

INHIBIDORES DE PD-1/PD-L1

REFERENCIA CRUZADA A SOLICITUDES RELACIONADAS

Esta solicitud reclama el beneficio de acuerdo con los 35 U.S.C. § 119(e) de las Solicitudes Provisionales de Estados Unidos números 62/697,932 presentadas el 13 de julio de 2018, 5 62/747,033 presentadas el 17 de octubre de 2018 y 62/808,763 presentada el 21 de febrero de 2019, cada una de las cuales se incorpora en el presente documento como referencia en su totalidad.

CAMPO

La presente divulgación se refiere en general a compuestos útiles como inhibidores de PD-1, 10 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

La muerte programada-1 (CD279) es un receptor en las células T que se ha demostrado que suprime las señales de activación del receptor de las células T cuando está unido por 15 cualquiera de sus ligandos, el Ligando de la muerte programada 1 (PD-L1, CD274, B7-H1) o el Ligando de la muerte programada 2 (PD-L2) (CD273, B7-DC). Cuando la muerte programada-1 (PD-1) que expresa células T entra 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 citocinas y la citotoxicidad. Las interacciones PD- 20 1/PD-Ligando disminuyen la regulación de las respuestas inmunitarias durante la resolución de una infección o un tumor, o durante el desarrollo de la tolerancia propia. 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 25 T”. Las células B también muestran la supresión y el “agotamiento” de los PD-1/PD.

Se ha demostrado que el bloqueo de la ligadura de PD-1/PD-L1 con anticuerpos contra PD-L1 restaura y aumenta la activación de 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

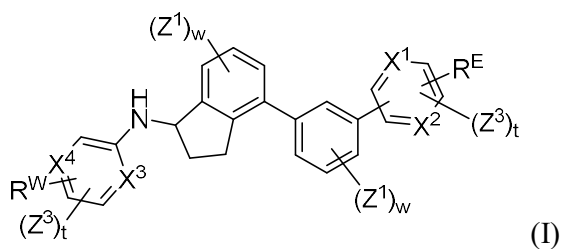
vía PD-1/PD-L1 por los anticuerpos monoclonales puede mejorar la respuesta inmune y dar como resultado el rechazo del tumor o el control de la infección. La inmunoterapia antitumoral a través del bloqueo de PD-1/PD-L1 puede aumentar la respuesta inmune terapéutica a varios tumores histológicamente distintos.

- 5 La interferencia con la interacción PD-1/PD-L1 también ha demostrado una mayor actividad de las células T en los sistemas de infección crónica. La infección por el virus de la corio meningitis 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
- 10 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 la PD-1/PD-L1. Los agentes de moléculas pequeñas que bloquean o inhiben la interacción PD-1, PD-L1
- 15 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 que tienen cáncer.

RESUMEN

- 20 La presente divulgación proporciona un compuesto de Fórmula (I):



o una sal, estereoisómero, mezcla de estereoisómeros, solvato, o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

cada de X¹, X², X³ y X⁴ son independientemente N, CH o CZ³;

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

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

cada w es independientemente 0, 1 o 2;

cada Z^3 es independientemente halo, $-OR^a$, $-N_3$, $-NO_2$, ciano, $-NR^1R^2$, $-S(O)_2R^a$, $-S(O)_2NR^aR^b$, $-NR^aS(O)_2R^a$, $-NR^aC(O)R^a$, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)NR^aR^b$, $-NR^aC(O)OR^a$,
 10 $-NR^aC(O)NR^1R^2$, $-OC(O)NR^aR^b$, $-NR^aS(O)_2NR^aR^b$, $-C(O)NR^aS(O)_2NR^aR^b$, -alquilo C_{1-6} , -alqueno C_{2-6} , -alquino C_{2-6} , -O-alquilo C_{1-6} , -cianoalquilo C_{1-6} , -haloalquilo C_{1-6} , -O-cianoalquilo C_{1-6} , -O-haloalquilo C_{1-6} , -cicloalquilo C_{3-8} , -alquilo C_{1-6} -cicloalquilo C_{3-8} , arilo, heteroarilo, heterociclilo, y R^N ; y

15 en donde el grupo alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo C_{3-8} , arilo, heteroarilo, o heterociclilo está opcionalmente sustituido con 1 a 4 grupos seleccionados independientemente de oxo, $-NO_2$, $-N_3$, $-OR^a$, halo, ciano, $-NR^aR^b$, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, -O-cianoalquilo C_{1-6} , $-C(O)NR^aR^b$, $-NR^aC(O)R^a$, $-NR^aC(O)OR^a$, $-S(O)_2R^a$, $-NR^aS(O)_2R^b$, $-SO_2NR^aR^b$, $-NR^aS(O)_2NR^aR^b$, $-C(O)NR^aS(O)_2NR^aR^b$ y -cicloalquilo C_{3-8} ;

20 R^N es independientemente -alquilo $C_{1-6}NR^1R^2$, -Oalquilo $C_{1-6}NR^1R^2$, -alquilo C_{1-6} -O-alquilo $C_{1-6}NR^1R^2$, $-NR^aalquilo C_{1-6}NR^1R^2$, -alquilo $C_{1-6}C(O)NR^1R^2$, -O-alquilo $C_{1-6}C(O)NR^1R^2$, -O-alquilo $C_{1-6}C(O)OR^1$, -Salquilo $C_{1-6}NR^1R^2$, -alquilo $C_{1-6}OR^a$, o

$$\begin{array}{c} \text{---} \\ \text{---} \\ \text{---} \end{array} L^1-V-L^2-\text{---} \bigcirc A$$

en donde:

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

V se selecciona independientemente de un enlace, alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , y alquino C_{2-6} ;

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

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

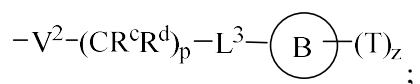
anillo A es independientemente cicloalquilo, arilo, heteroarilo, o heterociclilo;

- 5 en donde cada cicloalquilo, arilo, heteroarilo, o heterociclilo está opcionalmente sustituido con 1 a 4 grupos seleccionados independientemente de oxo, $-NO_2$, $-N_3$, $-OR^a$, halo, ciano, $-alquilo C_{1-6}$, $-haloalquilo C_{1-6}$, $-alqueno C_{2-6}$, $-alquino C_{2-6}$, $-O-haloalquilo C_{1-6}$, $-NR^aR^b$, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-O-cianoalquilo C_{1-6}$, $-C(O)NR^aR^b$, $-NR^aC(O)R^a$, $-NR^aC(O)OR^a$, $-NR^aC(O)OR^a$, $-C(O)N(R^a)OR^b$, $-S(O)_2R^a$, $-S(O)_2NR^aR^b$, $-NR^aS(O)_2R^b$, $-NR^aS(O)_2NR^aR^b$, $-C(O)NR^aS(O)_2NR^aR^b$, $-cicloalquilo C_{3-8}$, y $-alquilo C_{1-6}cicloalquilo C_{3-8}$; y
- 10

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

cada t es independientemente 0, 1 o 2;

- 15 R^E y R^W son cada uno independientemente $-NR^1R^2$, $-alquilo C_{1-6}NR^1R^2$, $-O-alquilo C_{1-6}NR^1R^2$, $-alquilo C_{1-6}-O-alquilo C_{1-6}NR^1R^2$, $-NR^a-alquilo C_{1-6}NR^1R^2$, $-alquilo C_{1-6}N^+R^1R^2R^3$, $-S-alquilo C_{1-6}NR^1R^2$, $-C(O)NR^1R^2$, $-S(O)_2R^a$, $-(CH_2)_uS(O)_2NR^1R^2$, $-(CH_2)_uNR^aS(O)_2NR^aR^b$, $-S(O)_2NR^a-alquilo C_{1-6}NR^1R^2$, $-NR^aS(O)_2-alquilo C_{1-6}NR^1R^2$, $-(CH_2)_uC(O)NR^aS(O)_2NR^aR^b$, $-(CH_2)_uN^+R^1R^2O^-$, $-(CH_2)_uP^+R^bR^cR^d$, $-(CH_2)_uP^+R^cR^dO^-$, $-(CH_2)_uP^+O[NR^aR^b][NR^cR^d]$, $-(CH_2)_uNR^cP(O)(OR^c)_2$, $-(CH_2)_uCH_2OP(O)(OR^c)(OR^d)$, $-(CH_2)_uOP(O)(OR^c)(OR^d)$, $-(CH_2)_uOP(O)NR^aR^b(OR^a)$, o
- 20



en donde:

- 25 V^2 es independientemente un enlace, $-O-$, $-NR^a-$, $-S-$, $-SO-$, $-SO_2-$, $-C(O)NR^a-$, $-NR^aC(O)-$, $-S(O)_2NR^1-$, o $-NR^aS(O)_2-$;

L^3 es independientemente un enlace, -O-, -NR^a-, -S-, -SO-, -SO₂-, -C(O)NR^a-, -NR^aC(O)-, -S(O)₂NR¹-, o -NR^aS(O)₂-;

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

5 T es independientemente hidrógeno, -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

10 en donde el grupo 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, -OR^a, -alquilo C₁₋₆, -haloalquilo C₁₋₆, -cianoalquilo C₁₋₆, -alquilo C₁₋₆NR^aR^b, -hidroxialquilo C₁₋₆, -cicloalquilo C₃₋₈, y -alquilo C₁₋₃cicloalquiloC₃₋₈;

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

cada R¹ se selecciona independientemente de hidrógeno, -alquilo C₁₋₈, -alquenilo C₂₋₆, -alquinilo C₂₋₆, -cicloalquilo C₃₋₆, arilo, heteroarilo, heterociclilo, -alquilo C₁₋₆arilo, -alquilo C₁₋₆heteroarilo, -alquilo C₁₋₆heterociclilo, -alquilo C₁₋₆C(O)OR^a, -alquenilo C₂₋₆C(O)OR^a, -S(O)₂R^a, -S(O)₂NR^aR^b,
20 -C(O)NR^aS(O)₂R^a, y -alquilo C₁₋₆cicloalquiloC₃₋₈;

en donde cada alquilo, alquenilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, o heterociclilo está opcionalmente sustituido con 1 a 4 grupos seleccionados independientemente de -OR^a, ciano, halo, alquilo C₁₋₆, -alquilo C₁₋₆OR^a, -cianoalquilo C₁₋₆, -haloalquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₈, -alquilo C₁₋₃cicloalquiloC₃₋₈, -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, -alquilo C₁₋₆NR^aR^b, -C(O)NR^aR^b, -alquilo C₁₋₆C(O)NR^aR^b, -S(O)₂R^a, -alquilo C₁₋

25

$_6\text{S(O)}_2\text{R}^a$, $-\text{S(O)}_2\text{NR}^a\text{R}^b$, -alquilo $\text{C}_{1-6}\text{S(O)}_2\text{NR}^a\text{R}^b$, $-\text{C(O)}\text{NR}^a\text{S(O)}_2\text{R}^b$, -alquilo $\text{C}_{1-6}\text{C(O)}\text{NR}^a\text{S(O)}_2\text{R}^b$, $-\text{NR}^a\text{C(O)}\text{R}^b$, y -alquilo $\text{C}_{1-6}\text{NR}^a\text{C(O)}\text{R}^b$;

cada R^2 se selecciona independientemente de hidrógeno, -alquilo C_{1-6} , -alquenilo C_{2-6} , -alquinilo 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 $\text{C}_{2-6}-\text{OR}^a$, -alquilo $\text{C}_{1-6}\text{C(O)}\text{OR}^a$, y -alquenilo $\text{C}_{2-6}\text{C(O)}\text{OR}^a$;

en donde cada alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, o heterociclilo está opcionalmente sustituido con 1 a 4 grupos seleccionados independientemente de $-\text{OR}^a$, ciano, halo, alquilo C_{1-6} , -alquilo $\text{C}_{1-6}\text{OR}^a$, -cianoalquilo C_{1-6} , -haloalquilo C_{1-6} , -cicloalquilo C_{3-8} , -alquilo C_{1-3} cicloalquilo C_{3-8} , $-\text{C(O)}\text{R}^a$, -alquilo $\text{C}_{1-6}\text{C(O)}\text{R}^a$, $-\text{C(O)}\text{OR}^a$, -alquilo $\text{C}_{1-6}\text{C(O)}\text{OR}^a$, $-\text{NR}^a\text{R}^b$, -alquilo $\text{C}_{1-6}\text{NR}^a\text{R}^b$, $-\text{C(O)}\text{NR}^a\text{R}^b$, alquilo $\text{C}_{1-6}\text{C(O)}\text{NR}^a\text{R}^b$, $-\text{S(O)}_2\text{R}^a$, -alquilo $\text{C}_{1-6}\text{S(O)}_2\text{R}^a$, $-\text{S(O)}_2\text{NR}^a\text{R}^b$, -alquilo $\text{C}_{1-6}\text{S(O)}_2\text{NR}^a\text{R}^b$, $-\text{C(O)}\text{NR}^a\text{S(O)}_2\text{R}^b$ y $-\text{NR}^a\text{C(O)}\text{R}^b$;

o R^1 y R^2 se combinan para formar un heterociclilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos seleccionados independientemente de oxo, -alquilo C_{1-6} , -cicloalquilo C_{3-8} , -alquenilo C_{2-6} , -alquinilo C_{2-6} , $-\text{OR}^a$, $-\text{C(O)}\text{OR}^a$, -cianoalquilo C_{1-6} , -alquilo $\text{C}_{1-6}\text{OR}^a$, -haloalquilo C_{1-6} , -alquilo C_{1-3} cicloalquilo C_{3-8} , $-\text{C(O)}\text{R}^a$, alquilo $\text{C}_{1-6}\text{C(O)}\text{R}^a$, -alquilo $\text{C}_{1-6}\text{C(O)}\text{OR}^a$, $-\text{NR}^a\text{R}^b$, -alquilo $\text{C}_{1-6}\text{NR}^a\text{R}^b$, $-\text{C(O)}\text{NR}^a\text{R}^b$, -alquilo $\text{C}_{1-6}\text{C(O)}\text{NR}^a\text{R}^b$, $-\text{S(O)}_2\text{R}^a$, -alquilo $\text{C}_{1-6}\text{S(O)}_2\text{R}^a$, $-\text{S(O)}_2\text{NR}^a\text{R}^b$, $-\text{C(O)}\text{N}=\text{S(O)}\text{R}^a\text{NR}^a\text{R}^b$, $-\text{C(O)}\text{N}=\text{S(O)}\text{R}^a\text{NR}^a\text{C(O)}\text{R}^b$, y -alquilo $\text{C}_{1-6}\text{S(O)}_2\text{NR}^a\text{R}^b$;

cada R^3 es independientemente hidrógeno, -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 $\text{C}_{2-6}-\text{OR}^a$, -alquilo $\text{C}_{1-6}\text{C(O)}\text{OR}^a$, o -alquenilo $\text{C}_{2-6}\text{C(O)}\text{OR}^a$;

cada R^a se selecciona independientemente de hidrógeno, -alquilo C_{1-6} , -cianoalquilo 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;

cada R^b se selecciona independientemente de hidrógeno, -alquilo C_{1-6} , -cianoalquilo 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 pueden combinarse para formar un heterociclilo opcionalmente sustituido con 1 a 4 grupos seleccionados independientemente de -OR^f, ciano, halo, -alquilo C₁₋₆OR^f, -cianoalquilo C₁₋₆, -haloalquilo C₁₋₆, -cicloalquilo C₃₋₈, -alquilo C₁₋₃cicloalquiloC₃₋₈, -C(O)R^f, -alquilo C₁₋₆C(O)R^f, -C(O)OR^f, -alquilo C₁₋₆C(O)OR^f, -NR^fR^g, -alquilo C₁₋₆NR^fR^g, -C(O)NR^fR^g, -alquilo C₁₋₆C(O)NR^fR^g, -S(O)₂R^f, -alquilo C₁₋₆S(O)₂R^f, -S(O)₂NR^fR^g, -alquilo C₁₋₆S(O)₂NR^fR^g, -C(O)NR^fS(O)₂R^g y -NR^fC(O)R^g;

cada R^c se selecciona independientemente de hidrógeno, -OH, -alquilo C₁₋₆, -cicloalquilo C₃₋₈, arilo, heteroarilo, heterociclilo, -alquilo C₁₋₃cicloalquilo C₃₋₈, -alquilo C₁₋₆arilo, -alquilo C₁₋₆heteroarilo, y -alquilo C₁₋₆heterociclilo;

10 cada R^d se selecciona independientemente de hidrógeno, -alquilo C₁₋₆, -cicloalquiloC₃₋₈, arilo, heteroarilo, heterociclilo, -alquilo C₁₋₃cicloalquiloC₃₋₈, -alquilo C₁₋₆arilo, -alquilo C₁₋₆heteroarilo, y -alquilo C₁₋₆heterociclilo;

cada R^e se selecciona independientemente de hidrógeno, -alquilo C₁₋₆, -O-alquiloC₁₋₆, -cicloalquilo C₃₋₈, arilo, heteroarilo, heterociclilo, -O-cicloalquilo C₃₋₈, -O-arilo, -O-heteroarilo, -O-heterociclilo, -alquilo C₁₋₃cicloalquiloC₃₋₈, -alquilo C₁₋₆arilo, -alquiloC₁₋₆heteroarilo, -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 se selecciona independientemente de hidrógeno, -alquilo C₁₋₆, -cicloalquilo C₃₋₈, arilo, heteroarilo, heterociclilo, -alquilo C₁₋₃cicloalquilo C₃₋₈, -alquilo C₁₋₆arilo, -alquilo C₁₋₆heteroarilo, y -alquilo C₁₋₆heterociclilo; y

cada R^g se selecciona independientemente de hidrógeno, -alquilo C₁₋₆, -cicloalquilo C₃₋₈, arilo, heteroarilo, heterociclilo, -alquilo C₁₋₃cicloalquilo C₃₋₈, -alquilo C₁₋₆arilo, -alquilo C₁₋₆heteroarilo, y -alquilo C₁₋₆heterociclilo.

También se proporcionan en el presente documento los compuestos de la Tabla 1A o una sal, estereoisómero, mezcla de estereoisómeros, solvato, o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo.

También se proporcionan en el presente documento los compuestos de la Tabla 1B o una sal, estereoisómero, mezcla de estereoisómeros, solvato, o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo.

La presente divulgación proporciona un método de inhibir PD-1, PD-L1 y/o la interacción PD-1/PD-L1 que comprende administrar un compuesto de Fórmula (I), o cualquier fórmula descrita en el presente documento (por ejemplo, Fórmula (I), (IA), (IB), (IC), (ID), (II), (IIA), (IIB), (IIC), (IID), (III), (IIIA), (IIIB), (IIIC), (IIID), (IV), (IVA), (IVB), (IVC), (IVD), (V), (VA), (VB), (VC), (VD), (VIA), (VIB), (VIC), o (VID)), o una sal, estereoisómero, mezcla
5 de estereoisómeros, solvato, o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, a un paciente que lo necesite.

La presente divulgación proporciona un método de tratar cáncer que comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula (I), o cualquier fórmula
10 descrita en el presente documento, o una sal, estereoisómero, mezcla de estereoisómeros, solvato, o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, a un paciente que lo necesite.

Una realización proporciona el uso de un compuesto como se divulga en el presente documento (por ejemplo, un compuesto de Fórmula (I), o cualquier fórmula descrita en el presente documento), o una sal, estereoisómero, mezcla de estereoisómeros, solvato, o
15 tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, para el tratamiento de una condición en un paciente que es susceptible de tratamiento inhibiendo PD-1, PD-L1 o la interacción PD-1/PD-L1, por ejemplo, cáncer.

Una realización proporciona el uso de un compuesto de Fórmula (I), o cualquier fórmula descrita en el presente documento, o una sal, estereoisómero, mezcla de estereoisómeros, solvato, o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, para el tratamiento de cáncer o
20 una condición en un paciente que es susceptible de tratamiento inhibiendo PD-1, PD-L1 o la interacción PD-1/PD-L1 que comprende administrar dicho compuesto de fórmula (I), o cualquier fórmula descrita en el presente documento, o una sal, estereoisómero, mezcla de estereoisómeros, solvato, o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, a dicho
25 paciente que lo necesita.

En una realización, se proporciona un método para tratar un cáncer en donde el cáncer es 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 cérvix, cáncer gástrico, cáncer de esófago, cáncer de cabeza y cuello, melanoma, cáncer
30 neuroendocrino, Cáncer SNC, cáncer cerebral, cáncer de hueso, sarcoma de tejidos blandos, cáncer de pulmón de célula no pequeña, cáncer de pulmón de célula pequeña o cáncer de

colon, que comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de fórmula (I), o cualquier fórmula descrita en el presente documento, o una sal, estereoisómero, mezcla de estereoisómeros, solvato, o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, a un paciente que lo necesite.

