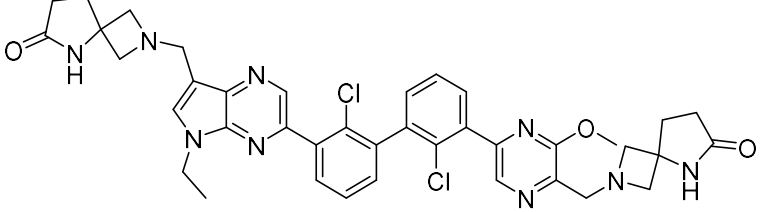
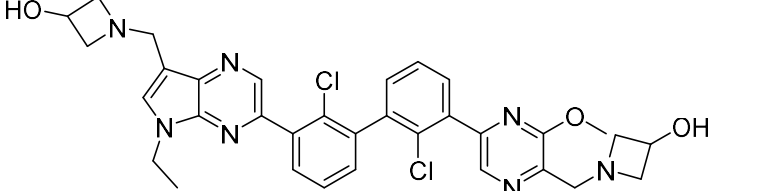
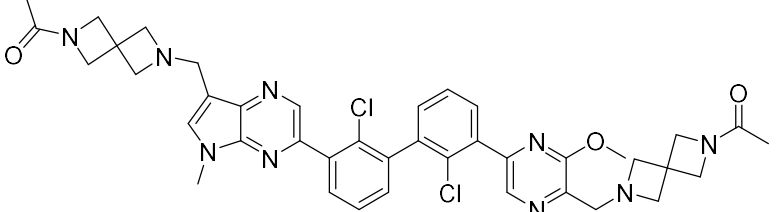
No.	Estructura	ES/MS (m/z, M+H ⁺)	Procedimiento
570		819.11	3
571		764.92	3
572		715.01	2
573		741.14	2
574		712.12	2
575		739.06	3
576		763.1	3

No.	Estructura	ES/MS (m/z, M+H ⁺)	Procedi- mento
577		715.06	2
578		679.12	2
579		665.13	3
580		705.18	2
581		693.1	2
582		535.1	10
583		535.1	10
584		536.1	10

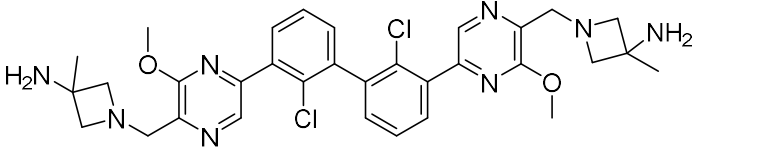
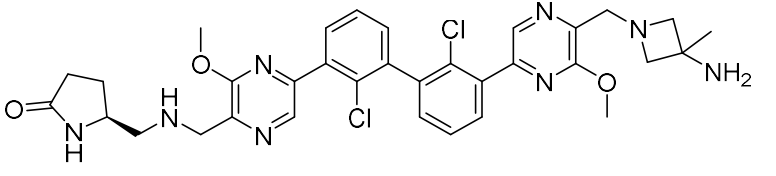
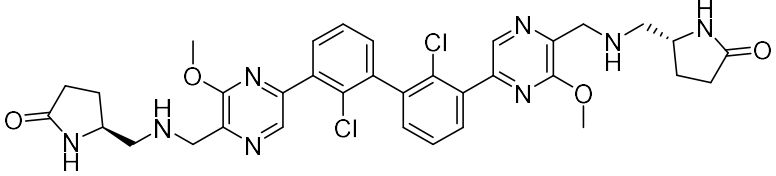
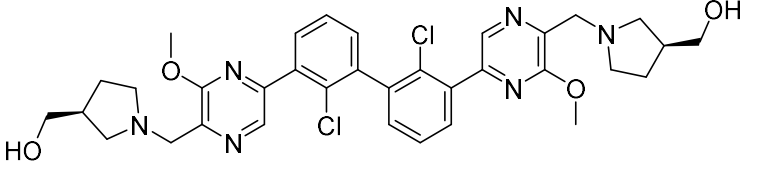
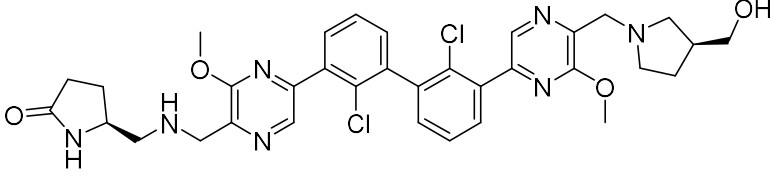
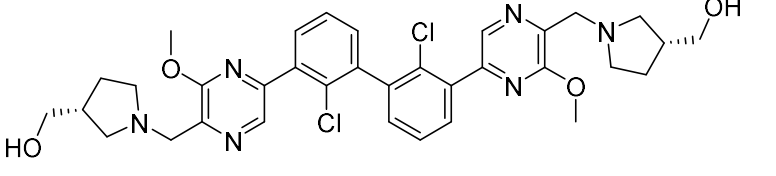
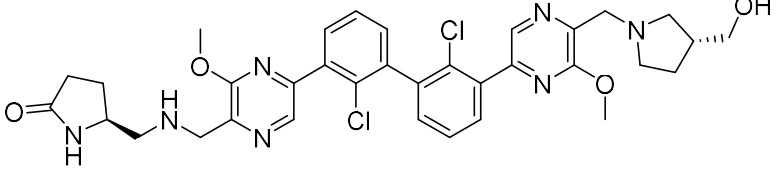
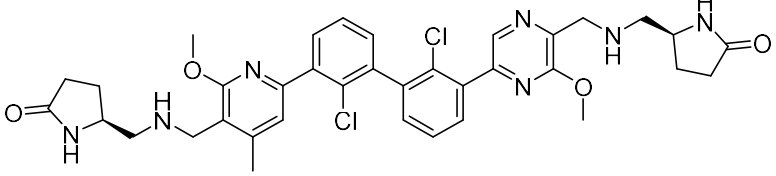
No.	Estructura	ES/MS (m/z, M+H ⁺)	Procedimiento
585		594.9	2
586		567.2	2
587		567.2	2
588		670.1	3
589		680.9	2
590		772.3	3
591		607.1	2
592		581.2	2

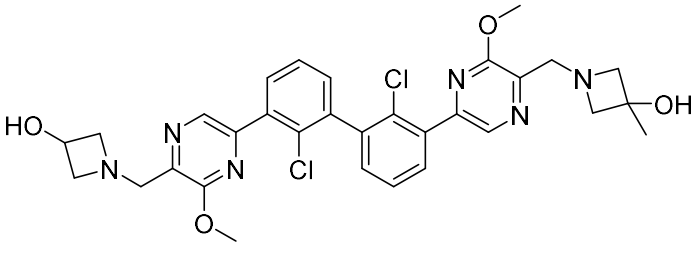
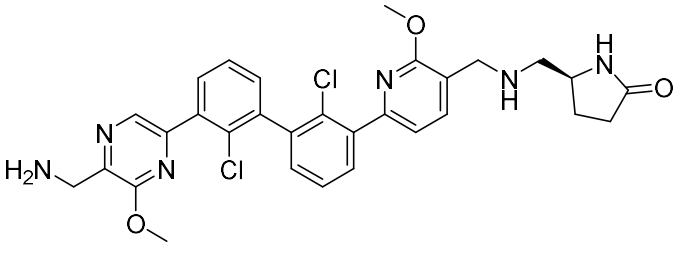
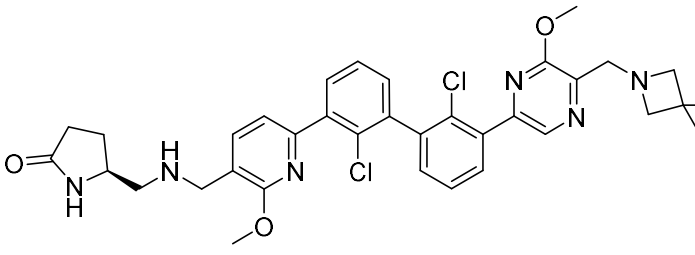
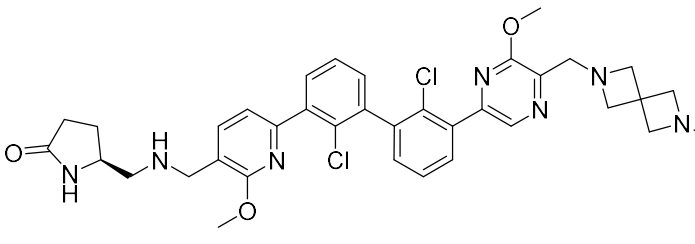
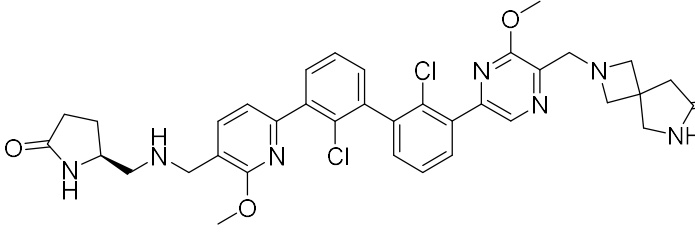
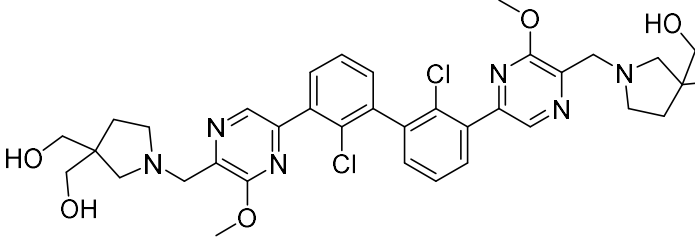
No.	Estructura	ES/MS (m/z, M+H ⁺)	Procedimiento
593		596.2	2
594		553	2
595		607	2
596		567	2
597		620.2	2
598		706	2
599		706	2
600		695.1	2

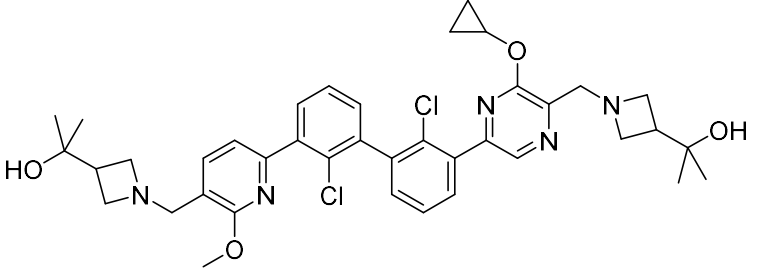
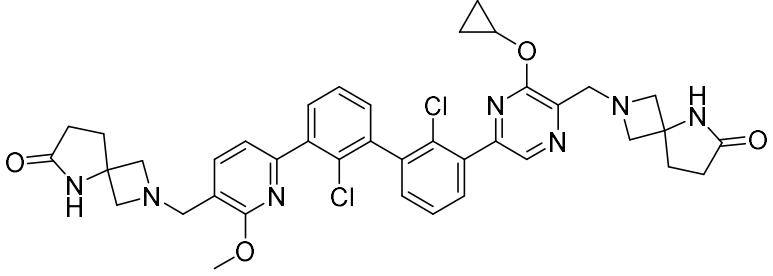
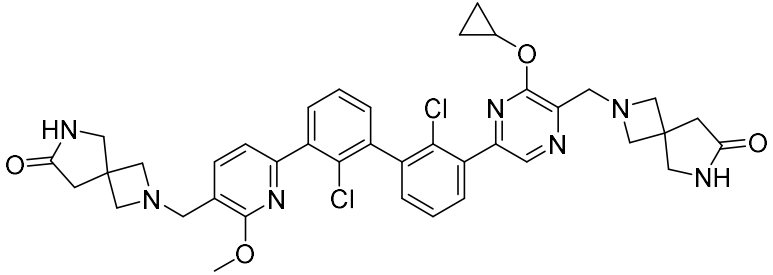
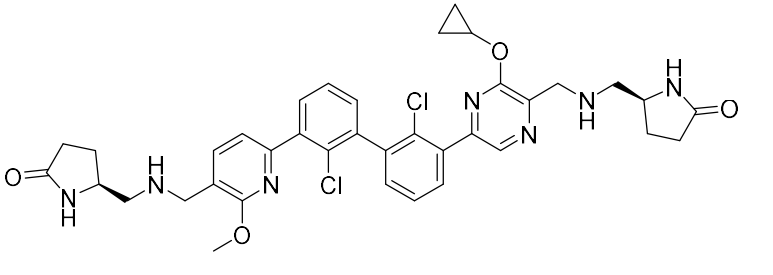
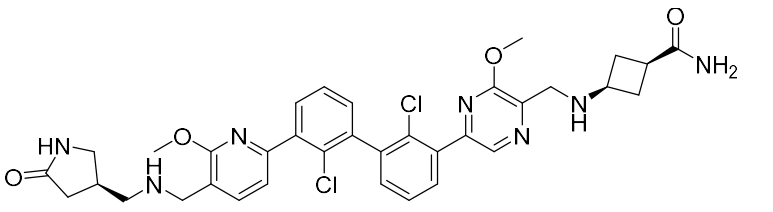
No.	Estructura	ES/MS (m/z, M+H ⁺)	Procedimiento
601		719.2	3
602		740.216	13
603		701.2	13
604		740.201	13
605		726.2	13
606		714.2	13

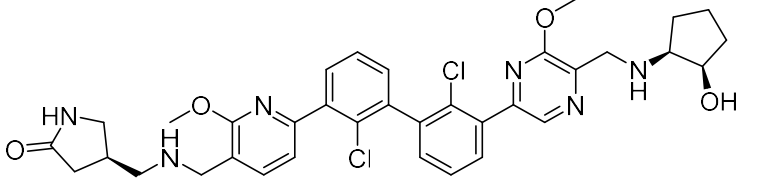
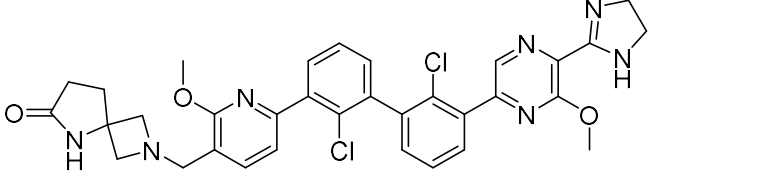
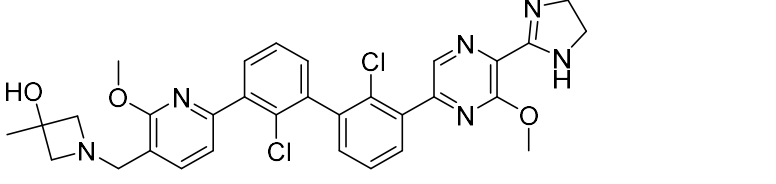
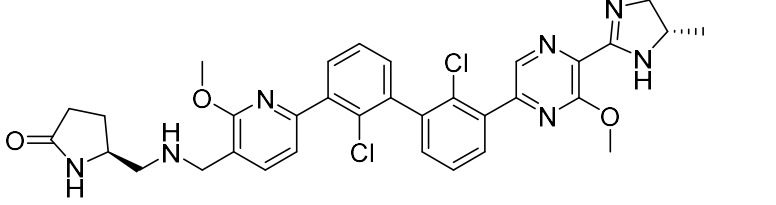
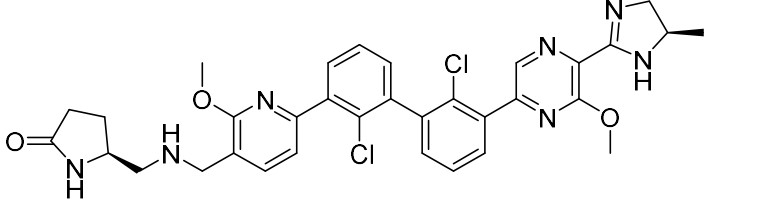
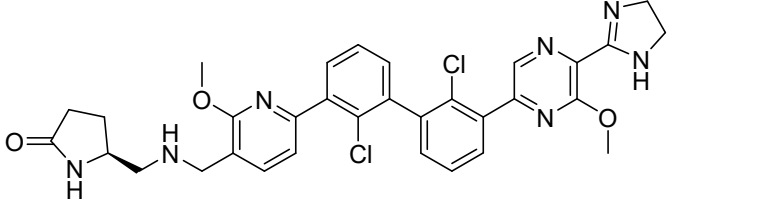
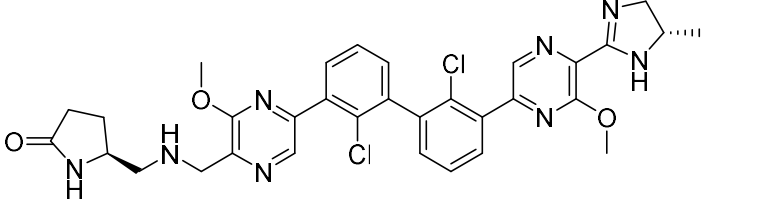
No.	Estructura	ES/MS (m/z, M+H ⁺)	Procedimiento
607		738.198	12
608		780.2	12
609		752.198	12
610		752.2	12
611		646.12	12
612		766.2	12

No.	Estructura	ES/MS (m/z, M+H ⁺)	Procedimiento
613		738.14	12
614		674.1	26
615		568.0	26
616		648.2	26
617		726.2	26
618		698.1	26
619		592.0	26
620		715.0	2

No.	Estructura	ES/MS (m/z, M+H ⁺)	Procedimiento
621		635.1	3
622		663.2	2
623		691.1	2
624		665.2	3
625		678.2	2
626		665.3	3
627		678.2	2
628		704.1	13

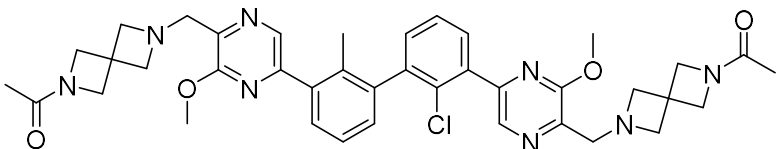
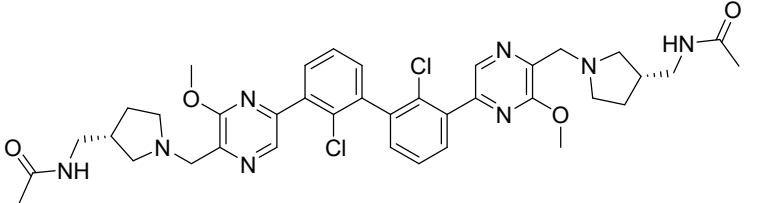
No.	Estructura	ES/MS (m/z, M+H ⁺)	Procedi- mento
629		623.11	2
630		593.2	14
631		663.1	14
632		716.1	14
633		702.1	14
634		725.2	3

No.	Estructura	ES/MS (m/z, M+H ⁺)	Procedimiento
635		718.2	26
636		740.2	26
637		740.2	26
638		716.3	26
639		690.2	14

No.	Estructura	ES/MS (m/z, M+H ⁺)	Procedimiento
640		677.2	14
641		644.168	10
642		605.182	10
643		646.196	10
644		646.211	10
645		632.19	10
646		647.195	10

No.	Estructura	ES/MS (m/z, M+H ⁺)	Procedimiento
647		647.209	10
648		692.175	2
649		698.096	26
650		712.055	26
651		712.082	26
652		691.07	13
653		730.12	13

No.	Estructura	ES/MS (m/z, M+H ⁺)	Procedimiento
654		760.96	13
655		745.1	13
656		677.33	14
657		723.1	3
658		691.14	2
659		705.17	2
660		719.8	3
661		691.16	3

No.	Estructura	ES/MS (m/z, M+H ⁺)	Procedimiento
662		723.389	1
663		747.2	3

Los datos de RMN para compuestos seleccionados son mostrados a continuación en la Tabla 2.

Tabla 2

No.	RMN
1	¹ H RMN (400 MHz, Metanol-d ₄) δ 8.70 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.74 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.68 - 7.44 (m, 4H), 4.82 - 4.03 (m, 16H), 2.58 (d, J = 8.2 Hz, 4H), 2.46 (d, J = 8.0 Hz, 4H).
2	¹ H RMN (400 MHz, Metanol-d ₄) δ 8.67 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.19 (td, J = 7.2, 2.7 Hz, 1H), 7.71 (dd, J = 7.3, 2.2 Hz, 1H), 7.65 - 7.42 (m, 4H), 4.72 (s, 9H), 4.34 (d, J = 34.3 Hz, 1H), 4.14 (d, J = 21.4 Hz, 9H).
3	¹ H RMN (400 MHz, Metanol-d ₄) δ 8.67 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.71 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.65 - 7.41 (m, 4H), 4.72 (s, 6H), 4.39 (s, 6H), 4.14 (d, J = 21.3 Hz, 8H), 3.37 (s, 6H).
4	¹ H RMN (400 MHz, Metanol-d ₄) δ 8.66 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.20 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.66 - 7.43 (m, 4H), 4.79 - 4.02 (m, 24H), 1.86 (s, 6H).
5	¹ H RMN (400 MHz, Metanol-d ₄) δ 8.77 - 8.66 (m, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.26 - 8.14 (m, 1H), 7.80 - 7.67 (m, 1H), 7.66 - 7.43 (m, 4H), 4.49 (d, J = 6.5 Hz, 4H), 4.18 (s, 3H), 4.13 (s, 3H), 3.95 - 3.83 (m, 4H).

No.	RMN
6	¹ H RMN (400 MHz, Metanol-d ₄) δ 8.80 - 8.66 (m, 1H), 8.62 - 8.51 (m, 1H), 8.31 - 8.11 (m, 1H), 7.83 - 7.40 (m, 5H), 4.66 - 4.43 (m, 4H), 4.23 - 4.05 (m, 7H), 3.05 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 2.52 - 2.32 (m, 5H), 1.97 (d, J = 8.9 Hz, 2H).
7	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.25 (s, 1H), 9.15 (s, 1H), 8.57 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 8.50 (s, 1H), 7.75 (dt, J = 7.6, 1.6 Hz, 2H), 7.63 (dq, J = 7.6, 4.0 Hz, 3H), 7.55 (ddd, J = 7.5, 5.7, 1.8 Hz, 2H), 4.46 (s, 2H), 4.22 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 4.01 (d, J = 7.8 Hz, 6H), 3.93 (m, 1H), 3.20 (s, 2H), 2.48 - 2.42 (m, 5H), 2.25 - 2.09 (m, 3H), 1.81 (m, 1H), 1.78 (s, 1H).
8	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.23 (s, 1H), 8.56 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 7.76 (dt, J = 7.7, 2.0 Hz, 2H), 7.68 - 7.59 (m, 3H), 7.56 (dd, J = 7.9, 1.8 Hz, 2H), 4.46 (s, 2H), 4.33 (s, 2H), 4.02 (s, 6H), 3.94 (t, J = 6.9 Hz, 1H), 3.22 (s, 3H), 3.17 (s, 1H), 2.25 - 2.13 (m, 2H), 2.14 (s, 6H), 1.80 (dd, J = 11.9, 6.3 Hz, 1H).
9	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.26 (s, 1H), 9.14 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 7.74 (ddd, J = 8.6, 7.6, 1.8 Hz, 2H), 7.68 - 7.58 (m, 3H), 7.55 (ddd, J = 7.6, 5.1, 1.8 Hz, 2H), 4.68 (s, 2H), 4.55 (s, 2H), 4.46 (s, 2H), 4.01 (d, J = 9.2 Hz, 6H), 3.94 (s, 1H), 3.19 (s, 2H), 2.24 - 2.09 (m, 3H), 1.85 - 1.74 (m, 1H), 1.69 (s, 3H).
10	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.24 (s, 1H), 9.12 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 7.74 (ddd, J = 9.2, 7.6, 1.8 Hz, 2H), 7.68 - 7.51 (m, 6H), 4.65 (s, 2H), 4.46 (s, 2H), 4.40 (s, 2H), 4.02 (s, 2H), 3.99 (s, 3H), 3.94 (s, 2H), 3.20 (s, 2H), 2.25 - 2.09 (m, 4H), 1.78 (s, 1H).
11	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.54 (s, 2H), 9.21 (s, 2H), 8.57 (d, J = 2.4 Hz, 2H), 7.75 (dd, J = 7.7, 1.8 Hz, 2H), 7.68 - 7.59 (m, 3H), 7.56 (dd, J = 7.6, 1.8 Hz, 2H), 5.62 (s, 1H), 4.47 (s, 5H), 4.09 - 3.95 (m, 6H), 3.96 - 3.83 (m, 2H), 3.70 (s, 1H), 3.50 (dd, J = 9.4, 3.8 Hz, 1H), 3.19 (s, 2H), 2.24 - 2.09 (m, 3H), 1.78 (s, 1H).
12	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.90 (s, 2H), 9.21 (s, 2H), 8.56 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 7.76 (dt, J = 7.6, 1.9 Hz, 2H), 7.68 - 7.59 (m, 3H), 7.56 (dd, J = 7.6, 1.8 Hz, 2H), 4.46 (s, 2H), 4.32 (s, 2H), 4.02 (s, 6H), 3.94 (s, 1H), 3.19 (s, 2H), 2.67 (s, 1H), 2.26 - 2.09 (m, 3H), 2.03 (s, 3H), 1.85 - 1.75 (m, 1H).
13	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.25 (s, 2H), 9.14 (s, 1H), 8.55 (d, J = 16.1 Hz, 2H), 7.79 - 7.52 (m, 9H), 4.46 (s, 3H), 4.32 (s, 1H), 4.01 (m, 6H), 3.43 (s, 1H), 3.25 (d, J = 6.7 Hz, 2H), 2.52 (s, 1H), 2.25 - 2.19 (m, 2H), 2.23 - 2.09 (m, 3H), 1.80 (dd, J = 11.8, 6.3 Hz, 1H).

No.	RMN
14	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.48 (s, 1H), 9.23 (s, 1H), 9.13 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 7.74 (td, J = 7.4, 1.8 Hz, 2H), 7.68 - 7.56 (m, 3H), 7.56 (ddd, J = 7.6, 3.0, 1.8 Hz, 2H), 5.04 (s, 1H), 4.88 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.78 (d, J = 14.9 Hz, 2H), 4.59 (s, 1H), 4.44 (d, J = 18.7 Hz, 5H), 4.35 (s, 1H), 4.02 (s, 2H), 3.94 (s, 1H), 3.92 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 3.52 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 3.29-3.10 (m, 2H) 2.29 - 2.09 (m, 5H), 1.94 (dd, J = 14.1, 7.1 Hz, 2H), 1.80 (dd, J = 12.1, 6.5 Hz, 1H).
15	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.22 (s, 1H), 9.11 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 7.75 (dd, J = 7.6, 1.8 Hz, 2H), 7.68 - 7.51 (m, 6H), 4.46 (s, 2H), 4.22 (s, 2H), 4.02 (s, 3), 3.99 (s, 3H), 3.94 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 3.20 (s, 2H), 2.25 - 2.09 (m, 8H), 1.80 (dd, J = 11.7, 6.4 Hz, 1H).
16	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.50 (s, 1H), 9.23 (s, 1H), 9.12 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.51 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.74 (td, J = 7.4, 1.8 Hz, 2H), 7.68 - 7.52 (m, 5H), 6.07 (s, 1H), 4.75 - 4.67 (m, 2H), 4.46 (s, 2H), 4.12 (dd, J = 25.4, 6.6 Hz, 2H), 4.02 (d, J = 4.9 Hz, 6H), 3.94 (t, J = 6.2 Hz, 1H), 3.20 (s, 2H), 2.25 - 2.09 (m, 3H), 1.80 (dd, J = 11.8, 6.5 Hz, 1H), 1.44 (d, J = 18.5 Hz, 3H).
17	¹ H RMN (400 MHz, Metanol-d ₄) δ 8.54 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 7.72 (ddd, J = 7.7, 1.8, 0.9 Hz, 2H), 7.58 (td, J = 7.6, 1.3 Hz, 2H), 7.49 (ddd, J = 7.6, 2.5, 1.8 Hz, 2H), 4.53 (d, J = 4.0 Hz, 2H), 4.51 - 4.38 (m, 3H), 4.12 (d, J = 3.1 Hz, 7H), 3.69 - 3.56 (m, 2H), 3.41 - 3.33 (m, 4H), 2.50 - 2.35 (m, 3H), 2.22 (dt, J = 12.9, 7.8 Hz, 1H), 2.14 (s, 3H), 2.10 - 1.92 (m, 3H), 1.88 - 1.77 (m, 1H).
21	¹ H RMN (400 MHz, Metanol-d ₄) δ 8.56 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 7.73 (ddd, J = 7.7, 3.3, 1.7 Hz, 2H), 7.63 - 7.56 (m, 2H), 7.50 (dd, J = 7.8, 1.8 Hz, 2H), 4.90 (s, 1H), 4.61 - 4.48 (m, 3H), 4.16 - 4.07 (m, 7H), 4.04 - 3.93 (m, 1H), 3.88 - 3.76 (m, 2H), 3.67 (dd, J = 11.1, 7.2 Hz, 1H), 3.37 (d, J = 12.9 Hz, 5H), 2.51 - 2.28 (m, 5H), 2.25 - 2.15 (m, 1H), 2.09 (dd, J = 14.4, 7.3 Hz, 1H), 2.02 - 1.86 (m, 3H).
23	¹ H RMN (400 MHz, Metanol-d ₄) δ 8.56 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 7.73 (ddd, J = 7.7, 4.3, 1.7 Hz, 2H), 7.59 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 7.49 (dd, J = 7.7, 1.7 Hz, 2H), 4.94 (d, J = 15.4 Hz, 1H), 4.62 - 4.55 (m, 1H), 4.54 (d, J = 3.9 Hz, 2H), 4.13 (d, J = 0.8 Hz, 7H), 3.99 (dd, J = 11.7, 3.3 Hz, 1H), 3.92 - 3.77 (m, 3H), 3.44 - 3.33 (m, 3H), 2.51 - 2.37 (m, 3H), 2.36 - 1.89 (m, 7H).

No.	RMN
24	¹ H RMN (400 MHz, Metanol-d ₄) δ 8.56 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 7.73 (ddd, $J = 7.7$, 4.4, 1.7 Hz, 2H), 7.59 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 7.49 (dd, $J = 7.6$, 1.7 Hz, 2H), 4.94 (d, $J = 15.4$ Hz, 1H), 4.62 - 4.55 (m, 1H), 4.53 (d, $J = 3.9$ Hz, 2H), 4.13 (s, 7H), 3.99 (dd, $J = 11.7$, 3.2 Hz, 1H), 3.91 - 3.77 (m, 3H), 3.44 - 3.33 (m, 4H), 2.51 - 2.36 (m, 3H), 2.36 - 1.89 (m, 6H).
28	¹ H (MeOH-d ₄ , 400 MHz, d): 8.58 (s, 1H); 8.56 (s, 1H); 8.55 (s, 1H); 7.74 (dd, 2H); 7.61 (td, 2H); 7.50 (dt, 2H); 4.61 (d, 2H); 4.56 (dd, 2H); 4.14 (s, 3H); 4.13 (s, 3H); 3.37 (m, 2H); 2.50 - 2.38 (m, 3H); 2.02 (d, 2H); 2.00 (m, 2H).
30	¹ H (MeOH-d ₄ , 400 MHz, d): 8.54 (s, 2H); 7.74 (dd, 2H); 7.68 (d, 2H); 7.61 (t, 2H); 7.50 (dd, 2H); 6.46 (d, 2H); 4.49 (s, 4H); 4.41 (s, 4H); 4.13 (s, 6H); 3.94 (s, 6H).
32	¹ H (MeOH-d ₄ , 400 MHz, d): 8.58 (s, 1H); 8.56 (s, 1H); 8.17 (s, 1H); 7.75 (dd, 2H); 7.62 (td, 2H); 7.48 (dt, 2H); 4.60 - 4.45 (m, 8H); 4.14 (s, 3H); 4.13 (s, 3H); 4.20 - 4.08 (m, 1H); 3.38 (m, 2H); 2.60 - 2.40 (m, 3H); 2.00 - 1.85 (m, 1H); 1.55 (t, 3H).
33	¹ H (MeOH-d ₄ , 400 MHz, d): 8.57 (s, 1H); 8.55 (s, 1H); 7.79 (s, 1H); 7.75 (dd, 2H); 7.62 (td, 2H); 7.48 (dt, 2H); 4.60 (broad s, 4H), 4.15 (broad s, 6H); 4.17 - 4.12 (m, 2H); 3.60 (t, 2H); 3.38 (t, 1H); 3.28 (t, 2H); 2.50 - 2.38 (m, 3H); 2.05 - 1.95 (m, 2H).
35	¹ H (MeOH-d ₄ , 400 MHz, d): 8.52 (s, 1H); 8.51 (s, 1H); 7.98 (s, 1H); 7.72 (dd, 2H); 7.57 (td, 2H); 7.48 (dt, 2H); 4.58 (s, 2H); 4.52 (broad s, 4H), 4.11 (s, 3H); 4.10 (s, 3H); 4.17 - 4.12 (m, 2H); 3.38 (m, 2H); 2.50 - 2.38 (m, 3H); 2.05 - 1.95 (m, 2H).
43	¹ H RMN (400 MHz, Metanol-d ₄) δ 8.52 (d, $J = 3.1$ Hz, 2H), 7.71 (dd, $J = 7.7$, 1.7 Hz, 2H), 7.57 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 7.47 (dd, $J = 7.6$, 1.7 Hz, 2H), 4.63 - 4.43 (m, 4H), 4.11 (s, 7H), 3.71 (td, $J = 6.8$, 1.1 Hz, 2H), 3.61 (td, $J = 6.7$, 1.1 Hz, 2H), 3.36 (h, $J = 5.4$ Hz, 2H), 2.53 - 2.26 (m, 3H), 2.05 - 1.89 (m, 1H).
44	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.20 (d, $J = 46.7$ Hz, 4H), 8.55 (d, $J = 13.3$ Hz, 2H), 7.75 (dt, $J = 7.6$, 1.6 Hz, 2H), 7.69 - 7.59 (m, 3H), 7.56 (dt, $J = 7.6$, 2.2 Hz, 2H), 6.36 (t, $J = 5.7$ Hz, 1H), 5.81 (s, 2H), 4.43 (dd, $J = 14.8$, 8.9 Hz, 5H), 4.02 (d, $J = 4.5$ Hz, 7H), 3.93 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H), 3.33 (q, $J = 5.7$ Hz, 2H), 3.27 - 3.02 (m, 5H), 2.27 - 2.09 (m, 3H), 1.79 (tt, $J = 11.1$, 5.5 Hz, 1H).
45	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.19 (d, $J = 49.3$ Hz, 5H), 8.56 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.75 (dd, $J = 7.6$, 1.7 Hz, 2H), 7.69 - 7.50 (m, 7H), 7.12 (s, 1H), 4.62 - 4.34 (m, 5H), 4.02 (d, $J = 3.7$ Hz, 7H), 3.93 (d, $J = 6.3$ Hz, 1H), 3.34 - 3.08 (m, 6H), 2.58 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H), 2.28 - 2.06 (m, 3H), 1.90 - 1.67 (m, 1H).