- 5 En una realización, se proporciona un método para tratar un cáncer o una condición en un paciente que es susceptible de tratamiento inhibiendo PD-1, PD-L1 o la interacción 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 cérvix, cáncer gástrico, cáncer de esófago, cáncer de cabeza y cuello, melanoma, 10 cáncer neuroendocrino, Cáncer SNC, cáncer cerebral, cáncer de hueso, sarcoma de tejidos blandos, cáncer de pulmón de célula no pequeña, cáncer de pulmón de célula pequeña y cáncer de colon que comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de Fórmula (I), o cualquier fórmula descrita en el presente documento, o una sal, estereoisómero, mezcla de estereoisómeros, solvato, o tautómero farmacéuticamente 15 aceptable del mismo, a un paciente que lo necesite, que además comprende administrar al menos un agente o terapia adicional anticáncerígeno a un paciente que lo necesite. En ciertas realizaciones, el agente o terapia adicional anticáncerígeno se selecciona de nivolumab, pembrolizumab, atezolizumab, ipilimumab, quimioterapia, terapia de radiación, y terapia de resección, a un paciente que lo necesite.
- 20 En una realización, se proporciona un método para tratar el virus de la hepatitis B (VHB), que comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de fórmula (I), o cualquier fórmula descrita en el presente documento, o una sal, estereoisómero, mezcla de estereoisómeros, solvato, o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, a un paciente que lo necesite.
- 25 En una realización, se proporciona un compuesto de Fórmula (I), o cualquier fórmula descrita en el presente documento, o una sal, estereoisómero, mezcla de estereoisómeros, solvato, o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, para el tratamiento de cáncer o una condición en un paciente seleccionada de linfoma, mieloma múltiple, y leucemia. Enfermedades o condiciones adicionales que pueden ser tratadas incluyen, pero no se limitan 30 a leucemia linfocítica aguda (LLA), leucemia mieloide aguda (LMA), leucemia linfocítica crónica (LLC), linfoma linfocítico pequeño (LLP), síndrome mielodisplásico (SMD),

enfermedad mieloproliferativa (EMP), leucemia mieloide crónica (LMC), mieloma múltiple (MM), linfoma no Hodgkin (LNH), linfoma de célula del manto (LCM), linfoma folicular, macroglobulinemia de Waldestrom (MW), linfoma de célula T, linfoma de célula B y linfoma de célula B grande difuso (LCBGD).

- 5 En una realización, la presente divulgación proporciona un compuesto de Fórmula (I), o cualquier fórmula descrita en el presente documento, o una sal, estereoisómero, mezcla de estereoisómeros, solvato, o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con al menos un agente anticancerígeno adicional seleccionada de rituxan, doxorubicina, gemcitabina, nivolumab, pembrolizumab, y ipilimumab.
- 10 En una realización, la presente divulgación proporciona un compuesto de Fórmula (I), o cualquier fórmula descrita en el presente documento, o una sal, estereoisómero, mezcla de estereoisómeros, solvato, o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con al menos un inhibidor de punto de control adicional seleccionada de nivolumab, pembrolizumab, atezolizumab, y ipilimumab.
- 15 En una realización, la presente divulgación proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula (I), o cualquier fórmula descrita en el presente documento, o una sal, estereoisómero, mezcla de estereoisómeros, solvato, o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, y un portador o excipiente farmacéuticamente aceptable.
- 20 En una realización, la presente divulgación proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula (I), o cualquier fórmula descrita en el presente documento, o una sal, estereoisómero, mezcla de estereoisómeros, solvato, o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos un agente anticáncerígeno adicional y al menos un portador o excipiente farmacéuticamente aceptable.
- 25 En una realización, la presente divulgación proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula (I), o cualquier fórmula descrita en el presente documento, o una sal, estereoisómero, mezcla de estereoisómeros, solvato, o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, al menos un agente terapéutico adicional adecuado para tratar una infección por el virus de la hepatitis B (VHB), y al menos un portador o excipiente farmacéuticamente aceptable.
- 30

En una realización, la presente divulgación proporciona un kit que incluye un compuesto de Fórmula (I), o cualquier fórmula descrita en el presente documento, o una sal, estereoisómero, mezcla de estereoisómeros, solvato, o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, una etiqueta y/o instrucciones para el uso del compuesto en el tratamiento de cáncer o una enfermedad o condición mediada por PD-1, la actividad de 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 cualquier fórmula descrita en el presente documento, o una sal, estereoisómero, mezcla de estereoisómeros, solvato, o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, al menos un agente anticancerígeno adicional, una etiqueta(s) y/o instrucciones para el uso del (de los) compuesto(s) en el tratamiento de una enfermedad o condición mediada por PD-1, la actividad de PD-L1 o la interacción PD-1/PD-L1.

En una realización, la presente divulgación proporciona artículos para la fabricación que incluyen un compuesto de Fórmula (I), o cualquier fórmula descrita en el presente documento, o una sal, estereoisómero, mezcla de estereoisómeros, solvato, o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, y un contenedor. En una realización, el contenedor puede ser un vial, tarro, ampolla, jeringa precargada, o una bolsa intravenosa.

En una realización, la presente divulgación proporciona un compuesto de Fórmula (I), o cualquier fórmula descrita en el presente documento, o una sal, estereoisómero, mezcla de estereoisómeros, solvato, o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en terapia.

En otra realización, la presente divulgación proporciona un compuesto de Fórmula (I), o cualquier fórmula descrita en el presente documento, o una sal, estereoisómero, mezcla de estereoisómeros, solvato, o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en la fabricación de un medicamento para tratar cáncer.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

Definiciones

Como se usa en la presente divulgación, las siguientes palabras y frases generalmente tienen la intención de tener los significados que se detallan a continuación a menos que se indique expresamente lo contrario o el contexto en el que se utilizan 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 se proporciona en su lugar como una descripción de realizaciones ejemplares.

Como se usa en la presente descripción, las siguientes palabras, frases y símbolos generalmente tienen la intención de tener los significados que se detallan a continuación, excepto en la medida en que el contexto en el que se utilizan indique lo contrario.

Un guión ("-") que no está 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 guión 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, ninguna dirección está indicada o implícita por el orden en que se escribe o nombra un grupo químico.

Una línea ondulada en un grupo químico como se muestra a continuación, por ejemplo,  indica un punto de conexión, es decir, muestra el enlace roto mediante 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 el presente documento incluye (y describe) realizaciones que se dirigen a ese valor o parámetro *per se*. 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 algunas otras realizaciones, 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 dichos 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 materia.

El término "sustituido" significa que uno o más (por ejemplo, uno a tres, o uno a cinco) átomos de hidrógeno en el átomo o grupo designado se reemplaza con 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. El uno o más (por ejemplo, uno a tres, o uno a cinco) sustituyentes incluyen, pero no se limitan a, alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, acilo, amino, amido, amidino, arilo, azido, carbamoilo, carboxilo, éster de carboxilo, ciano, guanidino, halo, haloalquilo, heteroalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, hidroxilo, hidrazino, imino, oxo, nitro, alquilosulfonilo, ácido sulfónico, alquilosulfonilo, tiocianato, tiol, tiona, o combinaciones de los mismos. Los polímeros o estructuras indefinidas similares llegaron definiendo los sustituyentes con otros sustituyentes añadidos ad infinitum (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 en el presente documento, 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 en el presente documento es tres. Por ejemplo, las sustituciones en serie de grupos arilo sustituidos con otros dos grupos arilo sustituidos están limitadas a 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 oxígeno adyacentes en el anillo). 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 en el presente documento. Por ejemplo, el término "arilo sustituido" incluye, pero no se limita a, "alquiloarilo". A menos que se especifique lo contrario, cuando un grupo se describe como opcionalmente sustituido, cualquier sustituyente del grupo no está sustituido.

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 no ramificada o ramificada. Como se usa en el presente documento, el alquilo tiene de 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 de 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). Ejemplos de grupos de 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 C₂₋₂₀), 2 a 8 átomos de carbono (es decir, alquinilo C₂₋₈), 2 a 6 átomos de carbono (es decir, alquinilo C₂₋₆), o 2 a 4 átomos de carbono (es decir, alquinilo C₂₋₄). El término “alquinilo” también incluye aquellos grupos que tienen un triple enlace y un doble enlace.

“Alcoxi” se refiere al grupo “alquilo-O-” o “-O-alquilo”. 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 donde 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 monorradical 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 está/están total o parcialmente insaturados. Como se usa en el presente documento, arilo tiene 6 a 20 átomos de carbono del anillo (es decir, arilo C_{6-20}), 6 a 12 átomos de carbono del anillo (es decir, arilo C_{6-12}), o 6 a 10 átomos de carbono del anillo (es decir, arilo C_{6-10}). Ejemplos no limitativos de grupos arilo como se usan en el presente documento incluyen fenilo, naftilo, fluorenilo, indanilo, tetrahidroindanilo, y antrilo. 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 anillos 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 el presente documento, el grupo arilo en "A-arilo-B" es un diradical mientras que el grupo arilo en "A-B-arilo" es monoradical, aunque pueden estar presentes sustituyentes adicionales en cada grupo arilo.

El término “alquilosulfinilo” se refiere al grupo $-S(O)$ -alquilo, donde alquilo es como se definió anteriormente, e incluye grupos alquilo opcionalmente sustituidos como también se definió anteriormente.

El término “alquilosulfonilo” se refiere al grupo $-S(O)_2$ -alquilo, donde alquilo es como se definió 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 anillos fusionados, puenteados y

espiro. Como se usa en el presente documento, cicloalquilo tiene de 3 a 20 átomos de carbono del anillo (es decir, cicloalquilo C₃₋₂₀), 3 a 12 átomos de carbono del anillo (es decir, cicloalquilo C₃₋₁₂), 3 a 10 átomos de carbono del anillo (es decir, cicloalquilo C₃₋₁₀), 3 a 8 átomos de carbono del anillo (es decir, cicloalquilo C₃₋₈), o 3 a 6 átomos de carbono del anillo (es decir, cicloalquilo C₃₋₆). Ejemplos de grupos cicloalquilo incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, y ciclohexil. 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).

10 “Halógeno” o “halo” incluye fluoro, 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) hidrógeno 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) hidrógeno átomos de hidrógeno del grupo alquilo han sido sustituidos por un halógeno. 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- haloalquinilo C₂₋₄).

“Heteroalquilo” se refiere a un grupo alquilo en el que uno o más (por ejemplo, uno a tres, o uno a cinco) hidrógenos de los átomos de carbono (y cualquiera de los átomos de hidrógeno asociados) son cada uno independientemente reemplazados con los mismos o diferentes grupos heteroatómicos.. El término “heteroalquilo” incluye cadena saturada no ramificada o 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. Ejemplos de grupos heteroalquilo incluyen -OCH₃, -CH₂OCH₃, -SCH₃, -CH₂SCH₃, -NRCH₃, y -CH₂NRCH₃, donde R es hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, arilo, ariloalquilo, heteroalquilo, o

heteroarilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido. Como se usa en el presente documento, heteroalquilo incluye 1 a 10 átomos de carbono, 1 a 8 átomos de carbono, o 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 diradical que tiene un solo anillo, múltiples anillos o múltiples anillos fusionados, con uno o más heteroátomos en el anillo independientemente seleccionados de 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 están total o parcialmente insaturados. Como se usa en el presente documento, heteroarilo incluye 1 a 20 átomos de carbono del anillo (es decir, heteroarilo C₁₋₂₀), 3 a 12 átomos de carbono del anillo (es decir, heteroarilo C₃₋₁₂), o 3 a 8 átomos de carbono del anillo (es decir, heteroarilo C₃₋₈); y 1 a 5 heteroátomos, 1 a 4 heteroátomos, 1 a 3 heteroátomos del anillo, 1 a 2 heteroátomos del anillo, o 1 heteroátomo del anillo independientemente seleccionado de nitrógeno, oxígeno, y azufre. Ejemplos no limitantes de grupos heteroarilo incluyen pirimidinilo, purinilo, piridilo, piridazinilo, benzotiazolilo, benzodioxanilo, indolinilo, y pirazolilo. La clasificación de mono o diradical 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-heteroarilo-B" es un diradical mientras que el grupo heteroarilo en "A-B-heteroarilo" es monoradical, aunque pueden estar presentes sustituyentes adicionales en cada grupo heteroarilo. Heteroarilo no abarca ni se superpone con arilo como se define anteriormente.

“Heterociclilo,” “heterociclo,” o “heterocíclico” se refiere a un grupo alquilo cíclico saturado o insaturado, con uno o más heteroátomos del anillo independientemente seleccionados de 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 el presente documento, heterociclilo tiene 2 a 20 átomos de carbono del anillo (es decir, heterociclilo C₂₋₂₀), 2 a 12 átomos de carbono del anillo (es decir, heterociclilo C₂₋₁₂), 2 a 10 átomos de carbono del anillo (es decir, heterociclilo C₂₋₁₀), 2 a 8 átomos de carbono del anillo (es decir, heterociclilo C₂₋₈), 3 a 12 átomos de carbono del anillo (es decir, heterociclilo C₃₋₁₂), 3 a 8 átomos de carbono del anillo (es decir, heterociclilo C₃₋₈), o 3 a 6 átomos de carbono del anillo (es decir, heterociclilo C₃₋₆); having 1 a 5 heteroátomos del anillo, 1 a 4 heteroátomos del anillo, 1 a 3 heteroátomos del anillo, 1 a 2 heteroátomos del anillo, o 1 heteroátomo del anillo independientemente seleccionados de nitrógeno, azufre o oxígeno.

Ejemplos de grupos heterociclilo incluyen pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, oxetanilo, dioxolanilo, azetidinilo, y morfolinilo. Como se usa en el presente documento, el término “heterociclilo puenteado” se refiere a un resto cíclico de cuatro a diez miembros conectado a dos átomos no adyacentes del heterociclilo con uno o más (por ejemplo, 1 o 2) restos cíclicos de cuatro a diez miembros que tienen al menos un heteroátomo donde cada heteroátomo se selecciona independientemente de nitrógeno, oxígeno, y azufre. Como se usa en el presente documento, heterocicloalquilo puenteado incluye sistemas de anillos bicíclicos y tricíclicos. También se usa en el presente documento, el término “heterociclilo espiro” se refiere a un sistema de anillos 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 cicloalquilo de tres a diez miembros o heterociclilo de tres a diez miembros, donde un solo átomo del uno o más anillos adicionales es también un átomo del heterociclilo de tres a diez miembros. Los ejemplos de espiro-heterociclilo 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” incluye grupos monoradical o dirradical saturados o insaturados que tienen un solo anillo o múltiples anillos condensados, que tienen de 3 a 12 átomos de carbono, from 1 a 6 heteroátomos, o from 1 a 4 heteroátomos, seleccionados de nitrógeno, azufre, fósforo, y/o oxígeno dentro del anillo. Cuando el grupo no termina la molécula, es un dirradical y se interpreta como tal, es decir, también se conoce como heterociclileno o heterociclenu.

El término “heterociclilo” incluye grupos heterocicloalqueno (es decir, el grupo heterociclilo que tiene al menos un enlace doble), grupos heterociclilo puenteados, grupos heterociclilo fusionados, y grupos heterociclilo espiro. Un heterociclilo puede ser un solo anillo o múltiples anillos en donde los múltiples anillos 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, se puede unir 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 a un anillo de arilo o heteroarilo, independientemente de la unión al resto de la molécula. Un heterociclilo puede contener uno o más (por ejemplo, uno o dos) grupos oxo (= O o -O⁻) y/o tioxo (= S).

“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 en el presente documento. Ejemplos de acilo incluyen formilo, acetilo, ciclohexilcarbonilo, ciclohexilmetil-carbonilo, y benzoilo.

- 5 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 di-sustituida 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.

- 10 El término “ciano” se refiere al grupo $-CN$.

El término “oxo” se refiere a un grupo $=O$.

El término “carboxi” se refiere a un grupo $-C(O)-OH$.

- El término “éster” o “éster de carboxilo” se refiere al grupo $-C(O)O$, donde R es alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, o heterociclilo, el cual puede estar además opcionalmente sustituido, por ejemplo, por alquilo, alcoxi, halógeno, CF_3 , amino, amino sustituido, ciano o $-S(O)_yR^z$, en el cual R^z es alquilo, arilo, o heteroarilo, y y es 0, 1 o 2.
- 15

- 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, el cual también puede estar opcionalmente sustituido.
- 20

- 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 donde 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 opcionalmente sustituido.
- 25

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

- 5 Como se usa en el presente documento, los términos “alquilcicloalquilo,” “alquilarilo,” “alquilheteroarilo” y “alquilheterociclilo” están destinados a referirse a un grupo cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo que está unido al resto de la molécula a través de un resto alquilo, donde los términos “alquilo,” “cicloalquilo,” “arilo,” “heteroarilo” y “heterociclilo” son como se define en el presente documento. Grupos alquilarilo ejemplares incluyen bencilo,
10 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
15 divalente como un grupo "alquilo" divalente, un grupo "arilo" divalente, etc., también puede denominarse un grupo "alquilenilo" o un grupo "alquilenilo", un grupo "arilenilo" o Grupo "arilenilo", respectivamente. Además, a menos que se indique explícitamente lo contrario, cuando las combinaciones de grupos se mencionan en el presente documento como un resto, por ejemplo, arilalquilo, el último grupo mencionado contiene el átomo por el cual el resto
20 está unido al resto de la molécula.

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

- 25 Cuando un grupo dado (resto) se describe en el presente documento como adjunto a un segundo grupo y el sitio de adjunto no es explícito, el grupo dado puede adjuntarse en cualquier sitio disponible del grupo dado o en cualquier sitio disponible del segundo grupo. Por ejemplo, un "fenilo sustituido con alquilo", donde los sitios de conexión 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 reemplazarse con un sustituyente.

Los "isómeros" son compuestos diferentes que tienen la misma fórmula molecular. Los isómeros incluyen estereoisómeros, enantiómeros y diastereómeros.

- 5 Los "estereoisómeros" son isómeros que difieren solo en la forma en que los átomos están dispuestos en el espacio.

Los "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 término "(±)" se utiliza para designar una mezcla racémica cuando sea apropiado.

- 10 Los "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. El número de estereoisómeros presentes en cualquier compuesto dado de una fórmula dada
- 15 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 intermediario en alguna etapa apropiada de la síntesis o mediante resolución del compuesto por medios convencionales. Los estereoisómeros individuales (incluidos los enantiómeros y diastereoisómeros individuales)
 - 20 así como la mezcla racémica y no racémica de estereoisómeros se incluyen 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
- 25 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 qué tautómero se muestra, e independientemente de la naturaleza del equilibrio entre tautómeros, los expertos en la técnica comprenden que los tautómeros de amida comprenden ambos tautómeros amida y ácido imídico. Por lo tanto, se entiende que los compuestos que contienen amida incluyen
 5 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 por combinar un compuesto de Fórmula (I), o cualquier otra fórmula como la divulgada en el presente documento, o una sal, estereoisómero, mezcla de estereoisómeros, solvato, o tautómero farmacéuticamente
 10 aceptable del mismo, y un solvente.

El término "hidrato" se refiere a un complejo formado por la combinación de un compuesto de Fórmula (I), o cualquier fórmula divulgada en el presente documento, o una sal, estereoisómero, mezcla de estereoisómeros, solvato, o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, y agua.

El término "profármaco" se refiere a los 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. Sales farmacéuticamente aceptables o sus metabolitos biológicamente activos del profármaco de un compuesto de Fórmula (I), o cualquier fórmula descrita en el presente documento, o una
 15 sal, estereoisómero, mezcla de estereoisómeros, solvato, o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, 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 divulgada en el presente documento, pretende representar formas no marcadas, así como formas marcadas isotópicamente de los compuestos. Los compuestos marcados isotópicamente tienen estructuras representadas por las fórmulas dadas en el
 25 presente documento, excepto que uno o más (por ejemplo, uno a tres, o uno a cinco) los átomos son reemplazados por un isótopo que tiene una masa atómica o un número de masa seleccionados. Los ejemplos de isótopos que pueden incorporarse a los compuestos de la divulgación incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor y cloro, tales como, pero no limitados a, ^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 marcados con isótopos de la presente divulgación,
 30

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 isotópicamente 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 de tejidos o sustratos 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 compuesto dado se refiere a las sales que retienen la efectividad biológica y las propiedades del compuesto dado, y que no son biológicamente o por lo demás 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 alquilo aminas, dialquilo aminas, trialquilo aminas, aminas alquilo sustituidas, aminas di(alquilo sustituidas), aminas tri(alquilo sustituidas), alquenilo aminas, dialquenilo aminas, trialquenilo aminas, aminas alquenilo sustituidas, aminas di(alquenilo sustituidas), aminas tri(alquenilo sustituidas), cicloalquilo aminas, di(cicloalquilo) aminas, tri(cicloalquilo) aminas, aminas cicloalquilo sustituidas, amina cicloalquilo di- sustituida, cicloalquilo aminas tri- sustituidas, cicloalquenilo aminas, di(cicloalquenilo) aminas, tri(cicloalquenilo) aminas, cicloalquenilo aminas sustituidas, cicloalquenilo amina di- sustituidas, cicloalquenilo aminas tri- sustituidas, arilo aminas, diarilo aminas, triarilo aminas, heteroarilo aminas, diheteroarilo aminas, triheteroarilo aminas, 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 de

alquilo, alquilo sustituido, alqueno, alqueno sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalqueno, cicloalqueno sustituido, arilo, heteroarilo, heterocíclico, y similares. También se incluyen aminas donde los dos o tres sustituyentes, junto con el amino nitrógeno, forman un grupo heterocíclico o heteroarilo. Las aminas son de estructura general

5 $N(R^{30})(R^{31})(R^{32})$, en donde las aminas monosustituidas tienen dos de los tres sustituyentes en nitrógeno (R^{30} , R^{31} , y R^{32}) como hidrógeno, 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

10 de sustituyentes tales como hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, cicloalqueno, heterocíclico, y similares.