No.	RMN
46	¹ H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ 8.54 (d, <i>J</i> = 11.8 Hz, 2H), 7.72 (ddd, <i>J</i> = 7.7, 5.9, 1.7 Hz, 2H), 7.58 (td, <i>J</i> = 7.7, 1.0 Hz, 2H), 7.48 (dt, <i>J</i> = 7.6, 1.5 Hz, 2H), 4.59 (s, 2H), 4.52 (d, <i>J</i> = 3.8 Hz, 2H), 4.12 (s, 7H), 3.36 (h, <i>J</i> = 5.5 Hz, 2H), 3.05 (s, 6H), 2.52 – 2.29 (m, 3H), 2.04 – 1.90 (m, 1H).
47	¹ H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ 8.52 (d, <i>J</i> = 2.3 Hz, 2H), 7.75 – 7.67 (m, 2H), 7.57 (t, <i>J</i> = 7.7 Hz, 2H), 7.48 (dd, <i>J</i> = 7.6, 1.7 Hz, 2H), 4.63 – 4.45 (m, 6H), 4.11 (d, <i>J</i> = 1.0 Hz, 7H), 3.64 – 3.32 (m, 5H), 2.53 – 2.23 (m, 3H), 2.06 – 1.88 (m, 1H).
49	¹ H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ 8.52 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 7.74 – 7.67 (m, 4H), 7.57 (td, <i>J</i> = 7.7, 0.7 Hz, 2H), 7.47 (dd, <i>J</i> = 7.6, 1.7 Hz, 2H), 4.52 (d, <i>J</i> = 3.8 Hz, 2H), 4.48 (s, 2H), 4.11 (d, <i>J</i> = 3.8 Hz, 7H), 3.50 – 3.39 (m, 2H), 3.39 – 3.32 (m, 2H), 3.05 (t, <i>J</i> = 7.8 Hz, 2H), 2.52 – 2.30 (m, 3H), 2.05 – 1.88 (m, 1H).
50	¹ H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ 8.52 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 7.70 (ddd, <i>J</i> = 7.7, 4.2, 1.7 Hz, 2H), 7.57 (td, <i>J</i> = 7.7, 1.5 Hz, 2H), 7.47 (dd, <i>J</i> = 7.6, 1.8 Hz, 2H), 4.80 (s, 2H), 4.70 (s, 4H), 4.52 (d, <i>J</i> = 3.8 Hz, 2H), 4.11 (d, <i>J</i> = 2.3 Hz, 7H), 3.90 (s, 2H), 3.42 – 3.33 (m, 2H), 3.05 (s, 1H), 2.52 – 2.30 (m, 3H), 2.07 – 1.86 (m, 1H).
72	¹ H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ 8.01 (s, 2H), 7.63 (dd, <i>J</i> = 7.7, 1.7 Hz, 2H), 7.51 (t, <i>J</i> = 7.7 Hz, 2H), 7.41 (dd, <i>J</i> = 7.6, 1.7 Hz, 2H), 4.52 - 4.42 (m, 4H), 4.45 (s, 4H), 4.18 (q, <i>J</i> = 10.0, 9.5 Hz, 4H), 3.02 (s, 6H), 2.76 - 2.63 (m, 2H), 2.63 - 2.48 (m, 2H).
73	¹ H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ 8.05 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.68 - 7.59 (m, 2H), 7.56 - 7.47 (m, 2H), 7.45 - 7.38 (m, 2H), 4.53 - 4.42 (m, 2H), 4.46 (s, 2H), 4.23 - 4.13 (m, 2H), 4.21 (s, 2H), 3.02 (s, 3H), 3.02 (s, 3H), 2.88 (s, 3H), 2.75 - 2.62 (m, 1H), 2.60 - 2.50 (m, 1H).
74	¹ H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ 8.05 (s, 2H), 7.64 (dd, <i>J</i> = 7.7, 1.7 Hz, 2H), 7.52 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H), 7.42 (dd, <i>J</i> = 7.6, 1.7 Hz, 2H), 4.21 (s, 4H), 3.02 (s, 6H), 2.88 (s, 6H).
76	¹ H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ 8.01 (s, 2H), 7.62 (dd, <i>J</i> = 7.6, 1.8 Hz, 2H), 7.51 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H), 7.41 (dd, <i>J</i> = 7.6, 1.7 Hz, 2H), 4.77 – 4.07 (m, 20H), 3.01 (s, 6H), 1.86 (s, 6H).
77	¹ H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ 8.02 (s, 2H), 7.63 (dd, <i>J</i> = 7.7, 1.7 Hz, 2H), 7.51 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H), 7.41 (dd, <i>J</i> = 7.6, 1.7 Hz, 2H), 4.81 – 3.88 (m, 14H), 3.01 (s, 6H).

No.	RMN
78	¹ H RMN (400 MHz, Metanol-d ₄) δ 8.02 (s, 2H), 7.62 (dd, J = 7.6, 1.8 Hz, 2H), 7.51 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.41 (dd, J = 7.6, 1.8 Hz, 2H), 4.73 – 4.13 (m, 12H), 3.91 – 3.59 (m, 4H), 3.02 (s, 6H), 2.90 – 2.67 (m, 4H).
79	¹ H RMN (400 MHz, Metanol-d ₄) δ 8.02 (s, 2H), 7.64 – 7.60 (m, 2H), 7.52 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.41 (dd, J = 7.6, 1.7 Hz, 2H), 4.94 – 4.06 (m, 12H), 3.02 (s, 6H), 2.57 (t, J = 7.9 Hz, 4H), 2.42 (t, J = 7.9 Hz, 4H).
82	¹ H RMN (400 MHz, Metanol-d ₄) δ 8.75 (s, 2H), 7.67 (dd, J = 7.6, 1.7 Hz, 2H), 7.58 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.49 (dd, J = 7.6, 1.7 Hz, 2H), 4.97 - 3.83 (m, 14), 2.92 (q, J = 7.5 Hz, 4H), 1.38 (t, J = 7.5 Hz, 6H).
83	¹ H RMN (400 MHz, Metanol-d ₄) δ 8.76 (s, 2H), 7.71 – 7.66 (m, 2H), 7.58 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 7.49 (dd, J = 7.4, 1.8 Hz, 2H), 4.88 (s, 4H), 4.64 – 4.29 (m, 8H), 3.90 – 3.60 (m, 4H), 2.97 – 2.72 (m, 8H), 1.39 (t, J = 7.5 Hz, 6H).
84	¹ H RMN (400 MHz, Metanol-d ₄) δ 8.77 (s, 2H), 7.68 (dd, J = 7.6, 1.7 Hz, 2H), 7.59 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.50 (dd, J = 7.6, 1.7 Hz, 2H), 4.88 (s, 4H), 4.78 – 4.23 (m, 8H), 2.92 (q, J = 7.5 Hz, 4H), 2.58 (t, J = 7.9 Hz, 4H), 2.42 (t, J = 7.8 Hz, 4H), 1.40 (t, J = 7.5 Hz, 6H).
88	¹ H RMN (400 MHz, Metanol-d ₄) δ 8.60 (s, 2H), 7.73 (dd, J = 7.7, 1.8 Hz, 2H), 7.59 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.50 (dd, J = 7.6, 1.7 Hz, 2H), 4.83 – 3.91 (m, 14), 2.69 (s, 6H).
89	¹ H RMN (400 MHz, Metanol-d ₄) δ 8.60 (s, 2H), 7.73 (dd, J = 7.7, 1.7 Hz, 2H), 7.59 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.50 (dd, J = 7.6, 1.7 Hz, 2H), 4.73 (s, 4H), 4.68 – 4.27 (m, 8H), 3.88 – 3.55 (m, 4H), 2.93 – 2.71 (m, 4H), 2.70 (s, 6H).
90	¹ H RMN (400 MHz, Metanol-d ₄) δ 8.60 (s, 2H), 7.73 (dd, J = 7.7, 1.7 Hz, 2H), 7.59 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 7.50 (dd, J = 7.7, 1.7 Hz, 2H), 4.73 (s, 4H), 4.72 – 4.18 (m, 8H), 2.70 (s, 6H), 2.57 (t, J = 7.9 Hz, 4H), 2.42 (t, J = 7.9 Hz, 4H).
93	¹ H RMN (400 MHz, Metanol-d ₄) δ 8.75 (s, 2H), 7.65 (dd, J = 7.7, 1.8 Hz, 2H), 7.58 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.49 (dd, J = 7.6, 1.8 Hz, 2H), 4.85 – 4.63 (m, 8H), 4.46 – 4.22 (m, 4H), 4.09 – 4.00 (m, 2H), 2.63 (s, 6H).
100	¹ H RMN (400 MHz, Metanol-d ₄) δ 8.94 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.74 - 7.64 (m, 2H), 7.64 - 7.49 (m, 3H), 7.45 (dd, J = 7.6, 1.7 Hz, 1H), 4.97 - 3.93 (m, 14H), 3.05 (s, 6H).

No.	RMN
101	¹ H RMN (400 MHz, Metanol-d ₄) δ 8.33 (s, 2H), 7.65 (dd, J = 7.7, 1.7 Hz, 2H), 7.53 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.43 (dd, J = 7.6, 1.7 Hz, 2H), 4.81 (s, 4H), 4.57 - 4.17 (m, 8H), 3.86 - 3.59 (m, 4H), 3.05 (s, 12H), 2.90 - 2.66 (m, 4H).
102	¹ H RMN (400 MHz, Metanol-d ₄) δ 8.94 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.73 - 7.65 (m, 2H), 7.65 - 7.48 (m, 3H), 7.45 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 4.95 (s, 2H), 4.81 (s, 2H), 4.62 - 4.12 (m, 8H), 3.90 - 3.58 (m, 2H), 3.06 (s, 6H), 2.90 - 2.65 (m, 2H).
103	¹ H RMN (400 MHz, Metanol-d ₄) δ 8.34 (s, 2H), 7.66 (dd, J = 7.7, 1.8 Hz, 2H), 7.54 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.44 (dd, J = 7.6, 1.7 Hz, 2H), 4.82 (s, 4H), 4.75 - 4.11 (m, 8H), 3.06 (s, 12H), 2.60 - 2.49 (m, 4H), 2.47 - 2.32 (m, 4H).
104	¹ H RMN (400 MHz, Metanol-d ₄) δ 8.94 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.73 - 7.66 (m, 2H), 7.65 - 7.49 (m, 3H), 7.49 - 7.41 (m, 1H), 4.95 (s, 2H), 4.87 - 4.17 (m, 10H), 3.06 (s, 6H), 2.61 - 2.51 (m, 4H), 2.46 - 2.35 (m, 4H).
112	¹ H RMN (400 MHz, Metanol-d ₄) δ 8.43 (s, 2H), 7.63 - 7.57 (m, 4H), 7.43 (dd, J = 5.2, 4.1 Hz, 2H), 4.83 - 4.00 (m, 14H), 4.10 (s, 6H).
113	¹ H RMN (400 MHz, Metanol-d ₄) δ 8.48 (s, 2H), 7.65 - 7.59 (m, 4H), 7.44 (dd, J = 5.8, 3.5 Hz, 2H), 4.60 - 4.43 (m, 4H), 4.18 - 4.05 (m, 2H), 4.12 (s, 6H), 3.37 - 3.30 (m, 4H), 2.54 - 2.34 (m, 6H), 2.06 - 1.93 (m, 2H).
114	¹ H RMN (400 MHz, Metanol-d ₄) δ 8.48 (s, 1H), 8.27 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.81 - 7.40 (m, 7H), 4.74 (s, 2H), 4.61 - 4.29 (m, 4H), 4.18 (s, 4H), 4.10 (s, 6H), 3.83 - 3.65 (m, 2H), 2.89 - 2.59 (m, 2H).
116	¹ H RMN (400 MHz, Metanol-d ₄) δ 8.48 (s, 1H), 8.28 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.81 - 7.40 (m, 7H), 4.83 - 4.21 (m, 7H), 4.18 (s, 4H), 4.10 (s, 6H).
120	¹ H RMN (400 MHz, Metanol-d ₄) δ 8.48 (s, 2H), 7.70 (dd, J = 7.7, 1.7 Hz, 2H), 7.57 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 7.47 (dd, J = 7.5, 1.7 Hz, 2H), 4.74 (s, 4H), 4.69 - 4.19 (m, 8H), 4.11 (s, 6H), 3.89 - 3.60 (m, 4H), 2.97 - 2.54 (m, 4H).
121	¹ H RMN (400 MHz, Metanol-d ₄) δ 8.82 (s, 2H), 7.83 (dd, J = 7.6, 1.7 Hz, 2H), 7.65 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 7.57 (dd, J = 7.6, 1.7 Hz, 2H), 4.64 - 4.51 (m, 2H), 4.32 - 4.23 (m, 2H), 4.26 (s, 6H), 3.73 (dd, J = 11.7, 8.0 Hz, 2H), 1.50 (d, J = 6.4 Hz, 6H).
122	¹ H RMN (400 MHz, Metanol-d ₄) δ 8.47 (s, 1H), 7.79 - 7.03 (m, 9H), 4.56 (s, 2H), 4.15 (s, 2H), 4.10 (s, 3H), 3.95 (s, 3H).

No.	RMN
123	¹ H RMN (400 MHz, Metanol-d ₄) δ 8.47 (s, 1H), 7.68 (dd, J = 7.6, 1.7 Hz, 1H), 7.59 – 7.40 (m, 5H), 7.37 (dd, J = 7.4, 1.9 Hz, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.16 – 7.10 (m, 1H), 4.74 (s, 2H), 4.61 – 4.19 (m, 10H), 4.11 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 3.85 – 3.60 (m, 4H), 2.92 – 2.66 (m, 4H).
124	¹ H RMN (400 MHz, Metanol-d ₄) δ 8.48 (s, 1H), 7.68 (dd, J = 7.8, 1.8 Hz, 1H), 7.61 – 7.41 (m, 5H), 7.38 (dd, J = 7.3, 1.9 Hz, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.14 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 4.83 – 4.23 (m, 12H), 4.11 (s, 3H), 3.97 (s, 3H), 2.63 – 2.33 (m, 8H).
125	¹ H RMN (400 MHz, Metanol-d ₄) δ 8.53 (s, 1H), 7.72 – 7.66 (m, 1H), 7.62 – 7.42 (m, 5H), 7.38 (dd, J = 7.4, 2.1 Hz, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.14 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 4.58 – 4.44 (m, 2H), 4.41 – 4.26 (m, 2H), 4.12 (s, 3H), 4.12 – 4.01 (m, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.39 – 3.17 (m, 4H), 2.51 – 2.27 (m, 6H), 2.08 – 1.72 (m, 2H).
126	¹ H RMN (400 MHz, Metanol-d ₄) δ 8.53 (s, 1H), 7.89 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.70 (dd, J = 7.6, 1.7 Hz, 1H), 7.66 (dd, J = 7.6, 1.7 Hz, 1H), 7.60 – 7.50 (m, 2H), 7.47 (dd, J = 7.6, 1.7 Hz, 1H), 7.42 (dd, J = 7.6, 1.7 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 4.60 – 4.43 (m, 2H), 4.41 – 4.26 (m, 2H), 4.12 – 4.00 (m, 2H), 4.12 (s, 3H), 4.10 (s, 3H), 3.38 – 3.20 (m, 4H), 2.54 – 2.24 (m, 6H), 2.10 – 1.76 (m, 2H).
130	¹ H RMN (400 MHz, Metanol-d ₄) δ 8.54 (s, 2H), 7.72 (dd, J = 7.7, 1.8 Hz, 2H), 7.58 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 7.48 (dd, J = 7.6, 1.7 Hz, 2H), 4.75 - 4.55 (m, 6H), 4.11 (s, 6H), 4.06 - 3.28 (m, 8H), 2.49 - 2.00 (m, 4H).
131	¹ H RMN (400 MHz, Metanol-d ₄) δ 8.48 (s, 2H), 7.70 (dd, J = 7.7, 1.7 Hz, 2H), 7.57 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.47 (dd, J = 7.6, 1.7 Hz, 2H), 4.81 - 3.95 (m, 14H), 4.10 (s, 6H).
133	¹ H RMN (400 MHz, Metanol-d ₄) δ 8.82 (s, 2H), 7.83 (dd, J = 7.7, 1.8 Hz, 2H), 7.65 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.57 (dd, J = 7.6, 1.8 Hz, 2H), 4.59 – 4.49 (m, 2H), 4.26 (s, 6H), 4.22 (t, J = 11.9 Hz, 2H), 4.05 (dd, J = 11.8, 7.5 Hz, 2H), 3.85 (dd, J = 11.8, 3.6 Hz, 2H), 3.72 (dd, J = 11.8, 3.6 Hz, 2H).
134	¹ H RMN (400 MHz, Metanol-d ₄) δ 8.82 (s, 2H), 7.83 (dd, J = 7.6, 1.8 Hz, 2H), 7.65 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.57 (dd, J = 7.7, 1.8 Hz, 2H), 4.63 – 4.43 (m, 2H), 4.26 (s, 6H), 4.22 (t, J = 11.9 Hz, 2H), 4.11 – 4.01 (m, 2H), 3.85 (dd, J = 11.8, 3.7 Hz, 2H), 3.72 (dd, J = 11.8, 3.6 Hz, 2H).
136	¹ H RMN (400 MHz, Metanol-d ₄) δ 8.49 (s, 2H), 7.70 (dd, J = 7.7, 1.8 Hz, 2H), 7.57 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 7.48 (dd, J = 7.6, 1.7 Hz, 2H), 4.74 (s, 4H), 4.69 – 4.18 (m, 8H), 4.12 (s, 6H), 2.63 – 2.52 (m, 2H), 2.42 (t, J = 7.7 Hz, 2H).

No.	RMN
137	¹ H RMN (400 MHz, Metanol-d ₄) δ 8.52 (s, 2H), 7.71 (dd, J = 7.7, 1.8 Hz, 2H), 7.57 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.48 (dd, J = 7.6, 1.7 Hz, 2H), 4.49 (s, 4H), 4.40 (ddd, J = 9.8, 6.3, 2.9 Hz, 2H), 4.11 (s, 6H), 3.41 (dd, J = 12.7, 3.1 Hz, 2H), 3.21 (dd, J = 12.6, 9.8 Hz, 2H), 2.59 (d, J = 6.3 Hz, 4H).
138	¹ H RMN (400 MHz, Metanol-d ₄) δ 8.53 (s, 2H), 7.72 (dd, J = 7.7, 1.8 Hz, 2H), 7.58 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.48 (dd, J = 7.6, 1.7 Hz, 2H), 4.60 – 4.45 (m, 4H), 4.18 – 4.07 (m, 2H), 4.12 (s, 6H), 3.39 – 3.31 (m, 4H), 2.53 – 2.25 (m, 6H), 2.08 – 1.81 (m, 2H).
139	¹ H RMN (400 MHz, Metanol-d ₄) δ 8.53 (s, 2H), 7.72 (dd, J = 7.6, 1.7 Hz, 2H), 7.58 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.48 (dd, J = 7.6, 1.7 Hz, 2H), 4.58 – 4.47 (m, 4H), 4.18 – 4.07 (m, 2H), 4.12 (s, 6H), 3.42 – 3.27 (m, 4H), 2.54 – 2.25 (m, 6H), 2.08 – 1.83 (m, 2H).
140	¹ H RMN (400 MHz, Metanol-d ₄) δ 8.52 (s, 2H), 7.71 (dd, J = 7.7, 1.7 Hz, 2H), 7.57 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.48 (dd, J = 7.7, 1.7 Hz, 2H), 4.49 (s, 6H), 4.11 (s, 8H), 3.91 – 3.87 (m, 4H), 3.37 – 3.27 (m, 4H).
141	¹ H RMN (400 MHz, Metanol-d ₄) δ 8.82 (s, 2H), 7.83 (dd, J = 7.7, 1.7 Hz, 2H), 7.65 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 7.57 (dd, J = 7.7, 1.7 Hz, 2H), 4.26 (s, 6H), 4.15 (s, 8H).
156	¹ H RMN (400 MHz, Metanol-d ₄) δ 8.56 (s, 1H), 7.89 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.78 - 7.30 (m, 7H), 4.60 - 4.40 (m, 4H), 4.30 - 3.87 (m, 11H), 3.63 - 3.36 (m, 4H), 2.57 - 2.29 (m, 3H), 2.05 - 1.89 (m, 1H), 1.32 (d, J = 10.3 Hz, 3H).
157	¹ H RMN (400 MHz, Metanol-d ₄) δ 8.56 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.78 - 7.34 (m, 7H), 4.62 - 4.04 (m, 15H), 3.38 (d, J = 4.3 Hz, 5H), 2.53 - 2.33 (m, 3H), 2.06 - 1.88 (m, 1H).
158	¹ H RMN (400 MHz, Metanol-d ₄) δ 8.56 (s, 1H), 7.95 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.81 - 7.34 (m, 7H), 4.63 - 4.44 (m, 2H), 4.41 (s, 2H), 4.20-4.05 (m, 7H), 3.50 - 3.35 (m, 6H), 2.53 - 2.31 (m, 3H), 2.10 - 1.72 (m, 5H), 1.31 (s, 3H).
159	¹ H RMN (400 MHz, Metanol-d ₄) δ 8.56 (s, 1H), 7.95 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.77 - 7.67 (m, 2H), 7.63 - 7.34 (m, 5H), 4.61 - 4.35 (m, 4H), 4.13 (d, J = 13.6 Hz, 7H), 3.92 - 3.11 (m, 6H), 2.52 - 1.92 (m, 6H), 1.48 (s, 3H).
160	¹ H RMN (400 MHz, Metanol-d ₄) δ 8.56 (s, 1H), 7.94 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.72 (ddd, J = 10.6, 7.7, 1.7 Hz, 2H), 7.65 - 7.36 (m, 5H), 4.62 - 4.49 (m, 2H), 4.39 (s, 2H), 4.20-4.04(m, 7H), 3.62 (d, J = 11.8 Hz, 2H), 3.51 - 3.43 (m, 2H), 3.37 (dd, J = 6.2, 5.1 Hz, 2H), 3.21 - 3.07 (m, 2H), 2.55 - 2.34 (m, 3H), 2.12 - 1.44 (m, 6H).

No.	RMN
161	¹ H RMN (400 MHz, Metanol-d ₄) δ 8.56 (s, 1H), 7.91 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.71 (ddd, J = 16.8, 7.7, 1.8 Hz, 2H), 7.66 - 7.31 (m, 5H), 4.64 - 4.50 (m, 2H), 4.46 (s, 2H), 4.37 (s, 2H), 4.20-4.04 (m, 7H), 3.37 (dd, J = 6.2, 5.0 Hz, 2H), 2.55 - 2.33 (m, 3H), 2.06 - 1.97 (m, 1H).
162	¹ H RMN (400 MHz, Metanol-d ₄) δ 8.56 (s, 1H), 7.91 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.79 - 7.32 (m, 7H), 4.63 - 4.46 (m, 2H), 4.33 (s, 2H), 4.13 (d, J = 12.1 Hz, 9H), 3.50 (td, J = 12.1, 2.1 Hz, 3H), 3.37 (dd, J = 6.2, 5.2 Hz, 2H), 2.60 - 2.32 (m, 3H), 2.15 (dd, J = 12.0, 3.9 Hz, 2H), 2.08 - 1.90 (m, 1H), 1.76 (qd, J = 12.2, 4.7 Hz, 2H).
163	¹ H RMN (400 MHz, Metanol-d ₄) δ 8.56 (s, 1H), 7.94 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.72 (ddd, J = 10.3, 7.7, 1.7 Hz, 2H), 7.66 - 7.35 (m, 5H), 4.62 - 4.48 (m, 2H), 4.43 (d, J = 21.3 Hz, 2H), 4.21-4.04 (m, 7H), 3.66 (d, J = 12.3 Hz, 2H), 3.50 - 3.35 (m, 2H), 3.23 - 3.10 (m, 2H), 2.75 - 1.85 (m, 9H).
164	¹ H RMN (400 MHz, Metanol-d ₄) δ 8.56 (s, 1H), 7.91 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.81 - 7.30 (m, 7H), 4.82 - 4.29 (m, 7H), 4.13 (d, J = 15.8 Hz, 9H), 3.44 - 3.36 (m, 2H), 2.57 - 2.30 (m, 3H), 2.07 - 1.87 (m, 1H).
165	¹ H RMN (400 MHz, Metanol-d ₄) δ 8.56 (s, 1H), 7.93 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.79 - 7.33 (m, 7H), 4.65 - 4.50 (m, 3H), 4.48 - 4.30 (m, 2H), 4.27 - 4.06 (m, 9H), 4.02 (dd, J = 11.0, 3.2 Hz, 1H), 3.73 (dt, J = 5.7, 2.8 Hz, 1H), 3.63 (dd, J = 9.8, 4.4 Hz, 1H), 3.37 (dd, J = 6.2, 5.2 Hz, 2H), 2.56 - 2.31 (m, 3H), 2.12 - 1.90 (m, 1H).
166	¹ H RMN (400 MHz, Metanol-d ₄) δ 8.56 (s, 1H), 7.92 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.77 - 7.33 (m, 7H), 4.63 - 4.48 (m, 2H), 4.35 (s, 2H), 4.26 (tt, J = 8.5, 4.4 Hz, 1H), 4.14 (d, J = 8.2 Hz, 7H), 3.90 (dd, J = 11.7, 7.6 Hz, 1H), 3.61 (dd, J = 11.7, 4.0 Hz, 1H), 3.37 (dd, J = 6.2, 5.1 Hz, 2H), 2.93 (dd, J = 17.8, 8.8 Hz, 1H), 2.59 (dd, J = 17.8, 4.7 Hz, 1H), 2.54 - 2.30 (m, 3H), 2.00 (ddd, J = 13.1, 5.7, 3.5 Hz, 1H).
167	¹ H RMN (400 MHz, Metanol-d ₄) δ 8.56 (s, 1H), 7.92 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.79 - 7.35 (m, 7H), 4.63 - 4.47 (m, 2H), 4.35 (s, 2H), 4.26 (dt, J = 8.2, 4.2 Hz, 1H), 4.14 (d, J = 8.2 Hz, 7H), 3.90 (dd, J = 11.6, 7.6 Hz, 1H), 3.61 (dd, J = 11.6, 3.9 Hz, 1H), 3.37 (dd, J = 6.2, 5.2 Hz, 2H), 2.93 (dd, J = 17.8, 8.8 Hz, 1H), 2.59 (dd, J = 17.8, 4.7 Hz, 1H), 2.54 - 2.36 (m, 3H), 2.07 - 1.94 (m, 1H).
168	¹ H RMN (400 MHz, Metanol-d ₄) δ 8.56 (s, 1H), 7.90 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.80 - 7.37 (m, 7H), 4.62 - 4.33 (m, 9H), 4.13 (d, J = 12.3 Hz, 6H), 3.83 (s, 2H), 3.37 (dd, J = 6.2, 5.1 Hz, 2H), 2.58 - 2.35 (m, 3H), 2.07 - 1.97 (m, 1H).

No.	RMN
169	¹ H RMN (400 MHz, Metanol-d ₄) δ 8.56 (s, 1H), 7.92 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.79 - 7.30 (m, 7H), 4.61 - 4.48 (m, 3H), 4.38 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 4.22 (dd, J = 10.6, 8.6 Hz, 1H), 4.13 (d, J = 11.1 Hz, 7H), 3.54 - 3.41 (m, 2H), 3.41 - 3.35 (m, 2H), 2.66 (ddt, J = 8.7, 6.5, 3.3 Hz, 1H), 2.54 - 2.35 (m, 3H), 2.33 - 2.18 (m, 1H), 2.06 - 1.96 (m, 1H).
170	¹ H RMN (400 MHz, Metanol-d ₄) δ 8.56 (s, 1H), 7.92 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.77 - 7.31 (m, 7H), 4.65 - 4.46 (m, 2H), 4.31 (s, 2H), 4.20 - 3.97 (m, 10H), 3.88 (dd, J = 10.8, 5.7 Hz, 1H), 3.84 - 3.71 (m, 1H), 3.38 (dd, J = 6.2, 5.3 Hz, 2H), 2.56 - 2.34 (m, 4H), 2.22 - 1.96 (m, 2H).
171	¹ H RMN (400 MHz, Metanol-d ₄) δ 8.56 (s, 1H), 7.91 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.71 (ddd, J = 19.1, 7.7, 1.7 Hz, 2H), 7.63 - 7.33 (m, 5H), 4.62 - 4.48 (m, 2H), 4.31 (s, 2H), 4.22 - 3.96 (m, 10H), 3.88 (dd, J = 10.8, 5.7 Hz, 1H), 3.83 - 3.70 (m, 1H), 3.37 (dd, J = 6.2, 5.2 Hz, 2H), 2.57 - 2.37 (m, 4H), 2.21 - 1.96 (m, 2H).
172	¹ H RMN (400 MHz, Metanol-d ₄) δ 8.56 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.74 (dt, J = 7.7, 1.6 Hz, 2H), 7.61 (td, J = 7.7, 1.1 Hz, 2H), 7.51 (dt, J = 7.6, 1.6 Hz, 2H), 4.62 - 4.48 (m, 2H), 4.45 (s, 2H), 4.24 - 4.05 (m, 8H), 3.43 - 3.35 (m, 2H), 3.27 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 2.66 - 2.14 (m, 6H), 2.05 - 1.97 (m, 1H), 1.85 - 1.67 (m, 2H).
173	¹ H RMN (400 MHz, Metanol-d ₄) δ 8.56 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 7.74 (ddd, J = 7.5, 5.6, 1.7 Hz, 2H), 7.60 (td, J = 7.7, 2.7 Hz, 2H), 7.51 (dt, J = 7.6, 1.7 Hz, 2H), 4.75 (d, J = 9.9 Hz, 4H), 4.64 - 4.49 (m, 2H), 4.41 (s, 3H), 4.27-4.03 (m, 7H), 3.39 (t, J = 5.3 Hz, 5H), 2.57 - 2.34 (m, 3H), 2.04 - 1.97 (m, 1H).
174	¹ H RMN (400 MHz, Metanol-d ₄) δ 8.56 (d, J = 2.2 Hz, 2H), 7.75 (dt, J = 7.7, 1.6 Hz, 2H), 7.61 (td, J = 7.6, 0.9 Hz, 2H), 7.51 (dt, J = 7.6, 1.5 Hz, 2H), 4.81 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 4.71 (s, 1H), 4.62 - 4.47 (m, 2H), 4.19-4.04 (m, 7H), 4.07 - 3.47 (m, 3H), 3.42 - 3.34 (m, 2H), 3.29-3.11 (m, 1H), 2.57 - 1.97 (m, 6H), 1.49 (d, J = 1.6 Hz, 3H).
175	¹ H RMN (400 MHz, Metanol-d ₄) δ 8.56 (s, 1H), 8.50 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.73 (tt, J = 6.3, 1.6 Hz, 2H), 7.60 (td, J = 7.6, 3.0 Hz, 2H), 7.50 (dt, J = 7.6, 2.0 Hz, 2H), 4.70 (d, J = 19.7 Hz, 2H), 4.55 (d, J = 4.0 Hz, 2H), 4.53 - 4.43 (m, 1H), 4.26 - 4.06 (m, 9H), 4.02 (d, J = 10.7 Hz, 1H), 3.62 (s, 1H), 3.45 (s, 1H), 3.37 (dd, J = 6.2, 5.0 Hz, 2H), 2.60 - 2.35 (m, 3H), 2.13 - 1.93 (m, 1H), 1.35 (d, J = 32.2 Hz, 3H).

No.	RMN
176	1H RMN (400 MHz, Metanol-d4) δ 8.56 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 7.74 (ddd, J = 7.2, 5.3, 1.7 Hz, 2H), 7.60 (td, J = 7.7, 3.0 Hz, 2H), 7.50 (dt, J = 7.6, 2.0 Hz, 2H), 4.71 (d, J = 3.2 Hz, 2H), 4.59 - 4.22 (m, 6H), 4.19-4.07 (m, 7H), 3.79 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 3.67 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 3.43 - 3.37 (m, 2H), 3.27 - 3.03 (m, 1H), 2.60 - 2.33 (m, 3H), 2.04 - 1.94 (m, 1H).
177	1H RMN (400 MHz, Metanol-d4) δ 8.56 (d, J = 4.4 Hz, 2H), 7.74 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 7.61 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 7.51 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 5.25 (d, J = 53.4 Hz, 1H), 4.56 (d, J = 3.9 Hz, 2H), 4.50 (s, 2H), 4.22-4.10 (m, 7H), 4.03 - 3.85 (m, 1H), 3.45-3.35 (m, 2H), 2.71 - 1.78 (m, 10H).
178	1H RMN (400 MHz, Metanol-d4) δ 8.56 (d, J = 2.5 Hz, 2H), 7.75 (dd, J = 7.9, 1.7 Hz, 2H), 7.61 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.51 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 5.14-4.97 (m, 1H), 4.63 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 4.55 (d, J = 3.8 Hz, 2H), 4.15 (s, 7H), 3.45-3.35 (m, 2H), 3.11-2.99 (m, 1H), 2.44 (q, J = 11.9, 10.7 Hz, 3H), 1.99 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 1.64 - 1.24 (m, 2H).
179	1H RMN (400 MHz, Metanol-d4) δ 8.56 (d, J = 4.5 Hz, 2H), 7.75 (dd, J = 7.7, 1.7 Hz, 2H), 7.61 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 7.51 (dt, J = 7.6, 1.7 Hz, 2H), 4.64 - 4.44 (m, 4H), 4.21-4.08(m, 7H), 3.38 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 3.13 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 2.52 - 2.33 (m, 3H), 1.98 (dd, J = 11.8, 6.5 Hz, 1H), 1.29 - 1.12 (m, 1H), 0.84 - 0.71 (m, 2H), 0.49 (d, J = 5.0 Hz, 2H).
185	1H RMN (400 MHz, Metanol-d4) δ 8.56 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 7.75 (t, J = 1.7 Hz, 1H), 7.73 (t, J = 1.7 Hz, 1H), 7.61 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 7.52 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 4.61 - 4.49 (m, 2H), 4.36 (s, 2H), 4.15 (m, 7H), 3.83 (s, 2H), 3.47 (s, 3H), 3.40 - 3.34 (m, 2H), 2.53 - 2.36 (m, 5H), 2.29 - 2.17 (m, 2H), 2.03 (dtd, J = 23.7, 9.1, 4.9 Hz, 3H).
186	1H RMN (400 MHz, Metanol-d4) δ 8.56 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 7.75 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.61 (td, J = 7.6, 1.3 Hz, 2H), 7.52 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 7.50 (t, J = 1.9 Hz, 1H), 4.55 (d, J = 4.1 Hz, 2H), 4.50 (d, J = 2.0 Hz, 2H), 4.15 (s, 3H), 4.14 (s, 5H), 3.95 (q, J = 7.4 Hz, 1H), 3.43 - 3.35 (m, 2H), 3.25 (m, 2H), 2.53 - 2.36 (m, 3H), 2.17 (dq, J = 15.7, 7.8 Hz, 1H), 2.02 (ddtd, J = 17.9, 13.6, 9.8, 9.2, 4.4 Hz, 3H), 1.85 (ddd, J = 13.2, 9.4, 5.0 Hz, 1H), 1.78 - 1.68 (m, 1H), 1.68 - 1.55 (m, 1H), 1.45 - 1.33 (m, 1H).

No.	RMN
187	¹ H RMN (400 MHz, Metanol-d ₄) δ 8.56 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 7.75 (t, J = 1.4 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.61 (td, J = 7.7, 1.1 Hz, 2H), 7.52 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 4.74 (m, 1H), 4.66 – 4.49 (m, 2H), 4.19 (m, 1H), 4.15 (s, 3H), 4.13 (s, 3H), 4.00 (m, 2H), 3.84 (m, 1H), 3.69 (s, 1H), 3.41 – 3.34 (m, 2H), 2.53 – 2.36 (m, 3H), 1.99 (ddt, J = 14.3, 10.3, 4.7 Hz, 2H), 1.85 (td, J = 7.9, 4.2 Hz, 1H), 1.30 (m, 1H), 1.05 (m, 1H), 0.97 (m, 1H), 0.85 (m, 1H).
188	¹ H RMN (400 MHz, Metanol-d ₄) δ 8.56 (s, 2H), 7.76 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 7.74 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 7.61 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.52 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 4.73 (s, 2H), 4.61 – 4.49 (m, 2H), 4.38 (s, 1H), 4.15 (s, 3H), 4.14 (s, 4H), 4.12 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 4.05 (m, 1H), 3.93 (d, J = 23.2 Hz, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.45 (m, 1H), 3.41 – 3.36 (m, 2H), 2.56 (m, 1H), 2.53 – 2.35 (m, 3H), 2.17 (s, 1H), 2.06 – 1.91 (m, 1H).
189	¹ H RMN (400 MHz, Metanol-d ₄) δ 8.56 (s, 2H), 7.78 – 7.72 (m, 2H), 7.61 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 7.56 – 7.46 (m, 2H), 4.53 (s, 4H), 4.44 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 4.20 (t, J = 9.4 Hz, 2H), 4.15 (s, 6H), 4.06 (dd, J = 9.1, 5.5 Hz, 2H), 3.86 (dd, J = 10.3, 5.6 Hz, 2H), 3.54 (d, J = 7.5 Hz, 4H), 3.21 – 3.08 (m, 2H), 1.89 (s, 6H).
190	¹ H RMN (400 MHz, Metanol-d ₄) δ 8.54 (s, 2H), 7.74 (dd, J = 7.9, 1.8 Hz, 2H), 7.61 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 7.51 (dd, J = 7.7, 1.7 Hz, 2H), 4.37 (s, 4H), 4.32 (s, 2H), 4.23 (s, 2H), 4.14 (s, 6H), 4.08 (s, 2H), 3.99 (s, 2H), 3.93 (q, J = 8.2 Hz, 2H), 2.74 (dt, J = 12.6, 9.9 Hz, 4H), 2.53 (t, J = 10.8 Hz, 4H), 1.92 – 1.84 (m, 6H).
191	¹ H RMN (400 MHz, Metanol-d ₄) δ 8.57 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 7.75 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 7.61 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 7.52 (dd, J = 7.4, 1.7 Hz, 2H), 4.62 (d, J = 9.4 Hz, 2H), 4.56 (d, J = 3.9 Hz, 2H), 4.52 (s, 2H), 4.46 – 4.32 (m, 3H), 4.15 (s, 7H), 3.38 (d, J = 4.7 Hz, 2H), 2.44 (h, J = 7.4, 6.9 Hz, 3H), 2.06 – 1.97 (m, 1H), 1.95 (s, 3H).
192	¹ H RMN (400 MHz, Metanol-d ₄) δ 8.56 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 7.74 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 7.61 (td, J = 7.6, 2.0 Hz, 2H), 7.56 – 7.47 (m, 2H), 4.73 (s, 2H), 4.62 (d, J = 17.1 Hz, 1H), 4.56 (d, J = 3.9 Hz, 2H), 4.49 (m, 2H), 4.28 (s, 1H), 4.15 (m, 5H), 4.14 (m, 5H), 3.39 (d, J = 4.7 Hz, 2H), 2.55 – 2.33 (m, 3H), 1.99 (q, J = 10.0 Hz, 1H), 1.89 (s, 3H).
193	¹ H RMN (400 MHz, Metanol-d ₄) δ 8.57 (d, J = 2.3 Hz, 2H), 7.75 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 7.61 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 7.52 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 4.78 (d, J = 4.7 Hz, 2H), 4.56 (d, J = 3.8 Hz, 2H), 4.15 (s, 7H), 4.00 (s, 2H), 3.54 (m, 3H), 3.38 (m, 2H), 2.63 (d, J = 17.4 Hz, 1H), 2.55 – 2.34 (m, 3H), 2.27 (m, 3H), 1.99 (d, J = 8.1 Hz, 1H).