Ejemplos específicos de aminas adecuadas incluyen, solo a modo de ejemplo, isopropil amina, trimetil amina, dietil amina, tri(iso-propil) amina, tri(n-propil) amina, etanolamina, dietanolamina, 2-dimetilamino etanol, lisina, arginina, histidina, cafeína, procaína,

15 hidrabamina, colina, betaína, etilendiamina, glucosamina, N-alquiloglucaminas, teobromina, purinas, piperazina, piperidina, morfina, 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

20 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-toluen-sulfónico, ácido salicílico, y similares.

25 Como se usa en el presente documento, "portador farmacéuticamente aceptable" o "excipiente farmacéuticamente aceptable" incluye todos y cada uno de los disolventes, medios de dispersión, recubrimientos, agentes antibacterianos y antifúngicos, agentes de retardo isotónico y de 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

30 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. También se pueden incorporar ingredientes activos suplementarios en las composiciones.

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

10 El término "agente anticáncer adicional" como se usa en el presente documento significa el uso o combinación de un segundo, tercero, cuarto, quinto, etc., agente(s) anticáncer(s), además de un compuesto de acuerdo con la fórmula (I) descrito en el presente documento.

El término "terapia anticáncer" significa cualquier método terapéutico conocido actualmente para el tratamiento de cáncer.

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

El término "tratamiento" o "tratar" significa cualquier administración de un compuesto o compuestos de acuerdo con la presente divulgación a un sujeto (por ejemplo, un ser humano) que tiene o es susceptible a una afección o enfermedad descrita en el presente documento con
20 el fin de: 1) prevenir o proteger contra la enfermedad o afección, es decir, la causa de 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 "tratamiento" o "tratar" se refiere a aliviar la enfermedad o afección o causar la regresión de
25 los síntomas clínicos.

Como se usa en el presente documento, el término "prevención" se refiere al tratamiento profiláctico de un paciente que lo necesita. El tratamiento profiláctico se puede lograr proporcionando una dosis apropiada de un agente terapéutico a un sujeto con riesgo de padecer 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 el presente documento tiene el potencial de evitar/mejorar los síntomas o las consecuencias clínicas de tener la enfermedad engendrada por tal mutación genética o predisposición.

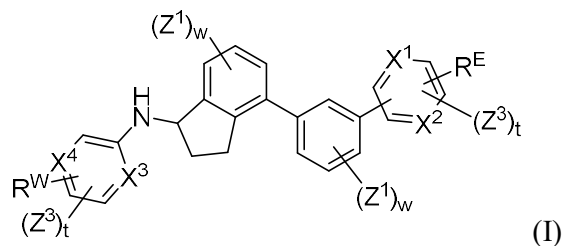
- 5 Los expertos en la técnica entenderán que, en medicina humana, no siempre es posible distinguir entre "prevenir" y "suprimir", ya que el evento o eventos inductivos finales pueden ser desconocidos, latentes o el paciente no está comprobado hasta mucho después de la ocurrencia del evento o eventos. Por lo tanto, el término "profilaxis" pretende ser un elemento de "tratamiento" que abarca tanto "prevenir" como "suprimir" como se define en el presente
10 documento. El término "protección", como se usa en el presente documento, debe incluir "profilaxis".

El término "paciente" normalmente 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
15 término paciente se refiere a un ser humano que necesita tratamiento como se define en el presente documento.

Compuestos

En el presente 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
20 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 independientemente en la lista que sigue. Se contempla además que todas las realizaciones dirigidas a compuestos incluyen
25 cualquier sal, estereoisómero, mezcla de estereoisómeros, solvato, profármaco o tautómero farmacéuticamente aceptable.

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



o una sal, estereoisómero, mezcla de estereoisómeros, solvato, o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

5 cada de X^1 , X^2 , X^3 y X^4 son independientemente N, CH o CZ³;

cada Z^1 es independientemente es halo, -OR^a, -NO₂, ciano, -NR^aR^b, -N₃, -S(O)₂R^a, -alquilo C₁₋₆, -haloalquilo C₁₋₆, -alquenilo C₂₋₆, -alquinilo C₂₋₆, -O-alquilo C₁₋₆, -O-haloalquilo C₁₋₆, -cicloalquilo C₃₋₈, o -alquilo C₁₋₆cicloalquilo C₃₋₈; y

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

cada w es independientemente 0, 1 o 2;

15 cada Z^3 es independientemente halo, -OR^a, -N₃, -NO₂, ciano, -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, -NR^aS(O)₂NR^aR^b, -C(O)NR^aS(O)₂NR^aR^b, -alquilo C₁₋₆, -alquenilo C₂₋₆, -alquinilo C₂₋₆, -O-alquilo C₁₋₆, -cianoalquilo C₁₋₆, -haloalquilo C₁₋₆, -O-cianoalquilo C₁₋₆, -O-haloalquilo C₁₋₆, -cicloalquilo C₃₋₈, -alquilo C₁₋₆cicloalquilo C₃₋₈, arilo, heteroarilo, heterociclilo, y R^N; y

20 en donde el grupo alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo C₃₋₈, arilo, grupo heteroarilo, o heterociclilo está opcionalmente sustituido con 1 a 4 grupos seleccionados independientemente de oxo, -NO₂, -N₃, -OR^a, halo, ciano, -NR^aR^b, -C(O)R^a, -C(O)OR^a, -O-cianoalquilo C₁₋₆, -C(O)NR^aR^b, -NR^aC(O)R^a, -NR^aC(O)OR^a, -S(O)₂R^a, -NR^aS(O)₂R^b, -SO₂NR^aR^b, -NR^aS(O)₂NR^aR^b, -C(O)NR^aS(O)₂NR^aR^b y -cicloalquilo C₃₋₈;

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

$$\text{---}L^1-V-L^2-\text{---}\textcircled{A};$$

5 en donde:

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

V se selecciona independientemente de un enlace, alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , y alquinilo C_{2-6} ;

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

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

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

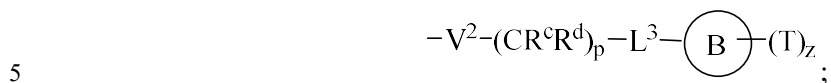
15 en donde cada cicloalquilo, arilo, heteroarilo, o heterociclilo está opcionalmente sustituido con 1 a 4 grupos seleccionados independientemente de oxo, $-NO_2$, $-N_3$, $-OR^a$, halo, ciano, -alquilo C_{1-6} , -haloalquilo C_{1-6} , -alquenilo C_{2-6} , -alquinilo C_{2-6} , -O-haloalquilo C_{1-6}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

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

cada t es independientemente 0, 1 o 2;

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



en donde:

V^2 es independientemente un enlace, $-O-$, $-NR^a-$, $-S-$, $-SO-$, $-SO_2-$, $-C(O)NR^a-$, $-NR^aC(O)-$, $-S(O)_2NR^1-$, o $-NR^aS(O)_2-$;

10 L^3 es independientemente un enlace, $-O-$, $-NR^a-$, $-S-$, $-SO-$, $-SO_2-$, $-C(O)NR^a-$, $-NR^aC(O)-$, $-S(O)_2NR^1-$, o $-NR^aS(O)_2-$;

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

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

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

15 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 o R^W está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en $-NR^aR^b$, halo, ciano, oxo, $-OR^a$, $-alquilo C_{1-6}$, $-haloalquilo C_{1-6}$, $-cianoalquilo C_{1-6}$, $-alquilo C_{1-6}NR^aR^b$, $-hidroxialquilo C_{1-6}$, $-cicloalquilo C_{3-8}$, y $-alquilo C_{1-3}cicloalquiloC_{3-8}$;

20

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

cada R^1 se selecciona independientemente de hidrógeno, $-alquilo C_{1-8}$, $-alqueno C_{2-6}$, $-alquino C_{2-6}$, $-cicloalquilo C_{3-6}$, arilo, heteroarilo, heterociclilo, $-alquilo C_{1-6}$ arilo, $-alquilo C_{1-6}$

25

heteroarilo, -alquilo C₁₋₆heterociclilo, -alquilo C₁₋₆C(O)OR^a, -alquenilo C₂₋₆C(O)OR^a, -S(O)₂R^a, -S(O)₂NR^aR^b, -C(O)NR^aS(O)₂R^a, y -alquilo C₁₋₆cicloalquiloC₃₋₈;

5 en donde cada alquilo, alquenilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, o heterociclilo está opcionalmente sustituido con 1 a 4 grupos seleccionados independientemente de -OR^a, ciano, halo, alquilo C₁₋₆, -alquilo C₁₋₆OR^a, -cianoalquilo C₁₋₆, -haloalquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₈, -alquilo C₁₋₃cicloalquiloC₃₋₈, -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, -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, -alquilo C₁₋₆C(O)NR^aS(O)₂R^b, -NR^aC(O)R^b, y -alquiloC₁₋₆NR^aC(O)R^b;

10

cada R² se selecciona independientemente de hidrógeno, -alquilo C₁₋₆, -alquenilo C₂₋₆, -alquinilo C₂₋₆, -cicloalquilo C₃₋₆, arilo, heteroarilo, heterociclilo, -alquilo C₁₋₆arilo, -alquilo C₁₋₆heteroarilo, -alquilo C₁₋₆heterociclilo, -alquilo C₂₋₆-OR^a, -alquilo C₁₋₆C(O)OR^a, y -alquenilo C₂₋₆C(O)OR^a;

15 en donde cada alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, o heterociclilo está opcionalmente sustituido con 1 a 4 grupos seleccionados independientemente de -OR^a, ciano, halo, alquiloC₁₋₆, -alquilo C₁₋₆OR^a, -cianoalquilo C₁₋₆, -haloalquilo C₁₋₆, -cicloalquilo C₃₋₈, -alquilo C₁₋₃cicloalquiloC₃₋₈, -C(O)R^a, -alquilo C₁₋₆C(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;

20

o R¹ y R² se combinan para formar un heterociclilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos seleccionados independientemente de oxo, -alquilo C₁₋₆, -cicloalquilo C₃₋₈, -alquenilo C₂₋₆, -alquinilo C₂₋₆, -OR^a, -C(O)OR^a, -cianoalquilo C₁₋₆, -alquilo C₁₋₆OR^a, -haloalquilo C₁₋₆, -alquilo C₁₋₃cicloalquiloC₃₋₈, -C(O)R^a, alquilo C₁₋₆C(O)R^a, -alquilo C₁₋₆C(O)OR^a, -NR^aR^b, -alquiloC₁₋₆NR^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, -C(O)N=S(O)R^aNR^aR^b, -C(O)N=S(O)R^aNR^aC(O)R^b, y -alquilo C₁₋₆S(O)₂NR^aR^b;

25

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

5 cada R^a se selecciona independientemente de hidrógeno, -alquilo C₁₋₆, -cianoalquilo C₁₋₆, -haloalquilo C₁₋₆, -cicloalquilo C₃₋₈, arilo, heteroarilo, heterociclilo, -alquilo C₁₋₃cicloalquiloC₃₋₈, -alquilo C₁₋₆arilo, -alquilo C₁₋₆heteroarilo, y -alquiloC₁₋₆heterociclilo;

cada R^b se selecciona independientemente de hidrógeno, -alquilo C₁₋₆, -cianoalquilo C₁₋₆, -haloalquilo C₁₋₆, -cicloalquilo C₃₋₈, arilo, heteroarilo, heterociclilo, -alquilo C₁₋₃cicloalquiloC₃₋₈, -alquilo C₁₋₆arilo, -alquilo C₁₋₆heteroarilo, y -alquilo C₁₋₆heterociclilo;

10 o R^a y R^b pueden combinarse para formar un heterociclilo opcionalmente sustituido con 1 a 4 grupos seleccionados independientemente de -OR^f, ciano, halo, -alquilo C₁₋₆OR^f, -cianoalquilo C₁₋₆, -haloalquilo C₁₋₆, -cicloalquilo C₃₋₈, -alquilo C₁₋₃cicloalquiloC₃₋₈, -C(O)R^f, -alquilo C₁₋₆C(O)R^f, -C(O)OR^f, -alquilo C₁₋₆C(O)OR^f, -NR^fR^g, -alquilo C₁₋₆NR^fR^g, -C(O)NR^fR^g, -alquilo C₁₋₆C(O)NR^fR^g, -S(O)₂R^f, -alquilo C₁₋₆S(O)₂R^f, -S(O)₂NR^fR^g, -alquilo C₁₋₆S(O)₂NR^fR^g, -C(O)NR^fS(O)₂R^g y -NR^fC(O)R^g;

15

cada R^c se selecciona independientemente de hidrógeno, -OH, -alquilo C₁₋₆, -cicloalquilo C₃₋₈, arilo, heteroarilo, heterociclilo, -alquilo C₁₋₃cicloalquilo C₃₋₈, -alquilo C₁₋₆arilo, -alquilo C₁₋₆heteroarilo, y -alquilo C₁₋₆heterociclilo;

20 cada R^d se selecciona independientemente de hidrógeno, -alquilo C₁₋₆, -C₃₋₈cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, -alquilo C₁₋₃cicloalquiloC₃₋₈, -alquilo C₁₋₆arilo, -alquilo C₁₋₆heteroarilo, y -alquilo C₁₋₆heterociclilo;

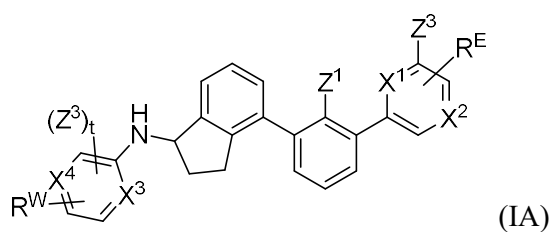
cada R^e se selecciona independientemente de hidrógeno, -alquilo C₁₋₆, -O-alquiloC₁₋₆, -cicloalquilo C₃₋₈, arilo, heteroarilo, heterociclilo, -O-cicloalquilo C₃₋₈, -O-arilo, -O-heteroarilo, -O-heterociclilo,

25 -alquilo C₁₋₃cicloalquiloC₃₋₈, -alquilo C₁₋₆arilo, -alquiloC₁₋₆heteroarilo, -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 se selecciona independientemente de hidrógeno, -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; y

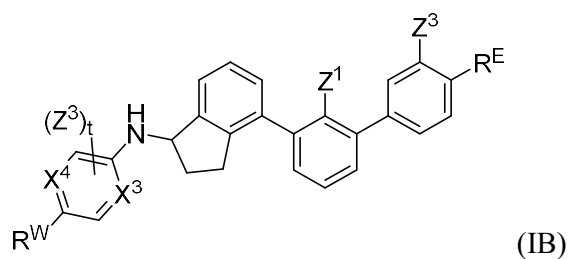
cada R^g se selecciona independientemente de hidrógeno, -alquilo C_{1-6} , -cicloalquilo C_{3-8} , arilo, heteroarilo, heterociclilo, -alquilo C_{1-3} cicloalquilo C_{3-8} , -alquilo C_{1-6} arilo, -alquilo C_{1-6} heteroarilo, y -alquilo C_{1-6} heterociclilo.

También se proporcionan compuestos de Fórmula (IA):



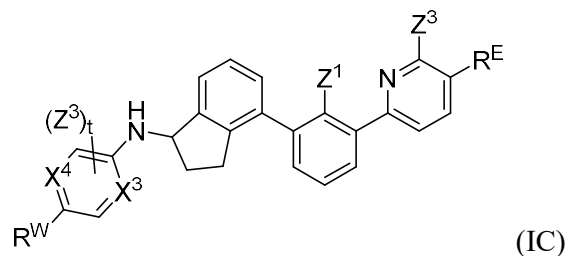
o una sal, estereoisómero, mezcla de estereoisómeros, solvato, o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde X^1 , X^2 , X^3 , X^4 , Z^1 , Z^3 , t , R^W y R^E are como se define en el presente documento.

También se proporcionan compuestos de Fórmula (IB):



o una sal, estereoisómero, mezcla de estereoisómeros, solvato, o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde X^3 , X^4 , Z^1 , Z^3 , t , R^W y R^E are como se define en el presente documento.

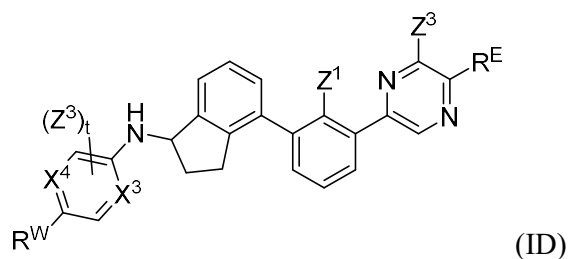
También se proporcionan compuestos de Fórmula (IC):



o una sal, estereoisómero, mezcla de estereoisómeros, solvato, o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde X^3 , X^4 , Z^1 , Z^3 , t , R^W y R^E are como se define en el presente documento.

5

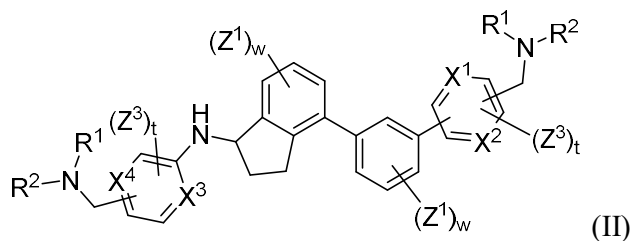
También se proporcionan compuestos de Fórmula (ID):



o una sal, estereoisómero, mezcla de estereoisómeros, solvato, o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde X^3 , X^4 , Z^1 , Z^3 , t , R^W y R^E are como se define en el presente documento.

10

También se proporcionan compuestos de Fórmula (II):



o una sal, estereoisómero, mezcla de estereoisómeros, solvato, o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

15 cada de X^1 , X^2 , X^3 y X^4 son independientemente N, CH o CZ³;

cada Z^1 es independientemente halo, $-OR^a$, ciano, o -alquilo C_{1-6} ;

cada w es independientemente 0, 1 o 2;

cada Z^3 es independientemente halo, $-OR^a$, $-N_3$, $-NO_2$, ciano, $-NR^1R^2$, $-SO_2R^a$, $-SO_2NR^aR^b$, $-NR^aSO_2R^a$, $-NR^aC(O)R^a$, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)NR^aR^b$, $-NR^aC(O)OR^a$, $-NR^aC(O)NR^1R^2$, $-OC(O)NR^aR^b$, $-NR^aS(O)_2NR^aR^b$, $-C(O)NR^aS(O)_2NR^aR^b$, -alquilo C_{1-6} , -alquenilo C_{2-6} , -alquinilo C_{2-6} , -O-alquilo C_{1-6} , -cianoalquilo C_{1-6} , -haloalquilo C_{1-6} , -O-cianoalquilo C_{1-6} , -O-haloalquilo C_{1-6} , -cicloalquilo C_{3-8} , -alquilo C_{1-6} -cicloalquilo C_{3-8} , arilo, heteroarilo, heterociclilo, y R^N ; y

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

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

-S-alquilo $C_{1-6}NR^1R^2$, -alquilo $C_{1-6}OR^a$, o $\begin{array}{c} \text{---} \\ \text{---} \\ \text{---} \end{array} L^1-V-L^2-\text{---} \bigcirc A$;

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

V se selecciona independientemente de un enlace, alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , y alquinilo C_{2-6} ;

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

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

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

en donde cada cicloalquilo, arilo, heteroarilo, o heterociclilo está opcionalmente sustituido con 1 a 4 grupos seleccionados independientemente de oxo, -NO₂, -N₃, -OR^a, halo, ciano, -alquilo C₁₋₆, -haloalquilo C₁₋₆, -alquenilo C₂₋₆, -alquinilo C₂₋₆, -O-haloalquilo C₁₋₆, NR^aR^b, -C(O)R^a, -C(O)OR^a, -Oalquilo C₁₋₆CN, -C(O)NR^aR^b,
 5 -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, -cicloalquilo C₃₋₈, heteroarilo, y -alquilo C₁₋₆cicloalquilo C₃₋₈; y

en donde el grupo alquilo, alquenilo, o alquinilo está opcionalmente independientemente sustituido con -OR^a, halo, ciano, -NR^aR^b o -cicloalquilo C₃₋₈;

10 cada t es independientemente 0, 1 o 2;

cada R¹ se selecciona independientemente de hidrógeno, -alquilo C₁₋₈, -alquenilo C₂₋₆, -alquinilo C₂₋₆, -cicloalquilo C₃₋₆, arilo, heteroarilo, heterociclilo, -alquilo C₁₋₆arilo, -alquilo C₁₋₆heteroarilo, -alquilo C₁₋₆heterociclilo, -alquilo C₁₋₆C(O)OR^a, -alquenilo C₂₋₆C(O)OR^a, -S(O)₂R^a, -S(O)₂NR^aR^b, -C(O)NR^aS(O)₂R^a, y -alquilo C₁₋₆cicloalquilo C₃₋₈;

15 en donde cada alquilo, alquenilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, o heterociclilo está opcionalmente sustituido con 1 a 4 grupos seleccionados independientemente de -OR^a, ciano, halo, alquilo C₁₋₆, -alquilo C₁₋₆OR^a, -cianoalquilo C₁₋₆, -haloalquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₈, -alquilo C₁₋₃cicloalquilo 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,
 20 -alquilo C₁₋₆NR^aR^b, -C(O)NR^aR^b, -alquilo C₁₋₆C(O)NR^aR^b, -SO₂R^a, -alquilo C₁₋₆SO₂R^a, -SO₂NR^aR^b, -alquilo C₁₋₆SO₂NR^aR^b, -C(O)NR^aSO₂R^b, -alquilo C₁₋₆C(O)NR^aSO₂R^b, -NR^aC(O)R^b, y -alquilo C₁₋₆NR^aC(O)R^b;

cada R² se selecciona independientemente de hidrógeno, -alquilo C₁₋₆, -alquenilo C₂₋₆, -alquinilo C₂₋₆, -cicloalquilo C₃₋₆, arilo, heteroarilo, heterociclilo, -alquilo C₁₋₆arilo, -alquilo C₁₋₆heteroarilo, -alquilo C₁₋₆heterociclilo, -alquilo C₂₋₆-OR^a, -alquilo C₁₋₆C(O)OR^a, y -alquenilo C₂₋₆C(O)OR^a;

25

en donde cada alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, o heterociclilo está opcionalmente sustituido con 1 a 4 grupos seleccionados independientemente de -OR^a, ciano, halo, alquilo C₁₋₆,

-alquilo C₁₋₆OR^a, -cianoalquilo C₁₋₆, -haloalquilo C₁₋₆, -cicloalquilo C₃₋₈, -alquilo C₁₋₃cicloalquiloC₃₋₈,

-C(O)R^a, -alquilo C₁₋₆C(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 heterociclilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos seleccionados independientemente de oxo, -alquilo C₁₋₆, -cicloalquilo C₃₋₈, -alquenilo C₂₋₆, -alquinilo C₂₋₆, -OR^a, -C(O)OR^a, -cianoalquilo C₁₋₆, -alquilo C₁₋₆OR^a, -haloalquilo C₁₋₆, -alquilo C₁₋₃cicloalquiloC₃₋₈, -C(O)R^a, -alquilo C₁₋₆C(O)R^a, -alquilo C₁₋₆C(O)OR^a, -NR^aR^b, -alquiloC₁₋₆NR^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, -C(O)N=S(O)R^aNR^aR^b, -C(O)N=S(O)R^aNR^aC(O)R^b, y -alquilo C₁₋₆S(O)₂NR^aR^b;

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

cada R^a se selecciona independientemente de hidrógeno, -alquilo C₁₋₆, -cianoalquilo C₁₋₆, -haloalquilo C₁₋₆, -cicloalquilo C₃₋₈, arilo, heteroarilo, heterociclilo, -alquilo C₁₋₃cicloalquiloC₃₋₈, -alquilo C₁₋₆arilo, -alquilo C₁₋₆heteroarilo, y -alquiloC₁₋₆heterociclilo;

cada R^b se selecciona independientemente de hidrógeno, -alquilo C₁₋₆, -cianoalquilo C₁₋₆, -haloalquilo C₁₋₆, -cicloalquilo C₃₋₈, arilo, heteroarilo, heterociclilo, -alquilo C₁₋₃cicloalquiloC₃₋₈, -alquilo C₁₋₆arilo, -alquilo C₁₋₆heteroarilo, y -alquilo C₁₋₆heterociclilo;

o R^a y R^b pueden combinarse para formar un heterociclilo opcionalmente sustituido con 1 a 4 grupos seleccionados independientemente de -OR^f, ciano, halo, -alquilo C₁₋₆OR^f, -cianoalquilo C₁₋₆, -haloalquilo C₁₋₆, -cicloalquilo C₃₋₈, -alquilo C₁₋₃cicloalquiloC₃₋₈, -C(O)R^f, -alquilo C₁₋₆C(O)R^f, -C(O)OR^f, -alquilo C₁₋₆C(O)OR^f, -NR^fR^g, -alquilo C₁₋₆NR^fR^g, -C(O)NR^fR^g, -alquilo C₁₋₆C(O)NR^fR^g, -S(O)₂R^f, -alquilo C₁₋₆S(O)₂R^f, -S(O)₂NR^fR^g, -alquilo C₁₋₆S(O)₂NR^fR^g, -C(O)NR^fS(O)₂R^g y -NR^fC(O)R^g;

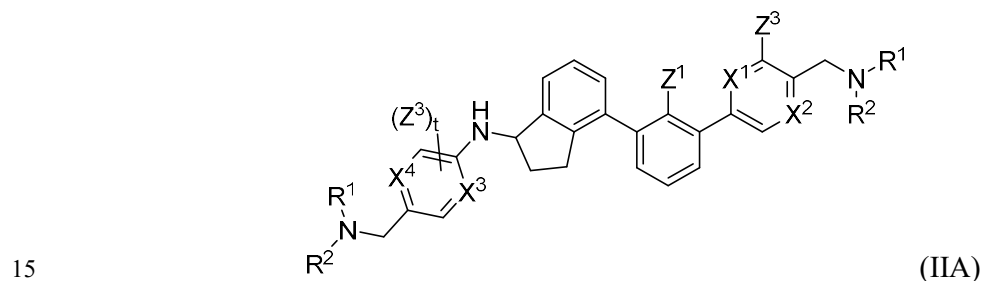
cada R^c se selecciona independientemente de hidrógeno, -OH, -alquilo C_{1-6} , -cicloalquilo C_{3-8} , arilo, heteroarilo, heterociclilo, -alquilo C_{1-3} cicloalquilo C_{3-8} , -alquilo C_{1-6} arilo, -alquilo C_{1-6} heteroarilo, y -alquilo C_{1-6} heterociclilo;

R^d se selecciona independientemente de hidrógeno, -alquilo C_{1-6} , - C_{3-8} cicloalquilo, 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^f se selecciona independientemente de hidrógeno, -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; y

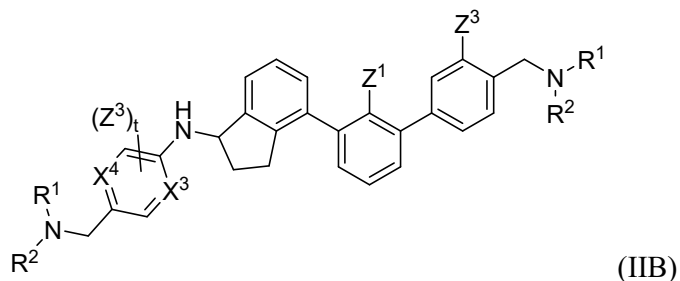
cada R^g se selecciona independientemente de hidrógeno, -alquilo C_{1-6} , -cicloalquilo C_{3-8} , arilo, heteroarilo, heterociclilo, -alquilo C_{1-3} cicloalquilo C_{3-8} , -alquilo C_{1-6} arilo, -alquilo C_{1-6} heteroarilo, y -alquilo C_{1-6} heterociclilo.

También se proporcionan compuestos de Fórmula (IIA):



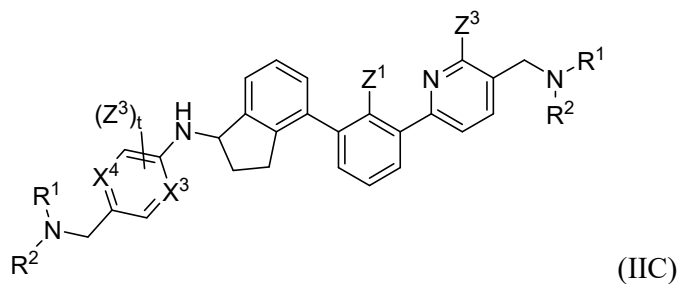
o una sal, estereoisómero, mezcla de estereoisómeros, solvato, o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde X^1 , X^2 , X^3 , X^4 , Z^1 , Z^3 , t , R^1 y R^2 are como se define en el presente documento.

También se proporcionan compuestos de Fórmula (IIB):



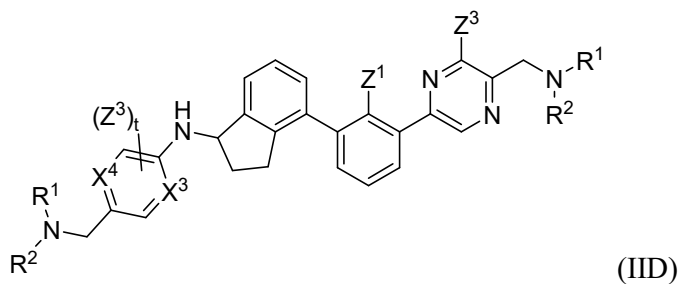
o una sal, estereoisómero, mezcla de estereoisómeros, solvato, o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde X^3 , X^4 , Z^1 , Z^3 , t , R^1 y R^2 are como se define en el presente documento.

5 También se proporcionan compuestos de Fórmula (IIC):



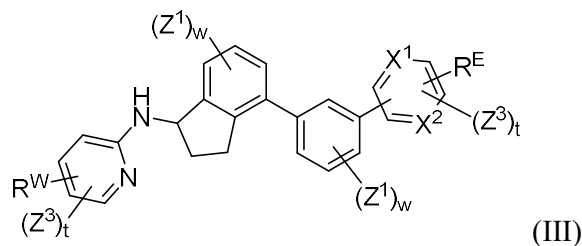
o una sal, estereoisómero, mezcla de estereoisómeros, solvato, o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde X^3 , X^4 , Z^1 , Z^3 , t , R^1 y R^2 are como se define en el presente documento.

10 También se proporcionan compuestos de Fórmula (IID):



o una sal, estereoisómero, mezcla de estereoisómeros, solvato, o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde X^3 , X^4 , Z^1 , Z^3 , t , R^1 y R^2 are como se define en el presente documento.

También se proporcionan compuestos de Fórmula (III):



o una sal, estereoisómero, mezcla de estereoisómeros, solvato, o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

5 cada de X^1 , X^2 , X^3 y X^4 son independientemente N, CH o CZ^3 ;

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

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

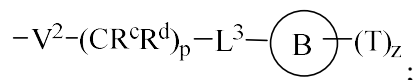
cada w es independientemente 0, 1 o 2;

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

20 en donde el grupo alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo C_{3-8} , arilo, grupo heteroarilo, o heterociclilo está opcionalmente sustituido con 1 a 4 grupos seleccionados independientemente de oxo, $-NO_2$, $-N_3$, $-OR^a$, halo, ciano, $-NR^aR^b$, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, -O-cianoalquilo C_{1-6} , $-C(O)NR^aR^b$, $-NR^aC(O)R^a$, $-NR^aC(O)OR^a$, -

-alquilo C₁₋₆-O-alquilo C₁₋₆NR¹R², -NR^a-alquilo C₁₋₆NR¹R², -alquilo C₁₋₆N⁺R¹R²R³, -S-alquilo C₁₋₆NR¹R², -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)₂alquilo C₁₋₆NR¹R², -(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], -

5 (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:

10 V² es independientemente un enlace, -O-, -NR^a-, -S-, -SO-, -SO₂-, -C(O)NR^a-, -NR^aC(O)-, -S(O)₂NR¹-, o -NR^aS(O)₂-;

L³ es independientemente un enlace, -O-, -NR^a-, -S-, -SO-, -SO₂-, -C(O)NR^a-, -NR^aC(O)-, -S(O)₂NR¹-, o -NR^aS(O)₂-;

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

15 T es independientemente hidrógeno, -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

20 en donde el grupo 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, -OR^a, -alquilo C₁₋₆, -haloalquilo C₁₋₆, -cianoalquilo C₁₋₆, -alquilo C₁₋₆NR^aR^b, -hidroxialquilo C₁₋₆, -cicloalquilo C₃₋₈, y -alquilo C₁₋₃cicloalquiloC₃₋₈;

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

cada R^1 se selecciona independientemente de hidrógeno, -alquilo C_{1-8} , -alquenilo C_{2-6} , -alquinilo 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 $C_{1-6}C(O)OR^a$, -alquenilo $C_{2-6}C(O)OR^a$, - $S(O)_2R^a$, - $S(O)_2NR^aR^b$, - $C(O)NR^aS(O)_2R^a$, y -alquilo C_{1-6} cicloalquilo C_{3-8} ;

- 5 en donde cada alquilo, alquenilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, o heterociclilo está opcionalmente sustituido con 1 a 4 grupos seleccionados independientemente de - OR^a , ciano, 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 , - $OC(O)NR^aR^b$, $NR^aC(O)OR^b$,
 10 -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 $C_{1-6}NR^aC(O)R^b$;

- cada R^2 se selecciona independientemente de hidrógeno, -alquilo C_{1-6} , -alquenilo C_{2-6} , -alquinilo 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 -alquenilo $C_{2-6}C(O)OR^a$;

- en donde cada alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, o heterociclilo está opcionalmente sustituido con 1 a 4 grupos seleccionados independientemente de - OR^a , ciano, 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 $C_{1-6}S(O)_2R^a$, - $S(O)_2NR^aR^b$,
 20 -alquilo $C_{1-6}S(O)_2NR^aR^b$, - $C(O)NR^aS(O)_2R^b$ y - $NR^aC(O)R^b$;

- 25 o R^1 y R^2 se combinan para formar un heterociclilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos seleccionados independientemente de oxo, -alquilo C_{1-6} , -cicloalquilo C_{3-8} , -alquenilo C_{2-6} , -alquinilo 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 $C_{1-6}S(O)_2R^a$, - $S(O)_2NR^aR^b$, - $C(O)N=S(O)R^aNR^aR^b$, - $C(O)N=S(O)R^aNR^aC(O)R^b$, y
 30

-alquilo C₁₋₆S(O)₂NR^aR^b;

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

- 5 cada R^a se selecciona independientemente de hidrógeno, -alquilo C₁₋₆, -cianoalquilo C₁₋₆, -haloalquilo C₁₋₆, -cicloalquilo C₃₋₈, arilo, heteroarilo, heterociclilo, -alquilo C₁₋₃cicloalquiloC₃₋₈, -alquilo C₁₋₆arilo, -alquilo C₁₋₆heteroarilo, y -alquiloC₁₋₆heterociclilo;

- cada R^b se selecciona independientemente de hidrógeno, -alquilo C₁₋₆, -cianoalquilo C₁₋₆, -haloalquilo C₁₋₆, -cicloalquilo C₃₋₈, arilo, heteroarilo, heterociclilo, -alquilo C₁₋₃cicloalquiloC₃₋₈,
10 -alquilo C₁₋₆arilo, -alquilo C₁₋₆heteroarilo, y -alquilo C₁₋₆heterociclilo;

- o R^a y R^b pueden combinarse para formar un heterociclilo opcionalmente sustituido con 1 a 4 grupos seleccionados independientemente de -OR^f, ciano, halo, -alquilo C₁₋₆OR^f, -cianoalquilo C₁₋₆, -haloalquilo C₁₋₆, -cicloalquilo C₃₋₈, -alquilo C₁₋₃cicloalquiloC₃₋₈, -C(O)R^f, -alquilo C₁₋₆C(O)R^f, -C(O)OR^f, -alquilo C₁₋₆C(O)OR^f, -NR^fR^g, -alquilo C₁₋₆NR^fR^g, -
15 C(O)NR^fR^g, -alquilo C₁₋₆C(O)NR^fR^g, -S(O)₂R^f, -alquilo C₁₋₆S(O)₂R^f, -S(O)₂NR^fR^g, -alquilo C₁₋₆S(O)₂NR^fR^g, -C(O)NR^fS(O)₂R^g y -NR^fC(O)R^g;

cada R^c se selecciona independientemente de hidrógeno, -OH, -alquilo C₁₋₆, -cicloalquilo C₃₋₈, arilo, heteroarilo, heterociclilo, -alquilo C₁₋₃cicloalquilo C₃₋₈, -alquilo C₁₋₆arilo, -alquilo C₁₋₆heteroarilo, y -alquilo C₁₋₆heterociclilo;

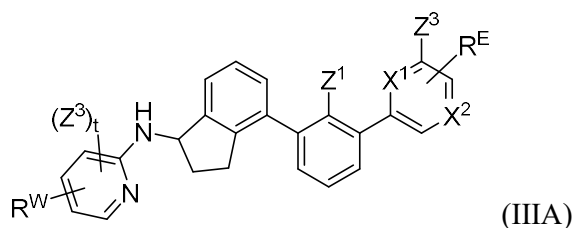
- 20 cada R^d se selecciona independientemente de hidrógeno, -alquilo C₁₋₆, -C₃₋₈cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, -alquilo C₁₋₃cicloalquiloC₃₋₈, -alquilo C₁₋₆arilo, -alquilo C₁₋₆heteroarilo, y -alquilo C₁₋₆heterociclilo;

- cada R^e se selecciona independientemente de hidrógeno, -alquilo C₁₋₆, -O-alquiloC₁₋₆, -cicloalquilo C₃₋₈, arilo, heteroarilo, heterociclilo, -O-cicloalquilo C₃₋₈, -O-arilo, -O-heteroarilo,
25 -O-heterociclilo, -alquilo C₁₋₃cicloalquiloC₃₋₈, -alquilo C₁₋₆arilo, -alquiloC₁₋₆heteroarilo, -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 se selecciona independientemente de hidrógeno, -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; y

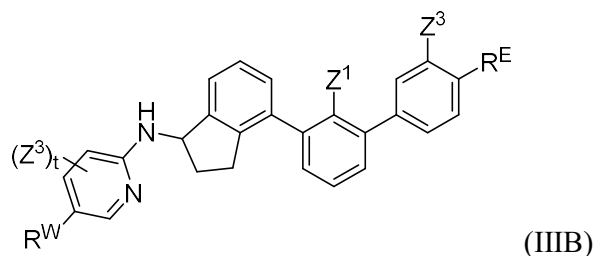
cada R^g se selecciona independientemente de hidrógeno, -alquilo C_{1-6} , -cicloalquilo C_{3-8} , arilo, heteroarilo, heterociclilo, -alquilo C_{1-3} cicloalquilo C_{3-8} , -alquilo C_{1-6} arilo, -alquilo C_{1-6} heteroarilo, y -alquilo C_{1-6} heterociclilo.

También se proporcionan compuestos de Fórmula (IIIA):



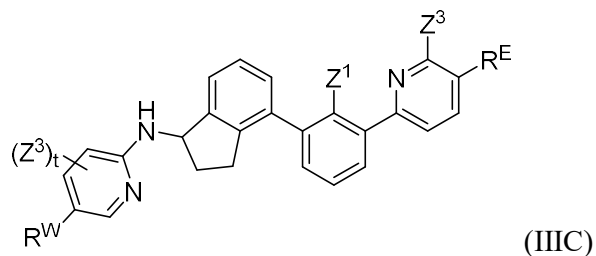
o una sal, estereoisómero, mezcla de estereoisómeros, solvato, o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde X^1 , X^2 , Z^1 , Z^3 , t , R^W y R^E son como se divulgan en el presente documento.

También se proporcionan compuestos de Fórmula (IIIB):



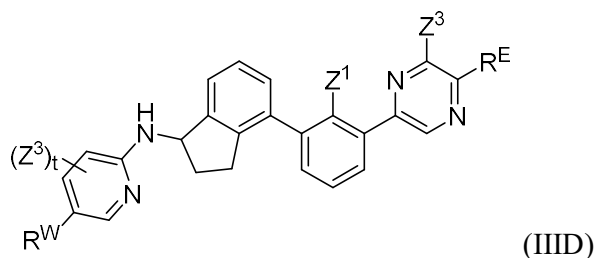
o una sal, estereoisómero, mezcla de estereoisómeros, solvato, o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde Z^1 , Z^3 , t , R^W y R^E son como se divulgan en el presente documento.

También se proporcionan compuestos de Fórmula (IIIC):



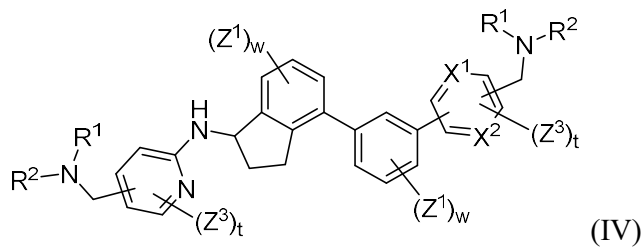
o una sal, estereoisómero, mezcla de estereoisómeros, solvato, o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde Z^1 , Z^3 , t , R^W y R^E son como se divulgan en el presente documento.