No.	RMN
194	¹ H RMN (400 MHz, Metanol-d ₄) δ 8.56 (d, J = 2.8 Hz, 2H), 7.78 – 7.71 (m, 2H), 7.61 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 7.51 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 4.65 – 4.46 (m, 4H), 4.26 – 4.02 (m, 8H), 3.93 (dd, J = 13.1, 7.3 Hz, 1H), 3.79 (dd, J = 16.3, 10.4 Hz, 1H), 3.71 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 3.37 (d, J = 2.5 Hz, 3H), 2.70 – 2.55 (m, 1H), 2.55 – 2.42 (m, 3H), 2.42 – 2.19 (m, 1H), 2.12 (d, J = 3.9 Hz, 3H), 1.99 (d, J = 9.4 Hz, 1H).
195	¹ H RMN (400 MHz, Metanol-d ₄) δ 8.57 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 7.75 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 7.61 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 7.51 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 4.56 (d, J = 3.9 Hz, 2H), 4.51 (s, 2H), 4.15 (s, 7H), 3.69 (s, 1H), 3.38 (d, J = 4.6 Hz, 2H), 2.44 (q, J = 11.8, 10.7 Hz, 3H), 2.31 (d, J = 12.5 Hz, 2H), 2.10 (d, J = 12.8 Hz, 2H), 1.99 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 1.95 (s, 3H), 1.64 (q, J = 12.7 Hz, 2H), 1.39 (q, J = 15.5, 14.2 Hz, 3H).
196	¹ H RMN (400 MHz, Metanol-d ₄) δ 8.57 (s, 2H), 7.78 – 7.71 (m, 2H), 7.61 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 7.51 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 4.56 (d, J = 4.0 Hz, 2H), 4.54 (s, 2H), 4.15 (s, 7H), 3.67 (dd, J = 10.3, 8.1 Hz, 1H), 3.38 (d, J = 4.1 Hz, 2H), 3.30 – 3.21 (m, 1H), 3.01 (p, J = 7.4 Hz, 1H), 2.63 (dd, J = 16.9, 8.8 Hz, 1H), 2.47 (td, J = 17.7, 16.9, 9.4 Hz, 3H), 2.32 (dd, J = 16.9, 7.5 Hz, 1H), 1.99 (d, J = 8.4 Hz, 1H).
197	¹ H RMN (400 MHz, Metanol-d ₄) δ 8.57 (d, J = 2.9 Hz, 2H), 7.75 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.61 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 7.52 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 4.78 (s, 2H), 4.56 (d, J = 3.9 Hz, 2H), 4.21 – 4.11 (m, 7H), 4.02 (s, 5H), 3.38 (s, 1H), 2.46 (dd, J = 12.0, 7.4 Hz, 4H), 2.41 – 2.21 (m, 1H), 2.00 (d, J = 11.7 Hz, 1H).
198	¹ H RMN (400 MHz, Metanol-d ₄) δ 8.57 (s, 2H), 7.75 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.61 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 7.52 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 4.73 (s, 1H), 4.55 (d, J = 3.7 Hz, 2H), 4.15 (d, J = 2.1 Hz, 7H), 3.37 (s, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.18 (s, 1H), 2.01 (m, 5H).
199	¹ H RMN (400 MHz, Metanol-d ₄) δ 8.57 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 7.75 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 7.61 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 7.55 – 7.48 (m, 2H), 4.56 (d, J = 3.3 Hz, 4H), 4.35 (m, 1H), 4.21 – 4.04 (m, 7H), 3.92 (dd, J = 11.5, 7.7 Hz, 1H), 3.65 (dd, J = 11.6, 4.0 Hz, 1H), 3.38 (d, J = 4.6 Hz, 2H), 2.94 (dd, J = 17.7, 8.8 Hz, 1H), 2.66 (dd, J = 17.7, 4.9 Hz, 1H), 2.54 – 2.36 (m, 3H), 2.06 – 1.92 (m, 1H).
200	¹ H RMN (400 MHz, Metanol-d ₄) δ 8.57 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 7.75 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 7.61 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 7.51 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 4.62 – 4.50 (m, 4H), 4.35 (s, 1H), 4.15 (m, 7H), 3.92 (dd, J = 11.5, 7.7 Hz, 1H), 3.70 – 3.59 (m, 1H), 3.38 (d, J = 4.7 Hz, 2H), 2.93 (dd, J = 17.6, 8.7 Hz, 1H), 2.66 (dd, J = 17.7, 4.9 Hz, 1H), 2.55 – 2.34 (m, 3H), 2.00 (d, J = 12.4 Hz, 1H).

No.	RMN
201	¹H RMN (400 MHz, Metanol-d₄) δ 8.56 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 7.79 – 7.71 (m, 2H), 7.61 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 7.57 – 7.48 (m, 4H), 4.58 (s, 2H), 4.56 (d, J = 4.0 Hz, 2H), 4.15 (d, J = 1.9 Hz, 7H), 3.72 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 3.59 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 3.38 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 2.55 – 2.34 (m, 3H), 2.02 (dd, J = 19.7, 9.9 Hz, 1H).
202	¹H RMN (400 MHz, Metanol-d₄) δ 8.56 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 7.75 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 7.61 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 7.51 (dd, J = 7.3, 1.7 Hz, 2H), 4.56 (d, J = 3.9 Hz, 2H), 4.48 (s, 2H), 4.15 (m, 7H), 3.92 (s, 1H), 3.47 – 3.35 (m, 5H), 2.53 – 2.40 (m, 5H), 2.35 (dd, J = 15.0, 6.8 Hz, 1H), 1.97 (q, J = 12.1, 10.3 Hz, 2H), 1.88 (dd, J = 13.0, 8.8 Hz, 1H).
203	¹H RMN (400 MHz, Metanol-d₄) δ 8.61 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 7.76 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 7.62 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 7.52 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 4.63 (s, 2H), 4.56 (d, J = 3.9 Hz, 2H), 4.15 (s, 6H), 3.77 (s, 2H), 3.38 (m, 2H), 2.53 – 2.37 (m, 5H), 2.21 (s, 1H), 2.09 (s, 8H), 1.98 (m, J = 9.0 Hz, 1H).
204	¹H RMN (400 MHz, Metanol-d₄) δ 8.57 (s, 2H), 7.75 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 7.61 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 7.56 – 7.48 (m, 2H), 4.74 (s, 1H), 4.56 (d, J = 3.9 Hz, 2H), 4.45 (s, 1H), 4.15 (d, J = 2.0 Hz, 6H), 4.06 (m, 1H), 4.00 – 3.77 (m, 1H), 3.59 (m, 1H), 3.38 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.60 (s, 1H), 2.44 (q, J = 11.7, 10.6 Hz, 3H), 2.19 (s, 1H), 2.06 – 1.93 (m, 4H).
205	¹H RMN (400 MHz, Metanol-d₄) δ 8.56 (d, J = 3.3 Hz, 2H), 7.75 (dd, J = 7.7, 1.7 Hz, 2H), 7.61 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 7.51 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 4.61 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 4.58 (s, 2H), 4.56 (d, J = 3.8 Hz, 2H), 4.44 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 4.30 (t, J = 14.4 Hz, 1H), 4.15 (d, J = 2.0 Hz, 6H), 3.78 (d, J = 13.9 Hz, 1H), 3.48 – 3.36 (m, 3H), 2.54 – 2.40 (m, 3H), 2.36 (d, J = 18.0 Hz, 2H), 2.20 (s, 1H), 2.17 (s, 3H), 2.08 – 1.94 (m, 1H), 1.90 (d, J = 11.9 Hz, 3H), 1.78 – 1.55 (m, 1H).
206	¹H RMN (400 MHz, Metanol-d₄) δ 8.56 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 7.75 (dd, J = 7.7, 1.7 Hz, 2H), 7.61 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 7.51 (dd, J = 7.6, 1.7 Hz, 2H), 4.72 (d, J = 14.2 Hz, 1H), 4.64 – 4.48 (m, 4H), 4.15 (d, J = 1.8 Hz, 8H), 3.67 – 3.54 (m, 1H), 3.38 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 3.24 (t, J = 13.2 Hz, 1H), 2.72 (dd, J = 14.4, 11.7 Hz, 1H), 2.55 – 2.36 (m, 3H), 2.30 (t, J = 15.4 Hz, 2H), 2.16 (s, 3H), 1.99 (q, J = 10.1 Hz, 1H), 1.73 (tt, J = 12.2, 6.1 Hz, 1H), 1.65 – 1.54 (m, 1H).

No.	RMN
207	¹ H RMN (400 MHz, Metanol-d ₄) δ 8.57 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 7.74 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 7.66 – 7.58 (m, 2H), 7.51 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 4.78 (s, 2H), 4.69 (s, 1H), 4.56 (d, J = 3.9 Hz, 2H), 4.39 (s, 1H), 4.15 (d, J = 1.8 Hz, 7H), 3.90 (s, 2H), 3.38 (d, J = 4.5 Hz, 2H), 2.53 – 2.32 (m, 3H), 2.06 – 1.93 (m, 1H).
208	¹ H RMN (400 MHz, Metanol-d ₄) δ 8.57 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 7.74 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.61 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 7.51 (dd, J = 8.0, 1.7 Hz, 2H), 4.56 (d, J = 3.9 Hz, 2H), 4.38 (s, 2H), 4.32 (s, 1H), 4.23 (s, 1H), 4.15 (s, 3H), 4.14 (s, 4H), 4.08 (s, 1H), 3.99 (s, 1H), 3.98 – 3.88 (m, 1H), 3.38 (d, 1H), 2.74 (m, 2H), 2.59 – 2.47 (m, 1H), 2.47 – 2.37 (m, 2H), 2.01 (m, 1H), 1.90 – 1.84 (m, 3H).
209	¹ H RMN (400 MHz, Metanol-d ₄) δ 8.51 (s, 2H), 7.73 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 7.60 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 7.51 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 4.73 (s, 4H), 4.65 (s, 4H), 4.47 (m 8H), 4.23 (m, 4H), 4.14 (s, 6H), 1.89 (s, 6H).
221	¹ H RMN (400 MHz, Metanol-d ₄) δ 8.55 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.74 (dt, J = 7.7, 1.8 Hz, 2H), 7.61 (td, J = 7.6, 1.1 Hz, 2H), 7.51 (dt, J = 7.6, 1.5 Hz, 2H), 4.62 – 4.48 (m, 2H), 4.36 (s, 2H), 4.14 (d, J = 3.9 Hz, 6H), 3.85 (q, J = 8.1 Hz, 1H), 3.47 – 3.33 (m, 7H), 2.58 – 2.33 (m, 5H), 2.17 – 2.07 (m, 4H), 2.05 – 1.93 (m, 1H).
222	¹ H RMN (400 MHz, Metanol-d ₄) δ 8.59 – 8.51 (m, 2H), 7.78 – 7.70 (m, 2H), 7.60 (td, J = 7.7, 1.5 Hz, 2H), 7.51 (dt, J = 7.6, 1.8 Hz, 2H), 4.62 – 4.45 (m, 4H), 4.15 (d, J = 1.2 Hz, 6H), 3.95 (q, J = 6.6, 6.1 Hz, 1H), 3.91 – 3.78 (m, 1H), 3.48 – 3.33 (m, 5H), 2.79 – 2.54 (m, 3H), 2.53 – 2.07 (m, 6H), 2.08 – 1.93 (m, 2H).
224	¹ H RMN (400 MHz, Metanol-d ₄) δ 8.58 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 7.75 (ddd, J = 7.3, 5.4, 1.7 Hz, 2H), 7.61 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 7.55 – 7.48 (m, 2H), 5.02 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 4.69 – 4.58 (m, 1H), 4.55 (d, J = 4.0 Hz, 2H), 4.15 (d, J = 3.1 Hz, 7H), 4.06 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 4.02 – 3.87 (m, 3H), 3.51 – 3.45 (m, 1H), 3.40 – 3.34 (m, 4H), 2.63 – 2.47 (m, 2H), 2.50 – 2.36 (m, 4H), 2.05 – 1.94 (m, 2H).
225	¹ H RMN (400 MHz, Metanol-d ₄) δ 8.56 (s, 1H), 8.50 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.74 (ddd, J = 7.4, 5.5, 1.8 Hz, 2H), 7.60 (td, J = 7.6, 2.9 Hz, 2H), 7.50 (dt, J = 7.6, 1.8 Hz, 2H), 4.76 (s, 1H), 4.67 (s, 1H), 4.62 – 4.44 (m, 3H), 4.31 – 4.23 (m, 2H), 4.14 (d, J = 7.7 Hz, 7H), 4.08 – 3.98 (m, 2H), 3.51 – 3.33 (m, 5H), 3.20 – 3.07 (m, 1H), 2.54 – 2.36 (m, 4H), 2.08 – 1.90 (m, 3H).

No.	RMN
227	¹ H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ 8.56 (d, <i>J</i> = 1.0 Hz, 2H), 7.75 (dd, <i>J</i> = 7.7, 1.7 Hz, 2H), 7.61 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H), 7.55 – 7.47 (m, 2H), 4.63 – 4.48 (m, 4H), 4.15 (d, <i>J</i> = 1.0 Hz, 6H), 3.90 – 3.53 (m, 4H), 3.49 – 3.33 (m, 3H), 3.28 – 3.18 (m, 1H), 2.85 – 2.65 (m, 1H), 2.54 – 2.36 (m, 4H), 2.28 (ddd, <i>J</i> = 24.7, 12.2, 5.2 Hz, 1H), 2.09 (d, <i>J</i> = 3.4 Hz, 3H), 2.08 – 1.96 (m, 1H), 1.99 – 1.76 (m, 1H).
228	¹ H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ 8.55 (d, <i>J</i> = 7.3 Hz, 2H), 7.74 (dt, <i>J</i> = 7.6, 1.4 Hz, 2H), 7.61 (td, <i>J</i> = 7.7, 1.1 Hz, 2H), 7.51 (dt, <i>J</i> = 7.6, 1.6 Hz, 2H), 4.62 – 4.48 (m, 2H), 4.46 (s, 2H), 4.14 (d, <i>J</i> = 3.3 Hz, 7H), 3.87 (p, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 3.44 – 3.33 (m, 2H), 3.28 (d, <i>J</i> = 10.8 Hz, 5H), 2.63 – 2.21 (m, 6H), 2.08 – 1.93 (m, 1H), 1.82 – 1.69 (m, 2H).
229	¹ H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ 8.58 (d, <i>J</i> = 13.1 Hz, 2H), 7.75 (ddd, <i>J</i> = 5.7, 4.6, 2.5 Hz, 2H), 7.61 (t, <i>J</i> = 7.7 Hz, 2H), 7.52 (dd, <i>J</i> = 7.6, 1.7 Hz, 2H), 4.63 – 4.52 (m, 3H), 4.50 (d, <i>J</i> = 15.9 Hz, 1H), 4.14 (d, <i>J</i> = 3.0 Hz, 6H), 3.93 (s, 1H), 3.70 (d, <i>J</i> = 12.2 Hz, 1H), 3.62 (d, <i>J</i> = 12.2 Hz, 1H), 3.44 – 3.33 (m, 3H), 3.27 (d, <i>J</i> = 12.3 Hz, 2H), 2.54 – 2.33 (m, 3H), 2.15 – 1.93 (m, 2H), 1.86 (s, 1H), 1.72 (d, <i>J</i> = 14.3 Hz, 1H), 1.08 (d, <i>J</i> = 6.7 Hz, 3H).
231	¹ H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ 8.58 (d, <i>J</i> = 15.0 Hz, 2H), 7.75 (ddd, <i>J</i> = 7.3, 5.4, 1.7 Hz, 2H), 7.61 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H), 7.51 (ddd, <i>J</i> = 7.6, 1.8, 0.8 Hz, 2H), 4.63 – 4.48 (m, 4H), 4.14 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 7H), 3.78 (d, <i>J</i> = 12.5 Hz, 1H), 3.67 (d, <i>J</i> = 12.6 Hz, 1H), 3.49 – 3.33 (m, 3H), 2.99 (t, <i>J</i> = 12.5 Hz, 1H), 2.54 – 2.36 (m, 4H), 2.23 – 2.15 (m, 1H), 2.08 – 1.80 (m, 3H), 1.11 (d, <i>J</i> = 6.5 Hz, 3H).
232	¹ H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ 8.57 (d, <i>J</i> = 4.2 Hz, 2H), 7.75 (dt, <i>J</i> = 7.6, 1.8 Hz, 2H), 7.61 (t, <i>J</i> = 7.7 Hz, 2H), 7.51 (dd, <i>J</i> = 7.7, 1.7 Hz, 2H), 4.82 (d, <i>J</i> = 9.3 Hz, 2H), 4.63 – 4.48 (m, 2H), 4.49 – 4.37 (m, 2H), 4.15 (s, 6H), 3.74 – 3.64 (m, 5H), 3.44 – 3.32 (m, 4H), 2.55 – 2.35 (m, 4H), 2.08 – 1.93 (m, 2H).
234	¹ H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ 8.56 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 7.74 (ddd, <i>J</i> = 7.5, 5.5, 1.8 Hz, 2H), 7.60 (td, <i>J</i> = 7.7, 2.2 Hz, 2H), 7.55 – 7.47 (m, 2H), 4.76 (d, <i>J</i> = 10.4 Hz, 3H), 4.62 – 4.45 (m, 4H), 4.34 (t, <i>J</i> = 10.9 Hz, 2H), 4.14 (d, <i>J</i> = 4.1 Hz, 6H), 4.03 (s, 1H), 3.94 (s, 1H), 3.90 – 3.82 (m, 2H), 3.41 – 3.33 (m, 3H), 2.52 – 2.36 (m, 3H), 2.31 (s, 1H), 2.05 – 1.93 (m, 1H).

No.	RMN
235	¹ H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ 8.56 (d, <i>J</i> = 5.3 Hz, 2H), 7.74 (dd, <i>J</i> = 7.7, 1.7 Hz, 2H), 7.61 (t, <i>J</i> = 7.7 Hz, 2H), 7.51 (ddd, <i>J</i> = 7.6, 1.7, 0.8 Hz, 2H), 4.62 – 4.48 (m, 4H), 4.15 (d, <i>J</i> = 1.4 Hz, 6H), 3.61 (dd, <i>J</i> = 10.0, 7.7 Hz, 1H), 3.44 – 3.33 (m, 3H), 3.26 (t, <i>J</i> = 8.1 Hz, 2H), 3.13 (d, <i>J</i> = 10.0 Hz, 1H), 2.68 – 2.45 (m, 3H), 2.50 – 2.34 (m, 2H), 2.25 – 2.07 (m, 1H), 2.07 – 1.90 (m, 3H).
236	¹ H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ 8.55 (d, <i>J</i> = 9.4 Hz, 2H), 7.74 (ddd, <i>J</i> = 7.7, 1.7, 0.9 Hz, 2H), 7.61 (td, <i>J</i> = 7.6, 1.3 Hz, 2H), 7.51 (dt, <i>J</i> = 7.6, 1.8 Hz, 2H), 4.62 – 4.48 (m, 2H), 4.48 (d, <i>J</i> = 1.7 Hz, 2H), 4.14 (d, <i>J</i> = 2.5 Hz, 7H), 4.15 – 3.91 (m, 2H), 3.80 (td, <i>J</i> = 7.9, 6.4 Hz, 1H), 3.44 – 3.33 (m, 4H), 2.54 – 2.33 (m, 4H), 2.21 – 1.87 (m, 5H), 1.61 (dq, <i>J</i> = 12.1, 7.9 Hz, 1H)
237	¹ H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ 8.55 (d, <i>J</i> = 10.7 Hz, 2H), 7.74 (dd, <i>J</i> = 7.7, 1.7 Hz, 2H), 7.61 (td, <i>J</i> = 7.7, 1.2 Hz, 2H), 7.51 (dt, <i>J</i> = 7.6, 1.7 Hz, 2H), 4.69 (d, <i>J</i> = 16.2 Hz, 1H), 4.62 – 4.48 (m, 3H), 4.15 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 6H), 3.97 (dt, <i>J</i> = 10.1, 5.0 Hz, 1H), 3.86 (ddd, <i>J</i> = 10.6, 8.3, 4.6 Hz, 1H), 3.45 – 3.33 (m, 2H), 2.94 – 2.83 (m, 1H), 2.68 (s, 1H), 2.54 – 2.33 (m, 3H), 2.18 – 2.03 (m, 1H), 2.05 – 1.93 (m, 1H), 1.18 – 1.05 (m, 1H), 0.86 (s, 2H), 0.91 – 0.75 (m, 1H), 0.67 (dq, <i>J</i> = 8.8, 4.7 Hz, 1H), 0.45 (dq, <i>J</i> = 10.2, 4.7 Hz, 1H).
261	8.57 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 7.72 (td, <i>J</i> = 7.7, 1.7 Hz, 2H), 7.58 (td, <i>J</i> = 7.7, 1.5 Hz, 2H), 7.48 (dt, <i>J</i> = 7.6, 1.6 Hz, 2H), 4.63 (d, <i>J</i> = 7.3 Hz, 2H), 4.52 (d, <i>J</i> = 3.9 Hz, 2H), 4.12 (d, <i>J</i> = 1.2 Hz, 7H), 3.99 (s, 1H), 3.79 – 3.53 (m, 3H), 3.35 (t, <i>J</i> = 5.9 Hz, 2H), 2.52 – 1.64 (m, 7H), 1.37 (dd, <i>J</i> = 6.7, 3.6 Hz, 2H).
265	δ 8.53 (d, <i>J</i> = 7.1 Hz, 2H), 7.72 (ddd, <i>J</i> = 7.7, 3.0, 1.7 Hz, 2H), 7.58 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H), 7.48 (dd, <i>J</i> = 7.6, 1.7 Hz, 2H), 5.20 (d, <i>J</i> = 50.4 Hz, 1H), 4.79 (d, <i>J</i> = 2.5 Hz, 2H), 4.63 – 4.45 (m, 4H), 4.11 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 7H), 3.35 (t, <i>J</i> = 5.9 Hz, 2H), 2.56 – 2.30 (m, 3H), 2.03 – 1.88 (m, 1H).
270	¹ H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ 8.57 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 7.72 (td, <i>J</i> = 7.5, 1.7 Hz, 2H), 7.58 (td, <i>J</i> = 7.6, 1.5 Hz, 2H), 7.48 (dt, <i>J</i> = 7.6, 1.8 Hz, 2H), 5.08 (d, <i>J</i> = 45.1 Hz, 1H), 4.71 – 4.55 (m, 2H), 4.52 (d, <i>J</i> = 3.9 Hz, 2H), 4.12 (d, <i>J</i> = 0.8 Hz, 8H), 3.93 (s, 0H), 3.67 (s, 1H), 3.35 (t, <i>J</i> = 5.9 Hz, 2H), 2.54 – 2.32 (m, 3H), 2.21 (dd, <i>J</i> = 30.9, 17.5 Hz, 2H), 2.03 – 1.81 (m, 3H).

No.	RMN
274	1H RMN (400 MHz, Metanol-d ₄) δ 8.52 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 7.71 (dt, J = 7.7, 1.5 Hz, 2H), 7.57 (td, J = 7.7, 0.6 Hz, 2H), 7.48 (dd, J = 7.6, 1.7 Hz, 2H), 4.52 (d, J = 3.9 Hz, 2H), 4.35 (s, 2H), 4.11 (d, J = 2.3 Hz, 7H), 3.67 – 3.56 (m, 1H), 3.43 – 3.33 (m, 2H), 2.59 – 2.26 (m, 7H), 2.05 – 1.88 (m, 1H), 1.39 (s, 3H).
275	1H RMN (400 MHz, Metanol-d ₄) δ 8.52 (d, J = 4.3 Hz, 2H), 7.71 (dd, J = 7.7, 1.7 Hz, 2H), 7.57 (td, J = 7.7, 0.7 Hz, 2H), 7.48 (ddd, J = 7.6, 1.7, 0.7 Hz, 2H), 4.52 (d, J = 3.9 Hz, 2H), 4.44 (s, 2H), 4.37 (td, J = 6.6, 6.1, 1.0 Hz, 1H), 4.11 (d, J = 2.1 Hz, 8H), 3.41 – 3.32 (m, 2H), 2.69 (tt, J = 8.6, 4.4 Hz, 1H), 2.51 – 2.33 (m, 3H), 2.31 – 2.12 (m, 4H), 2.03 – 1.89 (m, 1H), 1.36 (dd, J = 6.7, 3.5 Hz, 1H).
283	1H RMN (400 MHz, Metanol-d ₄) δ 8.53 (d, 2H), 7.71 (dt, J = 7.7, 1.5 Hz, 2H), 7.58 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 7.48 (dd, J = 7.6, 1.7 Hz, 2H), 5.35 (t, J = 4.7 Hz, 1H), 5.21 (t, J = 4.7 Hz, 1H), 4.52 (d, J = 3.9 Hz, 2H), 4.39 (s, 2H), 4.27 – 4.17 (m, 1H), 4.12 (d, J = 2.3 Hz, 6H), 3.35 (d, J = 4.6 Hz, 2H), 2.79 – 2.60 (m, 4H), 2.51 – 2.34 (m, 3H), 2.02 – 1.86 (m, 1H).
286	1H RMN (400 MHz, Metanol-d ₄) δ 8.54 (d, J = 3.0 Hz, 2H), 7.72 (dd, J = 7.7, 1.7 Hz, 2H), 7.58 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 7.48 (dd, J = 7.6, 1.7 Hz, 2H), 4.53 (t, J = 1.9 Hz, 4H), 4.12 (s, 6H), 3.55 – 3.24 (m, 10H), 2.52 – 2.31 (m, 4H), 2.03 – 1.90 (m, 2H). 19F RMN (376 MHz, Metanol-d ₄) δ -77.66
287	1H RMN (400 MHz, Metanol-d ₄) δ 8.54 (d, J = 9.1 Hz, 2H), 7.73 (ddd, J = 9.0, 7.7, 1.7 Hz, 2H), 7.58 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.48 (dd, J = 7.6, 1.7 Hz, 2H), 4.80 (d, J = 14.9 Hz, 1H), 4.69 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.60 – 4.46 (m, 2H), 4.12 (d, J = 3.3 Hz, 6H), 3.78 (s, 1H), 3.67 (dd, J = 10.7, 7.4 Hz, 1H), 3.59 (s, 1H), 3.46 – 3.31 (m, 3H), 3.27 (dd, J = 10.6, 1.7 Hz, 1H), 2.64 – 2.50 (m, 1H), 2.52 – 2.31 (m, 3H), 2.07 – 1.90 (m, 2H). 19F RMN (376 MHz, Metanol-d ₄) δ -77.67
288	1H RMN (400 MHz, Metanol-d ₄) δ 8.56 – 8.47 (m, 2H), 7.71 (ddd, J = 7.7, 3.2, 1.7 Hz, 2H), 7.58 (td, J = 7.7, 2.2 Hz, 2H), 7.48 (ddd, J = 7.6, 2.9, 1.7 Hz, 2H), 4.60 – 4.44 (m, 3H), 4.34 (s, 2H), 4.12 (d, J = 3.4 Hz, 6H), 3.98 (s, 2H), 3.42 – 3.31 (m, 2H), 2.82 (s, 2H), 2.52 – 2.31 (m, 3H), 2.03 – 1.90 (m, 2H). 19F RMN (376 MHz, Metanol-d ₄) δ -77.60 (d, J = 5.2 Hz).

No.	RMN
289	¹ H RMN (400 MHz, Metanol-d ₄) δ 8.53 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 7.70 (ddd, J = 8.1, 6.6, 1.7 Hz, 2H), 7.57 (td, J = 7.7, 2.6 Hz, 2H), 7.51 – 7.44 (m, 2H), 4.65 (s, 2H), 4.60 – 4.36 (m, 4H), 4.27 – 4.15 (m, 2H), 4.18 – 4.07 (m, 7H), 3.42 – 3.31 (m, 2H), 2.79 – 2.71 (m, 2H), 2.65 – 2.57 (m, 2H), 2.52 – 2.31 (m, 3H), 2.28 – 2.12 (m, 2H), 2.05 – 1.90 (m, 2H). ¹⁹ F RMN (376 MHz, Metanol-d ₄) δ -77.70
290	¹ H RMN (400 MHz, Metanol-d ₄) δ 8.56 (d, J = 19.7 Hz, 2H), 7.73 (ddd, J = 8.4, 6.8, 1.7 Hz, 2H), 7.59 (td, J = 7.7, 1.9 Hz, 2H), 7.49 (dt, J = 7.6, 2.0 Hz, 2H), 4.63 (s, 2H), 4.60 – 4.46 (m, 4H), 4.13 (d, J = 3.4 Hz, 4H), 3.89 (dd, J = 12.6, 5.0 Hz, 2H), 3.42 – 3.31 (m, 2H), 2.52 – 2.33 (m, 4H), 2.14 (s, 2H), 2.03 – 1.90 (m, 2H), 0.09 (s, 2H). ¹⁹ F RMN (376 MHz, Metanol-d ₄) δ -77.55.
291	¹ H RMN (400 MHz, Metanol-d ₄) δ 8.53 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 7.72 (dt, J = 7.7, 2.0 Hz, 2H), 7.58 (td, J = 7.7, 1.9 Hz, 2H), 7.48 (dt, J = 7.5, 1.4 Hz, 2H), 4.51 (dd, J = 14.8, 5.7 Hz, 4H), 4.11 (d, J = 8.2 Hz, 7H), 3.55 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 3.45 – 3.31 (m, 4H), 2.52 – 2.33 (m, 3H), 2.30 (d, J = 18.8 Hz, 2H), 2.22 (d, J = 12.3 Hz, 2H), 2.11 (s, 2H), 2.03 – 1.88 (m, 2H), 1.78 (d, J = 13.5 Hz, 2H). ¹⁹ F RMN (376 MHz, Metanol-d ₄) δ -77.66
292	¹ H RMN (400 MHz, Metanol-d ₄) δ 8.54 (d, J = 2.4 Hz, 2H), 7.72 (dt, J = 7.7, 1.8 Hz, 2H), 7.58 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 7.48 (dd, J = 7.6, 1.7 Hz, 2H), 4.79 (d, J = 1.4 Hz, 2H), 4.64 – 4.46 (m, 2H), 4.12 (d, J = 0.7 Hz, 6H), 4.02 (s, 1H), 3.87 (s, 2H), 3.78 (s, 1H), 3.65 (s, 1H), 3.42 – 3.31 (m, 2H), 2.66 (dt, J = 14.3, 7.2 Hz, 1H), 2.52 – 2.31 (m, 4H), 2.05 – 1.90 (m, 1H). ¹⁹ F RMN (376 MHz, Metanol-d ₄) δ -77.66.
293	¹ H RMN (400 MHz, Metanol-d ₄) δ 8.53 (d, J = 3.2 Hz, 2H), 7.72 (ddd, J = 7.6, 4.6, 1.7 Hz, 2H), 7.58 (td, J = 7.7, 1.8 Hz, 2H), 7.48 (dt, J = 7.6, 2.1 Hz, 2H), 4.53 (d, J = 3.9 Hz, 3H), 4.12 (d, J = 4.6 Hz, 7H), 3.67 (s, 2H), 3.45 – 3.31 (m, 5H), 2.52 – 2.31 (m, 3H), 2.09 (s, 3H), 2.03 – 1.89 (m, 2H). ¹⁹ F RMN (376 MHz, Metanol-d ₄) δ -77.60
294	¹ H RMN (400 MHz, Metanol-d ₄) δ 8.53 (d, J = 1.2 Hz, 2H), 7.72 (dt, J = 7.7, 1.4 Hz, 2H), 7.58 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.48 (dd, J = 7.7, 1.7 Hz, 2H), 4.79 (s, 2H), 4.60 – 4.46 (m, 2H), 4.12 (d, J = 1.0 Hz, 7H), 4.00 (s, 1H), 3.88 (s, 2H), 3.75 (s, 2H), 3.42 – 3.31 (m, 3H), 2.99 (s, 3H), 2.64 (dt, J = 14.3, 7.2 Hz, 1H), 2.52 – 2.31 (m, 2H), 2.03 – 1.90 (m, 2H). ¹⁹ F RMN (376 MHz, Metanol-d ₄) δ -77.57

No.	RMN
295	¹H RMN (400 MHz, Metanol-d₄) δ 8.53 (s, 2H), 7.72 (dd, J = 7.7, 1.7 Hz, 2H), 7.58 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.48 (dd, J = 7.6, 1.7 Hz, 2H), 4.60 – 4.49 (m, 3H), 4.51 – 4.40 (m, 1H), 4.12 (d, J = 2.8 Hz, 7H), 4.12 – 4.00 (m, 1H), 3.97 (dq, J = 8.6, 4.7, 3.8 Hz, 1H), 3.82 – 3.68 (m, 1H), 3.42 – 3.31 (m, 3H), 2.56 – 2.31 (m, 2H), 2.30 – 2.16 (m, 1H), 2.03 – 1.90 (m, 1H), 1.47 (d, J = 6.6 Hz, 2H). ¹⁹F RMN (376 MHz, Metanol-d₄) δ -77.55.
296	¹H RMN (400 MHz, Metanol-d₄) δ 8.53 (d, J = 2.4 Hz, 2H), 7.75 – 7.68 (m, 2H), 7.58 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.48 (ddd, J = 7.6, 2.0, 0.8 Hz, 2H), 4.60 – 4.43 (m, 4H), 4.12 (dd, J = 1.3, 0.6 Hz, 7H), 3.97 – 3.87 (m, 2H), 3.84 – 3.73 (m, 1H), 3.62 (dd, J = 9.0, 5.7 Hz, 1H), 3.42 – 3.15 (m, 4H), 2.71 (hept, J = 7.0 Hz, 1H), 2.52 – 2.31 (m, 3H), 2.23 (dtd, J = 12.9, 7.9, 5.0 Hz, 1H), 2.03 – 1.90 (m, 1H), 1.76 (dq, J = 14.0, 7.3 Hz, 1H). ¹⁹F RMN (376 MHz, Metanol-d₄) δ -77.54.
297	¹H RMN (400 MHz, Metanol-d₄) δ 8.55 (d, J = 14.9 Hz, 2H), 7.73 (ddd, J = 7.6, 5.8, 1.7 Hz, 2H), 7.58 (td, J = 7.7, 1.6 Hz, 2H), 7.49 (dt, J = 7.6, 2.0 Hz, 2H), 4.59 (d, J = 9.5 Hz, 2H), 4.55 – 4.46 (m, 3H), 4.29 (ddt, J = 12.0, 8.7, 2.7 Hz, 2H), 4.22 – 4.06 (m, 5H), 3.92 – 3.80 (m, 2H), 3.73 (q, J = 8.4 Hz, 2H), 3.42 – 3.31 (m, 4H), 2.99 (s, 3H), 2.52 – 2.27 (m, 3H), 2.03 – 1.90 (m, 1H). Reporte de Multiplete ¹⁹F RMN (376 MHz, Metanol-d₄) δ -77.54.
298	¹H RMN (400 MHz, Metanol-d₄) δ 8.54 (d, J = 4.5 Hz, 2H), 7.72 (dt, J = 7.6, 2.0 Hz, 2H), 7.58 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 7.49 (dd, J = 7.5, 1.7 Hz, 2H), 4.70 – 4.57 (m, 2H), 4.53 (d, J = 3.9 Hz, 2H), 4.38 (dd, J = 11.0, 6.4 Hz, 1H), 4.18 – 4.06 (m, 6H), 3.96 (d, J = 11.8 Hz, 1H), 3.90 – 3.73 (m, 1H), 3.52 (dd, J = 11.2, 6.1 Hz, 2H), 3.42 – 3.32 (m, 1H), 3.36 – 3.20 (m, 3H), 2.54 – 2.38 (m, 1H), 2.40 – 2.19 (m, 1H), 2.18 – 2.07 (m, 0H), 2.07 – 1.91 (m, 2H). ¹⁹F RMN (376 MHz, Metanol-d₄) δ -77.31 (d, J = 7.5 Hz), -77.59
299	¹H RMN (400 MHz, Metanol-d₄) δ 8.53 (d, J = 2.4 Hz, 2H), 7.75 – 7.68 (m, 2H), 7.58 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.48 (ddd, J = 7.6, 2.0, 0.8 Hz, 2H), 4.60 – 4.43 (m, 4H), 4.12 (dd, J = 1.3, 0.6 Hz, 7H), 3.97 – 3.87 (m, 2H), 3.84 – 3.73 (m, 1H), 3.62 (dd, J = 9.0, 5.7 Hz, 1H), 3.42 – 3.15 (m, 4H), 2.71 (hept, J = 7.0 Hz, 1H), 2.52 – 2.31 (m, 3H), 2.23 (dtd, J = 12.9, 7.9, 5.0 Hz, 1H), 2.03 – 1.90 (m, 1H), 1.76 (dq, J = 14.0, 7.3 Hz, 1H). ¹⁹F RMN (376 MHz, Metanol-d₄) δ -77.54.

No.	RMN
300	¹H (400 MHz, Metanol-d₄) δ 8.55 (d, J = 14.9 Hz, 2H), 7.73 (ddd, J = 7.6, 5.8, 1.7 Hz, 2H), 7.58 (td, J = 7.7, 1.6 Hz, 2H), 7.49 (dt, J = 7.6, 2.0 Hz, 2H), 4.59 (d, J = 9.5 Hz, 2H), 4.55 – 4.46 (m, 2H), 4.29 (ddt, J = 12.0, 8.7, 2.7 Hz, 2H), 4.22 – 4.06 (m, 5H), 3.92 – 3.80 (m, 4H), 3.73 (q, J = 8.4 Hz, 3H), 3.42 – 3.31 (m, 2H), 2.99 (s, 3H), 2.52 – 2.27 (m, 2H), 2.03 – 1.90 (m, 1H). ¹⁹F RMN (376 MHz, Metanol-d₄) δ -77.54.
301	¹H RMN (400 MHz, Metanol-d₄) δ 8.51 (d, J = 16.6 Hz, 2H), 7.71 (ddd, J = 7.7, 4.2, 1.7 Hz, 2H), 7.58 (td, J = 7.7, 2.0 Hz, 2H), 7.48 (ddd, J = 7.6, 1.7, 0.7 Hz, 2H), 4.89 (d, J = 12.5 Hz, 2H), 4.76 (s, 2H), 4.65 (d, J = 12.5 Hz, 2H), 4.60 – 4.46 (m, 2H), 4.17 – 4.06 (m, 8H), 3.42 – 3.31 (m, 3H), 2.57 – 2.48 (m, 2H), 2.52 – 2.31 (m, 3H), 2.03 – 1.90 (m, 1H). ¹⁹F RMN (376 MHz, Metanol-d₄) δ -77.56.
302	¹H RMN (400 MHz, Metanol-d₄) δ 8.53 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 7.72 (ddd, J = 7.6, 1.8, 0.8 Hz, 2H), 7.58 (td, J = 7.7, 1.2 Hz, 2H), 7.48 (dt, J = 7.6, 1.7 Hz, 2H), 4.59 – 4.45 (m, 4H), 4.12 (d, J = 3.9 Hz, 6H), 4.01 (s, 2H), 3.65 (s, 2H), 3.34 (s, 2H), 2.49 – 2.35 (m, 2H), 1.29 (s, 0H). ¹⁹F RMN (376 MHz, Metanol-d₄) δ -77.47.
303	¹H RMN (400 MHz, Metanol-d₄) δ 8.54 (d, J = 2.0 Hz, 2H), 7.72 (dt, J = 7.7, 1.8 Hz, 2H), 7.58 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.49 (dd, J = 7.6, 1.7 Hz, 2H), 4.60 – 4.46 (m, 4H), 4.13 (d, J = 1.4 Hz, 7H), 3.53 (dd, J = 12.9, 3.2 Hz, 1H), 3.46 – 3.31 (m, 4H), 2.90 (s, 3H), 2.58 – 2.45 (m, 1H), 2.42 (ddtt, J = 17.2, 13.8, 6.8, 3.2 Hz, 5H), 2.14 – 1.90 (m, 2H), 1.31 (d, J = 16.8 Hz, 1H). Reporte de Multiplete ¹⁹F RMN (376 MHz, Metanol-d₄) δ -77.60.
304	¹H RMN (400 MHz, Metanol-d₄) δ 8.53 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 7.72 (dd, J = 7.7, 1.7 Hz, 2H), 7.58 (td, J = 7.6, 1.5 Hz, 2H), 7.48 (dt, J = 7.7, 2.1 Hz, 2H), 4.53 (d, J = 3.9 Hz, 3H), 4.28 – 4.17 (m, 1H), 4.12 (d, J = 4.7 Hz, 6H), 4.02 (dd, J = 12.0, 5.6 Hz, 1H), 3.41 – 3.31 (m, 3H), 2.50 – 2.33 (m, 3H), 2.03 – 1.90 (m, 1H), 1.29 (s, 1H). ¹⁹F RMN (376 MHz, Metanol-d₄) δ -77.58.
305	¹H RMN (400 MHz, Metanol-d₄) δ 8.53 (d, J = 9.4 Hz, 2H), 7.81 – 7.67 (m, 2H), 7.58 (td, J = 7.7, 1.4 Hz, 2H), 7.48 (dt, J = 7.7, 2.0 Hz, 4H), 6.43 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 4.60 – 4.45 (m, 2H), 4.31 (s, 3H), 4.12 (d, J = 6.7 Hz, 9H), 3.61 (s, 4H), 3.35 (q, J = 3.7, 3.3 Hz, 4H), 2.50 – 2.33 (m, 4H), 2.03 – 1.90 (m, 3H). Reporte de Multiplete ¹⁹F RMN (376 MHz, Metanol-d₄) δ -77.58.

No.	RMN
306	¹H RMN (400 MHz, Metanol-d₄) δ 8.53 (d, J = 5.0 Hz, 2H), 7.72 (dd, J = 7.7, 1.7 Hz, 2H), 7.58 (td, J = 7.7, 1.0 Hz, 2H), 7.48 (dt, J = 7.6, 1.7 Hz, 2H), 4.60 – 4.44 (m, 4H), 4.12 (d, J = 0.9 Hz, 8H), 3.44 – 3.31 (m, 4H), 3.28 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 3.05 (ddd, J = 12.8, 11.0, 9.0 Hz, 1H), 2.73 (dtd, J = 13.5, 8.8, 2.5 Hz, 1H), 2.52 – 2.33 (m, 3H), 2.21 – 2.04 (m, 1H), 2.03 – 1.90 (m, 1H). ¹⁹F RMN (376 MHz, Metanol-d₄) δ -77.57.
307	¹H RMN (400 MHz, Metanol-d₄) δ 8.53 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 7.71 (ddd, J = 8.1, 6.5, 1.7 Hz, 2H), 7.58 (td, J = 7.7, 2.8 Hz, 2H), 7.48 (dt, J = 7.6, 1.5 Hz, 2H), 4.66 (s, 2H), 4.55 (d, J = 16.5 Hz, 1H), 4.55 – 4.41 (m, 3H), 4.31 – 4.22 (m, 4H), 4.11 (d, J = 8.0 Hz, 8H), 3.42 – 3.31 (m, 3H), 2.52 – 2.27 (m, 6H), 2.05 – 1.90 (m, 2H). ¹⁹F RMN (376 MHz, Metanol-d₄) δ -77.81.
308	¹H RMN (400 MHz, Metanol-d₄) δ 8.53 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 7.71 (ddd, J = 7.7, 6.1, 1.7 Hz, 2H), 7.58 (td, J = 7.7, 2.7 Hz, 2H), 7.48 (ddd, J = 7.6, 1.8, 1.0 Hz, 2H), 4.67 (s, 2H), 4.60 – 4.43 (m, 4H), 4.33 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 4.11 (d, J = 7.8 Hz, 6H), 3.42 – 3.31 (m, 2H), 2.86 (d, J = 13.7 Hz, 1H), 2.77 (d, J = 14.0 Hz, 2H), 2.55 (d, J = 13.9 Hz, 2H), 2.52 – 2.32 (m, 3H), 2.05 – 1.90 (m, 2H). ¹⁹F RMN (376 MHz, Metanol-d₄) δ -77.81, -86.45.
309	¹H RMN (400 MHz, Metanol-d₄) δ 8.52 (d, J = 13.9 Hz, 2H), 7.71 (ddd, J = 7.7, 3.2, 1.8 Hz, 2H), 7.58 (td, J = 7.7, 1.3 Hz, 2H), 7.48 (dt, J = 7.6, 1.2 Hz, 2H), 4.79 – 4.61 (m, 2H), 4.60 – 4.46 (m, 2H), 4.35 (td, J = 10.0, 5.4 Hz, 1H), 4.12 (d, J = 3.9 Hz, 7H), 3.82 – 3.66 (m, 2H), 3.42 (s, 3H), 3.42 – 3.31 (m, 2H), 2.63 – 2.52 (m, 1H), 2.54 – 2.41 (m, 2H), 2.45 – 2.31 (m, 2H), 2.05 – 1.90 (m, 2H). Reporte de Multiplete ¹⁹F RMN (376 MHz, Metanol-d₄) δ -77.82.
310	¹H RMN (400 MHz, Metanol-d₄) δ 8.52 (d, J = 13.9 Hz, 2H), 7.71 (ddd, J = 7.7, 3.2, 1.8 Hz, 2H), 7.58 (td, J = 7.7, 1.3 Hz, 2H), 7.48 (dt, J = 7.6, 1.2 Hz, 2H), 4.79 – 4.61 (m, 2H), 4.60 – 4.46 (m, 2H), 4.35 (td, J = 10.0, 5.4 Hz, 1H), 4.12 (d, J = 3.9 Hz, 7H), 3.82 – 3.66 (m, 2H), 3.42 (s, 3H), 3.42 – 3.31 (m, 2H), 2.63 – 2.52 (m, 1H), 2.54 – 2.41 (m, 2H), 2.45 – 2.31 (m, 2H), 2.05 – 1.90 (m, 2H). Reporte de Multiplete ¹⁹F RMN (376 MHz, Metanol-d₄) δ -77.82.

No.	RMN
311	¹ H RMN (400 MHz, Metanol-d ₄) δ 8.53 (d, J = 2.0 Hz, 2H), 7.72 (dd, J = 7.7, 1.7 Hz, 2H), 7.58 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.48 (dd, J = 7.6, 1.8 Hz, 2H), 4.60 – 4.46 (m, 4H), 4.45 – 4.34 (m, 2H), 4.15 – 4.03 (m, 8H), 3.58 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 3.42 – 3.31 (m, 2H), 3.12 – 2.99 (m, 2H), 2.50 – 2.33 (m, 2H), 2.05 – 1.90 (m, 2H). 19F RMN (376 MHz, Metanol-d ₄) δ -77.83
312	¹ H RMN (400 MHz, Metanol-d ₄) δ 8.54 (d, J = 5.1 Hz, 2H), 7.72 (dt, J = 7.7, 2.0 Hz, 2H), 7.58 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.49 (dt, J = 7.6, 1.5 Hz, 2H), 4.71 (s, 2H), 4.53 (d, J = 3.9 Hz, 2H), 4.12 (d, J = 2.5 Hz, 7H), 3.73 (s, 2H), 3.44 (s, 1H), 3.35 (dd, J = 6.2, 5.1 Hz, 2H), 2.78 (dd, J = 18.0, 10.2 Hz, 1H), 2.52 – 2.40 (m, 1H), 2.42 (s, 2H), 2.44 – 2.32 (m, 2H), 2.05 – 1.90 (m, 2H). 19F RMN (376 MHz, Metanol-d ₄) δ -77.71.
313	¹ H RMN (400 MHz, Metanol-d ₄) δ 8.51 (d, J = 18.6 Hz, 2H), 7.71 (ddd, J = 7.7, 4.0, 1.7 Hz, 2H), 7.58 (td, J = 7.7, 1.7 Hz, 2H), 7.48 (dd, J = 7.6, 1.7 Hz, 2H), 4.84 (s, 6H), 4.60 – 4.46 (m, 2H), 4.12 (d, J = 2.0 Hz, 4H), 3.35 (dd, J = 6.2, 5.2 Hz, 1H), 2.52 – 2.31 (m, 2H), 2.05 – 1.90 (m, 1H). Reporte de Multiplete 19F RMN (376 MHz, Metanol-d ₄) δ -77.85.
314	¹ H RMN (400 MHz, Metanol-d ₄) δ 8.53 (d, J = 4.4 Hz, 2H), 7.72 (ddd, J = 7.7, 1.7, 0.7 Hz, 2H), 7.58 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.48 (dd, J = 7.7, 1.7 Hz, 2H), 4.60 – 4.46 (m, 4H), 4.12 (d, J = 0.8 Hz, 2H), 3.78 (q, J = 6.6 Hz, 2H), 3.42 – 3.31 (m, 2H), 3.26 (dd, J = 10.2, 6.4 Hz, 4H), 2.52 – 2.28 (m, 4H), 2.09 – 1.90 (m, 4H), 1.87 – 1.76 (m, 2H), 1.28 (s, 1H). Reporte de Multiplete 19F RMN (376 MHz, Metanol-d ₄) δ -77.68.
315	¹ H RMN (400 MHz, Metanol-d ₄) δ 8.55 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 7.74 (dt, J = 7.8, 1.7 Hz, 2H), 7.60 (td, J = 7.6, 1.3 Hz, 2H), 7.51 (dt, J = 7.6, 1.7 Hz, 2H), 4.82 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 4.54 (d, J = 4.0 Hz, 2H), 4.15 (s, 6H), 3.36 (s, 1H), 2.51 – 2.32 (m, 5H), 1.99 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 1.66 (d, J = 6.8 Hz, 3H).
316	¹ H RMN (400 MHz, Metanol-d ₄) δ 8.56 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 7.74 (dt, J = 7.8, 1.7 Hz, 2H), 7.58 (td, J = 7.6, 1.3 Hz, 2H), 7.50 (dt, J = 7.6, 1.8 Hz, 2H), 4.82 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 4.54 (d, J = 4.0 Hz, 2H), 4.16 (s, 6H), 3.37 (s, 1H), 2.51 – 2.31 (m, 5H), 2.01 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 1.66 (d, J = 6.8 Hz, 3H).

No.	RMN
317	¹ H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ 8.54 (s, 2H), 7.74 (dd, <i>J</i> = 7.7, 1.7 Hz, 2H), 7.60 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H), 7.50 (dd, <i>J</i> = 7.6, 1.8 Hz, 2H), 4.15 – 4.06 (m, 6H), 3.50 (t, <i>J</i> = 1.7 Hz, 2H), 3.37 (s, 6H), 3.15 (t, <i>J</i> = 1.7 Hz, 2H), 2.44 – 2.36 (m, 4H), 2.03 (s, 4H), 1.35 (d, <i>J</i> = 6.6 Hz, 4H).
318	¹ H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ 8.54 (d, <i>J</i> = 14.3 Hz, 2H), 7.74 (ddd, <i>J</i> = 7.7, 3.4, 1.7 Hz, 2H), 7.60 (td, <i>J</i> = 7.7, 2.3 Hz, 2H), 7.50 (ddd, <i>J</i> = 7.6, 3.3, 1.7 Hz, 2H), 4.55 (d, <i>J</i> = 4.1 Hz, 2H), 4.37 (s, 2H), 4.14 (d, <i>J</i> = 3.7 Hz, 6H), 3.37 (d, <i>J</i> = 6.7 Hz, 1H), 3.01 (s, 1H), 2.88 (d, <i>J</i> = 0.7 Hz, 1H), 2.72 (s, 1H), 2.46 – 2.42 (m, 2H), 1.99 (d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1H).
319	¹ H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ 8.07 (s, 2H), 7.69 (dd, <i>J</i> = 7.7, 1.8 Hz, 2H), 7.52 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H), 7.40 (dd, <i>J</i> = 7.6, 1.8 Hz, 2H), 4.39 – 4.26 (m, 4H), 4.19 – 3.99 (m, 2H), 3.38 – 3.26 (m, 4H), 3.15 (s, 6H), 3.03 (s, 6H), 2.52 – 2.29 (m, 6H), 2.07 – 1.92 (m, 2H).
320	¹ H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ 8.07 (s, 2H), 7.64 (dd, <i>J</i> = 7.7, 1.8 Hz, 2H), 7.52 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H), 7.42 (dd, <i>J</i> = 7.6, 1.8 Hz, 2H), 4.39 – 4.24 (m, 4H), 4.19 – 3.99 (m, 2H), 3.38 – 3.26 (m, 4H), 3.03 (s, 6H), 2.52 – 2.29 (m, 6H), 2.07 – 1.92 (m, 2H).
321	¹ H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ 8.55 (s, 2H), 7.74 (dd, <i>J</i> = 7.7, 1.8 Hz, 2H), 7.60 (t, <i>J</i> = 7.7 Hz, 2H), 7.51 (dd, <i>J</i> = 7.6, 1.7 Hz, 2H), 4.52 (d, <i>J</i> = 3.4 Hz, 4H), 4.15 (s, 7H), 3.77 (dd, <i>J</i> = 11.2, 6.8 Hz, 2H), 3.68 – 3.57 (m, 4H), 3.44 (dt, <i>J</i> = 10.1, 7.7 Hz, 3H), 2.98 (s, 6H), 2.61 – 2.52 (m, 2H), 2.27 (dd, <i>J</i> = 13.8, 6.7 Hz, 2H).
322	¹ H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ 8.58 – 8.50 (m, 2H), 7.75 – 7.69 (m, 2H), 7.61 – 7.55 (m, 2H), 7.48 (d, <i>J</i> = 7.4 Hz, 2H), 4.50 (d, <i>J</i> = 12.2 Hz, 2H), 4.20 – 4.09 (m, 7H), 3.96 (s, 2H), 3.89 (t, <i>J</i> = 5.2 Hz, 2H), 3.49 – 3.45 (m, 1H), 3.33 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 3H), 3.12 (d, <i>J</i> = 1.7 Hz, 1H), 3.08 (s, 2H), 2.44 – 2.31 (m, 4H), 2.01 – 1.80 (m, 3H).
323	¹ H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ 8.55 (d, <i>J</i> = 12.2 Hz, 2H), 7.72 (ddd, <i>J</i> = 7.7, 6.0, 1.7 Hz, 2H), 7.62 – 7.55 (m, 2H), 7.52 – 7.46 (m, 2H), 4.76 (s, 2H), 4.52 (d, <i>J</i> = 3.9 Hz, 2H), 4.12 (s, 6H), 4.11 – 4.05 (m, 1H), 4.00 – 3.93 (m, 2H), 3.53 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 3.37 – 3.32 (m, 2H), 3.09 (s, 3H), 2.50 – 2.33 (m, 4H), 1.96 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H).

No.	RMN
324	¹ H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ 8.56 (s, 1H), 7.75 (dd, <i>J</i> = 7.7, 1.7 Hz, 1H), 7.61 (t, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 7.51 (dd, <i>J</i> = 7.6, 1.7 Hz, 1H), 4.59 – 4.54 (m, 2H), 4.15 (s, 3H), 3.98 (t, <i>J</i> = 5.4 Hz, 1H), 3.47 – 3.36 (m, 2H), 2.13 – 2.08 (m, 1H), 2.00 – 1.95 (m, 1H), 1.33 (td, <i>J</i> = 8.1, 4.7 Hz, 1H), 0.77 (q, <i>J</i> = 4.1 Hz, 1H).
325	¹ H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ 8.57 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 7.73 (ddd, <i>J</i> = 12.7, 7.7, 1.7 Hz, 2H), 7.63 – 7.56 (m, 2H), 7.55 – 7.26 (m, 7H), 4.55 (d, <i>J</i> = 4.0 Hz, 2H), 4.30 – 4.19 (m, 2H), 4.15 (s, 4H), 4.05 (s, 2H), 3.50 (t, <i>J</i> = 1.7 Hz, 1H), 3.42 – 3.34 (m, 4H), 3.15 (t, <i>J</i> = 1.7 Hz, 1H), 2.51 – 2.39 (m, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.04 – 1.90 (m, 2H), 1.87 – 1.72 (m, 2H).
326	¹ H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ 8.56 (s, 1H), 7.74 (dd, <i>J</i> = 7.7, 1.7 Hz, 1H), 7.61 (t, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 7.51 (dd, <i>J</i> = 7.6, 1.7 Hz, 1H), 4.54 (d, <i>J</i> = 4.2 Hz, 2H), 4.15 (s, 3H), 4.06 (dq, <i>J</i> = 8.0, 2.6 Hz, 1H), 3.36 (d, <i>J</i> = 5.1 Hz, 2H), 2.69 – 2.59 (m, 1H), 2.30 – 2.23 (m, 1H), 2.14 – 2.06 (m, 1H), 1.22 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H).
327	¹ H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ 8.60 (s, 1H), 7.76 (dd, <i>J</i> = 7.7, 1.7 Hz, 1H), 7.62 (t, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 7.52 (dd, <i>J</i> = 7.6, 1.8 Hz, 1H), 4.70 (s, 2H), 4.26 (q, <i>J</i> = 6.4 Hz, 1H), 4.15 (s, 3H), 3.45 (s, 2H), 3.15 (s, 3H), 2.52 – 2.33 (m, 3H), 1.96 (s, 1H).
328	¹ H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ 8.59 (s, 1H), 7.76 (dd, <i>J</i> = 7.7, 1.7 Hz, 1H), 7.65 (t, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 7.51 (dd, <i>J</i> = 7.6, 1.8 Hz, 1H), 4.70 (s, 2H), 4.26 (q, <i>J</i> = 6.4 Hz, 1H), 4.12 (s, 3H), 3.45 (s, 2H), 3.15 (s, 3H), 2.52 – 2.33 (m, 3H), 2.01 – 1.97 (m, 4H), 1.96 (s, 1H).
329	¹ H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ 8.60 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 7.76 (td, <i>J</i> = 7.8, 1.7 Hz, 2H), 7.61 (td, <i>J</i> = 7.7, 1.4 Hz, 2H), 7.51 (dt, <i>J</i> = 7.6, 1.6 Hz, 2H), 4.84 – 4.70 (m, 2H), 4.55 (d, <i>J</i> = 4.1 Hz, 2H), 4.31 – 4.23 (m, 1H), 4.15 (d, <i>J</i> = 4.5 Hz, 7H), 3.58 – 3.35 (m, 6H), 2.52 – 2.36 (m, 6H), 2.04 – 1.91 (m, 2H), 1.24 (s, 1H), 0.82 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 2H), 0.52 (s, 2H).
330	tiempo de retención en HPLC = 4.89 min.
331	¹ H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ 8.56 (s, 1H), 7.75 (dd, <i>J</i> = 7.7, 1.7 Hz, 1H), 7.63 (t, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 7.51 (dd, <i>J</i> = 7.6, 1.7 Hz, 1H), 4.57 – 4.55 (m, 2H), 4.15 (s, 3H), 3.98 (t, <i>J</i> = 5.4 Hz, 1H), 3.47 – 3.36 (m, 2H), 2.13 – 1.95 (m, 2H), 1.35 (td, <i>J</i> = 8.1, 4.7 Hz, 1H), 0.77 (q, <i>J</i> = 4.1 Hz, 1H).

No.	RMN
332	¹ H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ 8.61 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 7.76 (t, <i>J</i> = 7.3 Hz, 2H), 7.61 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H), 7.52 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H), 4.53 (s, 2H), 4.16 (d, <i>J</i> = 6.1 Hz, 7H), 4.05 – 3.71 (m, 7H), 3.50 (s, 1H), 3.15 (s, 1H), 2.45 (s, 4H), 1.99 (d, <i>J</i> = 17.9 Hz, 2H), 1.45 (s, 5H).
333	¹ H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ 8.56 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H), 7.75 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 2H), 7.61 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H), 7.51 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 4.80 (t, <i>J</i> = 6.7 Hz, 2H), 4.65 (d, <i>J</i> = 6.6 Hz, 2H), 4.56 (d, <i>J</i> = 4.0 Hz, 2H), 4.49 (d, <i>J</i> = 4.2 Hz, 2H), 4.11 – 4.00 (m, 2H), 3.83 (s, 2H), 3.50 (d, <i>J</i> = 3.4 Hz, 3H), 3.17 – 3.06 (m, 3H), 2.85 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H), 2.62 – 2.52 (m, 2H), 2.47 – 2.38 (m, 3H), 2.19 – 2.07 (m, 2H), 2.06 – 1.96 (m, 2H).
334	¹ H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ 8.56 (s, 2H), 7.75 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 2H), 7.61 (t, <i>J</i> = 7.7 Hz, 2H), 7.51 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H), 4.61 (s, 2H), 4.51 (s, 2H), 4.15 (s, 7H), 4.00 (dd, <i>J</i> = 10.8, 5.1 Hz, 2H), 3.81 (d, <i>J</i> = 5.1 Hz, 2H), 3.52 – 3.37 (m, 3H), 3.17 (t, <i>J</i> = 10.2 Hz, 2H), 2.45 (t, <i>J</i> = 9.6 Hz, 3H), 2.24 (d, <i>J</i> = 13.2 Hz, 1H), 2.02 – 1.96 (m, 1H).
335	¹ H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ 8.56 (s, 2H), 7.75 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 2H), 7.61 (t, <i>J</i> = 7.7 Hz, 2H), 7.51 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H), 4.61 (s, 2H), 4.51 (s, 2H), 4.15 (s, 7H), 4.00 (dd, <i>J</i> = 10.8, 5.1 Hz, 2H), 3.81 (d, <i>J</i> = 5.1 Hz, 2H), 3.52 – 3.37 (m, 3H), 3.17 (t, <i>J</i> = 10.2 Hz, 2H), 2.45 (t, <i>J</i> = 9.6 Hz, 3H), 2.24 (d, <i>J</i> = 13.2 Hz, 1H), 2.02 – 1.96 (m, 1H).
336	¹ H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ 8.56 (s, 2H), 7.75 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 2H), 7.61 (t, <i>J</i> = 7.7 Hz, 2H), 7.51 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H), 4.61 (s, 2H), 4.51 (s, 2H), 4.15 (s, 7H), 4.00 (dd, <i>J</i> = 10.8, 5.1 Hz, 2H), 3.81 (d, <i>J</i> = 5.1 Hz, 2H), 3.52 – 3.37 (m, 3H), 3.17 (t, <i>J</i> = 10.2 Hz, 2H), 2.45 (t, <i>J</i> = 9.6 Hz, 3H), 2.24 (d, <i>J</i> = 13.2 Hz, 1H), 2.02 – 1.96 (m, 1H).
337	¹ H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ 8.55 (d, <i>J</i> = 6.2 Hz, 2H), 7.74 (d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 2H), 7.61 (t, <i>J</i> = 7.0 Hz, 3H), 7.51 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H), 7.32 (s, 1H), 4.64 (s, 2H), 4.53 (s, 2H), 4.47 (s, 2H), 4.14 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 6H), 3.50 (s, 1H), 3.15 (s, 1H), 2.44 (d, <i>J</i> = 6.7 Hz, 3H), 2.18 (s, 1H), 2.08 – 1.96 (m, 2H).
338	¹ H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ 8.55 (d, <i>J</i> = 6.2 Hz, 2H), 7.74 (d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 2H), 7.61 (t, <i>J</i> = 7.0 Hz, 4H), 7.49 (d, <i>J</i> = 7.4 Hz, 2H), 7.32 (s, 1H), 4.60 (s, 2H), 4.53 (s, 2H), 4.47 (s, 2H), 4.13 (d, <i>J</i> = 7.4 Hz, 6H), 3.50 (s, 1H), 3.15 (s, 1H), 2.44 (d, <i>J</i> = 6.7 Hz, 3H), 2.18 (s, 1H), 2.08 – 1.96 (m, 2H).

No.	RMN
339	¹ H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ 8.56 (s, 2H), 7.75 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 2H), 7.61 (t, <i>J</i> = 7.7 Hz, 2H), 7.51 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H), 4.61 (s, 2H), 4.51 (s, 2H), 4.15 (s, 7H), 4.00 (dd, <i>J</i> = 10.8, 5.1 Hz, 2H), 3.81 (d, <i>J</i> = 5.1 Hz, 2H), 3.52 – 3.37 (m, 3H), 3.17 (t, <i>J</i> = 10.2 Hz, 2H), 2.45 (t, <i>J</i> = 9.6 Hz, 3H), 2.24 (d, <i>J</i> = 13.2 Hz, 1H), 2.02 – 1.96 (m, 1H).
340	¹ H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ 8.58 – 8.50 (m, 2H), 7.75 – 7.69 (m, 2H), 7.61 – 7.55 (m, 2H), 7.48 (d, <i>J</i> = 7.4 Hz, 2H), 4.50 (d, <i>J</i> = 12.2 Hz, 2H), 4.20 – 4.09 (m, 7H), 3.96 (s, 2H), 3.89 (t, <i>J</i> = 5.2 Hz, 2H), 3.49 – 3.45 (m, 1H), 3.35 – 3.21 (m, 3H), 3.18 (d, <i>J</i> = 1.7 Hz, 1H), 3.16 (s, 2H), 2.44 – 2.23 (m, 4H).
341	¹ H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ 8.55 (d, <i>J</i> = 2.9 Hz, 2H), 7.74 (dt, <i>J</i> = 7.7, 1.6 Hz, 2H), 7.60 (t, <i>J</i> = 7.7 Hz, 2H), 7.51 (dd, <i>J</i> = 7.4, 1.7 Hz, 2H), 4.52 (dd, <i>J</i> = 16.1, 3.8 Hz, 3H), 4.38 (s, 2H), 4.17 – 4.07 (m, 7H), 3.54 – 3.46 (m, 1H), 3.19 – 3.10 (m, 1H), 2.60 (dd, <i>J</i> = 13.8, 6.9 Hz, 2H), 2.56 – 2.49 (m, 2H), 2.46 – 2.38 (m, 4H), 2.17 (s, 2H), 2.04 – 1.91 (m, 2H).
342	¹ H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ 8.55 (d, <i>J</i> = 2.9 Hz, 2H), 7.74 (dt, <i>J</i> = 7.7, 1.6 Hz, 2H), 7.60 (t, <i>J</i> = 7.7 Hz, 2H), 7.51 (dd, <i>J</i> = 7.4, 1.7 Hz, 2H), 4.52 (dd, <i>J</i> = 16.1, 3.8 Hz, 3H), 4.38 (s, 2H), 4.17 – 4.07 (m, 7H), 3.54 – 3.46 (m, 1H), 3.19 – 3.10 (m, 1H), 2.60 (dd, <i>J</i> = 13.8, 6.9 Hz, 2H), 2.46 – 2.38 (m, 4H), 2.17 (s, 2H), 2.04 – 1.91 (m, 2H).
343	¹ H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ 8.55 (d, <i>J</i> = 2.9 Hz, 2H), 7.74 (dt, <i>J</i> = 7.7, 1.6 Hz, 2H), 7.60 (t, <i>J</i> = 7.7 Hz, 2H), 7.51 (dd, <i>J</i> = 7.4, 1.7 Hz, 2H), 4.52 (dd, <i>J</i> = 16.1, 3.8 Hz, 3H), 4.38 (s, 2H), 4.17 – 4.07 (m, 7H), 3.54 – 3.46 (m, 1H), 3.19 – 3.10 (m, 1H), 2.60 (dd, <i>J</i> = 13.8, 6.9 Hz, 2H), 2.46 – 2.38 (m, 4H), 2.17 (s, 2H), 2.04 – 1.91 (m, 2H).
344	¹ H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ 8.51 (d, <i>J</i> = 5.9 Hz, 2H), 7.71 (dd, <i>J</i> = 7.7, 1.7 Hz, 2H), 7.62 – 7.54 (m, 2H), 7.48 (dt, <i>J</i> = 7.5, 1.7 Hz, 2H), 4.54 – 4.45 (m, 4H), 4.12 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 7H), 3.93 – 3.34 (m, 5H), 2.48 – 2.39 (m, 5H), 2.00 – 1.92 (m, 2H).
345	¹ H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ 8.51 (d, <i>J</i> = 5.9 Hz, 2H), 7.71 (dd, <i>J</i> = 7.7, 1.7 Hz, 2H), 7.62 – 7.54 (m, 2H), 7.48 (dt, <i>J</i> = 7.5, 1.7 Hz, 2H), 4.54 – 4.45 (m, 4H), 4.12 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 7H), 3.93 – 3.34 (m, 5H), 2.48 – 2.39 (m, 5H), 2.00 – 1.92 (m, 2H).

No.	RMN
346	¹ H RMN (400 MHz, Metanol-d ₄) δ 8.51 (d, <i>J</i> = 5.9 Hz, 2H), 7.71 (dd, <i>J</i> = 7.7, 1.7 Hz, 2H), 7.62 – 7.54 (m, 2H), 7.48 (dt, <i>J</i> = 7.5, 1.7 Hz, 2H), 4.54 – 4.45 (m, 4H), 4.06 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 7H), 3.92 – 3.34 (m, 5H), 2.48 – 2.39 (m, 5H), 2.00 – 1.92 (m, 2H).
347	¹ H RMN (400 MHz, Metanol-d ₄) δ 8.51 (d, <i>J</i> = 5.9 Hz, 2H), 7.71 (dd, <i>J</i> = 7.7, 1.7 Hz, 2H), 7.62 – 7.54 (m, 2H), 7.48 (dt, <i>J</i> = 7.5, 1.7 Hz, 2H), 4.54 – 4.45 (m, 4H), 4.06 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 7H), 3.92 – 3.34 (m, 5H), 2.48 – 2.39 (m, 5H), 2.00 – 1.92 (m, 2H).
348	tiempo de retención en HPLC = 3.81 min.
349	¹ H RMN (400 MHz, Metanol-d ₄) δ 8.74 (s, 1H), 8.54 (d, <i>J</i> = 12.9 Hz, 2H), 7.82 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.74 (d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 2H), 7.60 (t, <i>J</i> = 7.7 Hz, 2H), 7.51 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 2H), 7.38 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 2H), 4.52 (s, 4H), 4.33 (s, 2H), 4.15 (d, <i>J</i> = 5.4 Hz, 7H), 3.50 (s, 1H), 3.44 – 3.35 (m, 2H), 3.15 (s, 1H), 2.43 (d, <i>J</i> = 6.9 Hz, 3H), 2.06 – 1.94 (m, 2H).
350	¹ H RMN (400 MHz, Metanol-d ₄) δ 8.54 (d, <i>J</i> = 4.6 Hz, 2H), 7.74 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 2H), 7.60 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H), 7.53 – 7.48 (m, 2H), 7.45 (d, <i>J</i> = 4.4 Hz, 3H), 7.37 (s, 2H), 4.72 (d, <i>J</i> = 16.1 Hz, 2H), 4.50 – 4.33 (m, 5H), 4.17 – 3.98 (m, 7H), 3.50 (s, 1H), 3.16 (s, 1H), 2.42 (d, <i>J</i> = 5.5 Hz, 3H), 2.05 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 3H).
351	¹ H RMN (400 MHz, Metanol-d ₄) δ 8.54 (d, <i>J</i> = 19.5 Hz, 2H), 7.73 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H), 7.61 (t, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 7.51 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 2H), 4.75 (s, 2H), 4.54 (s, 2H), 4.41 – 4.29 (m, 2H), 4.14 (d, <i>J</i> = 3.5 Hz, 6H), 3.75 (s, 3H), 3.50 (s, 1H), 3.15 (s, 1H), 2.43 (d, <i>J</i> = 20.9 Hz, 7H), 2.01 (d, <i>J</i> = 23.5 Hz, 3H), 1.35 – 1.20 (m, 2H).
352	¹ H RMN (400 MHz, Metanol-d ₄) δ 8.57 (s, 2H), 7.78 (d, <i>J</i> = 29.3 Hz, 4H), 7.57 (d, <i>J</i> = 35.0 Hz, 4H), 4.55 (s, 3H), 4.18 (d, <i>J</i> = 19.1 Hz, 8H), 3.50 (s, 1H), 3.15 (s, 1H), 2.44 (s, 4H), 2.06 – 1.90 (m, 4H), 1.51 (d, <i>J</i> = 6.6 Hz, 2H).
353	¹ H RMN (400 MHz, Metanol-d ₄) δ 8.54 (s, 2H), 7.74 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H), 7.60 (t, <i>J</i> = 7.7 Hz, 2H), 7.51 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 2H), 4.50 – 4.39 (m, 5H), 4.15 (d, <i>J</i> = 3.8 Hz, 7H), 3.90 – 3.85 (m, 1H), 3.50 (s, 1H), 3.26 (d, <i>J</i> = 16.0 Hz, 2H), 3.16 (s, 1H), 2.42 (d, <i>J</i> = 5.4 Hz, 3H), 2.27 (s, 2H), 1.96 (d, <i>J</i> = 25.8 Hz, 3H).
354	¹ H RMN (400 MHz, Metanol-d ₄) δ 8.54 (s, 2H), 7.74 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H), 7.60 (t, <i>J</i> = 7.7 Hz, 2H), 7.51 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 2H), 4.50 – 4.39 (m, 5H), 4.15 (d, <i>J</i> = 3.8 Hz, 7H), 3.90 – 3.85 (m, 1H), 3.50 (s, 1H), 3.26 (d, <i>J</i> = 16.0 Hz, 2H), 3.19 (s, 1H), 2.42 (d, <i>J</i> = 5.4 Hz, 3H), 2.27 (s, 2H), 1.96 (d, <i>J</i> = 25.8 Hz, 3H).