5 También se proporcionan compuestos de Fórmula (IIID):



o una sal, estereoisómero, mezcla de estereoisómeros, solvato, o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde Z^1 , Z^3 , t , R^W y R^E son como se divulgan en el presente documento.

10 También se proporcionan compuestos de Fórmula (IV):



o una sal, estereoisómero, mezcla de estereoisómeros, solvato, o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

cada de X^1 y X^2 son independientemente N, CH o CZ^3 ;

15 cada Z^1 es independientemente halo, $-OR^a$, ciano, o -alquilo C_{1-6} ;

cada w es independientemente 0, 1 o 2;

cada Z^3 es independientemente halo, $-OR^a$, $-N_3$, $-NO_2$, ciano, $-NR^1R^2$, $-SO_2R^a$, $-SO_2NR^aR^b$, $-NR^aSO_2R^a$,

$-NR^aC(O)R^a$, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)NR^aR^b$, $-NR^aC(O)OR^a$, $-NR^aC(O)NR^1R^2$, -

5 $OC(O)NR^aR^b$,

$-NR^aS(O)_2NR^aR^b$, $-C(O)NR^aS(O)_2NR^aR^b$, -alquilo C_{1-6} , -alquenilo C_{2-6} , -alquinilo C_{2-6} , -O-alquilo C_{1-6} ,

-cianoalquilo C_{1-6} , -haloalquilo C_{1-6} , -O-cianoalquilo C_{1-6} , -O-haloalquilo C_{1-6} , -cicloalquilo C_{3-8} ,

10 -alquilo C_{1-6} cicloalquilo C_{3-8} , arilo, heteroarilo, heterociclilo, y R^N ; y

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

R^N es independientemente -alquilo $C_{1-6}NR^1R^2$, -Oalquilo $C_{1-6}NR^1R^2$, -alquilo $C_{1-6}Oalquilo$ $C_{1-6}NR^1R^2$,

- NR^a -alquilo $C_{1-6}NR^1R^2$, -alquilo $C_{1-6}C(O)NR^1R^2$, -O-alquilo $C_{1-6}C(O)NR^1R^2$, -O-alquilo $C_{1-6}C(O)OR^1$,

20

-S-alquilo $C_{1-6}NR^1R^2$, -alquilo $C_{1-6}OR^a$, o $\begin{matrix} \text{---} \\ \text{---} \\ \text{---} \end{matrix} L^1-V-L^2-\text{---} \bigcirc A$;

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

V se selecciona independientemente de un enlace, alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , y alquinilo C_{2-6} ;

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

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

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

en donde cada cicloalquilo, arilo, heteroarilo, o heterociclilo está opcionalmente sustituido con 1 a 4 grupos seleccionados independientemente de oxo, $-\text{NO}_2$, $-\text{N}_3$, $-\text{OR}^a$, halo, ciano, $-\text{alquilo C}_{1-6}$, $-\text{haloalquilo C}_{1-6}$, $-\text{alquenilo C}_{2-6}$, $-\text{alquinilo C}_{2-6}$,
 5 $-\text{O-haloalquilo C}_{1-6}$, NR^aR^b , $-\text{C(O)R}^a$, $-\text{C(O)OR}^a$, $-\text{Oalquilo C}_{1-6}\text{CN}$, $-\text{C(O)NR}^a\text{R}^b$,
 $-\text{NR}^a\text{C(O)R}^a$, $-\text{NR}^a\text{C(O)OR}^a$, $-\text{NR}^a\text{C(O)OR}^a$, $-\text{C(O)N(R}^a\text{)OR}^b$, $-\text{S(O)}_2\text{R}^a$,
 $-\text{S(O)}_2\text{NR}^a\text{R}^b$, $-\text{NR}^a\text{S(O)}_2\text{R}^b$, $-\text{NR}^a\text{S(O)}_2\text{NR}^a\text{R}^b$, $-\text{C(O)NR}^a\text{S(O)}_2\text{NR}^a\text{R}^b$,
 $-\text{cicloalquilo C}_{3-8}$, heteroarilo, y $-\text{alquilo C}_{1-6}\text{cicloalquilo C}_{3-8}$; y

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

cada t es independientemente 0, 1 o 2;

cada R^1 se selecciona independientemente de hidrógeno, $-\text{alquilo C}_{1-8}$, $-\text{alquenilo C}_{2-6}$, $-\text{alquinilo C}_{2-6}$,

$-\text{cicloalquilo C}_{3-6}$, arilo, heteroarilo, heterociclilo, $-\text{alquilo C}_{1-6}\text{arilo}$, $-\text{alquilo C}_{1-6}\text{heteroarilo}$,
 15 $-\text{alquilo C}_{1-6}\text{heterociclilo}$, $-\text{alquilo C}_{1-6}\text{C(O)OR}^a$, $-\text{alquenilo C}_{2-6}\text{C(O)OR}^a$, $-\text{S(O)}_2\text{R}^a$, $-\text{S(O)}_2\text{NR}^a\text{R}^b$,
 $-\text{C(O)NR}^a\text{S(O)}_2\text{R}^a$, y $-\text{alquilo C}_{1-6}\text{cicloalquilo C}_{3-8}$;

en donde cada alquilo, alquenilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, o heterociclilo está
 opcionalmente sustituido con 1 a 4 grupos seleccionados independientemente de $-\text{OR}^a$,
 20 ciano, halo, alquilo C_{1-6} , $-\text{alquilo C}_{1-6}\text{OR}^a$,
 $-\text{cianoalquilo C}_{1-6}$, $-\text{haloalquilo C}_{1-6}$, $\text{cicloalquilo C}_{3-8}$, $-\text{alquilo C}_{1-3}\text{cicloalquilo C}_{3-8}$, $-\text{C(O)R}^a$,
 $-\text{alquilo C}_{1-6}\text{C(O)R}^a$, $-\text{C(O)OR}^a$, $-\text{alquilo C}_{1-6}\text{C(O)OR}^a$, $-\text{NR}^a\text{R}^b$, $-\text{OC(O)NR}^a\text{R}^b$, $-\text{NR}^a\text{C(O)OR}^b$,
 25 $-\text{alquilo C}_{1-6}\text{NR}^a\text{R}^b$, $-\text{C(O)NR}^a\text{R}^b$, $-\text{alquilo C}_{1-6}\text{C(O)NR}^a\text{R}^b$, $-\text{SO}_2\text{R}^a$, $-\text{alquilo C}_{1-6}\text{SO}_2\text{R}^a$,
 $-\text{SO}_2\text{NR}^a\text{R}^b$,
 $-\text{alquilo C}_{1-6}\text{SO}_2\text{NR}^a\text{R}^b$, $-\text{C(O)NR}^a\text{SO}_2\text{R}^b$, $-\text{alquilo C}_{1-6}\text{C(O)NR}^a\text{SO}_2\text{R}^b$, $-\text{NR}^a\text{C(O)R}^b$,
 y
 $-\text{alquilo C}_{1-6}\text{NR}^a\text{C(O)R}^b$;

cada R^2 se selecciona independientemente de hidrógeno, -alquilo C_{1-6} , -alquenilo C_{2-6} , -alquinilo 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 -alquenilo $C_{2-6}C(O)OR^a$;

- 5 en donde cada alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, o heterociclilo está opcionalmente sustituido con 1 a 4 grupos seleccionados independientemente de $-OR^a$, ciano, 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} ,
 10 $-C(O)R^a$, -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 $C_{1-6}S(O)_2NR^aR^b$, $-C(O)NR^aS(O)_2R^b$ y $-NR^aC(O)R^b$;

- o R^1 y R^2 se combinan para formar un heterociclilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos
 15 seleccionados independientemente de oxo, -alquilo C_{1-6} , -cicloalquilo C_{3-8} , -alquenilo C_{2-6} , -alquinilo 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 $C_{1-6}C(O)NR^aR^b$, $-S(O)_2R^a$,
 20 -alquilo $C_{1-6}S(O)_2R^a$, $-S(O)_2NR^aR^b$, $-C(O)N=S(O)R^aNR^aR^b$, $-C(O)N=S(O)R^aNR^aC(O)R^b$, y
 -alquilo $C_{1-6}S(O)_2NR^aR^b$;

- cada R^3 es independientemente hidrógeno, -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 $C_{2-6}-OR^a$,
 25

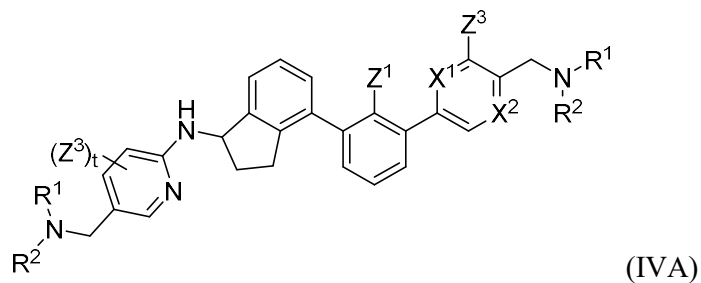
-alquilo $C_{1-6}C(O)OR^a$, o -alquenilo $C_{2-6}C(O)OR^a$;

cada R^a se selecciona independientemente de hidrógeno, -alquilo C_{1-6} , -cianoalquilo 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;
 30

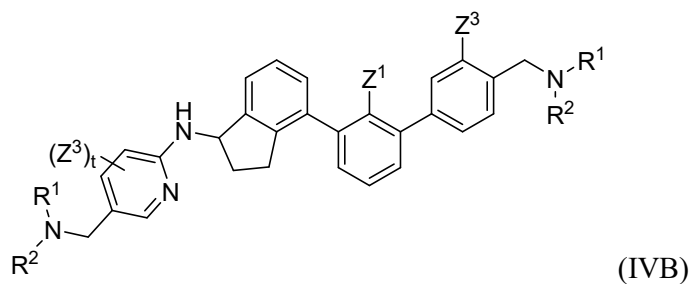
- cada R^b se selecciona independientemente de hidrógeno, -alquilo C₁₋₆, -cianoalquilo C₁₋₆, -haloalquilo C₁₋₆,
-cicloalquilo C₃₋₈, arilo, heteroarilo, heterociclilo, -alquilo C₁₋₃cicloalquiloC₃₋₈, -alquilo C₁₋₆arilo, -alquilo C₁₋₆heteroarilo, y -alquilo C₁₋₆heterociclilo;
- 5 o R^a y R^b pueden combinarse para formar un heterociclilo opcionalmente sustituido con 1 a 4 grupos seleccionados independientemente de -OR^f, ciano, halo, -alquilo C₁₋₆OR^f, -cianoalquilo C₁₋₆, -haloalquilo C₁₋₆,
-cicloalquilo C₃₋₈, -alquilo C₁₋₃cicloalquiloC₃₋₈, -C(O)R^f, -alquilo C₁₋₆C(O)R^f, -C(O)OR^f, -alquilo C₁₋₆C(O)OR^f,
- 10 -NR^fR^g, -alquilo C₁₋₆NR^fR^g, -C(O)NR^fR^g, -alquilo C₁₋₆C(O)NR^fR^g, -S(O)₂R^f, -alquilo C₁₋₆S(O)₂R^f,
-S(O)₂NR^fR^g, -alquilo C₁₋₆S(O)₂NR^fR^g, -C(O)NR^fS(O)₂R^g y -NR^fC(O)R^g;
- cada R^c se selecciona independientemente de hidrógeno, -OH, -alquilo C₁₋₆, -cicloalquilo C₃₋₈, arilo, heteroarilo, heterociclilo, -alquilo C₁₋₃cicloalquilo C₃₋₈, -alquilo C₁₋₆arilo, -alquilo C₁₋₆heteroarilo, y -alquilo C₁₋₆heterociclilo;
- 15 R^d se selecciona independientemente de hidrógeno, -alquilo C₁₋₆, -C₃-C₈cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo,
-alquilo C₁₋₃cicloalquiloC₃₋₈, -alquilo C₁₋₆arilo, -alquilo C₁₋₆heteroarilo, y -alquilo C₁₋₆heterociclilo;
- 20 cada R^f se selecciona independientemente de hidrógeno, -alquilo C₁₋₆, -cicloalquilo C₃₋₈, arilo, heteroarilo, heterociclilo, -alquilo C₁₋₃cicloalquilo C₃₋₈, -alquilo C₁₋₆arilo, -alquilo C₁₋₆heteroarilo, y -alquilo C₁₋₆heterociclilo; y
- cada R^g se selecciona independientemente de hidrógeno, -alquilo C₁₋₆, -cicloalquilo C₃₋₈, arilo, heteroarilo, heterociclilo, -alquilo C₁₋₃cicloalquilo C₃₋₈, -alquilo C₁₋₆arilo, -alquilo C₁₋₆heteroarilo, y -alquilo C₁₋₆heterociclilo.
- 25

También se proporcionan compuestos de Fórmula (IVA):



o una sal, estereoisómero, mezcla de estereoisómeros, solvato, o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde X^1 , X^2 , Z^1 , Z^3 , t , R^1 y R^2 son como se divulgan en el presente documento.

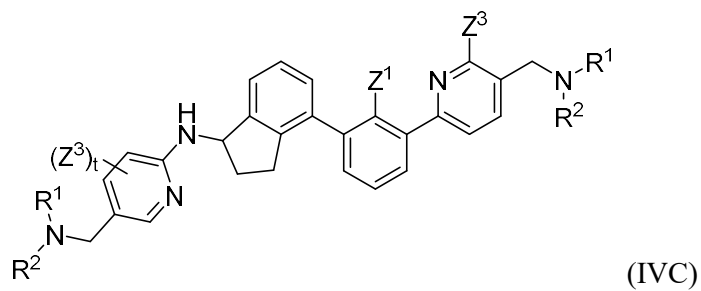
5 También se proporcionan compuestos de Fórmula (IVB):



o una sal, estereoisómero, mezcla de estereoisómeros, solvato, o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde Z^1 , Z^3 , t , R^1 y R^2 son como se divulgan en el presente documento.

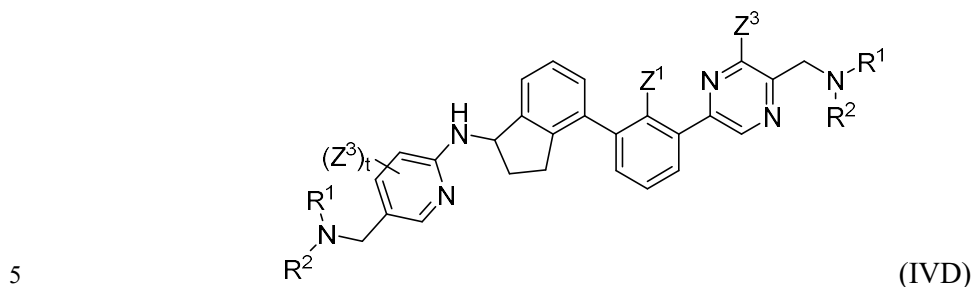
10

También se proporcionan compuestos de Fórmula (IVC):



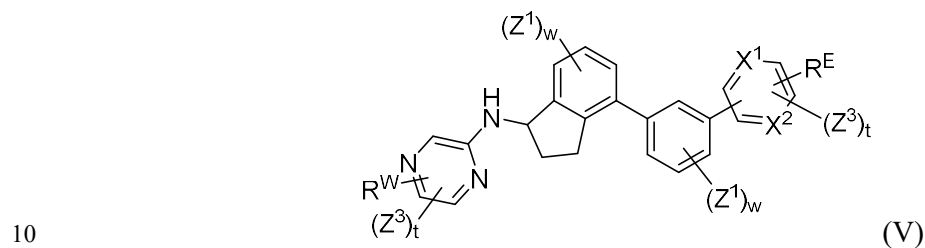
o una sal, estereoisómero, mezcla de estereoisómeros, solvato, o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde Z^1 , Z^3 , t , R^1 y R^2 son como se divulgan en el presente documento.

También se proporcionan compuestos de Fórmula (IVD):



o una sal, estereoisómero, mezcla de estereoisómeros, solvato, o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde Z^1 , Z^3 , t , R^1 y R^2 are son como se divulgan en el presente documento.

También se proporcionan compuestos de Fórmula (V):



o una sal, estereoisómero, mezcla de estereoisómeros, solvato, o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

cada de X^1 , X^2 , X^3 y X^4 son independientemente N, CH o CZ^3 ;

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

-alqueno C_{2-6} , -alquino C_{2-6} , -O-alquilo C_{1-6} , -O-haloalquilo C_{1-6} , -cicloalquilo C_{3-8} , o -alquilo C_{1-6} cicloalquilo C_{3-8} ; y

en donde cada alquilo, alqueno, alquino, y cicloalquilo está opcionalmente sustituido con 1 a 4 grupos seleccionados independientemente de oxo, -NO₂, -N₃, -OR^a, halo, y ciano;

cada w es independientemente 0, 1 o 2;

- 5 cada Z³ es independientemente halo, -OR^a, -N₃, -NO₂, ciano, -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,
 -NR^aS(O)₂NR^aR^b, -C(O)NR^aS(O)₂NR^aR^b, -alquilo C₁₋₆, -alqueno C₂₋₆, -alquino C₂₋₆, -O-
 10 alquilo C₁₋₆,
 -cianoalquilo C₁₋₆, -haloalquilo C₁₋₆, -O-cianoalquilo C₁₋₆, -O-haloalquilo C₁₋₆, -cicloalquilo C₃₋₈,
 -alquilo C₁₋₆cicloalquilo C₃₋₈, arilo, heteroarilo, heterociclilo, y R^N; y

- 15 en donde el grupo alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo C₃₋₈, arilo, grupo heteroarilo, o heterociclilo está opcionalmente sustituido con 1 a 4 grupos seleccionados independientemente de oxo, -NO₂, -N₃, -OR^a, halo, ciano, -NR^aR^b, -C(O)R^a, -C(O)OR^a, -O-cianoalquilo C₁₋₆, -C(O)NR^aR^b, -NR^aC(O)R^a,
 -NR^aC(O)OR^a, -S(O)₂R^a, -NR^aS(O)₂R^b, -SO₂NR^aR^b, -NR^aS(O)₂NR^aR^b, -C(O)NR^aS(O)₂NR^aR^b y -cicloalquilo C₃₋₈;

- 20 R^N es independientemente -alquilo C₁₋₆NR¹R², -Oalquilo C₁₋₆NR¹R², -alquilo C₁₋₆-O-alquilo C₁₋₆NR¹R²,

-NR^aalquilo C₁₋₆NR¹R², -alquilo C₁₋₆C(O)NR¹R², -O-alquilo C₁₋₆C(O)NR¹R², -O-alquilo C₁₋₆C(O)OR¹,

-Salquilo C₁₋₆NR¹R², -alquilo C₁₋₆OR^a, o $\begin{array}{c} \vdots \\ \vdots \\ \vdots \end{array} \text{---} L^1 \text{---} V \text{---} L^2 \text{---} \bigcirc A$;

25

en donde:

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

V se selecciona independientemente de un enlace, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, y alquinilo C₂₋₆;

en donde cada alquilo, alquenilo, o alquinilo está opcionalmente independientemente sustituido con -OR^a, halo, ciano, -NR^aR^b o -cicloalquilo C₃₋₈;

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

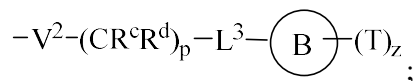
anillo A es independientemente cicloalquilo, arilo, heteroarilo, o heterociclilo;

en donde cada cicloalquilo, arilo, heteroarilo, o heterociclilo está opcionalmente sustituido con 1 a 4 grupos seleccionados independientemente de oxo, -NO₂, -N₃, -OR^a, halo, ciano, -alquilo C₁₋₆, -haloalquilo C₁₋₆, -alquenilo C₂₋₆, -alquinilo C₂₋₆,
 10 -O-haloalquilo C₁₋₆, -NR^aR^b, -C(O)R^a, -C(O)OR^a, -O-cianoalquilo C₁₋₆, -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, cicloalquilo C₃₋₈, y -alquilo C₁₋₆cicloalquilo C₃₋₈; y

en donde el grupo alquilo, alquenilo, o alquinilo está opcionalmente
 15 independientemente sustituido con -OR^a, halo, ciano, -NR^aR^b o -cicloalquilo C₃₋₈;

cada t es independientemente 0, 1 o 2;

R^E y R^W son cada uno independientemente -NR¹R², -alquilo C₁₋₆NR¹R², -O-alquilo C₁₋₆NR¹R²,
 -alquilo C₁₋₆-O-alquiloC₁₋₆NR¹R², -NR^a-alquilo C₁₋₆NR¹R², -alquilo C₁₋₆N⁺R¹R²R³, -S-alquilo
 20 C₁₋₆NR¹R², -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)₂alquilo C₁₋₆NR¹R², -(CH₂)_uC(O)NR^aS(O)₂NR^aR^b, -(CH₂)_uN⁺R¹R²O⁻, - (CH₂)_uP⁺R^bR^cR^d,
 25 -(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:

V^2 es independientemente un enlace, $-O-$, $-NR^a-$, $-S-$, $-SO-$, $-SO_2-$, $-C(O)NR^a-$, $-NR^aC(O)-$, $-S(O)_2NR^1-$, o $-NR^aS(O)_2-$;

5 L^3 es independientemente un enlace, $-O-$, $-NR^a-$, $-S-$, $-SO-$, $-SO_2-$, $-C(O)NR^a-$, $-NR^aC(O)-$, $-S(O)_2NR^1-$, o $-NR^aS(O)_2-$;

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

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

10 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 grupo 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, $-OR^a$, $-alquilo C_{1-6}$, $-haloalquilo C_{1-6}$, $-cianoalquilo C_{1-6}$, $-alquilo C_{1-6}NR^aR^b$, $-hidroxialquilo C_{1-6}$, $-cicloalquilo C_{3-8}$, y $-alquilo C_{1-3}cicloalquiloC_{3-8}$;

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

20 cada R^1 se selecciona independientemente de hidrógeno, $-alquilo C_{1-8}$, $-alquenilo C_{2-6}$, $-alquinilo C_{2-6}$, $-cicloalquilo C_{3-6}$, arilo, heteroarilo, heterociclilo, $-alquilo C_{1-6}arilo$, $-alquilo C_{1-6}heteroarilo$, $-alquilo C_{1-6}heterociclilo$, $-alquilo C_{1-6}C(O)OR^a$, $-alquenilo C_{2-6}C(O)OR^a$, $-S(O)_2R^a$, $-S(O)_2NR^aR^b$,

25 $-C(O)NR^aS(O)_2R^a$, y $-alquilo C_{1-6}cicloalquiloC_{3-8}$;

- en donde cada alquilo, alquenilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, o heterociclilo está opcionalmente sustituido con 1 a 4 grupos seleccionados independientemente de -OR^a, ciano, halo, alquilo C₁₋₆, -alquilo C₁₋₆OR^a, -cianoalquilo C₁₋₆, -haloalquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₈, -alquilo C₁₋₃cicloalquiloC₃₋₈, -C(O)R^a,
 5 -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, -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,
 10 -S(O)₂NR^aR^b, -alquilo C₁₋₆S(O)₂NR^aR^b, -C(O)NR^aS(O)₂R^b, -alquilo C₁₋₆C(O)NR^aS(O)₂R^b, -NR^aC(O)R^b, y -alquiloC₁₋₆NR^aC(O)R^b;
- cada R² se selecciona independientemente de hidrógeno, -alquilo C₁₋₆, -alquenilo C₂₋₆, -alquinilo C₂₋₆,
 15 -cicloalquilo C₃₋₆, arilo, heteroarilo, heterociclilo, -alquilo C₁₋₆arilo, -alquilo C₁₋₆heteroarilo, -alquilo C₁₋₆heterociclilo, -alquilo C₂₋₆-OR^a, -alquilo C₁₋₆C(O)OR^a, y -alquenilo C₂₋₆C(O)OR^a;
- en donde cada alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, o heterociclilo está opcionalmente sustituido con 1 a 4 grupos seleccionados independientemente de -OR^a, ciano, halo, alquiloC₁₋₆,
 20 -alquilo C₁₋₆OR^a, -cianoalquilo C₁₋₆, -haloalquilo C₁₋₆, -cicloalquilo C₃₋₈, -alquilo C₁₋₃cicloalquiloC₃₋₈, -C(O)R^a, -alquilo C₁₋₆C(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,
 25 -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 heterociclilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos seleccionados independientemente de oxo, -alquilo C₁₋₆, -cicloalquilo C₃₋₈, -alquenilo C₂₋₆, -alquinilo C₂₋₆, -OR^a, -C(O)OR^a,
 -cianoalquilo C₁₋₆, -alquilo C₁₋₆OR^a, -haloalquilo C₁₋₆, -alquilo C₁₋₃cicloalquiloC₃₋₈, -C(O)R^a,
 30 alquilo C₁₋₆C(O)R^a, -alquilo C₁₋₆C(O)OR^a, -NR^aR^b, -alquiloC₁₋₆NR^aR^b, -C(O)NR^aR^b, -alquilo C₁₋₆C(O)NR^aR^b, -S(O)₂R^a,

-alquilo $C_{1-6}S(O)_2R^a$, $-S(O)_2NR^aR^b$, $-C(O)N=S(O)R^aNR^aR^b$, $-C(O)N=S(O)R^aNR^aC(O)R^b$, y
 -alquilo $C_{1-6}S(O)_2NR^aR^b$;

cada R^3 es independientemente hidrógeno, -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 se selecciona independientemente de hidrógeno, -alquilo C_{1-6} , -cianoalquilo 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;

cada R^b se selecciona independientemente de hidrógeno, -alquilo C_{1-6} , -cianoalquilo 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 pueden combinarse para formar un heterociclilo opcionalmente sustituido con 1 a 4
 grupos seleccionados independientemente de $-OR^f$, ciano, 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 $-NR^fC(O)R^g$;

cada R^c se selecciona independientemente de hidrógeno, $-OH$, -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;

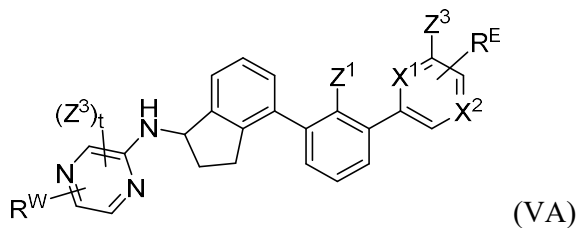
cada R^d se selecciona independientemente de hidrógeno, -alquilo C_{1-6} , $-C_3-C_8$ cicloalquilo,
 arilo, heteroarilo, heterociclilo, -alquilo C_{1-3} cicloalquilo C_{3-8} , -alquilo C_{1-6} arilo, -alquilo C_{1-6} heteroarilo, y -alquilo C_{1-6} heterociclilo;

- cada R^e se selecciona independientemente de hidrógeno, -alquilo C_{1-6} , -O-alquilo C_{1-6} , -cicloalquilo C_{3-8} , arilo, heteroarilo, heterociclilo, -O-cicloalquilo C_{3-8} , -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 de hidrógeno, -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; y

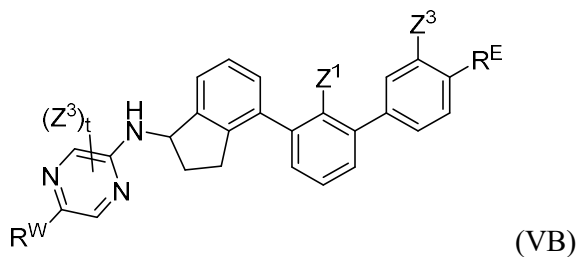
- 10 cada R^g se selecciona independientemente de hidrógeno, -alquilo C_{1-6} , -cicloalquilo C_{3-8} , arilo, heteroarilo, heterociclilo, -alquilo C_{1-3} cicloalquilo C_{3-8} , -alquilo C_{1-6} arilo, -alquilo C_{1-6} heteroarilo, y -alquilo C_{1-6} heterociclilo.

También se proporcionan compuestos de Fórmula (VA):



- 15 o una sal, estereoisómero, mezcla de estereoisómeros, solvato, o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde X^1 , X^2 , Z^1 , Z^3 , t , R^W y R^E son como se divulgan en el presente documento.

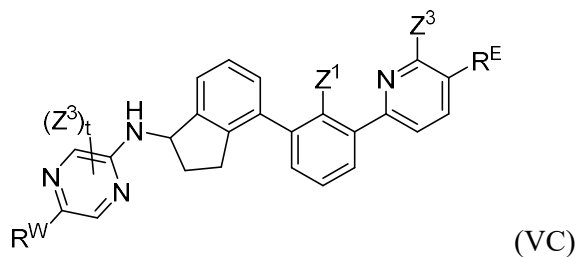
También se proporcionan compuestos de Fórmula (VB):



o una sal, estereoisómero, mezcla de estereoisómeros, solvato, o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde Z^1 , Z^3 , t , R^W y R^E son como se divulgan en el presente documento.

También se proporcionan compuestos de Fórmula (VC):

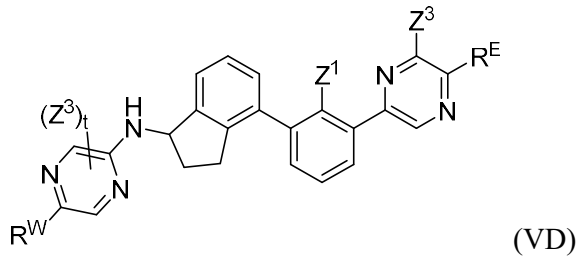
5



o una sal, estereoisómero, mezcla de estereoisómeros, solvato, o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde Z^1 , Z^3 , t , R^W y R^E son como se divulgan en el presente documento.

También se proporcionan compuestos de Fórmula (VD):

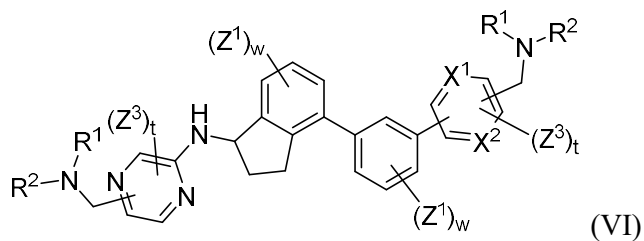
10



o una sal, estereoisómero, mezcla de estereoisómeros, solvato, o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde Z^1 , Z^3 , t , R^W y R^E son como se divulgan en el presente documento.

También se proporcionan compuestos de Fórmula (VI):

15



o una sal, estereoisómero, mezcla de estereoisómeros, solvato, o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

cada de X^1 y X^2 son independientemente N, CH o CZ^3 ;

cada Z^1 es independientemente halo, $-OR^a$, ciano, o -alquilo C_{1-6} ;

5 cada w es independientemente 0, 1 o 2;

cada Z^3 es independientemente halo, $-OR^a$, $-N_3$, $-NO_2$, ciano, $-NR^1R^2$, $-SO_2R^a$, $-SO_2NR^aR^b$, $-NR^aSO_2R^a$,

$-NR^aC(O)R^a$, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)NR^aR^b$, $-NR^aC(O)OR^a$, $-NR^aC(O)NR^1R^2$, $-OC(O)NR^aR^b$,

10 $-NR^aS(O)_2NR^aR^b$, $-C(O)NR^aS(O)_2NR^aR^b$, -alquilo C_{1-6} , -alquenilo C_{2-6} , -alquinilo C_{2-6} , -O-alquilo C_{1-6} ,

-cianoalquilo C_{1-6} , -haloalquilo C_{1-6} , -O-cianoalquilo C_{1-6} , -O-haloalquilo C_{1-6} , -cicloalquilo C_{3-8} ,

-alquilo C_{1-6} cicloalquilo C_{3-8} , arilo, heteroarilo, heterociclilo, y R^N ; y

15 en donde el grupo alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo C_{3-8} , arilo, grupo heteroarilo, o heterociclilo está opcionalmente sustituido con 1 a 4 grupos seleccionados independientemente de oxo, $-NO_2$, $-N_3$, $-OR^a$, halo, ciano, $-NR^aR^b$, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, -O-cianoalquilo C_{1-6} , $-C(O)NR^aR^b$, $NR^aC(O)R^a$,

$-NR^aC(O)OR^a$, $-S(O)_2R^a$, $-NR^aS(O)_2R^b$, $-S(O)_2NR^aR^b$, $-NR^aS(O)_2NR^aR^b$, $-C(O)NR^aS(O)_2NR^aR^b$ y -cicloalquilo C_{3-8} ;

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

25 -S-alquilo $C_{1-6}NR^1R^2$, -alquilo $C_{1-6}OR^a$, o $\begin{array}{c} \text{---} \\ \text{---} \\ \text{---} \end{array} L^1-V-L^2-\text{---} \bigcirc A$;

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

V se selecciona independientemente de un enlace, alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , y alquinilo C_{2-6} ;

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

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

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

en donde cada cicloalquilo, arilo, heteroarilo, o heterociclilo está opcionalmente sustituido con 1 a 4 grupos seleccionados independientemente de oxo, -NO₂, -N₃, -OR^a, halo, ciano, -alquilo C₁₋₆, -haloalquilo C₁₋₆, -alquenilo C₂₋₆, -alquinilo C₂₋₆, -Ohaloalquilo C₁₋₆, NR^aR^b, -C(O)R^a, -C(O)OR^a, -Oalquilo C₁₋₆CN, -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, -cicloalquilo C₃₋₈, heteroarilo, y -alquilo C₁₋₆cicloalquilo C₃₋₈; y

en donde el grupo alquilo, alquenilo, o alquinilo está opcionalmente independientemente sustituido con -OR^a, halo, ciano, -NR^aR^b o -cicloalquilo C₃₋₈;

cada t es independientemente 0, 1 o 2;

cada R¹ se selecciona independientemente de hidrógeno, -alquilo C₁₋₈, -alquenilo C₂₋₆, -alquinilo C₂₋₆,

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

en donde cada alquilo, alqueno, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, o heterociclilo está opcionalmente sustituido con 1 a 4 grupos seleccionados independientemente de -OR^a, ciano, halo, alquilo C₁₋₆, -alquilo C₁₋₆OR^a,

-cianoalquilo C₁₋₆, -haloalquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₈, -alquilo C₁₋₃cicloalquilo 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,

-alquilo C₁₋₆NR^aR^b, -C(O)NR^aR^b, -alquilo C₁₋₆C(O)NR^aR^b, -SO₂R^a, -alquilo C₁₋₆SO₂R^a, -SO₂NR^aR^b,

-alquilo C₁₋₆SO₂NR^aR^b, -C(O)NR^aSO₂R^b, -alquilo C₁₋₆C(O)NR^aSO₂R^b, -NR^aC(O)R^b,

y

-alquilo_{C1-6}NR^aC(O)R^b;

cada R² se selecciona independientemente de hidrógeno, -alquilo C₁₋₆, -alquenilo C₂₋₆, -alquinilo C₂₋₆,

- 5 -cicloalquilo C₃₋₆, arilo, heteroarilo, heterociclilo, -alquilo C₁₋₆arilo, -alquilo C₁₋₆heteroarilo, -alquilo C₁₋₆heterociclilo, -alquilo C₂₋₆-OR^a, -alquilo C₁₋₆C(O)OR^a, y -alquenilo C₂₋₆C(O)OR^a;

en donde cada alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, o heterociclilo está opcionalmente sustituido con 1 a 4 grupos seleccionados independientemente de -OR^a, ciano, halo, alquilo C₁₋₆,

- 10 -alquilo C₁₋₆OR^a, -cianoalquilo C₁₋₆, -haloalquilo C₁₋₆, -cicloalquilo C₃₋₈, -alquilo C₁₋₃cicloalquiloC₃₋₈, -C(O)R^a, -alquilo C₁₋₆C(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,
15 -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 heterociclilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos seleccionados independientemente de oxo, -alquilo C₁₋₆, -cicloalquilo C₃₋₈, -alquenilo C₂₋₆, -alquinilo C₂₋₆, -OR^a, -C(O)OR^a,

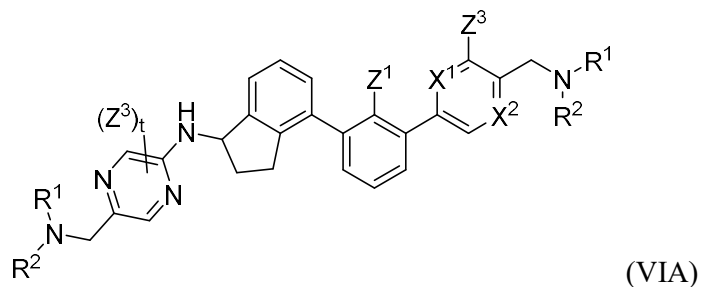
- cianoalquilo C₁₋₆, -alquilo C₁₋₆OR^a, -haloalquilo C₁₋₆, -alquilo C₁₋₃cicloalquiloC₃₋₈, -C(O)R^a,
20 -alquilo C₁₋₆C(O)R^a, -alquilo C₁₋₆C(O)OR^a, -NR^aR^b, -alquiloC₁₋₆NR^aR^b, -C(O)NR^aR^b, -alquilo C₁₋₆C(O)NR^aR^b, -S(O)₂R^a,
-alquilo C₁₋₆S(O)₂R^a, -S(O)₂NR^aR^b, -C(O)N=S(O)R^aNR^aR^b, -C(O)N=S(O)R^aNR^aC(O)R^b, y
-alquilo C₁₋₆S(O)₂NR^aR^b;

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

cada R^a se selecciona independientemente de hidrógeno, -alquilo C₁₋₆, -cianoalquilo C₁₋₆, -haloalquilo C₁₋₆,

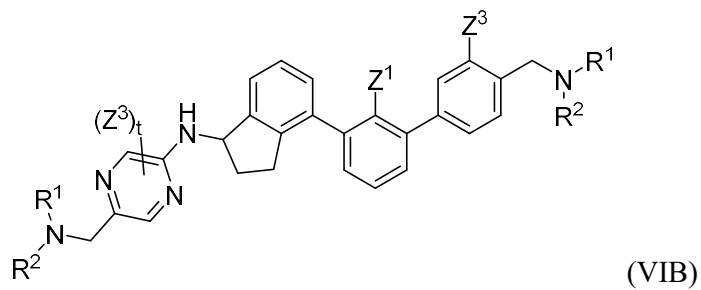
- cicloalquilo C₃₋₈, arilo, heteroarilo, heterociclilo, -alquilo C₁₋₃cicloalquiloC₃₋₈, -alquilo C₁₋₆arilo,
 -alquilo C₁₋₆heteroarilo, y -alquiloC₁₋₆heterociclilo;
 cada R^b se selecciona independientemente de hidrógeno, -alquilo C₁₋₆, -cianoalquilo C₁₋₆, -
 5 haloalquilo C₁₋₆,
 -cicloalquilo C₃₋₈, arilo, heteroarilo, heterociclilo, -alquilo C₁₋₃cicloalquiloC₃₋₈, -alquilo C₁₋₆arilo,
 -alquilo C₁₋₆heteroarilo, y -alquilo C₁₋₆heterociclilo;
 o R^a y R^b pueden combinarse para formar un heterociclilo opcionalmente sustituido con 1 a 4
 10 grupos seleccionados independientemente de -OR^f, ciano, halo, -alquilo C₁₋₆OR^f, -
 cianoalquilo C₁₋₆, -haloalquilo C₁₋₆,
 -cicloalquilo C₃₋₈, -alquilo C₁₋₃cicloalquiloC₃₋₈, -C(O)R^f, -alquilo C₁₋₆C(O)R^f, -C(O)OR^f, -
 alquilo C₁₋₆C(O)OR^f,
 -NR^fR^g, -alquilo C₁₋₆NR^fR^g, -C(O)NR^fR^g, -alquilo C₁₋₆C(O)NR^fR^g, -S(O)₂R^f, -alquilo C₁₋₆
 15 S(O)₂R^f,
 -S(O)₂NR^fR^g, -alquilo C₁₋₆S(O)₂NR^fR^g, -C(O)NR^fS(O)₂R^g y -NR^fC(O)R^g;
 cada R^c se selecciona independientemente de hidrógeno, -OH, -alquilo C₁₋₆, -cicloalquilo C₃₋₈,
 arilo, heteroarilo, heterociclilo, -alquilo C₁₋₃cicloalquilo C₃₋₈, -alquilo C₁₋₆arilo, -alquilo C₁₋₆
 heteroarilo, y -alquilo C₁₋₆heterociclilo;
 20 R^d se selecciona independientemente de hidrógeno, -alquilo C₁₋₆, -C₃-C₈cicloalquilo, arilo,
 heteroarilo, heterociclilo,
 -alquilo C₁₋₃cicloalquiloC₃₋₈, -alquilo C₁₋₆arilo, -alquilo C₁₋₆heteroarilo, y -alquilo C₁₋₆
 heterociclilo;
 cada R^f se selecciona independientemente de hidrógeno, -alquilo C₁₋₆, -cicloalquilo C₃₋₈, arilo,
 25 heteroarilo, heterociclilo, -alquilo C₁₋₃cicloalquilo C₃₋₈, -alquilo C₁₋₆arilo, -alquilo C₁₋₆
 heteroarilo, y -alquilo C₁₋₆heterociclilo; y
 cada R^g se selecciona independientemente de hidrógeno, -alquilo C₁₋₆, -cicloalquilo C₃₋₈, arilo,
 heteroarilo, heterociclilo, -alquilo C₁₋₃cicloalquilo C₃₋₈, -alquilo C₁₋₆arilo, -alquilo C₁₋₆
 heteroarilo, y -alquilo C₁₋₆heterociclilo.