No.	RMN
355	¹ H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ 8.54 (s, 2H), 7.74 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H), 7.61 (t, <i>J</i> = 7.7 Hz, 2H), 7.51 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 2H), 4.50 – 4.39 (m, 5H), 4.15 (d, <i>J</i> = 3.8 Hz, 7H), 3.90 – 3.85 (m, 1H), 3.50 (s, 1H), 3.26 (d, <i>J</i> = 16.0 Hz, 2H), 3.17 (s, 1H), 2.42 (d, <i>J</i> = 5.4 Hz, 3H), 2.27 (s, 2H), 1.96 (d, <i>J</i> = 25.8 Hz, 3H).
356	¹ H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ 8.54 (s, 2H), 7.74 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H), 7.60 (t, <i>J</i> = 7.7 Hz, 2H), 7.51 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 2H), 4.50 – 4.39 (m, 5H), 4.15 (d, <i>J</i> = 3.8 Hz, 7H), 3.90 – 3.83 (m, 1H), 3.49 (s, 1H), 3.26 (d, <i>J</i> = 16.0 Hz, 2H), 3.16 (s, 1H), 2.42 (d, <i>J</i> = 5.4 Hz, 3H), 2.27 (s, 2H), 1.96 (d, <i>J</i> = 25.8 Hz, 3H).
357	¹ H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ 8.55 (d, <i>J</i> = 6.9 Hz, 2H), 7.74 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H), 7.61 (t, <i>J</i> = 7.7 Hz, 2H), 7.51 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 2H), 4.52 (d, <i>J</i> = 3.6 Hz, 2H), 4.40 (s, 2H), 4.15 (d, <i>J</i> = 2.1 Hz, 7H), 3.97 (d, <i>J</i> = 11.0 Hz, 1H), 3.50 (s, 1H), 3.16 (s, 1H), 3.00 (s, 3H), 2.92 (s, 2H), 2.80 (s, 2H), 2.43 (d, <i>J</i> = 6.9 Hz, 2H).
358	¹ H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ 8.55 (d, <i>J</i> = 6.9 Hz, 2H), 7.74 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H), 7.61 (t, <i>J</i> = 7.7 Hz, 2H), 7.51 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 2H), 4.52 (d, <i>J</i> = 3.6 Hz, 2H), 4.40 (s, 2H), 4.15 (d, <i>J</i> = 2.1 Hz, 7H), 3.97 (d, <i>J</i> = 11.0 Hz, 1H), 3.50 (s, 1H), 3.16 (s, 1H), 3.00 (s, 3H), 2.92 (s, 2H), 2.80 (s, 2H), 2.43 (d, <i>J</i> = 6.9 Hz, 2H).
359	¹ H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ 8.55 (s, 2H), 7.74 (dd, <i>J</i> = 7.7, 1.7 Hz, 2H), 7.60 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H), 7.53 – 7.48 (m, 2H), 4.49 (d, <i>J</i> = 1.5 Hz, 3H), 4.15 – 4.07 (m, 8H), 3.94 – 3.88 (m, 2H), 3.84 – 3.75 (m, 2H), 3.50 (t, <i>J</i> = 1.7 Hz, 1H), 3.15 (d, <i>J</i> = 1.7 Hz, 1H), 2.46 – 2.38 (m, 3H), 2.17 (s, 2H), 2.04 – 1.95 (m, 2H).
360	¹ H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ 8.55 (s, 2H), 7.74 (dd, <i>J</i> = 7.7, 1.7 Hz, 2H), 7.60 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H), 7.53 – 7.48 (m, 2H), 4.49 (d, <i>J</i> = 1.5 Hz, 3H), 4.15 – 4.07 (m, 8H), 3.94 – 3.88 (m, 2H), 3.84 – 3.75 (m, 2H), 3.50 (t, <i>J</i> = 1.7 Hz, 1H), 3.15 (d, <i>J</i> = 1.7 Hz, 1H), 2.46 – 2.38 (m, 3H), 2.17 (s, 2H), 2.04 – 1.95 (m, 2H).
361	¹ H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ 8.55 (s, 2H), 7.74 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 7.61 (t, <i>J</i> = 7.7 Hz, 2H), 7.51 (d, <i>J</i> = 7.4 Hz, 2H), 4.45 (s, 2H), 4.39 (s, 2H), 4.14 (s, 7H), 3.51 (s, 1H), 3.15 (s, 1H), 2.69 (s, 2H), 2.47 (d, <i>J</i> = 31.2 Hz, 5H), 2.05 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 3H), 1.98 (s, 3H).
362	¹ H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ 8.55 (s, 2H), 7.74 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 7.61 (t, <i>J</i> = 7.7 Hz, 2H), 7.51 (d, <i>J</i> = 7.4 Hz, 2H), 4.45 (s, 2H), 4.39 (s, 2H), 4.14 (s, 7H), 3.51 (s, 1H), 3.15 (s, 1H), 2.69 (s, 2H), 2.47 (d, <i>J</i> = 31.2 Hz, 5H), 2.05 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 3H), 1.98 (s, 3H).

No.	RMN
363	¹ H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ 8.54 (d, <i>J</i> = 4.2 Hz, 2H), 7.74 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H), 7.61 (t, <i>J</i> = 7.7 Hz, 2H), 7.51 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 2H), 4.48 (s, 2H), 4.36 (s, 2H), 4.29 (s, 2H), 4.24 (s, 2H), 4.14 (s, 6H), 4.04 – 3.94 (m, 2H), 3.16 (s, 1H), 2.81 (t, <i>J</i> = 10.0 Hz, 2H), 2.64 (t, <i>J</i> = 10.8 Hz, 2H), 2.43 (d, <i>J</i> = 6.7 Hz, 2H), 2.39 (s, 1H), 2.05 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 1.97 (s, 1H).
364	¹ H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ 8.52 (d, <i>J</i> = 9.1 Hz, 2H), 7.71 (dt, <i>J</i> = 7.6, 2.2 Hz, 2H), 7.61 – 7.54 (m, 2H), 7.50 – 7.45 (m, 2H), 4.52 (d, <i>J</i> = 3.9 Hz, 2H), 4.36 (s, 2H), 4.12 (d, <i>J</i> = 3.4 Hz, 7H), 3.80 (t, <i>J</i> = 7.0 Hz, 1H), 3.59 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 3.48 (d, <i>J</i> = 7.0 Hz, 1H), 3.38 – 3.32 (m, 2H), 2.84 – 2.75 (m, 2H), 2.41 (dd, <i>J</i> = 7.8, 4.4 Hz, 2H), 2.19 – 2.11 (m, 2H), 2.00 (s, 4H).
365	¹ H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ 8.52 (d, <i>J</i> = 9.1 Hz, 2H), 7.71 (dt, <i>J</i> = 7.6, 2.2 Hz, 2H), 7.63 – 7.54 (m, 2H), 7.50 – 7.45 (m, 2H), 4.52 (d, <i>J</i> = 3.9 Hz, 2H), 4.36 (s, 2H), 4.12 (d, <i>J</i> = 3.4 Hz, 7H), 3.80 (t, <i>J</i> = 7.0 Hz, 1H), 3.59 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 3.48 (d, <i>J</i> = 7.0 Hz, 1H), 3.38 – 3.32 (m, 2H), 2.84 – 2.75 (m, 2H), 2.42 (dd, <i>J</i> = 7.8, 4.4 Hz, 2H), 2.19 – 2.10 (m, 2H), 2.00 (s, 4H).
366	¹ H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ 8.52 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H), 7.71 (dt, <i>J</i> = 7.7, 1.9 Hz, 2H), 7.61 – 7.54 (m, 2H), 7.51 – 7.45 (m, 2H), 4.52 (d, <i>J</i> = 3.9 Hz, 2H), 4.33 (s, 2H), 4.12 (d, <i>J</i> = 3.2 Hz, 7H), 3.92 – 3.84 (m, 1H), 3.34 (d, <i>J</i> = 6.7 Hz, 2H), 2.52 – 2.28 (m, 9H), 1.99 – 1.93 (m, 1H), 1.16 (s, 6H).
367	¹ H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ 8.53 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 7.71 (ddd, <i>J</i> = 7.3, 5.4, 1.7 Hz, 2H), 7.57 (td, <i>J</i> = 7.7, 2.2 Hz, 2H), 7.48 (ddd, <i>J</i> = 7.6, 1.8, 0.9 Hz, 2H), 4.70 (s, 2H), 4.58 (s, 3H), 4.51 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 6H), 4.11 (d, <i>J</i> = 6.2 Hz, 6H), 3.34 (d, <i>J</i> = 4.6 Hz, 2H), 2.48 – 2.31 (m, 4H), 2.01 – 1.90 (m, 2H), 1.28 (s, 1H), 1.23 (t, <i>J</i> = 7.1 Hz, 1H), 0.93 – 0.82 (m, 2H).
368	¹ H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ 8.51 (d, <i>J</i> = 20.3 Hz, 2H), 7.71 (ddd, <i>J</i> = 7.5, 5.7, 1.7 Hz, 2H), 7.57 (td, <i>J</i> = 7.7, 2.0 Hz, 2H), 7.48 (dd, <i>J</i> = 7.6, 1.7 Hz, 2H), 4.74 (s, 2H), 4.52 (d, <i>J</i> = 3.8 Hz, 3H), 4.38 (s, 1H), 4.11 (d, <i>J</i> = 3.8 Hz, 7H), 3.82 – 3.64 (m, 3H), 3.37 – 3.32 (m, 2H), 2.87 – 2.69 (m, 3H), 2.45 – 2.32 (m, 3H), 1.96 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H).
369	¹ H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ 8.50 (d, <i>J</i> = 19.8 Hz, 2H), 7.73 – 7.68 (m, 2H), 7.57 (td, <i>J</i> = 7.6, 2.2 Hz, 2H), 7.47 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H), 4.73 (s, 2H), 4.48 (s, 2H), 4.11 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 7H), 2.40 (d, <i>J</i> = 6.6 Hz, 3H), 2.00 (s, 4H), 1.28 (s, 4H), 0.90 (d, <i>J</i> = 6.6 Hz, 4H).

No.	RMN
370	¹ H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ 8.53 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 7.73 – 7.65 (m, 3H), 7.63 – 7.54 (m, 4H), 7.50 – 7.45 (m, 2H), 6.63 (d, <i>J</i> = 9.1 Hz, 1H), 6.47 (t, <i>J</i> = 6.6 Hz, 1H), 4.49 (s, 4H), 4.46 – 4.42 (m, 2H), 4.11 (d, <i>J</i> = 5.0 Hz, 8H), 3.62 – 3.57 (m, 2H), 2.43 – 2.36 (m, 3H), 1.98 – 1.90 (m, 2H).
371	¹ H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ 8.50 (d, <i>J</i> = 19.0 Hz, 2H), 7.72 – 7.68 (m, 2H), 7.60 – 7.54 (m, 2H), 7.47 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 4.48 (s, 2H), 4.11 (d, <i>J</i> = 3.3 Hz, 7H), 3.47 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 1H), 3.39 – 3.31 (m, 4H), 3.12 (s, 1H), 2.53 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 3H), 2.41 (t, <i>J</i> = 6.7 Hz, 5H), 1.96 (d, <i>J</i> = 17.8 Hz, 2H).
372	¹ H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ 8.52 (d, <i>J</i> = 6.9 Hz, 2H), 7.74 – 7.68 (m, 2H), 7.61 – 7.54 (m, 2H), 7.48 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H), 4.50 (d, <i>J</i> = 5.1 Hz, 4H), 4.12 (d, <i>J</i> = 1.2 Hz, 7H), 3.71 (t, <i>J</i> = 5.6 Hz, 2H), 3.55 (t, <i>J</i> = 7.1 Hz, 2H), 3.48 (d, <i>J</i> = 6.9 Hz, 1H), 3.42 (t, <i>J</i> = 5.6 Hz, 2H), 2.45 – 2.34 (m, 5H), 2.15 – 2.09 (m, 2H), 1.96 (t, <i>J</i> = 11.3 Hz, 2H).
373	¹ H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ 8.52 (d, <i>J</i> = 9.9 Hz, 2H), 7.74 – 7.68 (m, 2H), 7.58 (td, <i>J</i> = 7.7, 1.3 Hz, 2H), 7.51 – 7.46 (m, 2H), 4.52 (d, <i>J</i> = 3.9 Hz, 2H), 4.48 (s, 2H), 4.12 (d, <i>J</i> = 2.9 Hz, 7H), 3.58 (t, <i>J</i> = 5.7 Hz, 2H), 3.38 – 3.32 (m, 4H), 2.48 – 2.38 (m, 3H), 2.00 (s, 4H).
374	¹ H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ 8.52 (d, <i>J</i> = 5.9 Hz, 2H), 7.71 (dd, <i>J</i> = 7.7, 1.7 Hz, 2H), 7.61 – 7.54 (m, 2H), 7.48 (dt, <i>J</i> = 7.5, 1.7 Hz, 2H), 4.54 – 4.46 (m, 4H), 4.12 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 7H), 3.93 – 3.86 (m, 2H), 3.34 (s, 3H), 2.48 – 2.38 (m, 3H), 2.00 – 1.92 (m, 2H).
375	¹ H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ 8.51 (d, <i>J</i> = 3.7 Hz, 2H), 7.71 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 2H), 7.57 (t, <i>J</i> = 7.8 Hz, 2H), 7.50 – 7.45 (m, 2H), 4.50 (s, 2H), 4.11 (d, <i>J</i> = 6.6 Hz, 6H), 3.51 (s, 2H), 3.47 (s, 2H), 3.32 (d, <i>J</i> = 2.3 Hz, 3H), 3.12 (s, 1H), 2.39 (d, <i>J</i> = 3.6 Hz, 3H), 2.01 (d, <i>J</i> = 3.2 Hz, 3H), 1.45 (s, 6H).
376	¹ H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ 8.52 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 2H), 7.74 – 7.68 (m, 2H), 7.58 (dd, <i>J</i> = 8.0, 7.3 Hz, 2H), 7.51 – 7.45 (m, 2H), 4.49 (d, <i>J</i> = 3.9 Hz, 2H), 4.45 (s, 2H), 4.12 (d, <i>J</i> = 1.5 Hz, 7H), 3.43 (s, 2H), 3.39 – 3.32 (m, 2H), 2.44 – 2.35 (m, 3H), 1.99 (s, 4H), 1.45 (s, 6H).
377	¹ H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ 8.52 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 2H), 7.71 (dd, <i>J</i> = 7.6, 1.7 Hz, 2H), 7.61 – 7.55 (m, 2H), 7.47 (dd, <i>J</i> = 7.5, 1.7 Hz, 2H), 4.43 (s, 4H), 4.12 (d, <i>J</i> = 5.3 Hz, 7H), 3.68 (s, 2H), 2.39 (d, <i>J</i> = 5.5 Hz, 4H), 1.97 – 1.87 (m, 2H), 1.43 (s, 6H).

No.	RMN
378	¹ H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ 8.52 (d, <i>J</i> = 7.1 Hz, 2H), 7.71 (d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 2H), 7.57 (t, <i>J</i> = 7.7 Hz, 2H), 7.50 – 7.45 (m, 2H), 4.47 (s, 2H), 4.41 (s, 2H), 4.11 (d, <i>J</i> = 2.5 Hz, 7H), 3.22 (s, 1H), 3.17 (s, 2H), 2.42 – 2.33 (m, 3H), 1.97 – 1.86 (m, 2H), 1.35 (s, 6H).
379	¹ H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ 8.49 (d, <i>J</i> = 9.1 Hz, 2H), 7.72 – 7.67 (m, 2H), 7.60 – 7.53 (m, 2H), 7.47 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H), 4.71 (d, <i>J</i> = 17.2 Hz, 4H), 4.53 (s, 1H), 4.39 (d, <i>J</i> = 11.7 Hz, 2H), 4.10 (s, 8H), 3.23 – 3.15 (m, 2H), 2.39 (d, <i>J</i> = 18.4 Hz, 3H), 1.90 (s, 2H).
380	¹ H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ 8.50 (d, <i>J</i> = 9.1 Hz, 2H), 7.72 – 7.67 (m, 2H), 7.60 – 7.53 (m, 2H), 7.48 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H), 4.71 (d, <i>J</i> = 17.2 Hz, 4H), 4.52 (s, 1H), 4.39 (d, <i>J</i> = 11.7 Hz, 2H), 4.10 (s, 8H), 3.20 – 3.15 (m, 4H), 2.39 (d, <i>J</i> = 18.4 Hz, 3H), 1.90 (s, 2H).
381	¹ H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ 8.52 (s, 2H), 7.71 (dd, <i>J</i> = 7.7, 1.7 Hz, 2H), 7.57 (t, <i>J</i> = 7.7 Hz, 2H), 7.48 (dd, <i>J</i> = 7.5, 1.7 Hz, 2H), 4.53 – 4.37 (m, 5H), 4.12 (s, 7H), 3.61 (d, <i>J</i> = 5.0 Hz, 1H), 3.48 (q, <i>J</i> = 7.1 Hz, 1H), 2.46 – 2.36 (m, 3H), 2.17 (d, <i>J</i> = 14.5 Hz, 1H), 1.94 – 1.69 (m, 4H), 1.20 (dt, <i>J</i> = 24.4, 7.1 Hz, 3H).
382	¹ H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ 8.53 (s, 1H), 7.72 (dd, <i>J</i> = 7.7, 1.7 Hz, 1H), 7.57 (t, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 7.48 (dd, <i>J</i> = 7.6, 1.7 Hz, 1H), 4.48 (s, 2H), 4.11 (s, 3H), 3.18 (s, 2H), 1.35 (s, 6H).
383	¹ H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ 8.52 (s, 1H), 7.71 (dd, <i>J</i> = 7.7, 1.7 Hz, 1H), 7.57 (t, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 7.48 (dd, <i>J</i> = 7.6, 1.7 Hz, 1H), 4.46 (d, <i>J</i> = 5.5 Hz, 2H), 4.40 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 1H), 4.11 (s, 3H), 3.60 (d, <i>J</i> = 5.0 Hz, 1H), 2.16 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 1.98 – 1.78 (m, 4H), 1.73 – 1.64 (m, 1H).
384	¹ H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ 8.52 (s, 1H), 7.71 (dd, <i>J</i> = 7.7, 1.7 Hz, 1H), 7.57 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.48 (dd, <i>J</i> = 7.6, 1.7 Hz, 1H), 4.43 (s, 2H), 4.12 (s, 3H), 3.68 (s, 2H), 1.43 (s, 6H).
385	¹ H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ 8.51 (s, 1H), 7.71 (dd, <i>J</i> = 7.8, 1.7 Hz, 1H), 7.57 (t, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 7.48 (dd, <i>J</i> = 7.6, 1.7 Hz, 1H), 4.79 (t, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H), 4.12 (s, 3H), 1.63 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 3H).
386	¹ H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ 8.51 (s, 1H), 7.71 (dd, <i>J</i> = 7.8, 1.7 Hz, 1H), 7.57 (t, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 7.48 (dd, <i>J</i> = 7.6, 1.7 Hz, 1H), 4.79 (t, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H), 4.12 (s, 3H), 1.63 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 3H).

No.	RMN
387	1H RMN (400 MHz, Metanol-d4) δ 8.53 (s, 2H), 7.71 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.58 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.48 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 4.50 (s, 4H), 4.37 (s, 1H), 4.12 (d, J = 3.0 Hz, 7H), 3.34 (s, 2H), 2.72 (dd, J = 17.9, 10.6 Hz, 1H), 2.46 – 2.35 (m, 2H), 2.15 (s, 2H), 2.08 – 1.87 (m, 2H), 1.28 (s, 1H).
389	1H RMN (400 MHz, Metanol-d4) δ 8.53 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 7.78 – 7.71 (m, 1H), 7.65 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 7.64 – 7.58 (m, 1H), 7.55 – 7.46 (m, 2H), 4.79 (s, 4H), 4.55 (s, 3H), 4.41 (s, 4H), 4.16 (d, J = 1.9 Hz, 5H), 3.78 (d, J = 39.5 Hz, 4H), 2.83 (d, J = 40.2 Hz, 4H).
390	1H RMN (400 MHz, Metanol-d4) δ 8.54 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 7.75 (dd, J = 7.7, 1.7 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 7.62 (td, J = 7.7, 2.2 Hz, 1H), 7.55 – 7.47 (m, 2H), 4.78 (s, 4H), 4.64 (s, 2H), 4.39 (s, 3H), 4.16 (d, J = 1.9 Hz, 5H), 2.61 (t, J = 7.8 Hz, 4H), 2.47 (t, J = 7.8 Hz, 4H).
391	1H RMN (400 MHz, Metanol-d4) δ 8.53 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 7.75 (dd, J = 7.7, 1.7 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 7.61 (td, J = 7.7, 2.3 Hz, 1H), 7.54 – 7.48 (m, 2H), 4.76 (s, 9H), 4.39 (d, J = 43.4 Hz, 2H), 4.15 (d, J = 1.9 Hz, 6H), 4.09 (s, 2H).
392	1H RMN (400 MHz, Metanol-d4) δ 8.58 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 7.80 – 7.45 (m, 6H), 4.57 (d, J = 3.9 Hz, 3H), 4.17 (d, J = 1.9 Hz, 6H), 3.40 (t, J = 5.7 Hz, 3H), 2.61 – 2.36 (m, 5H), 2.02 (dt, J = 13.3, 4.9 Hz, 2H).
397	1H RMN (400 MHz, Metanol-d4) δ 8.62 (s, 1H), 7.62 (dd, J = 8.5, 3.1 Hz, 1H), 7.42 (dd, J = 8.1, 2.9 Hz, 1H), 4.58 (s, 2H), 4.18 (s, 3H), 2.46 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 1.98 (s, 2H), 1.33 (s, 2H).
398	1H RMN (400 MHz, Metanol-d4) δ 8.58 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 7.74 (dd, J = 7.6, 1.7 Hz, 1H), 7.60 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.55 (dd, J = 8.6, 3.0 Hz, 1H), 7.50 (dd, J = 7.7, 1.7 Hz, 1H), 7.33 (dd, J = 8.1, 3.1 Hz, 1H), 4.53 (dd, J = 4.1, 1.5 Hz, 4H), 4.13 (s, 4H), 4.12 (s, 3H), 3.36 – 3.32 (m, 8H), 2.49 – 2.36 (m, 6H), 1.96 (dd, J = 17.9, 9.9 Hz, 2H).
399	1H RMN (400 MHz, Metanol-d4) δ 8.57 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 7.77 (dd, J = 7.7, 1.6 Hz, 1H), 7.64 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.58 (dd, J = 8.7, 3.1 Hz, 1H), 7.54 (dd, J = 7.6, 1.7 Hz, 1H), 7.37 (dd, J = 8.2, 3.1 Hz, 1H), 4.82 – 4.66 (m, 8H), 4.43 (s, 1H), 4.34 (s, 1H), 4.16 (s, 4H), 4.15 (s, 3H), 4.09 (s, 2H).
400	1H RMN (400 MHz, Metanol-d4) δ 8.52 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.75 (dd, J = 7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.62 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.52 (dd, J = 7.6, 1.7 Hz, 1H), 4.77 (s, 3H), 4.43 (s, 3H), 4.16 (s, 3H), 3.42 (s, 4H).

No.	RMN
401	1H RMN (400 MHz, Metanol-d ₄) δ 8.60 (s, 1H), 7.77 (dd, J = 7.7, 1.7 Hz, 1H), 7.62 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.53 (dd, J = 7.6, 1.7 Hz, 1H), 4.64 (s, 2H), 4.16 (s, 3H), 3.09 (s, 7H).
402	1H RMN (400 MHz, Metanol-d ₄) δ 8.51 (s, 1H), 7.71 (dd, J = 7.7, 1.5 Hz, 1H), 7.57 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.48 (dd, J = 7.5, 1.9 Hz, 1H), 4.44 (s, 2H), 4.11 (s, 3H), 2.88 (s, 3H).
404	1H RMN (400 MHz, Metanol-d ₄) δ 8.70 – 8.59 (m, 2H), 8.57 – 8.47 (m, 3H), 7.72 (ddd, J = 7.7, 4.1, 1.7 Hz, 2H), 7.58 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 7.48 (dd, J = 7.6, 1.7 Hz, 2H), 4.52 (d, J = 3.8 Hz, 2H), 4.27 (d, J = 36.3 Hz, 2H), 4.12 (d, J = 5.3 Hz, 6H), 3.97 (d, J = 31.8 Hz, 2H), 3.84 – 3.45 (m, 5H), 3.35 (dd, J = 6.2, 5.2 Hz, 2H), 2.65 (s, 2H), 2.52 – 2.24 (m, 5H), 2.03 – 1.88 (m, 2H).
405	1H RMN (400 MHz, Metanol-d ₄) δ 8.79 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.69 (dd, J = 5.4, 1.4 Hz, 1H), 8.53 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 8.39 (dt, J = 8.1, 1.8 Hz, 1H), 7.86 (ddd, J = 8.1, 5.4, 0.8 Hz, 1H), 7.72 (ddd, J = 7.7, 2.8, 1.7 Hz, 2H), 7.63 – 7.54 (m, 2H), 7.48 (ddd, J = 7.6, 1.7, 0.9 Hz, 2H), 4.52 (d, J = 3.8 Hz, 2H), 4.12 (d, J = 4.0 Hz, 6H), 4.04 – 3.46 (m, 5H), 3.42 – 3.32 (m, 2H), 2.76 – 2.60 (m, 2H), 2.53 – 2.28 (m, 5H), 2.03 – 1.87 (m, 2H).
406	1H RMN (400 MHz, Metanol-d ₄) δ 8.60 (ddd, J = 5.0, 1.8, 1.0 Hz, 1H), 8.54 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 7.83 (td, J = 7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.72 (ddd, J = 7.7, 4.8, 1.7 Hz, 2H), 7.58 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.48 (dd, J = 7.6, 1.7 Hz, 2H), 7.43 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.35 (ddd, J = 7.6, 4.9, 1.1 Hz, 1H), 4.52 (d, J = 3.8 Hz, 2H), 4.12 (d, J = 6.2 Hz, 6H), 3.94 (s, 2H), 3.87 – 3.51 (m, 3H), 3.35 (dd, J = 6.2, 5.1 Hz, 2H), 2.65 (s, 2H), 2.51 – 2.36 (m, 3H), 2.34 (d, J = 10.0 Hz, 2H), 2.03 – 1.89 (m, 2H).
407	1H RMN (400 MHz, Metanol-d ₄) δ 8.53 (d, J = 3.7 Hz, 2H), 7.72 (ddd, J = 7.7, 2.5, 1.7 Hz, 2H), 7.58 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 7.48 (dd, J = 7.6, 1.7 Hz, 2H), 4.76 (s, 2H), 4.52 (d, J = 4.0 Hz, 2H), 4.16 – 4.08 (m, 7H), 3.34 (d, J = 4.5 Hz, 4H), 2.97 (s, 2H), 2.53 – 2.35 (m, 4H), 2.33 (d, J = 21.4 Hz, 2H), 2.04 – 1.89 (m, 2H).
408	1H RMN (400 MHz, Metanol-d ₄) δ 8.80 (d, J = 4.9 Hz, 2H), 8.54 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.72 (ddd, J = 7.6, 5.2, 1.7 Hz, 2H), 7.58 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 7.48 (dd, J = 7.6, 1.7 Hz, 2H), 7.41 (t, J = 5.0 Hz, 1H), 4.52 (d, J = 3.9 Hz, 2H), 4.37 (s, 1H), 4.33 – 4.20 (m, 1H), 4.12 (d, J = 4.4 Hz, 6H), 4.06 (d, J = 20.5 Hz, 2H), 3.84 (s, 1H), 3.55 (s, 1H), 3.39 – 3.32 (m, 2H), 2.75 (s, 1H), 2.64 (s, 1H), 2.54 – 2.31 (m, 4H), 2.05 – 1.89 (m, 2H).

No.	RMN
409	¹ H RMN (400 MHz, Metanol-d ₄) δ 8.53 (d, J = 1.1 Hz, 2H), 7.72 (ddd, J = 7.7, 2.5, 1.7 Hz, 2H), 7.58 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 7.48 (dd, J = 7.6, 1.7 Hz, 2H), 4.68 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 4.52 (d, J = 3.9 Hz, 2H), 4.12 (d, J = 2.9 Hz, 6H), 3.88 (dd, J = 22.3, 9.7 Hz, 4H), 3.76 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 3.40 – 3.32 (m, 3H), 2.51 – 2.32 (m, 4H), 2.13 – 1.89 (m, 5H), 1.57 (s, 2H), 1.30 (t, J = 7.4 Hz, 1H).
410	¹ H RMN (400 MHz, Metanol-d ₄) δ 8.77 – 8.71 (m, 2H), 8.54 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 7.92 – 7.83 (m, 2H), 7.72 (ddd, J = 7.7, 2.8, 1.7 Hz, 2H), 7.58 (td, J = 7.6, 0.8 Hz, 2H), 7.48 (ddd, J = 7.6, 1.7, 1.0 Hz, 2H), 4.52 (d, J = 4.0 Hz, 2H), 4.12 (d, J = 3.7 Hz, 6H), 3.97 (d, J = 28.1 Hz, 2H), 3.88 (d, J = 39.6 Hz, 4H), 3.42 – 3.33 (m, 2H), 2.73 (dt, J = 11.9, 6.3 Hz, 2H), 2.50 – 2.30 (m, 4H), 2.06 – 1.87 (m, 2H).
411	¹ H RMN (400 MHz, Metanol-d ₄) δ 8.57 – 8.49 (m, 2H), 7.72 (dt, J = 7.7, 1.9 Hz, 2H), 7.58 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 7.48 (dd, J = 7.6, 1.7 Hz, 2H), 4.70 (s, 2H), 4.52 (d, J = 3.9 Hz, 2H), 4.16 – 4.06 (m, 6H), 3.86 (ddd, J = 17.9, 8.2, 5.2 Hz, 3H), 3.75 (q, J = 7.9 Hz, 1H), 3.56 – 3.33 (m, 5H), 3.13 – 2.96 (m, 1H), 2.49 – 2.24 (m, 5H), 2.22 – 2.01 (m, 2H), 2.03 – 1.88 (m, 2H), 1.65 (ddd, J = 29.0, 12.6, 7.4 Hz, 2H).
412	¹ H RMN (400 MHz, Metanol-d ₄) δ 8.52 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 8.27 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.22 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.83 – 7.79 (m, 1H), 7.71 (dt, J = 7.7, 1.6 Hz, 2H), 7.58 (td, J = 7.7, 0.8 Hz, 2H), 7.48 (dd, J = 7.6, 1.7 Hz, 2H), 4.52 (d, J = 3.3 Hz, 4H), 4.11 (d, J = 2.8 Hz, 6H), 3.56 (dd, J = 8.9, 6.8 Hz, 2H), 3.40 – 3.32 (m, 2H), 3.27 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 2.50 – 2.30 (m, 4H), 2.04 – 1.88 (m, 2H).
413	¹ H RMN (400 MHz, Metanol-d ₄) δ 8.52 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 7.71 (dt, J = 7.8, 1.9 Hz, 2H), 7.58 (td, J = 7.6, 0.7 Hz, 2H), 7.48 (ddd, J = 7.6, 1.7, 0.7 Hz, 2H), 4.52 (d, J = 4.4 Hz, 4H), 4.49 – 4.37 (m, 1H), 4.17 – 4.06 (m, 7H), 3.43 – 3.31 (m, 6H), 3.24 (dd, J = 12.9, 9.2 Hz, 2H), 2.52 – 2.30 (m, 4H), 2.12 (s, 4H), 2.05 – 1.87 (m, 2H).
414	¹ H RMN (400 MHz, Metanol-d ₄) δ 8.57 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.25 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.73 (ddd, J = 7.6, 6.9, 1.7 Hz, 2H), 7.59 (td, J = 7.7, 2.2 Hz, 2H), 7.53 – 7.43 (m, 3H), 4.97 (d, J = 11.8 Hz, 6H), 4.53 (d, J = 3.9 Hz, 2H), 4.12 (d, J = 2.7 Hz, 7H), 3.90 (s, 3H), 3.41 – 3.32 (m, 2H), 2.51 – 2.33 (m, 3H), 2.06 – 1.89 (m, 1H).

No.	RMN
415	¹ H RMN (400 MHz, Metanol-d ₄) δ 8.52 (d, J = 1.7 Hz, 2H), 7.90 (dd, J = 1.6, 0.9 Hz, 1H), 7.71 (dd, J = 7.7, 1.7 Hz, 2H), 7.65 – 7.54 (m, 3H), 7.48 (dd, J = 7.6, 1.7 Hz, 2H), 6.64 (dd, J = 1.9, 0.9 Hz, 1H), 4.52 (d, J = 4.2 Hz, 4H), 4.12 (d, J = 2.1 Hz, 6H), 3.63 (tt, J = 11.7, 4.1 Hz, 1H), 3.42 – 3.32 (m, 2H), 3.12 (t, J = 1.7 Hz, 4H), 2.51 – 2.35 (m, 3H), 2.35 – 2.22 (m, 2H), 2.04 – 1.89 (m, 2H), 1.69 (qd, J = 12.4, 4.5 Hz, 2H).
416	¹ H RMN (400 MHz, Metanol-d ₄) δ 8.52 (d, J = 1.2 Hz, 2H), 7.71 (dd, J = 7.7, 1.7 Hz, 2H), 7.57 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.48 (dd, J = 7.6, 1.7 Hz, 2H), 4.57 – 4.47 (m, 4H), 4.12 (d, J = 2.9 Hz, 6H), 3.89 – 3.76 (m, 1H), 3.53 – 3.41 (m, 2H), 3.41 – 3.32 (m, 2H), 3.04 – 2.89 (m, 4H), 2.58 (dd, J = 16.9, 10.6 Hz, 1H), 2.53 – 2.31 (m, 4H), 2.16 – 1.89 (m, 3H).
417	¹ H RMN (400 MHz, Metanol-d ₄) δ 8.61 (ddd, J = 5.1, 1.8, 0.9 Hz, 1H), 8.52 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 8.00 (td, J = 7.8, 1.8 Hz, 1H), 7.71 (dd, J = 7.7, 1.7 Hz, 2H), 7.62 – 7.54 (m, 3H), 7.53 – 7.43 (m, 3H), 4.58 – 4.48 (m, 4H), 4.12 (s, 7H), 3.67 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 3.44 – 3.32 (m, 4H), 2.51 – 2.33 (m, 3H), 2.03 – 1.89 (m, 1H).
418	¹ H RMN (400 MHz, Metanol-d ₄) δ 8.66 (ddd, J = 4.9, 1.7, 0.9 Hz, 1H), 8.53 (d, J = 0.9 Hz, 2H), 7.88 (td, J = 7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.71 (dd, J = 7.7, 1.7 Hz, 2H), 7.62 – 7.54 (m, 2H), 7.48 (dt, J = 7.6, 1.6 Hz, 3H), 7.43 (ddd, J = 7.6, 4.9, 1.1 Hz, 1H), 4.57 (d, J = 3.7 Hz, 4H), 4.52 (d, J = 3.9 Hz, 2H), 4.11 (d, J = 5.4 Hz, 6H), 3.38 – 3.33 (m, 2H), 2.50 – 2.32 (m, 4H), 2.01 – 1.91 (m, 1H).
419	¹ H RMN (400 MHz, Metanol-d ₄) δ 8.52 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 7.80 – 7.73 (m, 2H), 7.70 (td, J = 7.5, 1.7 Hz, 2H), 7.61 – 7.54 (m, 4H), 7.48 (dt, J = 7.5, 1.5 Hz, 2H), 4.59 – 4.46 (m, 4H), 4.11 (m, 7H), 3.47 – 3.33 (m, 6H), 2.52 – 2.34 (m, 5H), 2.03 – 1.90 (m, 1H).
420	¹ H RMN (400 MHz, Metanol-d ₄) δ 8.87 (d, J = 4.9 Hz, 2H), 8.54 (s, 2H), 7.72 (ddd, J = 7.6, 3.4, 1.7 Hz, 2H), 7.58 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 7.53 – 7.46 (m, 3H), 4.70 (s, 2H), 4.65 (s, 2H), 4.52 (d, J = 3.9 Hz, 2H), 4.12 (d, J = 0.9 Hz, 6H), 3.38 – 3.33 (m, 2H), 2.51 – 2.35 (m, 4H), 1.98 – 1.92 (m, 1H).

No.	RMN
421	¹ H RMN (400 MHz, Metanol-d ₄) δ 8.56 (ddd, J = 5.0, 1.7, 0.9 Hz, 1H), 8.52 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 7.87 (td, J = 7.9, 1.8 Hz, 1H), 7.71 (ddd, J = 7.7, 4.2, 1.7 Hz, 2H), 7.58 (td, J = 7.6, 0.7 Hz, 2H), 7.48 (dt, J = 7.6, 1.5 Hz, 2H), 7.36 (ddd, J = 7.6, 4.9, 1.0 Hz, 1H), 7.21 (dt, J = 8.2, 1.0 Hz, 1H), 4.60 (s, 2H), 4.53 (d, J = 3.9 Hz, 2H), 4.19 – 4.08 (m, 4H), 4.06 (s, 3H), 3.41 – 3.33 (m, 2H), 2.53 – 2.31 (m, 4H), 2.03 – 1.90 (m, 1H), 1.84 – 1.74 (m, 2H), 1.64 – 1.53 (m, 2H).
422	¹ H RMN (400 MHz, Metanol-d ₄) δ 8.80 – 8.72 (m, 2H), 8.53 (d, J = 1.4 Hz, 2H), 7.83 – 7.76 (m, 2H), 7.71 (ddd, J = 7.6, 1.7, 0.6 Hz, 2H), 7.58 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 7.48 (dd, J = 7.6, 1.7 Hz, 2H), 4.57 (d, J = 2.6 Hz, 4H), 4.52 (d, J = 3.9 Hz, 2H), 4.11 (d, J = 3.5 Hz, 6H), 3.42 – 3.32 (m, 2H), 2.55 – 2.32 (m, 4H), 2.03 – 1.89 (m, 1H).
423	¹ H RMN (400 MHz, Metanol-d ₄) δ 8.53 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.72 (ddd, J = 7.7, 4.5, 1.7 Hz, 2H), 7.58 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 7.48 (dd, J = 7.6, 1.7 Hz, 2H), 5.03 (d, J = 15.5 Hz, 1H), 4.69 (d, J = 15.4 Hz, 1H), 4.57 (s, 1H), 4.52 (d, J = 3.9 Hz, 2H), 4.12 (s, 7H), 4.02 (dd, J = 12.3, 3.6 Hz, 1H), 3.84 (ddd, J = 26.3, 12.5, 5.0 Hz, 2H), 3.49 – 3.32 (m, 3H), 2.53 – 2.32 (m, 3H), 2.23 (dd, J = 13.7, 6.7 Hz, 1H), 2.18 – 2.04 (m, 1H), 2.06 – 1.88 (m, 2H).
424	¹ H RMN (400 MHz, Metanol-d ₄) δ 8.93 (dd, J = 2.3, 0.8 Hz, 1H), 8.67 (dd, J = 5.2, 1.5 Hz, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.33 (ddd, J = 8.0, 2.2, 1.5 Hz, 1H), 7.75 – 7.61 (m, 3H), 7.56 (td, J = 7.7, 4.8 Hz, 2H), 7.46 (dd, J = 7.6, 1.7 Hz, 2H), 4.52 (d, J = 3.9 Hz, 2H), 4.45 (s, 2H), 4.11 (s, 4H), 4.04 (s, 3H), 3.43 – 3.32 (m, 2H), 2.54 – 2.31 (m, 3H), 2.05 – 1.88 (m, 1H), 1.74 – 1.61 (m, 2H), 1.52 – 1.39 (m, 2H).
425	¹ H RMN (400 MHz, Metanol-d ₄) δ 8.88 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.77 (dd, J = 5.3, 1.5 Hz, 1H), 8.52 (s, 2H), 8.34 (dt, J = 8.0, 1.9 Hz, 1H), 7.79 (ddd, J = 8.0, 5.3, 0.8 Hz, 1H), 7.71 (dt, J = 7.7, 1.5 Hz, 2H), 7.57 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.48 (dd, J = 7.6, 1.7 Hz, 2H), 4.57 (d, J = 4.7 Hz, 4H), 4.52 (d, J = 3.9 Hz, 2H), 4.11 (d, J = 2.9 Hz, 6H), 3.44 – 3.31 (m, 2H), 2.56 – 2.31 (m, 3H), 2.06 – 1.88 (m, 2H).
426	¹ H RMN (400 MHz, Metanol-d ₄) δ 8.52 (d, J = 3.8 Hz, 2H), 7.71 (dd, J = 7.7, 1.7 Hz, 2H), 7.58 (td, J = 7.6, 0.9 Hz, 2H), 7.48 (dt, J = 7.6, 1.6 Hz, 2H), 4.58 – 4.48 (m, 4H), 4.12 (d, J = 1.2 Hz, 6H), 3.41 – 3.31 (m, 5H), 2.51 – 2.32 (m, 3H), 2.03 – 1.88 (m, 1H), 0.96 – 0.88 (m, 2H), 0.83 – 0.70 (m, 2H).

No.	RMN
427	¹ H RMN (400 MHz, Metanol-d ₄) δ 8.53 (d, J = 4.0 Hz, 2H), 7.72 (ddd, J = 7.7, 2.5, 1.7 Hz, 2H), 7.58 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.48 (dd, J = 7.6, 1.7 Hz, 2H), 4.69 (s, 2H), 4.52 (d, J = 3.9 Hz, 2H), 4.22 (s, 1H), 4.11 (d, J = 3.0 Hz, 6H), 3.93 (d, J = 3.0 Hz, 2H), 3.36 (d, J = 8.6 Hz, 6H), 2.53 – 2.32 (m, 4H), 2.19 (d, J = 34.8 Hz, 2H), 2.07 – 1.84 (m, 2H).
428	¹ H RMN (400 MHz, Metanol-d ₄) δ 8.52 (d, J = 1.5 Hz, 2H), 7.71 (dt, J = 7.7, 1.7 Hz, 2H), 7.57 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 7.48 (ddd, J = 7.6, 1.7, 0.8 Hz, 2H), 4.64 (s, 2H), 4.52 (d, J = 3.9 Hz, 2H), 4.12 (d, J = 2.5 Hz, 7H), 3.86 (s, 6H), 3.40 – 3.32 (m, 2H), 2.54 – 2.32 (m, 3H), 2.01 – 1.89 (m, 1H).
429	¹ H RMN (400 MHz, Metanol-d ₄) δ 8.53 (d, J = 3.6 Hz, 2H), 7.71 (ddd, J = 7.7, 1.7, 1.1 Hz, 2H), 7.57 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 7.48 (dd, J = 7.6, 1.7 Hz, 2H), 4.55 (s, 2H), 4.52 (d, J = 3.8 Hz, 2H), 4.18 – 4.06 (m, 7H), 3.43 (s, 2H), 3.40 – 3.32 (m, 2H), 2.52 – 2.31 (m, 3H), 2.04 – 1.91 (m, 1H), 1.57 – 1.48 (m, 2H), 1.39 – 1.29 (m, 2H).
430	¹ H RMN (400 MHz, Metanol-d ₄) δ 8.53 (d, J = 4.2 Hz, 2H), 7.72 (ddd, J = 7.7, 2.6, 1.8 Hz, 2H), 7.58 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 7.48 (dd, J = 7.6, 1.8 Hz, 2H), 4.69 (s, 2H), 4.52 (d, J = 3.9 Hz, 2H), 4.22 (s, 1H), 4.11 (d, J = 2.9 Hz, 6H), 4.05 – 3.83 (m, 2H), 3.36 (d, J = 8.4 Hz, 6H), 2.52 – 2.32 (m, 4H), 2.24 (s, 2H), 2.04 – 1.90 (m, 2H).
431	¹ H RMN (400 MHz, Metanol-d ₄) δ 8.53 (d, J = 4.2 Hz, 2H), 7.72 (ddd, J = 7.7, 3.0, 1.7 Hz, 2H), 7.58 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.48 (dd, J = 7.6, 1.7 Hz, 2H), 4.72 (d, J = 34.7 Hz, 2H), 4.61 (s, 1H), 4.52 (d, J = 3.9 Hz, 2H), 4.11 (d, J = 2.5 Hz, 6H), 4.08 – 3.75 (m, 3H), 3.54 (s, 1H), 3.37 (tt, J = 12.6, 7.7 Hz, 3H), 2.51 – 2.35 (m, 3H), 2.14 (d, J = 34.6 Hz, 2H), 2.02 – 1.91 (m, 1H).
432	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.50 (s, 2H), 9.25 (s, 2H), 9.15 (s, 2H), 8.60 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 7.78 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.68 - 7.65 (m, 2H), 7.59 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 4.49 (s, 3H), 4.31 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 4.05 (d, J = 3.8 Hz, 5H), 3.97 (s, 2H), 3.22 (s, 4H), 2.29 (s, 2H), 2.21 (q, J = 7.4, 6.5 Hz, 3H), 1.82 (d, J = 8.4 Hz, 2H).
433	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.32 (s, 3H), 9.15 (s, 2H), 8.60 (d, J = 6.5 Hz, 2H), 7.78 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.69 - 7.65 (m, 2H), 7.59 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 5.77 (s, 5H), 5.28 - 5.21 (m, 1H), 4.48 (d, J = 13.6 Hz, 4H), 4.04 (t, J = 4.2 Hz, 7H), 4.00 - 3.90 (m, 4H), 2.26 - 2.14 (m, 3H), 1.82 (d, J = 8.8 Hz, 2H).

No.	RMN
434	¹ H RMN (400 MHz, Metanol-d ₄) δ 8.52 (s, 2H), 7.71 (dd, J = 7.7, 1.7 Hz, 2H), 7.58 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.48 (dd, J = 7.6, 1.7 Hz, 2H), 4.84 (s, 2H), 4.48 (s, 4H), 4.12 (s, 6H), 3.85 – 3.73 (m, 2H), 3.26 (dd, J = 10.2, 6.4 Hz, 2H), 2.44 – 2.26 (m, 6H), 2.11 – 1.92 (m, 4H), 1.90 – 1.73 (m, 2H)
435	¹ H RMN (400 MHz, Metanol-d ₄) δ 8.55 (s, 2H), 7.74 (dd, J = 7.7, 1.7 Hz, 2H), 7.60 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 7.51 (dd, J = 7.6, 1.7 Hz, 2H), 4.60 – 4.46 (m, 4H), 4.14 (s, 7H), 3.67 (dd, J = 10.2, 8.0 Hz, 1H), 3.46 – 3.35 (m, 4H), 3.27 (dd, J = 10.2, 6.5 Hz, 1H), 3.10 – 2.95 (m, 1H), 2.70 – 2.56 (m, 1H), 2.56 – 2.40 (m, 3H), 2.32 (dd, J = 16.9, 7.6 Hz, 1H), 2.07 – 1.91 (m, 1H)
436	¹ H RMN (400 MHz, Metanol-d ₄) δ 8.50 (s, 1H), 7.82 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.73 – 7.60 (m, 2H), 7.60 – 7.49 (m, 2H), 7.47 (s, 1H), 7.41 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.34 (s, 2H), 4.16 (s, 2H), 4.11 (s, 3H), 4.08 (s, 3H).
437	¹ H RMN (400 MHz, Metanol-d ₄) δ 8.48 (s, 1H), 7.88 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.69 (dd, J = 7.6, 1.7 Hz, 1H), 7.65 (dd, J = 7.7, 1.7 Hz, 1H), 7.61 – 7.48 (m, 2H), 7.46 (dd, J = 7.6, 1.7 Hz, 1H), 7.41 (dd, J = 7.6, 1.7 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 4.74 (s, 2H), 4.57 – 4.21 (m, 10H), 4.11 (s, 3H), 4.08 (s, 3H), 3.86 – 3.60 (m, 4H), 2.95 – 2.67 (m, 4H).
439	¹ H RMN (400 MHz, Metanol-d ₄) δ 8.53 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.92 (s, 2H), 7.72 (dd, J = 12.1, 7.4 Hz, 3H), 7.64 – 7.38 (m, 7H), 4.77 (s, 1H), 4.53 (s, 1H), 4.15 (s, 3H), 4.13 (s, 5H).
440	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.00 (d, J = 43.2 Hz, 2H), 8.15 (s, 2H), 7.84 (s, 4H), 7.74 - 7.64 (m, 2H), 7.56 (d, J = 31.3 Hz, 3H), 6.54 (s, 4H), 4.55 (s, 1H), 4.23 (s, 1H), 3.99 (s, 1H), 2.88 (dq, J = 11.1, 6.4 Hz, 3H), 2.17 (td, J = 12.3, 6.5 Hz, 6H), 1.87 - 1.67 (m, 3H).
629	¹ H RMN (400 MHz, Acetonitrile-d ₃) δ 8.43 (s, 2H), 7.71 (dd, J = 7.7, 1.8 Hz, 2H), 7.59 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 7.50 (dd, J = 7.6, 1.7 Hz, 2H), 4.61 (m, 4H), 4.37 (m, 2H), 4.25 (m, 3H), 4.03 (s, 6H), 3.97 (m, 3H), 1.52 (s, 3H).
630	¹ H RMN (400 MHz, Metanol-d ₄) δ 8.50 (s, 1H), 7.90 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.70 (dd, J = 7.7, 1.7 Hz, 1H), 7.67 (dd, J = 7.7, 1.7 Hz, 1H), 7.55 (dt, J = 14.2, 7.7 Hz, 2H), 7.47 (dd, J = 7.6, 1.7 Hz, 1H), 7.43 (dd, J = 7.6, 1.7 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.35 (d, J = 2.7 Hz, 4H), 4.11 (d, J = 4.8 Hz, 6H), 4.09 – 4.02 (m, 1H), 3.26 (dd, J = 6.2, 4.2 Hz, 2H), 2.48 – 2.33 (m, 3H), 1.98 – 1.86 (m, 1H).

No.	RMN
631	¹ H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ 8.48 (s, 1H), 7.89 (dd, <i>J</i> = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 7.74 – 7.61 (m, 2H), 7.59 – 7.48 (m, 2H), 7.48 – 7.38 (m, 2H), 7.35 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 4.72 (d, <i>J</i> = 22.2 Hz, 2H), 4.51 – 4.24 (m, 4H), 4.09 (d, <i>J</i> = 5.0 Hz, 8H), 3.28 – 3.18 (m, 2H), 2.54 – 2.27 (m, 4H), 2.02 – 1.83 (m, 1H), 1.58 (s, 3H).
632	¹ H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ 8.47 (s, 1H), 7.89 (dd, <i>J</i> = 7.6, 1.1 Hz, 1H), 7.74 – 7.61 (m, 2H), 7.60 – 7.48 (m, 2H), 7.46 (dd, <i>J</i> = 7.6, 1.7 Hz, 1H), 7.40 (ddd, <i>J</i> = 7.6, 3.1, 1.7 Hz, 1H), 7.35 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 4.69 (s, 2H), 4.54 (d, <i>J</i> = 64.1 Hz, 5H), 4.34 (d, <i>J</i> = 2.5 Hz, 2H), 4.24 (d, <i>J</i> = 26.8 Hz, 2H), 4.09 (d, <i>J</i> = 4.0 Hz, 7H), 4.08 – 4.03 (m, 1H), 3.28 – 3.19 (m, 2H), 2.48 – 2.28 (m, 3H), 1.98 – 1.87 (m, 1H), 1.85 (s, 3H).
633	¹ H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ 8.48 (s, 1H), 7.89 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.73 – 7.62 (m, 2H), 7.61 – 7.50 (m, 2H), 7.44 (ddd, <i>J</i> = 20.5, 7.6, 1.8 Hz, 2H), 7.36 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 4.74 (s, 2H), 4.49 (s, 4H), 4.34 (d, <i>J</i> = 2.6 Hz, 2H), 4.10 (d, <i>J</i> = 4.6 Hz, 7H), 4.05 (q, <i>J</i> = 6.5 Hz, 1H), 3.72 (s, 1H), 3.29 – 3.16 (m, 2H), 2.80 (s, 2H), 2.50 – 2.29 (m, 3H), 2.01 – 1.84 (m, 1H).
634	¹ H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ 8.56 (s, 2H), 7.75 (dd, <i>J</i> = 7.7, 1.7 Hz, 2H), 7.60 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H), 7.51 (dd, <i>J</i> = 7.6, 1.7 Hz, 2H), 4.70 (s, 4H), 4.14 (s, 6H), 3.92 (t, <i>J</i> = 11.0 Hz, 4H), 3.73 – 3.53 (m, 8H), 3.45 (q, <i>J</i> = 9.9 Hz, 2H), 3.25 (d, <i>J</i> = 11.9 Hz, 2H), 2.28 – 2.14 (m, 2H), 2.08 (q, <i>J</i> = 13.2, 11.0 Hz, 2H).
635	¹ H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ 8.54 (s, 1H), 7.90 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.73 (dd, <i>J</i> = 7.6, 1.7 Hz, 1H), 7.68 (dd, <i>J</i> = 7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.59 (t, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1H), 7.54 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 7.49 (dd, <i>J</i> = 7.6, 1.7 Hz, 1H), 7.44 (dd, <i>J</i> = 7.6, 1.7 Hz, 1H), 7.39 (dd, <i>J</i> = 7.5, 2.7 Hz, 1H), 4.61 (d, <i>J</i> = 9.5 Hz, 2H), 4.55 – 4.41 (m, 4H), 4.33 (dd, <i>J</i> = 10.7, 6.2 Hz, 1H), 4.18 (dt, <i>J</i> = 18.4, 9.3 Hz, 5H), 4.10 (d, <i>J</i> = 1.3 Hz, 3H), 2.94 (dp, <i>J</i> = 26.4, 8.7 Hz, 2H), 1.18 (d, <i>J</i> = 23.4 Hz, 13H), 0.94 – 0.79 (m, 4H).
636	¹ H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ 8.54 (s, 1H), 7.90 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.73 (dd, <i>J</i> = 7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.68 (dd, <i>J</i> = 7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.59 (t, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 7.55 (t, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 7.50 (dd, <i>J</i> = 7.6, 1.7 Hz, 1H), 7.45 (dd, <i>J</i> = 7.6, 1.7 Hz, 1H), 7.40 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 4.71 (s, 2H), 4.63 (s, 4H), 4.51 (dp, <i>J</i> = 6.3, 3.0 Hz, 3H), 4.41 (q, <i>J</i> = 12.2, 11.4 Hz, 6H), 4.11 (s, 3H), 2.56 (dt, <i>J</i> = 23.8, 7.6 Hz, 4H), 2.48 – 2.34 (m, 4H), 1.02 – 0.78 (m, 4H).

No.	RMN
637	¹ H RMN (400 MHz, Metanol-d ₄) δ 8.54 (s, 1H), 7.91 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.73 (dd, J = 7.7, 1.7 Hz, 1H), 7.68 (dd, J = 7.7, 1.7 Hz, 1H), 7.64 – 7.56 (m, 1H), 7.54 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.49 (dd, J = 7.6, 1.8 Hz, 1H), 7.44 (dd, J = 7.6, 1.8 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 4.70 (s, 2H), 4.64 – 4.44 (m, 4H), 4.35 (s, 6H), 4.11 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 2.77 (s, 3H), 0.96 – 0.74 (m, 2H).
638	¹ H RMN (400 MHz, Metanol-d ₄) δ 8.59 (s, 1H), 7.92 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.74 (dd, J = 7.7, 1.7 Hz, 1H), 7.69 (dd, J = 7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.60 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.55 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.50 (dd, J = 7.7, 1.7 Hz, 1H), 7.45 (dd, J = 7.6, 1.7 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 4.53 (dt, J = 6.1, 3.2 Hz, 1H), 4.48 (d, J = 4.1 Hz, 2H), 4.37 (d, J = 2.6 Hz, 2H), 4.12 (s, 5H), 3.47 – 3.35 (m, 2H), 3.29 – 3.17 (m, 2H), 2.54 – 2.25 (m, 6H), 1.96 (dddd, J = 18.9, 11.6, 6.1, 3.2 Hz, 2H), 0.94 – 0.77 (m, 5H).
639	¹ H RMN (400 MHz, Metanol-d ₄) δ 8.54 (s, 1H), 7.91 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.73 (dd, J = 7.7, 1.7 Hz, 1H), 7.68 (dd, J = 7.7, 1.7 Hz, 1H), 7.57 (dt, J = 15.7, 7.6 Hz, 2H), 7.49 (dd, J = 7.6, 1.7 Hz, 1H), 7.45 (dd, J = 7.6, 1.7 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 4.39 (s, 2H), 4.34 (s, 2H), 4.14 (s, 3H), 4.12 (s, 3H), 3.93 (p, J = 7.8 Hz, 1H), 3.64 (dd, J = 10.2, 8.0 Hz, 1H), 3.31 – 3.26 (m, 1H), 3.21 (dd, J = 10.1, 6.6 Hz, 1H), 3.07 (q, J = 8.4 Hz, 1H), 3.02 – 2.91 (m, 1H), 2.75 – 2.63 (m, 2H), 2.58 (dd, J = 16.8, 8.8 Hz, 1H), 2.53 – 2.40 (m, 2H), 2.26 (dd, J = 16.8, 7.8 Hz, 1H).
640	¹ H RMN (400 MHz, Metanol-d ₄) δ 8.55 (s, 1H), 7.91 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.73 (dd, J = 7.7, 1.7 Hz, 1H), 7.68 (dd, J = 7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.57 (dt, J = 15.6, 7.7 Hz, 2H), 7.49 (dd, J = 7.6, 1.7 Hz, 1H), 7.44 (dd, J = 7.6, 1.7 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 4.49 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 4.43 (td, J = 4.6, 2.2 Hz, 1H), 4.34 (s, 2H), 4.14 (s, 3H), 4.12 (s, 3H), 3.70 – 3.58 (m, 2H), 3.31 – 3.26 (m, 1H), 3.22 (dd, J = 10.2, 6.6 Hz, 1H), 2.97 (dt, J = 15.3, 7.8 Hz, 1H), 2.58 (dd, J = 16.9, 8.8 Hz, 1H), 2.34 – 2.23 (m, 1H), 2.18 (ddd, J = 12.4, 8.3, 3.9 Hz, 1H), 2.11 – 1.89 (m, 2H), 1.89 – 1.80 (m, 1H), 1.80 – 1.66 (m, 1H).
641	¹ H RMN (400 MHz, Metanol-d ₄) δ 8.84 (s, 1H), 7.97 - 7.78 (m, 2H), 7.78 - 7.52 (m, 4H), 7.52 - 7.34 (m, 2H), 4.61 - 4.32 (m, 6H), 4.29 (s, 3H), 4.18 (s, 4H), 4.12 (s, 3H), 2.64 - 2.32 (m, 4H).
642	¹ H RMN (400 MHz, Metanol-d ₄) δ 8.84 (s, 1H), 7.97 - 7.78 (m, 2H), 7.73 - 7.52 (m, 4H), 7.50 - 7.31 (m, 2H), 4.51 (d, J = 28.6 Hz, 2H), 4.32 - 4.02 (m, 14H), 1.56 (s, 3H).

No.	RMN
643	1H RMN (400 MHz, Metanol-d4) δ 8.84 (s, 1H), 7.92 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.84 (dd, J = 7.7, 1.7 Hz, 1H), 7.74 - 7.50 (m, 4H), 7.46 (dd, J = 7.6, 1.7 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 4.60 (ddd, J = 11.3, 7.9, 6.2 Hz, 1H), 4.37 (d, J = 2.8 Hz, 2H), 4.34 - 4.21 (m, 3H), 4.18-4.03 (m, 4H), 3.75 (dd, J = 11.7, 8.0 Hz, 1H), 3.28 (dd, J = 6.2, 4.0 Hz, 2H), 2.51 - 2.30 (m, 3H), 2.01 - 1.83 (m, 1H), 1.52 (d, J = 6.4 Hz, 3H).
644	1H RMN (400 MHz, Metanol-d4) δ 8.84 (s, 1H), 7.92 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.84 (dd, J = 7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.75 - 7.50 (m, 5H), 7.51 - 7.30 (m, 2H), 4.60 (ddd, J = 11.5, 7.9, 6.3 Hz, 1H), 4.37 (d, J = 2.8 Hz, 2H), 4.36 - 4.22 (m, 3H), 4.16-4.02 (m, 4H), 3.75 (dd, J = 11.7, 8.0 Hz, 1H), 3.28 (dd, J = 6.2, 4.0 Hz, 2H), 2.52 - 2.31 (m, 3H), 1.94 (ddt, J = 8.8, 5.4, 2.9 Hz, 1H), 1.52 (d, J = 6.3 Hz, 3H).
645	1H RMN (400 MHz, Metanol-d4) δ 8.84 (s, 1H), 7.92 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.84 (dd, J = 7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.74 - 7.50 (m, 4H), 7.51 - 7.32 (m, 2H), 4.37 (d, J = 2.8 Hz, 2H), 4.29 (s, 3H), 4.21-3.99 (d, J = 19.3 Hz, 8H), 3.29 - 3.23 (m, 2H), 2.53 - 2.30 (m, 3H), 2.02 - 1.82 (m, 1H).
646	1H RMN (400 MHz, Metanol-d4) δ 8.84 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 7.85 (dd, J = 7.7, 1.7 Hz, 1H), 7.76 (dd, J = 7.7, 1.7 Hz, 1H), 7.74 - 7.45 (m, 4H), 4.57 (dd, J = 16.5, 4.2 Hz, 3H), 4.34 - 4.21 (m, 4H), 4.17-4.06 (m, 4H), 3.75 (dd, J = 11.7, 8.0 Hz, 1H), 3.37 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.57 - 2.32 (m, 3H), 2.09 - 1.85 (m, 1H), 1.52 (d, J = 6.4 Hz, 3H).
647	1H RMN (400 MHz, Metanol-d4) δ 8.84 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 7.85 (dd, J = 7.7, 1.7 Hz, 1H), 7.76 (dd, J = 7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.72 - 7.40 (m, 4H), 4.67 - 4.48 (m, 3H), 4.38 - 4.22 (m, 4H), 4.15 (s, 4H), 3.75 (dd, J = 11.7, 8.0 Hz, 1H), 3.37 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 2.58 - 2.32 (m, 3H), 2.08 - 1.87 (m, 1H), 1.52 (d, J = 6.4 Hz, 3H).
648	1H RMN (400 MHz, Metanol-d4) δ 8.55 (d, J = 11.6 Hz, 2H), 7.74 (dt, J = 7.7, 2.0 Hz, 2H), 7.61 (td, J = 7.7, 1.3 Hz, 2H), 7.51 (dt, J = 7.6, 1.7 Hz, 2H), 4.62 - 4.33 (m, 4H), 4.20-4.07 (m, 7H), 3.93 - 3.73 (m, 1H), 3.69 - 3.51 (m, 2H), 3.37 (dd, J = 6.2, 5.1 Hz, 2H), 2.59 - 1.52 (m, 11H).
649	1H RMN (400 MHz, Metanol-d4) δ 8.51 (s, 1H), 8.24 - 8.13 (m, 1H), 7.88 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.79 - 7.36 (m, 6H), 4.82 - 4.24 (m, 12H), 4.16 (d, J = 11.4 Hz, 6H), 2.69 - 2.29 (m, 8H).
650	1H RMN (400 MHz, Metanol-d4) δ 8.52 (s, 1H), 8.21 - 8.09 (m, 1H), 7.72 (dd, J = 7.4, 2.1 Hz, 1H), 7.67 - 7.52 (m, 2H), 7.52 - 7.36 (m, 3H), 4.81 - 4.25 (m, 12H), 4.15 (d, J = 4.4 Hz, 6H), 2.69 - 2.35 (m, 11H).

No.	RMN
651	¹H RMN (400 MHz, Metanol-d₄) δ 8.51 (s, 1H), 8.16 (td, J = 7.2, 3.1 Hz, 1H), 7.72 (dd, J = 7.4, 2.0 Hz, 1H), 7.66 - 7.51 (m, 2H), 7.51 - 7.36 (m, 3H), 4.80 - 4.07 (m, 18H), 3.87-3.64 (m, 4H), 2.82 (d, J = 34.6 Hz, 4H), 2.53 (s, 3H).
652	¹H RMN (400 MHz, Metanol-d₄) δ 8.56 (s, 1H), 7.73 (dd, J = 7.7, 1.7 Hz, 1H), 7.65 (dd, J = 7.7, 1.7 Hz, 1H), 7.59 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.54 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.49 (dd, J = 7.6, 1.8 Hz, 1H), 7.43 (dd, J = 7.6, 1.7 Hz, 1H), 7.25 (m, 1H), 4.60 – 4.50 (m, 2H), 4.42 (q, J = 6.7 Hz, 1H), 4.38 – 4.28 (m, 2H), 4.15 (s, 4H), 4.10 (d, J = 2.0 Hz, 3H), 3.42 – 3.35 (m, 2H), 3.28 (m, 3H), 2.81 – 2.66 (m, 2H), 2.52 (s, 3H), 2.50 – 2.38 (m, 3H), 2.27 – 2.19 (m, 4H), 2.04 – 1.94 (m, 1H).
653	¹H RMN (400 MHz, Metanol-d₄) δ 8.56 (s, 1H), 7.73 (dd, J = 7.7, 1.7 Hz, 1H), 7.65 (dd, J = 7.7, 1.7 Hz, 1H), 7.59 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.54 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.49 (dd, J = 7.6, 1.7 Hz, 1H), 7.43 (dd, J = 7.6, 1.7 Hz, 1H), 7.27 (s, 1H), 4.55 (t, J = 2.0 Hz, 4H), 4.43 (d, J = 24.3 Hz, 2H), 4.22 (s, 1H), 4.17 (s, 1H), 4.15 (m, 4H), 4.10 (s, 3H), 3.41 – 3.35 (m, 2H), 2.55 (s, 3H), 2.51 – 2.36 (m, 3H), 2.06 – 1.93 (m, 1H), 1.87 (s, 3H).
654	¹H RMN (400 MHz, Metanol-d₄) δ 8.56 (s, 1H), 7.73 (dd, J = 7.7, 1.7 Hz, 1H), 7.67 (dd, J = 7.7, 1.7 Hz, 1H), 7.59 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.54 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.49 (dd, J = 7.6, 1.7 Hz, 1H), 7.44 (dd, J = 7.6, 1.8 Hz, 1H), 7.29 (s, 1H), 4.69 (s, 1H), 4.55 (d, J = 3.9 Hz, 2H), 4.15 (s, 3H), 4.12 (s, 3H), 4.09 (s, 1H), 4.02 – 3.83 (m, 1H), 3.76 (s, 7H), 3.62 – 3.50 (m, 1H), 3.43 – 3.35 (m, 3H), 2.57 (s, 3H), 2.53 (s, 1H), 2.52 – 2.36 (m, 3H), 2.21 (s, 1H), 2.10 – 1.91 (m, 1H).
655	¹H RMN (400 MHz, Metanol-d₄) δ 8.56 (s, 1H), 7.73 (dd, J = 7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.67 (dd, J = 7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.59 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.54 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.49 (dd, J = 7.6, 1.7 Hz, 1H), 7.44 (dd, J = 7.6, 1.7 Hz, 1H), 7.28 (s, 1H), 4.57 (d, J = 3.0 Hz, 2H), 4.55 (d, J = 4.0 Hz, 2H), 4.28 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 4.15 (m, 4H), 4.11 (s, 3H), 3.88 (t, J = 9.7 Hz, 1H), 3.37 (m, 3H), 3.15 (p, J = 1.6 Hz, 1H), 3.08 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 3.00 (t, J = 10.6 Hz, 1H), 2.54 (s, 3H), 2.52 – 2.32 (m, 3H), 2.08 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 2.05 – 1.87 (m, 2H), 1.79 (s, 1H).

No.	RMN
656	¹H RMN (400 MHz, Metanol-d₄) δ 8.54 (s, 1H), 7.92 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.73 (dd, J = 7.7, 1.7 Hz, 1H), 7.59 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.49 (dd, J = 7.6, 1.7 Hz, 1H), 7.44 (dd, J = 7.6, 1.7 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 4.47 (s, 2H), 4.43 – 4.32 (m, 3H), 4.14 (s, 3H), 4.12 (s, 3H), 4.11 – 4.05 (m, 1H), 3.31 – 3.23 (m, 2H), 2.72 (qp, J = 8.5, 4.5 Hz, 1H), 2.51 – 2.33 (m, 3H), 2.33 – 2.16 (m, 4H), 2.01 – 1.87 (m, 1H).
657	¹H RMN (400 MHz, Metanol-d₄) δ 8.51 (s, 2H), 7.73(m, 2H), 7.59 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.50 (dd, J = 7.6, 1.7 Hz, 2H), 4.78 (s, 6H), 4.69 – 4.19 (m, 6H), 4.13 (s, 6H), 4.08 (s, 4H).
658	¹H RMN (400 MHz, Metanol-d₄) δ 8.53 (dd, J = 5.3, 0.7 Hz, 2H), 7.72 (ddt, J = 7.7, 1.7, 0.8 Hz, 2H), 7.58 (tt, J = 7.6, 0.7 Hz, 2H), 7.48 (dtd, J = 7.6, 1.8, 0.7 Hz, 2H), 4.60 – 4.45 (m, 4H), 4.12 (d, J = 0.7 Hz, 7H), 3.54 – 3.38 (m, 5H), 3.38 – 3.27 (m, 6H), 3.04 – 2.91 (m, 2H), 2.52 – 2.31 (m, 5H), 2.05 – 1.86 (m, 3H).¹⁹F RMN (376 MHz, Metanol-d₄) δ -77.75.
659	¹H RMN (400 MHz, Metanol-d₄) δ 8.53 (t, J = 0.8 Hz, 2H), 7.72 (ddt, J = 7.6, 1.6, 0.8 Hz, 2H), 7.58 (td, J = 7.6, 0.7 Hz, 2H), 7.48 (dd, J = 7.7, 1.5 Hz, 2H), 4.60 – 4.46 (m, 4H), 4.12 (d, J = 0.7 Hz, 6H), 3.40 (ddd, J = 12.6, 5.7, 3.2 Hz, 1H), 3.39 – 3.28 (m, 3H), 3.33 – 3.20 (m, H), 3.19 (dd, J = 12.7, 6.9 Hz, 1H), 2.57 (ddd, J = 17.2, 5.3, 1.9 Hz, 1H), 2.52 – 2.33 (m, 4H), 2.17 (dd, J = 17.3, 10.8 Hz, 1H), 2.07 (d, J = 13.7 Hz, 1H), 2.03 – 1.90 (m, 1H), 1.59 (ddt, J = 17.0, 11.2, 5.6 Hz, 1H).¹⁹F RMN (376 MHz, Metanol-d₄) δ -77.73 (d, J = 2.3 Hz).
660	¹H RMN (400 MHz, Metanol-d₄) δ 8.53 (d, J = 0.6 Hz, 2H), 7.72 (ddd, J = 7.6, 1.7, 0.6 Hz, 2H), 7.58 (td, J = 7.6, 0.6 Hz, 2H), 7.48 (ddd, J = 7.6, 1.7, 0.6 Hz, 2H), 4.51 (s, 4H), 4.12 (d, J = 0.7 Hz, 6H), 3.45 – 3.14 (m, 5H), 2.57 (ddd, J = 17.3, 5.2, 1.9 Hz, 2H), 2.40 (t, J = 11.3 Hz, 2H), 2.17 (dd, J = 17.2, 10.8 Hz, 2H), 2.12 – 2.02 (m, 2H), 1.59 (dtd, J = 13.2, 11.1, 5.6 Hz, 2H).¹⁹F RMN (376 MHz, Metanol-d₄) δ -77.84.
661	¹H RMN (400 MHz, Metanol-d₄) δ 8.52 (d, J = 0.7 Hz, 2H), 7.72 (ddd, J = 7.7, 1.7, 0.7 Hz, 2H), 7.58 (td, J = 7.7, 0.7 Hz, 2H), 7.48 (ddd, J = 7.6, 1.8, 0.7 Hz, 2H), 4.60 – 4.45 (m, 5H), 4.12 (d, J = 0.7 Hz, 6H), 3.52 – 3.36 (m, 9H), 3.30 (p, J = 1.7 Hz, 5H), 2.98 (dtd, J = 10.5, 8.8, 6.9 Hz, 3H), 2.49 – 2.35 (m, 3H), 2.05 – 1.86 (m, 3H). Reporte de Multiplete ¹⁹F RMN (376 MHz, Metanol-d₄) δ -77.63 – -77.74 (m), -77.76, -77.77 – -77.95 (m).