También se proporcionan compuestos de Fórmula (VIA):



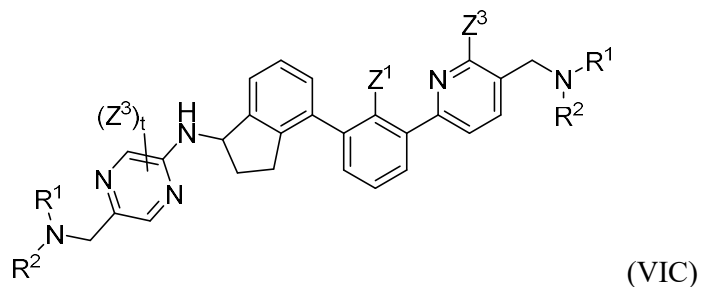
5 o una sal, estereoisómero, mezcla de estereoisómeros, solvato, o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde X¹, X², Z¹, Z³, t, R¹ y R² son como se divulgan en el presente documento.

También se proporcionan compuestos de Fórmula (VIB):



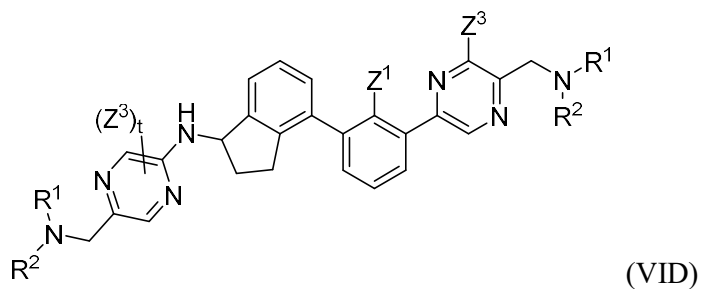
10 o una sal, estereoisómero, mezcla de estereoisómeros, solvato, o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde Z¹, Z³, t, R¹ y R² son como se divulgan en el presente documento.

También se proporcionan compuestos de Fórmula (VIC):



o una sal, estereoisómero, mezcla de estereoisómeros, solvato, o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde Z^1 , Z^3 , t , R^1 y R^2 son como se divulgan en el presente documento.

5 También se proporcionan compuestos de Fórmula (VID):

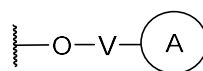


o una sal, estereoisómero, mezcla de estereoisómeros, solvato, o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde Z^1 , Z^3 , t , R^1 y R^2 son como se divulgan en el presente documento.

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

En algunas realizaciones, al menos un Z^3 es halo, -alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , -O-cianoalquilo, -O-haloalquilo C_{1-6} , o C_{1-6} alcoxi.

15 En algunas realizaciones, al menos un Z^3 es de la fórmula:



V se selecciona independientemente de un enlace, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, y alquino C₂₋₆;

en donde cada alquilo, alqueno, o alquino está opcionalmente independientemente sustituido con -OR^a, halo, ciano, -NR^aR^b o -cicloalquilo C₃₋₈;

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

en donde cada cicloalquilo, arilo, heteroarilo, o heterociclilo está opcionalmente sustituido con 1 a 4 grupos seleccionados independientemente de oxo, -NO₂, -N₃, -OR^a, halo, ciano, -alquilo C₁₋₆, -haloalquilo C₁₋₆, -alqueno C₂₋₆, -alquino C₂₋₆, -O-haloalquilo C₁₋₆, NR^aR^b, -C(O)R^a, -C(O)OR^a, -Oalquilo C₁₋₆CN, -C(O)NR^aR^b,
 10 -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, -cicloalquilo C₃₋₈, heteroarilo, y -alquilo C₁₋₆cicloalquilo C₃₋₈.

En algunas realizaciones, cada Z³ es independientemente halo, -alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, -O-cianoalquilo,
 15 -O-haloalquilo C₁₋₆, o alcoxi C₁₋₆.

En algunas realizaciones, cada Z³ es independientemente halo, -alcoxi C₁₋₆, -haloalquilo C₁₋₆, o -O-cianoalquilo.

En algunas realizaciones, cada Z³ es independientemente fluoro, cloro, -CF₃, metoxi, o -OCH₂CN. En algunas realizaciones, cada Z³ es independientemente -CF₃, metoxi, o -
 20 OCH₂CN.

En algunas realizaciones, al menos uno de R^E y R^W es -alquilo C₁₋₆NR¹R².

En algunas realizaciones, ambos R^E y R^W son cada uno independientemente -alquilo C₁₋₆NR¹R².

En algunas realizaciones, R¹ y R² se combinan para formar un heterociclilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos seleccionados independientemente de oxo, -alquilo C₁₋₆, -
 25 cicloalquilo C₃₋₈, -alqueno C₂₋₆, -alquino C₂₋₆,

- OR^a, -C(O)OR^a, -cianoalquilo C₁₋₆, -alquilo C₁₋₆OR^a, -haloalquilo C₁₋₆, -alquilo C₁₋₃cicloalquiloC₃₋₈, -C(O)R^a,
 -alquilo C₁₋₆C(O)R^a, -alquilo C₁₋₆C(O)OR^a, -NR^aR^b, -alquiloC₁₋₆NR^aR^b, -C(O)NR^aR^b, -
 5 -alquilo C₁₋₆C(O)NR^aR^b,
 -S(O)₂R^a, -alquilo C₁₋₆S(O)₂R^a, -S(O)₂NR^aR^b, -C(O)N=S(O)R^aNR^aR^b, -
 C(O)N=S(O)R^aNR^aC(O)R^b, y
 -alquilo C₁₋₆S(O)₂NR^aR^b.

En algunas realizaciones, al menos uno de R¹ y R² es -alquilo C₁₋₆heteroarilo.

En algunas realizaciones, al menos uno de R¹ y R² es -alquilo C₁₋₆heterociclilo.

- 10 En algunas realizaciones, uno de R^E y R^W es -alquilo C₁₋₆NR¹R², donde R¹ y R² se combinan para formar un heterociclilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos seleccionados independientemente de oxo,

- alquilo C₁₋₆, -cicloalquilo C₃₋₈, -alqueno C₂₋₆, -alquino C₂₋₆, -OR^a, -C(O)OR^a, -cianoalquilo C₁₋₆,
 15 -alquilo C₁₋₆OR^a, -haloalquilo C₁₋₆, -alquilo C₁₋₃cicloalquiloC₃₋₈, -C(O)R^a, -alquilo C₁₋₆C(O)R^a,
 -alquilo C₁₋₆C(O)OR^a, -NR^aR^b, -alquiloC₁₋₆NR^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, -C(O)N=S(O)R^aNR^aR^b, -C(O)N=S(O)R^aNR^aC(O)R^b, y
 20 -alquilo C₁₋₆S(O)₂NR^aR^b; y

el otro de R^E y R^W es -alquilo C₁₋₆NR¹R², donde R¹ es hidrógeno y R² es -alquilo C₁₋₆heteroarilo.

- En algunas realizaciones, uno de R^E y R^W es -alquilo C₁₋₆NR¹R², donde R¹ y R² se combinan para formar un heterociclilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos seleccionados independientemente de oxo, -alquilo C₁₋₆,
 25 -cicloalquilo C₃₋₈, -alqueno C₂₋₆, -alquino C₂₋₆, -OR^a, -C(O)OR^a, -cianoalquilo C₁₋₆, -alquilo C₁₋₆OR^a,
 -haloalquilo C₁₋₆, -alquilo C₁₋₃cicloalquiloC₃₋₈, -C(O)R^a, -alquilo C₁₋₆C(O)R^a, -alquilo C₁₋₆C(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 $C_{1-6}S(O)_2R^a$, $-S(O)_2NR^aR^b$,

$-C(O)N=S(O)R^aNR^aR^b$, $-C(O)N=S(O)R^aNR^aC(O)R^b$, y -alquilo $C_{1-6}S(O)_2NR^aR^b$; y

el otro de R^E y R^W es -alquilo $C_{1-6}NR^1R^2$, donde R^1 es hidrógeno y R^2 es

5 -alquilo C_{1-6} heterociclilo.

En algunas realizaciones, uno de R^E y R^W es -alquilo $C_{1-6}NR^1R^2$, donde R^1 y R^2 se combinan para formar un heterociclilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos seleccionados independientemente de oxo, -alquilo C_{1-6} , -OH, y $-C(O)OH$; y

el otro de R^E y R^W es -alquilo $C_{1-6}NR^1R^2$, donde R^1 es hidrógeno o -alquilo C_{1-6} , y R^2 es -

10 -alquilo C_{1-6} heterociclilo.

En algunas realizaciones, cada de R^E y R^W es independientemente -alquilo $C_{1-6}NR^1R^2$, donde cada R^1 es independientemente hidrógeno o -alquilo C_{1-6} , y cada R^2 es independientemente -alquilo C_{1-6} heterociclilo o -cicloalquilo C_{3-6} , en donde cada heterociclilo o cicloalquilo es independientemente opcoionalmente sustituido con 1 a 4 grupos seleccionados

15 independientemente de $-OR^a$, ciano, 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 $C_{1-6}NR^aR^b$, $-C(O)NR^aR^b$,

20 -alquilo $C_{1-6}C(O)NR^aR^b$, $-SO_2R^a$, -alquilo $C_{1-6}SO_2R^a$, $-SO_2NR^aR^b$, -alquilo $C_{1-6}SO_2NR^aR^b$, $-C(O)NR^aSO_2R^b$,

-alquilo $C_{1-6}C(O)NR^aSO_2R^b$, $-NR^aC(O)R^b$, y -alquilo $C_{1-6}NR^aC(O)R^b$.

En algunas realizaciones, cada R^a y R^b se seleccionan independientemente de hidrógeno y metilo.

25 En algunas realizaciones, cada de R^E y R^W es independientemente -alquilo $C_{1-6}NR^1R^2$, donde cada R^1 es independientemente hidrógeno o -alquilo C_{1-6} , y cada R^2 es independientemente -alquilo C_{1-8} , -alquilo C_{1-6} heterociclilo o -cicloalquilo C_{3-6} , en donde cada alquilo, heterociclilo o cicloalquilo es independientemente opcoionalmente sustituido con 1 a 3 grupos seleccionados independientemente de oxo, -alquilo C_{1-6} , -OH, y $-C(O)OH$.

En algunas realizaciones, R^E y R^W son cada uno independientemente $-\text{CH}_2-\text{NR}^1\text{R}^2$; donde

cada R^1 y R^2 es independientemente hidrógeno, -alquilo C_{1-6} sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente de $-\text{OCH}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_3)$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$, ciclopropilo, 5-oxopirrolidin-2-il opcionalmente sustituido con $-\text{OH}$, y ciclobutilo sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente de $-\text{OH}$ y metilo, o cicloalquilo C_{3-6} sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente de metilo, fluorometilo, $-\text{OH}$, y $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$;

o R^1 y R^2 se combinan para formar un heterociclilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos seleccionados independientemente de metilo, etilo, $-\text{OH}$, $-\text{C}(\text{O})\text{H}$, o $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_3$.

- 10 También se proporciona un compuesto de Fórmula (I), (IA), (IB), (IC), (ID), (II), (IIA), (IIB), (IIC), (IID), (III), (IIIA), (IIIB), (IIIC), (IIID), (IV), (IVA), (IVB), (IVC), (IVD), (V), (VA), (VB), (VC), (VD), (VIA), (VIB), (VIC), o (VID), o una sal, estereoisómero, mezcla de estereoisómeros, solvato, o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

cada Z^1 es independientemente halo;

- 15 cada Z^3 es independientemente halo, -alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , -O-cianoalquilo, -O-haloalquilo C_{1-6} , o C_{1-6} alcoxi;

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

R^1 y R^2 son cada uno independientemente hidrógeno o -alquilo C_{1-6} heteroarilo, o R^1 y R^2 se combinan para formar un heterociclilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos seleccionados independientemente de oxo,

- 20 -alquilo C_{1-6} , -cicloalquilo C_{3-8} , -alquenilo C_{2-6} , -alquinilo C_{2-6} , $-\text{OR}^a$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$, -cianoalquilo C_{1-6} ,
 -alquilo $\text{C}_{1-6}\text{OR}^a$, -haloalquilo C_{1-6} , -alquilo C_{1-3} cicloalquilo C_{3-8} , $-\text{C}(\text{O})\text{R}^a$, -alquilo $\text{C}_{1-6}\text{C}(\text{O})\text{R}^a$,
 25 -alquilo $\text{C}_{1-6}\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$, $-\text{NR}^a\text{R}^b$, -alquilo $\text{C}_{1-6}\text{NR}^a\text{R}^b$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^a\text{R}^b$, -alquilo $\text{C}_{1-6}\text{C}(\text{O})\text{NR}^a\text{R}^b$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^a$,
 -alquilo $\text{C}_{1-6}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^a$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^a\text{R}^b$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}=\text{S}(\text{O})\text{R}^a\text{NR}^a\text{R}^b$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}=\text{S}(\text{O})\text{R}^a\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{R}^b$, y
 -alquilo $\text{C}_{1-6}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^a\text{R}^b$;

cada R^a se selecciona independientemente de hidrógeno, -alquilo C₁₋₆, -cianoalquilo C₁₋₆, -haloalquilo C₁₋₆,

-cicloalquilo C₃₋₈, arilo, heteroarilo, heterociclilo, -alquilo C₁₋₃cicloalquiloC₃₋₈, -alquilo C₁₋₆arilo,

5 -alquilo C₁₋₆heteroarilo, y -alquiloC₁₋₆heterociclilo; y

cada R^b se selecciona independientemente de hidrógeno, -alquilo C₁₋₆, -cianoalquilo C₁₋₆, -haloalquilo C₁₋₆,

-cicloalquilo C₃₋₈, arilo, heteroarilo, heterociclilo, -alquilo C₁₋₃cicloalquiloC₃₋₈, -alquilo C₁₋₆arilo,

10 -alquilo C₁₋₆heteroarilo, y -alquilo C₁₋₆heterociclilo.

También se proporciona un compuesto de Fórmula (I), (IA), (IB), (IC), (ID), (II), (IIA), (IIB), (IIC), (IID), (III), (IIIA), (IIIB), (IIIC), (IIID), (IV), (IVA), (IVB), (IVC), (IVD), (V), (VA), (VB), (VC), (VD), (VIA), (VIB), (VIC), o (VID), o una sal, estereoisómero, mezcla de estereoisómeros, solvato, o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

15 cada Z¹ es independientemente halo;

cada Z³ es independientemente halo, -alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, -O-cianoalquilo, -O-haloalquilo C₁₋₆, o C₁₋₆ alcoxi;

R^E y R^W son cada uno independientemente -alquilo C₁₋₆NR¹R²;

R¹ y R² son cada uno independientemente hidrógeno o -alquilo C₁₋₆heteroarilo, o R¹ y R² se combinan para formar un heterociclilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos seleccionados independientemente de oxo,

-alquilo C₁₋₆, -cicloalquilo C₃₋₈, -alqueno C₂₋₆, -alquino C₂₋₆, -OR^a, -C(O)OR^a, -cianoalquilo C₁₋₆,

20 -alquilo C₁₋₆OR^a, -haloalquilo C₁₋₆, -alquilo C₁₋₃cicloalquiloC₃₋₈, -C(O)R^a, -alquilo C₁₋₆C(O)R^a,

25 -alquilo C₁₋₆C(O)OR^a, -NR^aR^b, -alquiloC₁₋₆NR^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, -C(O)N=S(O)R^aNR^aR^b, -C(O)N=S(O)R^aNR^aC(O)R^b, y -alquilo C₁₋₆S(O)₂NR^aR^b, en donde cada alquilo, heterociclilo o cicloalquilo es

independientemente opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos seleccionados independientemente de oxo, -alquilo C₁₋₆, -OH, y -C(O)OH;

cada R^a se selecciona independientemente de hidrógeno, -alquilo C₁₋₆, -cianoalquilo C₁₋₆, -haloalquilo C₁₋₆,

- 5 -cicloalquilo C₃₋₈, arilo, heteroarilo, heterociclilo, -alquilo C₁₋₃cicloalquiloC₃₋₈, -alquilo C₁₋₆arilo,
-alquilo C₁₋₆heteroarilo, y -alquiloC₁₋₆heterociclilo; y

cada R^b se selecciona independientemente de hidrógeno, -alquilo C₁₋₆, -cianoalquilo C₁₋₆, -haloalquilo C₁₋₆,

- 10 -cicloalquilo C₃₋₈, arilo, heteroarilo, heterociclilo, -alquilo C₁₋₃cicloalquiloC₃₋₈, -alquilo C₁₋₆arilo,
-alquilo C₁₋₆heteroarilo, y -alquilo C₁₋₆heterociclilo.

También se proporciona un compuesto de Fórmula (I), (IA), (IB), (IC), (ID), (II), (IIA), (IIB), (IIC), (IID), (III), (IIIA), (IIIB), (IIIC), (IIID), (IV), (IVA), (IVB), (IVC), (IVD), (V), (VA),
15 (VB), (VC), (VD), (VIA), (VIB), (VIC), o (VID), o una sal, estereoisómero, mezcla de estereoisómeros, solvato, o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

cada Z¹ es cloro;

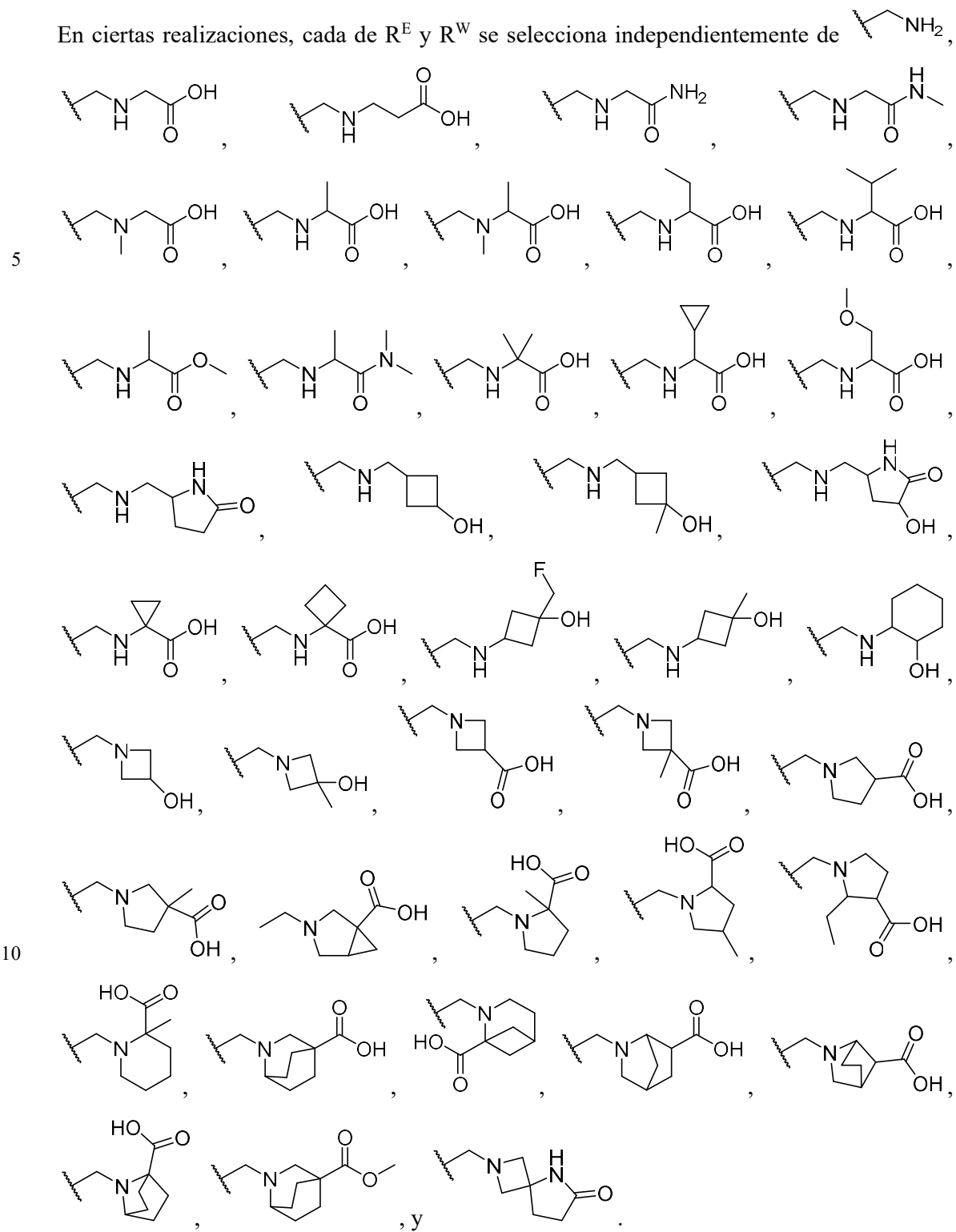
cada Z³ es independientemente fluoro, cloro, -CF₃, metoxi, o -OCH₂CN. En algunas realizaciones, cada Z³ es independientemente -CF₃, metoxi, o -OCH₂CN;