No.	RMN
662	¹ H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ 8.48 (s, 1H), 8.33 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 1H), 7.66 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 7.56 (t, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 7.50 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 7.45 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.30 (d, <i>J</i> = 7.4 Hz, 1H), 4.69 (s, 3H), 4.68 (s, 2H), 4.62 (s, 2H), 4.49 (s, 1H), 4.44 (s, 2H), 4.26 (s, 1H), 4.15 (s, 1H), 4.11 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 4H), 4.08 (s, 3H), 2.16 (s, 4H), 2.03 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 2H), 1.86 (s, 8H).
663	¹ H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ 8.53 (s, 2H), 7.72 (dd, <i>J</i> = 7.7, 1.7 Hz, 2H), 7.58 (t, <i>J</i> = 7.7 Hz, 2H), 7.48 (dd, <i>J</i> = 7.6, 1.7 Hz, 2H), 4.69 (s, 4H), 4.11 (s, 6H), 3.90 (d, <i>J</i> = 15.1 Hz, 4H), 3.61 (s, 1H), 3.41 (d, <i>J</i> = 9.7 Hz, 4H), 3.00 (d, <i>J</i> = 10.1 Hz, 1H), 2.72 (d, <i>J</i> = 48.1 Hz, 3H), 2.27 (d, <i>J</i> = 35.2 Hz, 3H), 1.95 (s, 6H), 1.81 (d, <i>J</i> = 16.7 Hz, 2H).

Ejemplo biológico 1:

Ensayo bioquímico de interacción proteína-proteína PD-1/PD-L1 y CTLA/CD80

Los compuestos se probaron en ensayos bioquímicos de interacción proteína-proteína para determinar si pueden bloquear específicamente la interacción entre los dominios extracelulares de PD-1/PD-L1 o CTLA/CD80. La unión de los pares de proteínas se mide utilizando una plataforma de ensayo homogéneo de proximidad luminiscente amplificada luminiscente (ALPHA). La unión de cada par de proteínas da como resultado la proximidad de las perlas del donante y del aceptor, lo que conduce a un aumento en la señal ALPHA. La interrupción de la interacción proteína-proteína con un compuesto de prueba da como resultado una disminución en la señal ALPHA. Los ensayos se realizan en Hepes 25 mM (pH 7,4), NaCl 150 mM, EDTA 3,4 mM, Tween 20 al 0,005% y BSA al 0,01%. La concentración final de proteína en los ensayos fue 0,3 nM (marcada con His PD-L1), 2,5 nM (Fc-PD-1 biotinilada), 1 nM (CTLA4 marcada con His) y 1 nM (CD80 biotinilada). Después de un tiempo de reacción de ensayo de 60 minutos a 25 °C, se midió la unión con la adición de 20 µg/ml de bolasceptoras de ensayo ALPHA (recubiertas de anti-His) y 20 µg/ml de bolas dadoras de ensayo de ALPHA (recubiertas de estreptavidina). Los valores de IC₅₀ se calcularon a partir del ajuste de las curvas de dosis-respuesta a una ecuación de cuatro parámetros. Los datos representativos se muestran a continuación en la Tabla 3.

Tabla 3

No.	IC₅₀ PD-L1-PD1 (nM)
1	0.080
2	0.135
3	0.318
4	0.086
5	0.213
6	0.099
7	0.430
8	0.590
9	0.490
10	0.270
11	0.172
12	1.492
13	0.482
14	0.224
15	7.508
16	0.173
17	0.163
18	0.266
19	0.199
20	0.546
21	0.525
22	0.506
23	0.221
24	0.179

No.	IC₅₀ PD-L1-PD1 (nM)
25	0.080
26	0.060
27	0.090
28	0.436
29	1.091
30	0.475
31	0.334
32	0.187
33	0.138
34	0.231
35	0.191
36	1.290
37	1.697
38	0.660
39	0.390
40	0.238
41	0.083
42	3.419
43	0.083
44	0.113
45	0.064
46	0.081
47	0.160
48	0.822

No.	IC₅₀ PD-L1-PD1 (nM)
49	0.356
50	0.259
51	0.301
52	0.170
53	0.100
54	0.180
55	0.260
56	0.090
57	8.780
58	6.760
59	0.100
60	0.140
61	0.070
62	0.160
63	2.990
65	0.165
66	0.610
67	0.292
68	0.403
69	2.622
70	0.784
71	0.081
72	0.198
73	0.370

No.	IC ₅₀ PD-L1-PD1 (nM)
74	1.340
75	0.877
76	0.090
77	0.192
78	0.064
79	0.292
80	0.360
81	4.176
82	0.335
83	0.560
84	0.189
85	0.976
86	3.050
87	5.883
88	0.217
89	0.286
90	0.156
91	0.978
92	1.026
93	0.566
94	0.862
95	0.233
96	1.495
97	0.701

No.	IC ₅₀ PD-L1-PD1 (nM)
98	0.647
99	0.407
100	0.146
101	0.130
102	0.223
103	0.071
104	0.077
105	0.302
106	0.360
107	1.540
108	0.474
109	0.586
110	0.327
111	0.297
112	0.076
113	0.211
114	0.064
115	0.115
116	0.064
117	0.281
118	0.715
119	0.115
120	0.320
121	0.064

No.	IC ₅₀ PD-L1-PD1 (nM)
122	1.692
123	0.112
124	0.190
125	0.225
126	0.272
127	0.064
128	0.557
129	0.064
130	0.185
131	0.309
132	0.753
133	0.064
134	0.064
135	0.733
136	0.147
137	0.168
138	0.161
139	0.213
140	0.260
141	0.064
142	0.200
143	0.410
144	0.240
145	0.100

No.	IC₅₀ PD-L1-PD1 (nM)
146	0.130
147	0.060
148	0.060
149	0.270
150	0.200
151	0.684
152	0.073
153	0.396
154	0.126
155	1.647
156	0.084
157	0.064
158	0.162
159	0.150
160	0.128
161	0.167
162	0.116
163	0.177
164	0.122
165	0.187
166	0.233
167	0.262
168	0.196
169	0.344

No.	IC₅₀ PD-L1-PD1 (nM)
170	0.227
171	0.208
172	0.222
173	0.209
174	0.219
175	0.110
176	0.111
177	0.330
178	0.553
179	0.211
180	1.032
181	1.510
182	0.547
183	0.888
184	0.763
185	0.480
186	0.100
187	0.280
188	0.120
189	0.094
190	0.200
191	0.143
192	0.156
193	0.133

No.	IC₅₀ PD-L1-PD1 (nM)
194	0.149
195	0.064
196	0.170
197	0.230
198	0.121
199	0.126
200	0.132
201	0.280
202	0.144
203	0.129
204	0.110
205	0.079
206	0.113
207	0.104
208	0.223
209	0.175
210	0.30
211	0.095
212	0.48
213	0.840
214	0.260
215	0.110
216	0.210
217	0.140

No.	IC₅₀ PD-L1-PD1 (nM)
218	0.140
219	0.190
220	0.360
221	0.227
222	0.291
223	0.584
224	0.393
225	0.288
226	0.474
227	0.136
228	0.168
229	0.229
230	0.331
231	0.064
232	0.312
233	0.451
234	0.088
235	0.106
236	0.064
237	0.064
238	0.297
239	0.300
240	0.090
241	0.270

No.	IC₅₀ PD-L1-PD1 (nM)
242	0.140
243	0.110
244	0.080
245	0.150
246	0.210
247	0.130
248	0.180
249	2.670
250	0.120
251	0.070
252	0.060
253	0.090
254	0.110
255	0.080
256	0.160
257	0.426
258	0.673
259	0.273
260	0.295
261	0.128
262	0.465
263	0.379
264	0.407
265	0.225

No.	IC₅₀ PD-L1-PD1 (nM)
266	0.243
267	0.606
268	0.352
269	0.230
270	0.378
271	1.704
272	2.426
273	0.265
274	0.117
275	0.064
276	0.270
277	0.652
278	0.538
279	0.343
280	0.180
281	1.194
282	1.573
283	0.711
284	0.816
285	0.358
286	0.060
287	0.340
288	0.260
289	0.060

No.	IC ₅₀ PD-L1-PD1 (nM)
290	0.259
291	0.216
292	0.229
293	0.516
294	0.298
295	0.414
296	0.222
297	0.254
298	0.181
299	0.260
300	0.299
301	0.250
302	0.089
303	0.256
304	0.290
305	0.244
306	0.245
307	0.167
308	0.337
309	0.178
310	0.216
311	0.240
312	0.295
313	0.327

No.	IC ₅₀ PD-L1-PD1 (nM)
314	0.142
315	0.18
316	0.17
317	0.220
318	0.150
319	3.870
320	3.720
321	0.460
322	0.230
323	0.120
324	0.358
325	1.860
326	0.180
327	0.238
328	4.042
329	0.955
330	5.676
331	0.669
332	0.743
333	0.171
334	0.246
335	0.172
336	0.137
337	1.102

No.	IC ₅₀ PD-L1-PD1 (nM)
338	0.565
339	0.192
340	0.118
341	0.094
342	0.107
343	0.126
344	0.114
345	0.313
346	0.323
347	0.245
348	0.138
349	0.389
350	0.737
351	0.283
352	4.633
353	0.064
354	0.133
355	0.129
356	0.102
357	0.096
358	0.141
359	0.132
360	0.401
361	0.130

No.	IC₅₀ PD-L1-PD1 (nM)
362	0.074
363	0.424
364	0.244
365	0.070
366	0.115
367	0.064
368	0.064
369	0.078
370	0.064
371	0.213
372	0.104
373	0.130
374	0.183
375	0.459
376	0.208
377	0.098
378	0.396
379	0.155
380	0.203
381	0.085
382	0.289
383	0.887
384	0.154
385	0.292

No.	IC₅₀ PD-L1-PD1 (nM)
386	0.879
387	0.625
388	1.223
389	0.211
390	0.146
391	0.232
392	0.246
393	2.229
394	1.782
395	9.235
396	2.015
397	0.561
398	0.195
399	0.324
400	0.173
401	0.295
402	0.175
403	0.070
404	0.070
405	0.160
406	0.280
407	0.186
408	0.139
409	0.124

No.	IC₅₀ PD-L1-PD1 (nM)
410	0.316
411	0.321
412	0.187
413	0.162
414	0.559
415	0.195
416	0.140
417	0.196
418	0.219
419	0.542
420	0.449
421	0.603
422	0.554
423	0.237
424	0.617
425	0.414
426	0.273
427	0.136
428	0.272
429	0.349
430	0.071
431	0.124
432	0.084
433	0.259

No.	IC ₅₀ PD-L1-PD1 (nM)
434	0.064
435	0.064
436	5.463
437	0.086
438	1.34
439	0.646
440	1.873
441	0.064
442	0.146
443	0.246
444	0.074
445	0.069
446	0.138
447	0.064
448	0.064
449	0.285
450	0.064
451	0.101
452	0.086
453	0.139
454	0.064
455	0.145
456	0.186
457	0.172

No.	IC ₅₀ PD-L1-PD1 (nM)
458	0.087
459	0.344
460	0.157
461	0.159
462	0.346
463	0.076
464	0.11
465	0.158
466	0.073
467	0.146
468	0.123
469	0.26
470	0.094
471	0.119
472	0.066
473	0.093
474	0.219
475	0.162
476	0.622
477	0.246
478	0.064
479	0.239
480	0.064
481	0.227

No.	IC ₅₀ PD-L1-PD1 (nM)
482	0.108
483	0.341
484	0.122
485	0.229
486	0.29
487	0.123
488	0.064
489	0.332
490	0.565
491	0.064
492	0.092
493	0.109
494	0.139
495	0.247
496	0.386
497	0.276
498	0.169
499	0.203
500	0.232
501	0.087
502	0.064
508	0.084
509	0.106
510	0.192

No.	IC₅₀ PD-L1-PD1 (nM)
511	0.197
512	0.101
513	0.064
514	0.09
515	0.342
516	0.064
517	0.106
518	0.144
519	0.277
520	0.072
521	0.071
522	0.064
523	0.181
524	0.115
525	0.105
526	0.168
527	0.089
528	0.064
529	0.091
530	0.212
531	0.225
532	0.273
533	0.096
534	0.299

No.	IC₅₀ PD-L1-PD1 (nM)
535	0.095
536	0.276
537	0.064
538	0.199
539	0.171
540	0.072
541	0.094
542	0.392
543	0.2
544	0.238
545	0.214
546	0.089
547	0.064
548	0.665
549	0.194
550	0.593
551	0.464
552	0.144
553	0.118
554	0.099
555	0.345
556	0.176
557	0.09
558	0.064

No.	IC₅₀ PD-L1-PD1 (nM)
559	0.12
560	0.144
561	0.164
562	0.151
563	0.431
564	0.2
565	0.43
566	0.13
567	0.064
568	0.293
569	0.59
570	0.414
571	0.064
572	0.064
573	0.089
574	0.133
575	0.064
576	0.641
577	0.064
578	0.182
579	0.782
580	0.359
581	0.201
582	0.19

No.	IC ₅₀ PD-L1-PD1 (nM)
583	0.064
584	0.118
585	0.442
586	0.29
587	0.515
588	0.17
589	0.291
590	0.131
591	0.138
592	0.151
593	0.346
594	0.12
595	0.064
596	0.181
597	0.129
598	0.178
599	0.174
600	0.064
601	0.196
602	0.145
603	0.073
604	0.064
605	0.113
606	0.077

No.	IC ₅₀ PD-L1-PD1 (nM)
607	0.064
608	0.064
609	0.079
610	0.313
611	0.21
612	0.064
613	0.182
614	0.079
615	0.291
616	0.069
617	0.064
618	0.064
619	0.178
620	0.101
621	1.054
622	0.26
623	0.064
624	0.152
625	0.074
626	0.064
627	0.081
628	0.064
629	0.083
630	0.437

No.	IC ₅₀ PD-L1-PD1 (nM)
631	0.064
632	0.172
633	0.064
634	0.064
635	0.098
636	0.12
637	0.134
638	0.079
639	0.066
640	0.167
641	0.064
642	0.064
643	0.064
644	0.093
645	0.064
646	0.064
647	0.064
648	0.08
649	0.128
650	0.064
651	0.064
652	0.12
653	0.064
654	0.071

No.	IC ₅₀ PD-L1-PD1 (nM)
655	0.064
656	0.167
657	0.064

No.	IC ₅₀ PD-L1-PD1 (nM)
658	0.196
659	0.121
660	0.135

No.	IC ₅₀ PD-L1-PD1 (nM)
661	0.064
662	0.082
663	0.281

Los datos anteriores muestran que los compuestos de la presente divulgación son en general eficaces para bloquear la interacción PD-1/PD-L1.

Ensayo indicador NFAT PD-1/PD-L1:

5 Los compuestos se probaron en un ensayo indicador de co-cultivo funcional en el que la actividad NFAT mediada por TCR se inhibe por el acoplamiento de PD-1 con PD-L1. El bloqueo de la interacción PD-1/PD-L1 altera el debilitamiento mediado por PD-1 de la señalización de TCR y aumenta significativamente la transcripción de luciferasa mediada por NFAT. Las células CHO que expresan anticuerpos anti-CD3 unidos a la superficie y PD-L1

10 (células presentadoras de antígenos artificiales, aAPC-PD-L1) se sembraron por primera vez durante la noche. Las células Jurkat que sobreexpresan PD-1 y que expresan una construcción de luciferasa bajo control NFAT se diluyen en medio de ensayo RPMI (RPMI 1640 con 2% de FBS), se mezclan con compuestos y se siembran inmediatamente en la monocapa de aAPC-PD-L1. El co-cultivo luego se incuba durante 6 horas a 37 °C. La actividad de la luciferasa se evalúa

15 agregando el reactivo ONE-Glo y midiendo la luminiscencia con un lector de placas. Los valores de EC₅₀ se calculan desde el ajuste de las curvas de dosis-respuesta a una ecuación de cuatro parámetros (Tabla 4).

Ensayo de interacción proteína-proteína de dimerización bioquímica de PD-L1/PD-L1:

20 Los compuestos se probaron en ensayos bioquímicos de interacción proteína-proteína para determinar si pueden dimerizar específicamente los dominios extracelulares de PD-L1. La dimerización de las proteínas (PD-L1 etiquetada con His y PD-L1 etiquetada con FLAG) se mide utilizando una plataforma de ensayo homogéneo de proximidad luminiscente amplificada (ALPHA) basada en perlas. La dimerización inducida por el compuesto de PD-L1 da como

25 resultado la proximidad de las perlas donadora y aceptora, lo que conduce a un aumento de la señal ALPHA. Los ensayos se realizan en Hepes 25 mM (pH 7,4), NaCl 150 mM, EDTA 3,4

mM, Tween 20 al 0,005% y BSA al 0,01%. La concentración final de proteína en los ensayos fue 0,5 nM (marcada con His PD-L1) y 0,5 nM (marcada con FLAG PD-L1). Después de un tiempo de reacción de ensayo de 2 horas a 25 °C, se agregaron 20 µg/ml (concentración final del ensayo) de las bolas aceptoras de ensayo ALPHA (recubiertas de anti-His) y se incubaron durante 60 minutos a 25 °C. La unión se midió después de una incubación final de 60 minutos con 40 µg/ml (concentración final del ensayo) perlas de donantes del ensayo ALPHA (recubiertas con anti-FLAG). Los valores de AC₅₀ se calcularon a partir del ajuste de las curvas de dosis-respuesta a una ecuación de cuatro parámetros (Tabla 4).

Tabla 4

No.	AC₅₀ PDL1 Dímero	EC₅₀ NFAT Luciferasa
1	240.33	66
2	202.6	90
3	392.74	218
4	335.51	59
5	393.97	274
6	305.57	126
7	583.46	3442
8	644.47	5852
9	607.65	375
10	403.62	142
11	462.83	163
12	757.1	299
13	347.99	403
14	353.78	87
15	10000	50000
16	282.19	49
17	408.39	99

No.	AC₅₀ PDL1 Dímero	EC₅₀ NFAT Luciferasa
18	426.95	391
19	611.82	50000
20	10000	1164
21	731.29	193
22	685.61	252
23	335.84	108
24	338.33	89
25	229.05	76
26	215.35	78
27	205.5	157
28	530.34	156
29	1357.1	50000
30	446.13	181
31	247.95	325
32	252.14	242
33	527.94	138
34	668.28	271

No.	AC₅₀ PDL1 Dímero	EC₅₀ NFAT Luciferasa
35	371.63	40
36	10000	1608
37	516.49	667
38	1702.4	1607
39	282.95	291
40	694.13	3977
41	840.99	1206
42	10000	3046
43	372.8	214
44	369.96	145
45	325.08	68
46	311.32	55
47	694.52	215
48	2569.1	332
49	402.54	123
50	578.04	77
51	653.49	3264
52	586.85	220
53	353.66	104
54	201.78	131
55	421.05	211
56	259.11	104
57	319.44	277
58	728.88	711

No.	AC₅₀ PDL1 Dímero	EC₅₀ NFAT Luciferasa
59	291.2	56
60	260.45	59
61	211.47	50
62	311.93	201
63	387.65	314
65	167.34	957
66	306.4	1717
67	509.76	1806
68	769.42	50000
69	1489.1	50000
70	356.8	1131
71	298.23	842
72	144.68	175
73	141.66	222
74	120.4	128
75	733.44	606
76	364.58	81
77	243.78	44
78	276.77	55
79	428.2	221
80	481.52	286
81	10000	50000
82	1287.4	193
83	2505.1	94

No.	AC₅₀ PDL1 Dímero	EC₅₀ NFAT Luciferasa
84	749.38	75
85	1984.9	1027
86	10000	50000
87	10000	314
88	443.98	209
89	984.05	145
90	459.79	90
91	1327.2	579
92	10000	906
93	3077.7	234
94	7667.6	844
95	935.74	1008
96	6153.3	10199
97	755	50000
98	4099.2	296
99	694.66	568
100	733.69	94
101	319.17	250
102	916.48	194
103	273.94	63
104	762.09	108
105	631.44	630
106	766.54	6565
107	10000	922

No.	AC₅₀ PDL1 Dímero	EC₅₀ NFAT Luciferasa
108	3331.7	105
109	9105.7	11321
110	3779.4	893
111	2805.9	1010
112	334.96	92
113	345.93	121
114	128.97	169
115	215.77	251
116	182.89	221
117	208.11	281
118	10000	75
119	199.58	684
120	445.1	54
121	49.136	118
122	273.52	178
123	162.4	66
124	141.41	189
125	75.808	96
126	149.37	89
127	147.82	573
128	850.98	597
129	138.43	412
130	362.76	90
131	380.73	51

No.	AC₅₀ PDL1 Dímero	EC₅₀ NFAT Luciferasa
132	1987.6	335
133	80.854	73
134	93.585	121
135	893.64	323
136	497.22	64
137	911.52	185
138	478.77	74
139	316.16	119
140	523.32	40
141	61.477	83
142	444.64	86
143	935.68	218
144	821.08	160
145	284.53	62
146	376.2	84
147	219.91	21
148	240.84	50
149	644.02	174
150	555.04	198
151	10000	3920
152	193.3	2405
153	10000	50000
154	10000	6236
155	354.32	461

No.	AC₅₀ PDL1 Dímero	EC₅₀ NFAT Luciferasa
156	198.61	57
157	199.71	35
158	195.23	103
159	242.49	86
160	257.43	98
161	447.76	217
162	220.19	60
163	178.77	92
164	169.19	52
165	363.23	116
166	396.99	137
167	416.64	188
168	328.93	91
169	614.81	144
170	289.16	114
171	332.93	88
172	352.96	107
173	344.94	87
174	418.66	75
175	301.88	89
176	255.56	71
177	458.57	126
178	342.2	181
179	243.89	133

No.	AC₅₀ PDL1 Dímero	EC₅₀ NFAT Luciferasa
180	7553.7	610
181	10000	50000
182	734.41	315
183	838.01	360
184	502.06	271
185	368.99	617
186	253.73	124
187	498.41	232
188	290.06	129
189	489.49	41
190	704.99	41
191	602.43	279
192	473.83	64
193	513.8	92
194	593.95	169
195	437.96	48
196	434.26	95
197	412.83	68
198	331.55	125
199	361.43	61
200	593.43	100
201	250.63	181
202	330.42	47
203	602.8	121

No.	AC₅₀ PDL1 Dímero	EC₅₀ NFAT Luciferasa
204	415.43	70
205	423.98	73
206	509	59
207	367.58	52
208	446.16	41
209	442.05	18
210	250.74	123
211	161.64	74
212	284.89	189
213	942.18	458
214	345.44	536
215	287.86	154
216	566.87	191
217	295.45	98
218	267.04	154
219	136.53	144
220	443.54	180
221	425.01	186
222	567.51	134
223	667.4	305
224	613.37	245
225	299.81	117
226	559.43	368
227	318.49	65

No.	AC₅₀ PDL1 Dímero	EC₅₀ NFAT Luciferasa
228	337.06	96
229	320.33	201
230	627.52	284
231	317.88	49
232	377.77	117
233	472.96	353
234	212.85	37
235	306.18	45
236	213.57	54
237	301.81	52
238	363.63	337
239	1266	250
240	301.58	121
241	912.47	274
242	424.01	81
243	396.89	83
244	255.87	130
245	309.98	202
246	724.79	2078
247	366.02	156
248	408.37	138
249	10000	50000
250	253.1	929
251	261.95	50000

No.	AC₅₀ PDL1 Dímero	EC₅₀ NFAT Luciferasa
252	357.76	82
253	255.07	78
254	202.9	633
255	138.35	172
256	613.08	263
257	528.03	268
258	10000	3534
259	372.54	1977
260	869.26	1872
261	494.43	117
262	1383.3	1409
263	796.17	1060
264	806.91	1136
265	579.77	238
266	606.61	640
267	416.46	484
268	405.02	275
269	455.1	347
270	490.29	208
271	10000	50000
272	2199.5	1519
273	299.55	261
274	374.67	94
275	177.21	27

No.	AC₅₀ PDL1 Dímero	EC₅₀ NFAT Luciferasa
276	558.56	278
277	2992.8	616
278	1886.1	923
279	996.73	423
280	577.23	1093
281	1110.6	256
282	10000	352
283	810.85	203
284	928.54	520
285	636.77	156
286	233.86	101
287	911.62	5209
288	221.54	132
289	253.52	61
290	757.43	234
291	431.8	10913
292	329.88	205
293	768.18	243
294	510.87	267
295	528.13	217
296	351.75	95
297	404.21	223
298	343.89	126
299	320.99	122

No.	AC₅₀ PDL1 Dímero	EC₅₀ NFAT Luciferasa
300	509.06	175
301	852.36	311
302	351.12	156
303	564.3	173
304	589.38	391
305	390.28	102
306	417.73	138
307	366.17	70
308	376.22	152
309	392.45	84
310	391.31	173
311	318.45	158
312	476.32	176
313	637.34	426
314	311.4	77
315	110.9	52
316	219.01	85
317	625.74	169
318	197.44	87
319	10000	50000
320	186.69	111
321	934.73	1025
322	596.63	276
323	187.05	87

No.	AC₅₀ PDL1 Dímero	EC₅₀ NFAT Luciferasa
324	443	195
325	1664.9	50000
326	235.57	135
327	1194.4	150
328	10000	50000
329	647.48	223
330	10000	286
331	332.12	236
332	1070.4	50000
333	355.27	100
334	484.05	120
335	397.45	146
336	328.96	200
337	419.55	238
338	393.49	344
339	392.15	204
340	542.53	91
341	669.95	83
342	459.66	54
343	519.17	92
344	403.75	57
345	423.04	80
346	452.36	95
347	567.07	84

No.	AC₅₀ PDL1 Dímero	EC₅₀ NFAT Luciferasa
348	407.79	64
349	268.4	151
350	5440.8	550
351	566.15	83
352	10000	2822
353	262.56	47
354	392.78	58
355	336.38	68
356	345.82	44
357	316.85	77
358	445.56	69
359	398.4	52
360	636.01	115
361	380.23	56
362	273.29	51
363	419.83	162
364	562.57	126
365	395.18	88
366	418.51	136
367	401.17	34
368	494.92	46
369	451.56	193
370	246.32	48
371	423.53	68

No.	AC₅₀ PDL1 Dímero	EC₅₀ NFAT Luciferasa
372	375.51	47
373	396.81	159
374	310.58	46
375	810.72	179
376	455.77	88
377	461.33	83
378	492.68	124
379	304.77	24
380	903.67	86
381	220.58	35
382	1018.8	173
383	438.4	321
384	1529.5	87
385	246.71	143
386	1139	1070
387	658.16	233
388	831.08	5277
389	711.54	98
390	537.01	110
391	412.01	64
392	418.26	116
393	10000	50000
394	10000	50000
395	10000	50000

No.	AC₅₀ PDL1 Dímero	EC₅₀ NFAT Luciferasa
396	10000	50000
397	3410.2	291
398	434.16	139
399	589.87	60
400	601.31	47
401	652.27	121
402	256.72	147
403	223.08	68
404	206.21	107
405	371.33	186
406	348.29	255
407	320.76	92
408	245.75	89
409	276.42	68
410	265.76	94
411	220.22	109
412	177.99	121
413	190.09	159
414	477.79	410
415	463.96	227
416	297.81	102
417	254.17	339
418	353.69	134
419	154.71	304

No.	AC₅₀ PDL1 Dímero	EC₅₀ NFAT Luciferasa
420	648.16	188
421	10000	50000
422	360.44	132
423	1137.7	216
424	5708.9	50000
425	689.58	230
426	465.34	98
427	567.52	107
428	533.99	178
429	539.48	133
430	426.93	76
431	301.45	56
432	221.18	249
433	411.65	95
434	138.15	31
435	119.7	27
436	252.11	114
437	248.47	41
438	1067.7	446
439	639.68	158
440	3589.1	1357
441	354.66	112
442	205.36	88
443	267.4	57

No.	AC₅₀ PDL1 Dímero	EC₅₀ NFAT Luciferasa
444	336.13	32
445	249.34	35
446	309.41	54
447	354.48	24
448	388.09	28
449	420.34	46
450	83.295	153
451	246.61	131
452	197.92	95
453	208.68	98
454	548.84	140
455	307.89	79
456	220.61	55
457	350.98	120
458	291.36	169
459	467.3	146
460	422.41	198
461	280.93	130
462	313.97	165
463	250.21	88
464	394.11	139
465	276.08	84
466	328.83	97
467	293.02	90

No.	AC₅₀ PDL1 Dímero	EC₅₀ NFAT Luciferasa
468	148.43	44
469	377.61	166
470	251.52	121
471	141.95	49
472	159.64	40
473	178.06	57
474	637.08	95
475	338.67	50
476	384.96	171
477	393.47	66
478	209.93	16
479	517.18	109
480	218.25	29
481	245.05	72
482	309.56	56
483	304.7	153
484	195.44	72
485	293.8	63
486	234.14	148
487	180.17	65
488	321.37	67
489	1160.7	43
490	1365.8	104
491	225.05	43

No.	AC₅₀ PDL1 Dímero	EC₅₀ NFAT Luciferasa
492	127.28	65
493	165.61	40
494	139.69	57
495	373.48	180
496	450.5	176
497	242.05	158
498	179.03	80
499	455.99	110
500	324.11	89
501	262.7	76
502	209.05	40
508	193.02	80
509	179.77	81
510	161	41
511	198.59	60
512	255.73	127
513	155.63	141
514	187.1	135
515	326.79	162
516	277.85	68
517	282.44	100
518	318.12	151
519	438.99	71
520	179.81	82

No.	AC₅₀ PDL1 Dímero	EC₅₀ NFAT Luciferasa
521	126.14	50
522	209.96	79
523	268.2	84
524	274.9	54
525	322.25	43
526	307.95	155
527	238.19	92
528	187.07	76
529	157.29	104
530	392.15	100
531	449.69	74
532	271.56	68
533	156.78	37
534	153.8	46
535	156.47	60
536	234.37	99
537	160.28	46
538	559.01	99
539	314.53	63
540	401.53	46
541	345.59	80
542	275.46	83
543	199.23	62
544	1741.3	111

No.	AC₅₀ PDL1 Dímero	EC₅₀ NFAT Luciferasa
545	493.12	124
546	373.32	125
547	248.97	73
548	353.21	142
549	393.57	96
550	1165.1	148
551	358.35	92
552	352.37	169
553	425.98	122
554	240.08	130
555	379.07	106
556	513.98	74
557	313.91	115
558	210.24	50
559	261.43	66
560	433.11	162
561	203.15	31
562	473.43	58
563	545.94	98
564	330.63	58
565	326.42	90
566	293.18	63
567	227.96	21
568	646.29	164

No.	AC₅₀ PDL1 Dímero	EC₅₀ NFAT Luciferasa
569	593.64	153
570	427.87	184
571	259.53	96
572	351.82	130
573	257.44	75
574	310.5	150
575	227.13	73
576	432.38	187
577	90.285	63
578	267.8	198
579	448.31	165
580	306.36	194
581	187.05	149
582	135.62	121
583	53.288	65
584	84.945	115
585	492.38	129
586	469.53	85
587	496.67	105
588	390.01	58
589	307.89	99
590	676.48	56
591	195.23	28
592	246.23	43

No.	AC₅₀ PDL1 Dímero	EC₅₀ NFAT Luciferasa
593	246.65	82
594	239.11	21
595	117.9	17
596	215.39	32
597	281.77	31
598	174.83	60
599	189.42	99
600	137.66	34
601	268.53	88
602	217.64	73
603	195.39	159
604	254.67	34
605	256.04	60
606	203.59	74
607	142.37	36
608	379.95	18
609	396.2	56
610	227.28	73
611	233.34	145
612	282.68	19
613	377.69	92
614	169.8	63
615	294.52	144
616	188.86	60

No.	AC₅₀ PDL1 Dímero	EC₅₀ NFAT Luciferasa
617	309.56	74
618	205.79	27
619	223.42	102
620	154.07	143
621	224.96	71
622	231.74	79
623	192.23	94
624	163.79	39
625	129.55	32
626	263.43	25
627	189.61	58
628	171.09	53
629	157.06	14
630	200.17	40
631	130.42	25
632	229.73	47
633	233.21	46
634	232.31	14
635	134.19	50
636	180.16	25
637	243.34	42
638	98.219	42
639	563.95	31
640	525.75	50

No.	AC₅₀ PDL1 Dímero	EC₅₀ NFAT Luciferasa
641	64.437	44
642	60.016	31
643	44.34	48
644	35.75	48
645	36.462	49
646	66.651	48
647	51.449	37
648	287.34	38
649	220.43	21
650	76.27	35
651	68.737	26
652	104.79	46
653	64.175	15
654	142.04	39
655	154.84	50
656	199.94	43
657	274.75	21
658	253.78	49
659	306.76	39
660	663.58	39
661	356.06	30
662	688.81	36
663	618.38	49

Ejemplo biológico 2:

Actividad In Vitro del Compuesto 139 en Células T específicas del VHB de PBMC de pacientes con HBC

Este ejemplo muestra el efecto del compuesto 139 sobre la función de las células T específicas del VHB en células mononucleares de sangre periférica obtenidas de pacientes con hepatitis B crónica (HBC). Se ha informado que la inhibición de la interacción entre la muerte programada 1 (PD-1) con su ligando (PD-L1) con anticuerpos monoclonales específicos mejora la función antiviral de las células T específicas del VHB. Este estudio evaluó la capacidad de un inhibidor de PD-L1 descrito aquí (es decir, el compuesto 139) para mejorar las funciones de las células T específicas del VHB en células mononucleares de sangre periférica (PBMC) aisladas de pacientes con hepatitis B crónica (HBC). Las PBMC de pacientes con HBC se trataron durante 6 días con el compuesto 139 o DMSO en presencia de péptidos centrales del VHB, seguido de una reestimulación durante 16 horas antes del análisis de las células T CD8⁺ y CD4⁺ por citometría de flujo. En comparación con los controles tratados con DMSO, el tratamiento con el compuesto 139 aumentó el porcentaje de interferón- γ (IFN- γ)⁺ de las células T CD8⁺ en 2,5 veces ($p = 0,01$) y el IFN- γ ⁺ de las células T CD4⁺ en 2,5 veces ($p = 0,003$). El compuesto 139 también aumentó significativamente la expresión de granzima B (GrB) en células T CD8⁺ específicas de VHB en 1,2 veces ($p = 0,015$) y en células T CD4⁺ en 1,8 veces ($p = 0,045$). Los aumentos en la producción de IFN- γ y GrB en las células T CD8⁺ después del tratamiento con el compuesto 139 fueron comparables a los inducidos por durvalumab, un anticuerpo monoclonal anti-PD-L1 comercializado. Estos datos demuestran que el compuesto 139 mejora la función antiviral de las células T CD8⁺ y CD4⁺ específicas de VHB de pacientes con HBC in vitro en un grado comparable al de los anticuerpos monoclonales anti-PD-L1.

Materiales y Métodos

Compuestos

El compuesto 139 se disolvió en DMSO al 100% para preparar una solución madre 10 mM y se almacenó a -20°C. El anti-PD-L1 Ab durvalumab se produjo y purificó en Gilead Sciences. En todos los ensayos, el compuesto 139 se evaluó a una dosis de 650 nM, que es una concentración 2x superior al valor de EC₉₀ determinado en un ensayo de activación policlonal de sangre humana. Durvalumab (durva) se utilizó a una concentración de 10 μ g/ml según los estudios informados previamente (Boni et al. J Virol, 2007; 81 (8); 4215-4225).

Sangre Entera de Donantes con HBC

Los donantes de HBC fueron obtenidos por C&M LabPro, LLC (San Francisco, CA), MT Group, Inc. (Van Nuys, CA) y BioIVT (Westbury, NY). Se extrajo sangre entera de donantes de HBC en tubos de EDTA K2 (Becton Dickinson, Franklin Lakes, NJ) y se envió durante la noche a Gilead Sciences, Inc. Se aislaron las PBMC de las muestras de sangre en Gilead Sciences mediante el protocolo que se describe a continuación. La Tabla 5 resume la reactividad del antígeno VHB (HBsAg) y VHB y antígeno (HBeAg), así como los datos demográficos de los pacientes con HBC en este estudio.

Tabla 5. Datos Demográficos de los pacientes con HBC.

ID# del Donor	HBsAg	HBeAg	Edad	Sexo
1	+	+	74	M
2	+	–	59	M
3	+	n/a	36	F
4	+	–	65	M
5	+	+	63	F
6	+	n/a	67	F
7	+	–	53	F
8	+	+	59	M
9	+	–	44	F
10	+	–	69	M
11	+	–	48	M
12	+	–	55	M
13	+	+	49	F
14	+	n/a	48	M

n/a = no disponible

Ensayos

Aislamiento de las PBMC de Sangre Entera

Las PBMC se aislaron de la sangre completa utilizando un gradiente estándar de Ficoll® Paque. Brevemente, se superpusieron suavemente 25-30 ml de sangre sobre 15 ml de solución Ficoll® Paque Plus (GE Healthcare, Chicago, IL) en un tubo Falcon de 50 ml, y se centrifugaron en un Allegra X-14R (Beckman Coulter, Indianapolis, IN) a 520 g durante 20 minutos a 25 ° C. La capa de células mononucleares se lavó dos veces con tampón de lavado para PBMC (Medio RPMI 1640 - GlutaMAX-I (Life Technologies, Carlsbad, CA)) suplementado con suero bovino fetal inactivado por calor al 10% (FBS; Hyclone, Logan, UT). A continuación, las células se centrifugaron a 520 g durante 5 minutos y los glóbulos rojos se lisaron durante 5 minutos a temperatura ambiente utilizando el tampón RBC Lysis (eBioscience, San Diego, CA). Después de un lavado final con tampón de lavado PBMC, las células se resuspendieron en medio de cultivo celular que consistía en medio de cultivo RPMI 1640 suplementado con HEPES 25 mM (Life Technologies), 100 U/ml de penicilina/estreptomicina (Sigma Aldrich, St. Louis, MO), 1x de aminoácidos no esenciales (Life Technologies, Carlsbad, CA), 10% de FBS y 20 U/mL de interleucina-2 (IL-2) (Miltenyi Biotec, Sunnyvale, CA) antes de determinar el número de células y la viabilidad utilizando azul de tripano (VWR, Radnor, PA) por exclusión. Las PBMC se usaron posteriormente para el ensayo de expansión de células T, o se criopreservaron con DMSO al 10% en FBS antes del uso adicional.

Ensayo de expansión y recuperación de 7 días de células T CD8⁺ y CD4⁺

Las PBMC se sembraron a $2 - 4 \times 10^5$ células/pocillo en placas de fondo redondo de 96 pocillos (Corning, NY). Se agregó un conjunto de péptidos superpuestos de 15 residuos 11 aminoácidos (AA) que abarcan la secuencia central completa de VHB a una concentración de 100-300 ng/ml en presencia de 650 nM compuesto 139, o 10 µg/ml de durvalumab, o el volumen equivalente de DMSO (Sigma Aldrich). Las PBMC se incubaron durante 7 días a 37 °C con 5% de CO₂ en una incubadora humidificada. El medio de cultivo celular (como se describió anteriormente) se reponía con medio fresco que contenía IL-2 (sin péptidos, compuesto 139 o durvalumab) después de 4 días. El día 6, las PBMC se volvieron a estimular mediante la adición de 100 - 300 ng/mL de péptidos centrales VHB, o DMSO. El compuesto 139 o durvalumab también se agregó durante la reestimulación. Para inhibir el transporte de proteínas, 1 µg/mL de brefeldina. Se añadió una solución (Sigma) a cada pocillo. Después de la incubación durante la noche, las células se procesaron para inmunotinción y citometría de flujo como se describe en el presente documento.

Inmunotización y Citometría de Flujo.

Después de la reestimulación durante la noche con el conjunto de péptidos y el compuesto 139 o durvalumab, las PBMC se sedimentaron mediante centrifugación en el día 7 y se lavaron dos veces con PBS. Las células lavadas se resuspendieron en tinción de acuamina viva/muerta (Invitrogen) según las instrucciones del fabricante para determinar la viabilidad de las células mediante citometría de flujo. Las PBMC teñidas con acuamina viva/muerta se lavaron dos veces con tampón de tinción FACS (FBS al 1% en PBS) y luego se incubaron con 50 µL de reactivo bloqueante de Fc (BD Biosciences, Franklin Lakes, NJ) durante 10 minutos a temperatura ambiente. Se añadió una mezcla de anticuerpos (50 µL/pocillo) descrita en la Tabla 6 a la solución de bloqueo para la tinción de la superficie y se incubaron PBMC con los anticuerpos durante 40 minutos a 4 °C. Las PBMC se sedimentaron por centrifugación como se describe anteriormente y se lavaron dos veces con tampón FACS, seguido de fijación con 1x tampón FoxP3 Fix/Perm (eBioscience) durante 1 hora. Las células se lavaron dos veces con el reactivo de permeabilización incluido en el kit de tinción FoxP3 y se incubaron con anticuerpos para la tinción intracelular de IFN- γ y GrB (Tabla 6) a 1,0 µg/ml. Después de 1 hora de incubación a 4 °C, se centrifugaron las PBMC y se lavaron dos veces antes de resuspenderse en tampón FACS. Las PBMC teñidas se analizaron mediante citometría de flujo utilizando un analizador de células BD LSRFortessa X-20 (Becton Dickinson). BD Comp Beads (BD Biosciences) se utilizaron como controles de compensación. Las células T CD8⁺ y CD4⁺ se identificaron mediante gating en la población viva de PBMC de Aquamine-CD3⁺ CD8⁺ y de Aquamine-CD3⁺ CD4⁺ respectivamente.

Tabla 6. Anticuerpos por Citometría De Flujo

Anticuerpo	Fluoróforo	Clon	Proveedor
CD3	Percp-Cy5.5	UCHT1	BD Biosciences
CD4	BV650	SK3	BD Biosciences
CD8	BV605	SK1	BD Biosciences
Granzima B	Alexa Fluor [®] 647	GB11	BD Biosciences
IFN- γ	APC-Cy7	B27	BioLegend [®]

Análisis de Datos

Los datos de citometría de flujo se analizaron utilizando el software de análisis de citometría de flujo FlowJo v10 (TreeStar, Ashland, OR). Los datos se exportaron y el análisis estadístico se realizó con GraphPad Prism v6 (GraphPad Software, La Jolla, CA). La significación estadística en relación con el control DMSO se calculó mediante una prueba t pareada de dos colas.

Resultados

Para evaluar los efectos del compuesto 139 sobre la activación de células T específicas de VHB, las PBMC aisladas de 14 donantes de HBC se estimularon con un conjunto de péptidos de 15 residuos que abarcan la secuencia central de VHB. Durante la estimulación con péptidos, las PBMC se trataron con el compuesto 139 (650 nM) o el control del vehículo (DMSO) durante 6 días. Después de 6 días de estimulación con péptidos y tratamiento con el compuesto 139, las PBMC se volvieron a estimular durante 16 horas con péptidos frescos y el compuesto 139 o DMSO. Como sustitutos de la función efectora, los niveles intracelulares de IFN- γ (citoquina antiviral) y GrB (un marcador de la función citotóxica) se midieron por citometría de flujo en las poblaciones de células T CD3⁺CD8⁺ y CD3⁺CD4⁺.

En las PBMC estimuladas con el péptido central de VHB aisladas de 14 donantes de HBC, el compuesto 139 aumentó significativamente las frecuencias de ambos IFN- γ ⁺ (2.5 veces, $p = 0.01$) y GrB⁺ (1.2 veces, $p = 0.015$) células T CD8⁺, como en comparación con las PBMC tratadas con DMSO (Figura 1A y Tabla 7). Para fines de control, el durvalumab, un anticuerpo monoclonal α -PD-L1 comercializado, también se probó en PBMC aisladas de 9 de los 14 donantes de HBC. Encontramos que tanto el compuesto 139 como el durvalumab indujeron un aumento comparable de las células T IFN- γ ⁺ CD8⁺ (2,5 veces versus 2,7 veces, respectivamente, $p = 0,21$) y las células T GrB⁺ CD8⁺ (1,2 veces versus 1,1 veces, respectivamente, $p = 0.53$) (Figura 1B y Tabla 7). Estos datos concuerdan con un informe anterior en el que las células IFN- γ ⁺ en CD8⁺ T y CD4⁺ T se mejoraron de 1.8 a 8.2 veces ($p = 0.028$) y de 2.2 a 4.3 veces ($p = 0.01$) respectivamente en 8 respuestas pacientes de un total de 24 pacientes después del tratamiento in vitro con un anticuerpo α -PD-L1 (Fisicaro et al., *Gastroenterology*, 2010; 138 (2): 682-693, 93 e1-4).

Tabla 7. El Compuesto 139 mejora la producción de IFN- γ y Granzima B en células T CD8⁺ de HBC.

ID# del Donor	IFN- γ ⁺ en células T CD8 ⁺					GrB ⁺ en células T CD8 ⁺				
	% IFN- γ ⁺			Doble cambio sobre DMSO		% GrB ⁺			Doble cambio sobre DMSO	
	DMS O	Cmp d 139	Durva ¹	Cmp d 139	Durva	DMS O	Cmpd 139	Durva	Cmp d 139	Durva
1	0.94	1.53	n.d. ²	1.63	n.d.	33.40	32.30	n.d.	0.97	n.d.
2	1.85	2.63	n.d.	1.42	n.d.	47.30	47.80	n.d.	1.01	n.d.
3	0.26	0.94	n.d.	3.62	n.d.	5.27	8.78	n.d.	1.67	n.d.
4	0.04	0.41	0.36	11.08	9.73	38.80	50.30	47.20	1.30	1.22
5	0.20	0.61	n.d.	3.00	n.d.	14.31	30.67	n.d.	2.14	n.d.
6	1.45	3.06	3.99	2.12	2.76	24.80	28.15	17.70	1.14	0.71
7	0.94	0.90	1.20	0.95	1.27	23.93	24.10	22.93	1.01	0.96
8	0.79	3.28	0.85	4.13	1.07	38.02	45.05	47.23	1.18	1.24
9	3.90	4.69	n.d.	1.20	n.d.	19.30	20.20	n.d.	1.05	n.d.
10	0.20	0.30	0.73	1.46	3.61	30.07	33.50	31.77	1.11	1.06
11	6.69	7.74	8.18	1.16	1.22	50.83	52.67	56.20	1.04	1.11
12	1.56	1.86	2.98	1.19	1.91	18.70	18.93	27.25	1.01	1.46
13	5.60	4.69	7.58	0.84	1.35	22.17	23.23	28.40	1.05	1.28
14	8.42	11.17	14.16	1.33	1.68	35.83	55.80	35.80	1.56	1.00
Promedio $\pm$ SD	2.35 $\pm$ 2.71	3.13 $\pm$ 3.12	4.45 $\pm$ 4.67	2.51 $\pm$ 2.67	2.73 $\pm$ 2.75	28.77 $\pm$ 12.78	33.68 $\pm$ 14.46	34.94 $\pm$ 12.78	1.23 $\pm$ 0.34	1.11 $\pm$ 0.22

1. Durva = Durvalumab

2. n.d. = no hecho

Adicionalmente, el tratamiento de células T CD4⁺ con el compuesto 139 mejoró significativamente la frecuencia de células IFN- γ ⁺ específicas de VHB (2,5 veces, p = 0,003) y células GrB⁺ (1,8 veces, p = 0,045) sobre PBMC tratadas con DMSO (Figura 2A y tabla 8). Las frecuencias de las células T CD4⁺ IFN- γ ⁺ entre el compuesto 139 y las PBMC tratadas con durvalumab no fueron estadísticamente significativas (2.5% versus 3.1% respectivamente; p = 0.2018). El compuesto 139 y el durvalumab también aumentaron la frecuencia de las células T GrB⁺ CD4⁺ a niveles similares (4.7% versus 4.3% respectivamente, p = 0.07) (Figura 2B), en comparación con el tratamiento con DMSO (3.5%) (Tabla 8).

Tabla 8. Compound 139 mejora la producción de IFN- γ y Granzyme B en células T CD4⁺ de HBC.

ID# del Donor	IFN- γ ⁺ en células T CD4 ⁺					GrB ⁺ en células T CD4 ⁺				
	% IFN- γ ⁺			Doble cambio sobre DMSO		% GrB ⁺			Doble cambio sobre DMSO	
	DMSO	Cmpd 139	Durval ¹	Cmpd 139	Durval	DMSO	Cmpd 139	Durval	Cmpd 139	Durval
1	0.94	1.53	n.d. ²	1.63	n.d.	5.79	4.91	n.d.	0.85	n.d.
2	7.78	9.22	n.d.	1.19	n.d.	12.8	15.2	n.d.	1.19	n.d.
3	0.56	1.39	n.d.	2.48	n.d.	0.60	3.80	n.d.	6.33	n.d.
4	0.29	1.42	5.38	4.90	18.55	2.27	5.63	7.88	2.48	3.47
5	0.11	0.79	n.d.	7.48	n.d.	4.05	7.76	n.d.	1.92	n.d.
6	0.24	0.41	3.41	1.73	14.39	0.74	0.93	0.55	1.25	0.74
7	0.23	1.40	0.44	6.18	1.95	0.82	0.88	1.53	1.07	1.87
8	0.85	0.94	1.18	1.11	1.39	1.28	2.43	1.25	1.89	0.97
9	1.01	1.76	n.d.	1.74	n.d.	2.96	3.72	n.d.	1.26	n.d.
10	3.09	2.83	2.94	0.92	0.95	5.83	3.27	3.74	0.56	0.64
11	0.45	0.61	0.60	1.37	1.33	2.27	3.98	3.89	1.75	1.72
12	0.29	0.54	0.51	1.86	1.74	3.84	6.04	9.17	1.57	2.38
13	6.33	6.83	8.24	1.08	1.30	4.51	5.21	7.60	1.16	1.69

14	4.03	5.64	4.97	1.40	1.23	0.72	1.44	3.49	2.01	4.86
Promedio	1.87±	2.52±	3.07±	2.51±	4.76	3.46±	4.66±	4.34±	1.81±	2.04±
± SD	2.49	2.72	2.71	2.10	± 6.73	3.25	3.63	3.15	1.40	1.38

¹. Durva = durvalumab; ². n.d. = no hecho

Conclusión

El compuesto 139 aumentó significativamente las frecuencias de las células IFN- γ^+ específicas de VHB tanto en CD4 $^+$ (2,5 veces, $p = 0,01$) como en células T CD8 $^+$ (2,5 veces, $p = 0,003$). El compuesto 139 también mejoró la frecuencia de las células GrB $^+$ entre las células T CD8 $^+$ específicas de VHB (1,2 veces, $p = 0.015$) y las células T CD4 $^+$ (1,8 veces, $p = 0.045$). Además, la capacidad del compuesto 139 para mejorar las funciones antivirales de las células T CD8 $^+$ y CD4 $^+$ específicas de VHB in vitro fue comparable a la de durvalumab, un anticuerpo α -PD-L1 comercializado. En conjunto, estos datos indican que el compuesto 139 mejora las funciones antivíricas/efectoras de las células T CD8 $^+$ y CD4 $^+$ específicas de VHB de pacientes con HBC in vitro.

Ejemplo Biológico 3:

Evaluación Farmacológica en el Modelo de Tumor de Ratón

Los compuestos descritos en este documento son inhibidores de PD-L1 de molécula pequeña que bloquean la interacción PD-1/PD-L1 a través de un mecanismo de acción que es distinto de los anticuerpos monoclonales aprobados clínicamente. El objetivo de este estudio fue evaluar la relación de la farmacocinética (PK), TO y actividad antitumoral del compuesto 139 en un PD-L1 humano que expresa el modelo de tumor colorrectal de ratón MC38.

El compuesto 139 no se une al PD-L1 murino, lo que excluye el uso de modelos de tumores murinos singénicos tradicionales para evaluar la actividad del compuesto 139 in vivo. Sin embargo, el compuesto 139 bloquea la interacción entre PD-1 de ratón y PD-L1 humana según se determina mediante un ensayo de unión bioquímica. Por lo tanto, se utilizó un modelo de tumor colorrectal de ratón MC38 humano que expresa PD-L1 para evaluar la actividad del compuesto 139 in vivo. Un control α -PD-L1 que no puede unirse a PD-L1 murino se incluyó como control positivo.

A 10, 25 y 50 mg/kg de compuesto 139 o 10 mg/kg de anticuerpo PD-L1, se observó >90% de ocupación de la diana (TO) PD-L1 en las células tumorales durante al menos 24 horas. Este resultado se tradujo en una inhibición del crecimiento tumoral (ICT) similar del 32% al

38% para ambos compuestos, el compuesto 139 y el anticuerpo PD-L1 en los grupos de dosis indicados. Paralelamente, las concentraciones plasmáticas del compuesto 139 se determinaron en los mismos puntos de tiempo utilizados para determinar la TO intratumoral. A 10 mg/kg, las concentraciones plasmáticas del compuesto 139 cayeron por debajo del valor EC₉₀ de la sangre total para el compuesto 139 pero se mantuvo > 90% TO, lo que indica que el compuesto 139 TO en el tumor se extendió más allá de la exposición al plasma. Además, no hubo ningún efecto relacionado con el tratamiento sobre el peso corporal, lo que indica que el compuesto 139 fue bien tolerado en todas las dosis durante todo el estudio.

Materiales y Métodos

Artículos para Ensayos

El compuesto 139 se sintetizó en Gilead Sciences, Inc. (Foster City, CA). Durvalumab; El anticuerpo α -PD-L1 y el anticuerpo de control de isotipo (IgG1 humana, hIgG1) se produjeron y purificaron en Gilead Sciences.

Formulación In Vivo del Compuesto 139

La formulación del vehículo para el compuesto 139 fue 10% de etanol, 40% de PEG 300 y 50% de agua DI y se formuló en un solo lote para todo el estudio. Las formulaciones del compuesto 139 se prepararon semanalmente y se almacenaron en condiciones de refrigeración (4 °C - 8 °C). Antes de la dosificación, la solución se calentó a temperatura ambiente mientras se agitaba. La solución se agitó constantemente durante todo el proceso de dosificación. El compuesto 139 se formuló como una solución de 2 mg/ml y 5 mg/ml en el vehículo. El polvo del Compuesto 139 se llevó a temperatura ambiente antes de su uso, se pesó y se añadió a un recipiente adecuado. Se dispensó un volumen apropiado de etanol en el recipiente. A continuación, se añadió un volumen apropiado de PEG-300 al recipiente mientras se agitaba. Una vez que el polvo se disolvió por completo, se añadió lentamente un volumen apropiado de agua mientras se agitaba. Se dejó que el polvo se disolviera completamente en solución y el pH se ajustó a 3 usando NaOH 1N. La solución se filtró de forma estéril utilizando un filtro de jeringa de nailon antes de la administración.

Formulación In Vivo del anticuerpo de control de isotipo durvalumaband

El anticuerpo de control de isotipo (hIgG1) contiene la misma mutación en el dominio Fc que el anticuerpo durvalumab α -PD-L1. El anticuerpo de control de isotipo y las soluciones madre de durvalumab (histidina-HCl 20 mM, pH 5,8, sacarosa al 9% y Tween-80 al 0,05%) se diluyeron en PBS a 2 mg/ml. El volumen de dosificación fue de 5 ml/kg.

Animales

Se compraron ratones hembra C57BL/6 de Shanghai Lingchang Bio-Technology. Los animales tenían entre 8 y 10 semanas cuando se inocularon los tumores. Los ratones se aclimataron durante 1 semana antes de la inoculación del tumor.

Modelo de Tumor Colorrectal MC38 Humano que Expresa PD-L1

Para crear una línea celular tumoral MC38 humana que expresa PD-L1 (Crown Bioscience), se generaron células knock-out PD-L1 murinas utilizando el sistema CRISPR-Cas9 (Figura 3). Los clones estables que expresan PD-L1 humano (conducidos por un promotor de citomegalovirus) se generaron a partir de células knockout por transfección de lipofectamina (Thermo Fisher Scientific).

Cultivo Celular

Se cultivaron células tumorales MC38 humanas que expresan PD-L1 en medio DMEM (GE Healthcare) suplementado con un 10% de suero bovino fetal inactivado por calor (ExCell Biology) y 50 µg/mL de higromicina B a 37 °C en una atmósfera de 5% de CO₂ en el aire.

Inoculación del Tumor

Antes de la inoculación, las células tumorales MC38 humanas que expresan PD-L1 se midieron mediante tinción con azul de tripano para evaluar la viabilidad. Para la inoculación se utilizaron células con una viabilidad superior al 90%. Cada ratón se inoculó por vía subcutánea (SC) en el flanco posterior derecho con las células tumorales (1×10^6 células suspendidas en 100 µL de PBS para cada ratón). Después de la inoculación, las células restantes se midieron de nuevo mediante tinción con azul de tripano para determinar la viabilidad para confirmar que la viabilidad no cayó por debajo del 90%.

Aleatorización Grupal

108 ratones fueron incluidos en el estudio. Todos los animales fueron asignados al azar a los grupos de estudio. El día 0 se definió como el momento en que el tamaño medio del tumor en la asignación al azar fue de aproximadamente 50 mm³ y los ratones pesaron entre 17 y 20 gramos. La asignación aleatoria se realizó según el método de asignación aleatoria "Distribución igualada" mediante el método de tareas múltiples (StudyDirector™ software, versión 3.1.399.19).

Observación de Animales y Medición de Tumores

Después de la inoculación de células tumorales, los animales se verificaron diariamente para determinar la morbilidad y la mortalidad. Durante el monitoreo de rutina, se verificó a los

animales los efectos del crecimiento del tumor, los cambios en el comportamiento como la movilidad, el consumo de agua y alimentos, la ganancia/pérdida de peso corporal (los pesos corporales se midieron dos veces por semana) y cualquier anomalía grave. La mortalidad y los signos clínicos observados se registraron para animales individuales. El peso corporal se midió dos veces por semana.

Los volúmenes de los tumores se midieron dos veces por semana en dos dimensiones con un calibrador, y el volumen se expresó en mm^3 con la fórmula: $V = (L \times W \times W)/2$, donde V es el volumen del tumor, L es la longitud del tumor (la dimensión más larga del tumor) y W es la anchura del tumor (la dimensión más larga del tumor perpendicular a L).

Terminación

Cualquier animal con un tamaño de tumor superior a 2500 mm^3 (o un grupo de ratones con un tamaño de tumor medio superior a 2000 mm^3) fue sacrificado.

In Vivo TO en Células de Tumor MC38 Humanas que Expresan PD-L1

Disociación del Tumor

Los tumores se recolectaron de ratones, se lavaron en PBS y se extrajeron tejidos adicionales (es decir, vasos sanguíneos, grasa y fascia). En cada pocillo de una placa estéril de 6 pocillos (Corning), el tumor se colocó en 3 ml de medio de disociación (Kit de disociación del tumor murino, Miltenyi). Los tumores se mantuvieron en su lugar con pinzas y tenacillas estériles y se cortaron con un bisturí hasta que se obtuvieron pequeñas piezas tumorales de $\sim 1 \text{ mm}^3$. Las piezas del tumor se transfirieron luego a tubos gentleMACS C (Miltenyi) y se colocaron en hielo hasta la digestión. Una vez que se habían cortado todos los tumores, los tubos C se transfirieron al disociador octo gentleMACS con calentadores (Miltenyi). Se seleccionó el programa de disociación (37_c_m_TDK_1) para la digestión del tumor. Después de completar el programa, los tubos C se giraron a $300 \times g$. Las muestras se resuspendieron y se agregaron a un colador de células (Corning) colocado sobre un tubo de centrifuga de 50 ml (Corning). Las células se lavaron a través del colador de células con 10 ml de tampón de lavado (FBS al 10%, Gibco; EDTA 40 mM, Boston BioProducts; PBS sin calcio y magnesio, GE Healthcare) para obtener suspensiones de células individuales. Los tubos se centrifugaron a $300 \times g$ durante 5 minutos. Se eliminaron los sobrenadantes y se contaron las células y se ajustaron a 1×10^6 por tubo en tampón de tinción (BD Biosciences).

Evaluación de TO en el Tumor

Se volvieron a suspender 1×10^6 células del tumor en tubos de centrifuga de 15 ml (Corning) con 200 μl de tampón de tinción (BD Biosciences) y 1 $\mu\text{g/ml}$ Bloque Fc de ratón

(CD16/CD32 de rata purificada de rata, BD Biosciences). Los tubos se incubaron durante 15 minutos en la oscuridad a 4 °C. Se añadió un cóctel de anticuerpos (Tabla 9) a cada tubo y se incubó adicionalmente durante 30 minutos en la oscuridad a 4 °C. Se agregaron 2 ml de PBS helado y los tubos se centrifugaron a 300 x g durante 5 minutos. La etapa de lavado se realizó dos veces. Después de descartar los sobrenadantes del último lavado, los sedimentos celulares se resuspendieron en 200 µl de solución de trabajo de fijación/permeabilización (Thermo Fisher Scientific) durante 10 minutos a temperatura ambiente en la oscuridad. Los tubos se centrifugaron a 300 µg durante 5 minutos y se eliminaron los sobrenadantes. Las células se resuspendieron con 150 µl de tampón de tinción y los datos se adquirieron en LSRFortessa X-20 (BD Biosciences).

Tabla 9. Reactivos de citometría de flujo para determinar TO

Marcadores	Fluorocromo	Clon	Catálogo #	Isotipo	Vendedor
Ratón BD Fc Block		2.4G2	553141	Rata IgG2b, κ	BD
CD45	BUV661	30-F11	565079	Rata IgG2b,κ	BD
CD3	BUV395	145-2C11	563565	Hamster IgG1, κ	BD
CD11b	BV605	M1/70	101257	Rata IgG2b,κ	Biolegend
Humano PD-L1	PE-Cyanine7	MIH1	25-5983-42	Ratón IgG1,κ	Thermo Fisher
Fixable Viability Dye	eFluor-506 (BV510)	NA	65-0866-14	NA	Thermo Fisher

Análisis de Concentración en Plasma del Compuesto 139

En paralelo a la evaluación de TO en células tumorales en los puntos de tiempo predeterminados, se recogieron 100 µL de WB en tubos de lavanda K2EDTA (BD Biosciences), se mezclaron por inversión y se sometieron a centrifugación. El plasma se transfirió a tubos de microcentrífuga marcados y se almacenó a -80 °C hasta el análisis.

A una alícuota de 10 µl de cada muestra de plasma, con excepción de los espacios en blanco de la matriz, se agregaron 60 µl de carbutamida en acetonitrilo (ACN) de 100 ng/ml. Las muestras de matriz en blanco recibieron 60 µL de acetonitrilo solamente. Las proteínas

precipitadas se eliminaron por centrifugación y se transfirieron 50 µL de sobrenadante a una placa de 96 pocillos limpia (Thermo Fisher Scientific). Se añadió una alícuota de 50 µl de agua a cada muestra. Se inyectó una alícuota de 5 µL en un sistema Sciex API-5500 LC/MS/MS.

Análisis de Datos

Cálculo del Compuesto 139 TO en un Tumor

El TO del compuesto 139 o durvalumab, α-PD-L1, se calibró usando ratones portadores de tumores tratados con vehículo o con anticuerpo de control de isotipo usando la siguiente ecuación:

$$TO = \frac{(IFM \text{ Promedio del Grupo de control} - IFM \text{ de la Muestra promedio}) * 100}{(IFM \text{ Promedio del Grupo de control})}$$

donde:

TO es la ocupación del objetivo (es decir, % PD-L1 ocupado);

El IFM promedio de la muestra es la intensidad de fluorescencia media promediada de los tumores tratados con el compuesto 139 o el durvalumab, anticuerpo α-PD-L1 (n = 3);
y

El grupo de control promedio IFM es la intensidad de fluorescencia media promediada de los tumores tratados con vehículo o con un anticuerpo de control de isotipo (n = 3).

Cálculo del Compuesto 139 ICT en el Modelo de Tumor MC38 que Expresa PD-L1 Humano

El ICT del compuesto 139 o los grupos de anticuerpos de durvalumab α-PD-L1 se calibró usando volúmenes de tumores obtenidos de los grupos de anticuerpos de control de vehículo o de isotipo en el día 15 posterior a la dosis usando la siguiente ecuación:

$$ICT = \frac{(\text{Volumen promedio del tumor del grupo control} - \text{Volumen promedio del tumor de la muestra}) * 100}{(\text{Volumen promedio del tumor del grupo control})}$$

donde:

ICT es el % de inhibición del crecimiento tumoral;

El volumen promedio del tumor del grupo de control es el volumen promedio del tumor promedio de los grupos tratados con el anticuerpo de control de vehículo o isotipo (n = 12); y

El volumen promedio del tumor de muestra es el volumen promedio del tumor promedio de los grupos tratados con el compuesto 139 o el anticuerpo durvalumab α -PD-L1 (n = 12).

Resultados

Este ejemplo demostró que el compuesto 139 puede bloquear la interacción entre el PD-1 de ratón y la PD-L1 humana en un ensayo de enlace bioquímico funcional con una potencia de <0.75 nM (Tabla 10). Por lo tanto, se utilizó un modelo de tumor colorrectal MC38 humano que expresa PD-L1 para demostrar la actividad del compuesto 139 in vivo.

Tabla 10. Actividad del compuesto 139 y durvalumab contra la interacción PD-1/PD-L1 en Ratón

	Bloqueo de la unión de PD-1 y PD-L1 (IC ₅₀)		
	Humano (nM)	Ratón (μ M)	Ratón PD-1/ Humano PD-L1 (nM)
Compuesto 139	$< 0.15^a$	61	$< 0.75^a$
durvalumab anticuerpo α -PD-L1	$< 0.15^a$	> 1	$< 0.75^a$

^a Los valores se han redondeado al fondo teórico del ensayo.

Relación entre PK, ocupación del objetivo y actividad antitumoral.

El objetivo de este estudio fue evaluar la relación entre la PK y la TO del compuesto 139, así como los cambios en el peso corporal y el volumen del tumor. Se implantaron células tumorales Humano PD-L1 MC38 sSC) en el flanco derecho de ratones hembra C57BL/6. Una vez que los tumores alcanzaron un volumen promedio de aproximadamente 50 mm³, los ratones se asignaron al azar y el tratamiento se administró como una inyección IP.

La concentración plasmática del compuesto 139 se determinó a las 1, 6 y 24 horas posteriores a la administración en el día 6 cuando los tumores tenían un tamaño de ~ 250 mm³ (Tabla 12). Paralelamente, la TO se midió en esos mismos puntos de tiempo y se evaluó mediante citometría de flujo, medida como una reducción en el IFM de PD-L1 y normalizada para el control del vehículo o del isotipo. A los 10, 25 y 50 mg/kg, se observó compuesto 139 o 10 mg/kg de durvalumab, un anticuerpo α -PD-L1, mayor del 90% de TO durante las 24 horas

posteriores a la dosificación (Tabla 13). Para la dosis de 10 mg/kg (Figura 4A), cuando la concentración plasmática del compuesto 139 cayó por debajo del valor de EC₉₀ de la sangre entera, se retuvo más del 90% de TO (Figura 4B).

Con más del 90% de TO observado, se obtuvo un ICT comparable entre el 31.8% y el 37.9% a 10, 25 y 50 mg/kg de compuesto 139 (Tabla 13 y 14), que fue similar al ICT del 37.3% logrado con el anticuerpo α -PD-L1 administrado a 10 mg/kg dos veces por semana (Figura 5). El compuesto 139 fue bien tolerado en todas las dosis durante todo el estudio, sin ningún efecto sobre el peso corporal.

Tabla 11. Grupos Experimentales de PK y TO con Compuesto 139

Artículos para el Ensayo	Horario	Puntos de Tiempo después de la Última Dosis en el Día 6 (N ^d)		
		1 hr	6 hr	24 hr
Isotipo Humano IgG1	BIW ^a (días 1, 4, 6)	3	3	3
Vehículo	BID ^b * 6 (días 1 - 6)	3	3	3
50 mg/kg (compuesto 139)	QD ^c * 6 (días 1 - 6)	3	3	3
25 mg/kg (compuesto 139)	BID * 6 (días 1 - 6)	3	3	3
10 mg/kg (compuesto 139)	QD * 6 (días 1 - 6)	3	3	3
1 mg/kg (compuesto 139)	QD * 6 (días 1 - 6)	3	3	3
anticuerpo α -PD-L1 (durvalumab)	BIW (días 1, 4, 6)	3	3	3

^a BIW, Dos veces a la semana.

^b BID, Dos veces al día.

^c QD, Una vez al día.

^d N, Numero de animales.

Tabla 12. Parámetros PK del Compuesto 139 en el Día 6 (Media $\pm$ SD)^a

	1 mg/kg QD	10 mg/kg QD	25 mg/kg BID	50 mg/kg QD	α -PDL1
--	---------------	----------------	-----------------	----------------	----------------

AUC _{0-24/0-12hr} ($\mu\text{M}\cdot\text{h}$) ^b	4.9 $\pm$ 1.3	18.6 $\pm$ 2.7	47.1 $\pm$ 9.0	152 $\pm$ 51	ND ^c
C _{max} (μM)	0.41 $\pm$ 0.05	3.2 $\pm$ 0.5	7.3 $\pm$ 1.0	15.9 $\pm$ 2.4	16.8 $\pm$ 5.9
T _{max} (hora)	2.7 $\pm$ 2.9	1.0 $\pm$ 0.0	1.0 $\pm$ 0.0	1.0 $\pm$ 0.0	ND

^a n = 3 animales por punto de tiempo.

^b AUC se estimó sobre la base de un método de muestreo escaso.

^c ND, no determinado.

Tabla 13. TO del Compuesto 139 en el día 6 (Media $\pm$ SD)^a

Tiempo (horas)	1 mg/kg QD	10 mg/kg QD	25 mg/kg BID	50 mg/kg QD	α -PDL1
1	67.8 $\pm$ 2.9	94.7 $\pm$ 1.6	98.4 $\pm$ 0.4	98.8 $\pm$ 0.2	99.6 $\pm$ 0.5
6	43.2 $\pm$ 4.6	89.6 $\pm$ 0.9	96.6 $\pm$ 0.3	98.1 $\pm$ 0.3	99.9 $\pm$ 0.1
24	70.4 $\pm$ 3.2	93.9 $\pm$ 2.1	99.3 $\pm$ 0.0	99.4 $\pm$ 0.2	99.9 $\pm$ 0.3

^a n = 3 animales por punto de tiempo.

Tabla 14. Volúmenes tumorales (VT) y Porcentaje de Inhibición del Crecimiento Tumoral (ICT)

	Vehicle	50 mg/kg QD	25 mg/kg BID	10 mg/kg QD	1 mg/kg QD	10 mg/kg anticuerpo de control de isotipo (hIgG1) BIW * 3	10 mg/kg durvalumab (anticuerpo α - PD-L1) BIW * 3
TV (mm ³ $\pm$ SEM ^b)	1842.2 $\pm$ 167.1	1143.7 $\pm$ 132.7	1169.2 $\pm$ 109.6	1255.7 $\pm$ 104.8	1546.3 $\pm$ 137.0	1549.5 $\pm$ 132.7	
% ICT (Media $\pm$ SEM)		37.9 $\pm$ 5.4	36.5 $\pm$ 5.9	31.8 $\pm$ 5.2	16.1 $\pm$ 6.3		37.3 $\pm$ 7.9
Valor <i>P</i> ^c		0.001	0.001	0.003	0.128		0.004

^a % ICT del compuesto 139 (normalizado a vehículo) y α -PD-L1 mAb (normalizado a isotipo) el día 15, en el último día ambos grupos de control (vehículo e isotipo) estaban en estudio.

^b Error estandar de la media.

^c Todos los datos se analizaron con SPSS (Productos Estadísticos y Soluciones de Servicio) versión 18.0 (IBM, Armonk, NY, EE. UU.) y fueron de dos caras. $P < 0.05$ fue considerado estadísticamente significativo. Los grupos del Compuesto 139 se compararon con el vehículo. El grupo de durvalumab se comparó con el isotipo.

Conclusión

La actividad in vivo del compuesto 139 se evaluó en un modelo de tumor colorrectal de Ratón MC38 que expresa Humano PD-L1. La administración intraperitoneal de 10 (QD), 25 (BID) y 50 mg/kg (QD) del compuesto 139 mostró más del 90% de TO en los tumores durante al menos 24 horas después de la dosificación y dio como resultado una actividad antitumoral comparable al anticuerpo PD-L1.