- 20 R^E y R^W son cada uno independientemente -CH₂-NR¹R²; donde

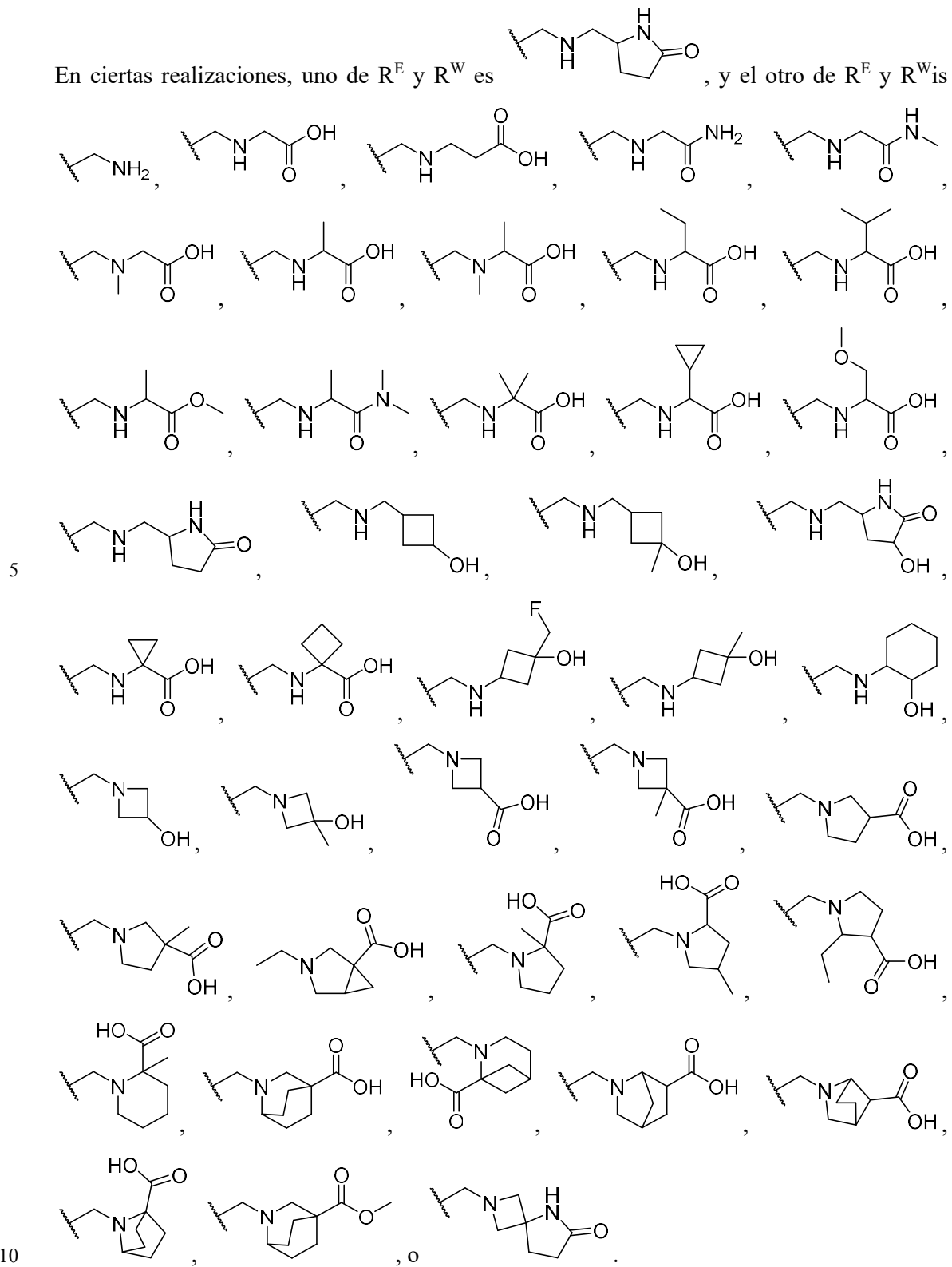
cada R¹ y R² es independientemente hidrógeno, -alquilo C₁₋₆ sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente de -OCH₃, -C(O)OH, -C(O)OCH₃, -C(O)NH₂, -C(O)NH(CH₃), -C(O)N(CH₃)₂, ciclopropilo, 5-oxopirrolidin-2-il opcionalmente sustituido con -OH, y ciclobutilo sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente
25 de -OH y metilo, o cicloalquilo C₃₋₆ sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente de metilo, fluorometilo, -OH, y -C(O)OH;

o R^1 y R^2 se combinan para formar un heterociclilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos seleccionados independientemente de metilo, etilo, -OH, -C(O)H, o -C(O)OCH₃.

En ciertas realizaciones, cada de R^E y R^W se selecciona independientemente de



En ciertas realizaciones, uno de R^E y R^W es



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

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

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

Un experto en la materia es consciente de que todas y cada una de las realizaciones de un grupo (por ejemplo, R^E) descrito en el presente documento pueden combinarse con cualquier otra 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), o cualquier fórmula descrita en el presente documento o una sal, estereoisómero, mezcla de estereoisómeros, solvato, o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, cada uno de los cuales se considera dentro del ámbito de la presente divulgación..

Formulaciones y Métodos

PD-1 y su ligando, PD-L1, son proteínas transmembrana de tipo I monoméricas 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 modo distinto de unión a

ligando y un mecanismo de señalización 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 al reclutamiento de tirosina fosfatasas que contienen homología de Src 2 (SHP 1 y SHP-2). Estas fosfatasas desfosforilan proteínas asociadas a TCR, lo que produce una alteración de la señalización posterior, incluido el bloqueo de la fosfoinositida 3 quinasa (PI3K) y la activación de la Akt quinasa, interrumpe el metabolismo de la glucosa e inhibe la secreción de IL-2 e IFN- γ (ver, por ejemplo, Hofmeyer et al. *J Biomed Biotechnol*, 2011; 2011; 451694, Latchman et al. *Nature immunology*, 2001; 2(3); 261-8).

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 pacientes, particularmente para el melanoma, el cáncer de pulmón de célula no pequeña (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 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).

Métodos

En una realización, la presente divulgación proporciona un compuesto de Fórmula (I), o cualquier fórmula descrita en el presente documento, o una sal, estereoisómero, mezcla de estereoisómeros, solvato, o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, útil como un inhibidor de PD-1, PD-L1 y/o la interacción PD-1/PD-L1. En algunas realizaciones, los compuestos divulgados en el presente documento inhiben la interacción PD-1/PD-L1 dimerizando PD-L1, o induciendo o estabilizando la formación de dímero de 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 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, se proporciona un compuesto de Fórmula (I) o una sal, estereoisómero, mezcla de estereoisómeros o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, útil para tratar una infección por VHB o una condición en un paciente que es susceptible de tratamiento inhibiendo PD-1, PD-L1 o la interacción PD-1/PD-L1.

En otra realización, la presente divulgación proporciona un compuesto de Fórmula (I) para su uso en la fabricación de un medicamento para tratar o eliminar 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 disfuncionales linfocitos T CD8⁺ específicos para el VHB que no pueden 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 de VHB en CHB incluyen la regulación positiva de los receptores de células T inhibitorias (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, Peppas et al. *J Exp Med*, 2013; 210(1); 99-114, Wherry EJ. *Nature immunology* 2011; 12(6); 492-499). Entre todos los receptores inmunes inhibitorios, el PD-1 está regulado al alza con más frecuencia en las células T específicas del VHB. Además, varios estudios han confirmado que la mayoría de las células T CD8⁺ específicas de VHB circulantes e intrahepáticas en pacientes con CHB están agotadas y expresan altos niveles 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). En particular, los defectos en la producción de citoquinas efectoras por células T CD4⁺ y CD8⁺ específicas del VHB 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 sujetos con CHB mostró reducciones significativas en los niveles de HBsAg en la mayoría de los sujetos, que incluye tres de cada veinte pacientes con una reducción en los niveles de

HBsAg de más de 0,5 log₁₀ y uno sujeto que experimentó una cura funcional (pérdida sostenida de HBsAg y aparición de anti-HBsAb)(ver, por ejemplo, Gane et al. “A phase I study evaluating anti-PD-1 treatment with or without GS-4774 in HBeAg negative chronic hepatitis B patients”, Resumen 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 selectivos y potentes que se unen específicamente a PD-L1 e inhiben la interacción PD-1/PD-L1 mediante la inducción de la dimerización de PD-L1.

En una realización, la presente divulgación proporciona un método para tratar cáncer en un paciente que lo necesite, que comprende administrar un compuesto de Fórmula (I), o cualquier fórmula descrita en el presente documento, o una sal, estereoisómero, mezcla de estereoisómeros, solvato, o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con uno o más inhibidores de punto de control seleccionada de nivolumab, pembrolizumab, y artezolizumab.

En una realización, la presente divulgación proporciona un método de tratar una enfermedad infecciosa en un paciente, que comprende administrar una cantidad efectiva de un compuesto como se divulga en el presente documento (por ejemplo, un compuesto de Fórmula (I), o cualquier fórmula descrita en el presente documento), o una sal, estereoisómero, mezcla de estereoisómeros, solvato, o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, a un paciente que lo necesite. Enfermedades infecciosas ejemplares incluyen, pero no se limitan a, enfermedades tales como hepatitis A, hepatitis B (VHB), hepatitis C (VHC), hepatitis D (VHD), VIH, papilomavirus humano (VPH), virus sincitial respiratorio (RSV), síndrome respiratorio agudo severo (SARS), influenza, parainfluenza, citomegalovirus, dengue, virus herpes simplex-1, virus herpes simplex-2, infección por leishmania, y virus sincitial respiratorio así como coinfecciones de las mismas, incluyendo la coinfección VHD/VHB. En ciertas realizaciones, las enfermedades infecciosas incluyen, pero no se limitan a, enfermedades tales como hepatitis A, hepatitis B (VHB), hepatitis D (VHD), VIH, papilomavirus humano (VPH), virus sincitial respiratorio (RSV), síndrome respiratorio agudo severo (SARS), influenza, parainfluenza, citomegalovirus, dengue, virus herpes simplex-1, virus herpes simplex-2, infección por leishmania, y virus sincitial respiratorio.

En una realización, la presente divulgación proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula (I), o cualquier fórmula descrita en el presente documento, o una sal, estereoisómero, mezcla de estereoisómeros, solvato, o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, y un portador farmacéuticamente aceptable.

- 5 En una realización, la presente divulgación proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula (I), o cualquier fórmula descrita en el presente documento, o una sal, estereoisómero, mezcla de estereoisómeros, solvato, o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos un agente anticancerígeno adicional y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.
- 10 La presente divulgación proporciona un compuesto de Fórmula (I), o cualquier fórmula descrita en el presente documento, o una sal, estereoisómero, mezcla de estereoisómeros, solvato, o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en terapia. En otra realización, la presente divulgación proporciona un compuesto de Fórmula (I), o cualquier fórmula descrita en el presente documento, o una sal, estereoisómero, mezcla de estereoisómeros, solvato, o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en la fabricación de un medicamento para tratar cáncer.

- En una realización, se proporciona un compuesto de Fórmula (I), o cualquier fórmula descrita en el presente documento, o una sal, estereoisómero, mezcla de estereoisómeros, solvato, o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, útil para el tratamiento de cáncer o una
- 20 condición en un paciente que es susceptible de tratamiento inhibiendo PD-1, PD-L1 o la interacción PD-1/PD-L1. Cánceres que pueden ser tratados con los compuestos de fórmula (I) divulgados en el presente documento incluyen 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 cérvix, cáncer gástrico, cáncer de esófago, cáncer de cabeza y cuello, melanoma, cáncer neuroendocrino, Cáncer SNC, cáncer cerebral, cáncer de
 - 25 hueso, sarcoma de tejidos blandos, cáncer de pulmón de célula no pequeña, cáncer de pulmón de célula pequeña y cáncer de colon.

- En una realización, se proporciona un compuesto de Fórmula (I), o cualquier fórmula descrita en el presente documento, o una sal, estereoisómero, mezcla de estereoisómeros, solvato, o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, útil para el tratamiento de cáncer o una
- 30 condición en un paciente que es susceptible de tratamiento inhibiendo PD-1, PD-L1 o la

interacción PD-1/PD-L1 que incluye, pero no se limita a, linfoma, mieloma múltiple, y leucemia. Enfermedades o condiciones adicionales que pueden ser tratadas incluyen, pero no se limitan a leucemia linfocítica aguda (LLA), leucemia mieloide aguda (LMA), leucemia linfocítica crónica (LLC), linfoma linfocítico pequeño (LLP), síndrome mielodisplásico (SMD), enfermedad mieloproliferativa (EMP), leucemia mieloide crónica (LMC), mieloma múltiple (MM), linfoma no Hodgkin (LNH), linfoma de célula del manto (LCM), linfoma folicular, macroglobulinemia de Waldstrom (MW), linfoma de célula T, linfoma de célula B y linfoma de célula B grande difuso (LCBGD).

"Administrar" 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), o cualquier fórmula descrita en el presente documento, o una sal, estereoisómero, mezcla de estereoisómeros, solvato, o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, 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 coformularse en una forma de dosificación única o "unidad de dosificación combinada", o formularse por separado y luego combinar en una unidad de dosificación combinada, como es típicamente para la administración intravenosa o oral como mono o comprimido o cápsula de bicapa.

En una realización, el compuesto de fórmula (I), o cualquier fórmula descrita en el presente documento, o una sal, estereoisómero, mezcla de estereoisómeros, solvato, o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en una cantidad efectiva, tales como, de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 5 g por día, o de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 1 g 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 10 mg, aproximadamente 9 mg, aproximadamente 8 mg, aproximadamente 7 mg, aproximadamente 6 mg, aproximadamente 5 mg, aproximadamente 4 mg, aproximadamente 3 mg, aproximadamente 2 mg, 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 aproximadamente 100 mg por día.

En una realización, el compuesto de fórmula (I), o cualquier fórmula descrita en el presente documento, o una sal, estereoisómero, mezcla de estereoisómeros, solvato, o tautómero
5 farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos un agente anticancerígeno adicional se administra a un paciente humano que lo necesite en una cantidad efectiva de cada agente, independientemente de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 1000 mg por compuesto o formulación por día por compuestos. En una realización, la cantidad efectiva del tratamiento de combinación de un compuesto de Fórmula (I), o cualquier fórmula descrita en el presente
10 documento, o una sal, estereoisómero, mezcla de estereoisómeros, solvato, o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, y un compuesto adicional es independientemente de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 200 mg por compuesto por día. En una realización, la cantidad efectiva del tratamiento de combinación de un compuesto de Fórmula (I), o cualquier fórmula descrita en el presente documento, o una sal, estereoisómero, mezcla
15 de estereoisómeros, solvato, o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, 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), o cualquier fórmula descrita en el presente documento, o una sal, estereoisómero, mezcla de estereoisómeros, solvato, o tautómero
20 farmacéuticamente aceptable del mismo, 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
25 aproximadamente 500 mg cada por día.

En una realización, el compuesto de fórmula (I), o cualquier fórmula descrita en el presente documento, o una sal, estereoisómero, mezcla de estereoisómeros, solvato, o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, y/o una combinación del compuesto de fórmula (I), o cualquier fórmula descrita en el presente documento, o una sal, estereoisómero, mezcla de
30 estereoisómeros, solvato, o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, y un agente anticanceroso adicional o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se administra una vez al día. En aún otra realización, el compuesto de fórmula (I), o cualquier fórmula descrita

en el presente documento, o una sal, estereoisómero, mezcla de estereoisómeros, solvato, o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, y/o un agente anticáncer 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 en el primer día y cada

5 día o en días alternos o semanales durante un mes seguido de un régimen regular de un compuesto de Fórmula (I), o cualquier fórmula descrita en el presente documento, o una sal, estereoisómero, mezcla de estereoisómeros, solvato, o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, y/o uno o más agentes o terapias contra el cáncer adicionales. La dosis de mantenimiento puede ser de 1-500 mg diarios o semanales para cada componente de un

10 régimen de medicamentos de múltiples componentes. Un cuidador calificado o un médico tratante es consciente de qué régimen de dosis es el mejor para un paciente particular o las condiciones de presentación particulares y tomará las decisiones de tratamiento apropiadas para ese paciente. Así, en otra realización, el cuidador calificado es capaz de adaptar un régimen de dosis del compuesto de fórmula (I), o cualquier fórmula descrita en el presente

15 documento, o una sal, estereoisómero, mezcla de estereoisómeros, solvato, o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, y/o un(os) agente(s) adicional(es) como los divulgados en el presente documento para adaptarse a las necesidades particulares del paciente. Así, se entenderá que la cantidad del compuesto de fórmula (I), o cualquier fórmula descrita en el presente documento, o una sal, estereoisómero, mezcla de estereoisómeros,

20 solvato, o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, y la cantidad de un agente adicional realmente administrada generalmente será determinada por un médico, a la luz de las circunstancias relevantes, incluyendo la(s) condición(es) a tratar, la vía de administración elegida, el compuesto real (por ejemplo, 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,

25 y similares.

La administración conjunta también puede incluir la administración de medicamentos componentes, por ejemplo, uno o más compuestos de fórmula (I), o cualquier fórmula descrita en el presente documento, y uno o más agentes anticáncerosos u otros agentes terapéuticos adicionales (por ejemplo, un segundo, tercero, cuarto o quinto). Dicha combinación de uno o

30 más compuestos de fórmula (I), o cualquier fórmula descrita en el presente documento, y uno o más agentes anticáncerosos u otros agentes terapéuticos adicionales se pueden administrar simultáneamente o en secuencia (uno después del otro) dentro de un período razonable de

tiempo de cada administración (por ejemplo, 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
5 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
10 interacción PD-1/PD-L1, por ejemplo, cáncer, que comprende administrar cantidades terapéuticamente eficaces de formulaciones de uno sobre más compuestos de fórmula (I), o cualquier fórmula descrita en el presente documento, y uno o más agentes anticáncerosos adicionales, que incluyen, por ejemplo, a través de un kit para un paciente que lo necesite. Se entenderá que un cuidador cualificado administrará o dirigirá la administración de una
15 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
20 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
25 rápido si el paciente requiere un alto índice 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
30 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 por vía intravenosa o bolo, 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. Por lo tanto, en una realización, los compuestos o la combinación de compuestos descritos en el presente documento pueden administrarse por administración IV sola o en combinación con la administración de ciertos componentes del régimen de tratamiento por vía oral o parenteral.

La "administración oral" es una vía de administración en la que se toma una sustancia a través de la boca e incluye la administración bucal, sublabial y sublingual, así como la administración enteral y 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 comprimidos o cápsulas. Por lo tanto, en una realización, los 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

El(los) compuesto(s) de fórmula (I), o cualquier fórmula descrita en el presente documento, o una sal, estereoisómero, mezcla de estereoisómeros, solvato, o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, pueden ser administrados en una formulación farmacéutica. Las formulaciones/composiciones farmacéuticas contempladas por la presente divulgación comprenden, adicional a un portador, el compuesto de fórmula (I), o cualquier fórmula descrita en el presente documento, o una sal, estereoisómero, mezcla de estereoisómeros, solvato, o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, o una combinación del compuesto de fórmula (I), o cualquier fórmula descrita en el presente documento, o una sal, estereoisómero, mezcla de estereoisómeros, solvato, o tautómero farmacéuticamente

aceptable del mismo, opcionalmente en combinación con un agente adicional tales como por ejemplo, ipilimumab, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Las formulaciones/composiciones farmacéuticas contempladas por la presente divulgación también puede destinarse a la administración por inyección e incluir soluciones acuosas, suspensiones de aceite, emulsiones (con aceite de sésamo, aceite de maíz, aceite de 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 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 llevarse a cabo por diversos agentes antibacterianos y antifúngicos, por ejemplo, parabenos, clorobutanol, fenol, ácido sórbico, timerosal, y similares.

Las soluciones inyectables estériles se preparan incorporando el(los) compuesto(s) componente(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 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 de preparación incluyen técnicas de secado al vacío y liofilización que producen un polvo del (de los) ingrediente(s) activo(s) más cualquier ingrediente deseado adicional de una solución previamente esterilizada y filtrada del mismo.

En la fabricación de composiciones farmacéuticas que comprenden compuestos de fórmula (I), o cualquier fórmula descrita en el presente documento, o una sal, estereoisómero, mezcla de estereoisómeros, solvato, o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, opcionalmente en combinación con un agente/terapia adicional útil para el propósito o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, el ingrediente activo generalmente se diluye con un excipiente o portador y/o se adjunta o mezcla con dicho portador que puede estar en forma de

cápsula, sobre, papel o otro contenedor. 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. Así, las composiciones pueden estar en forma de comprimidos, píldoras, polvos, pastillas, sobres, sellos, elixires, suspensiones, emulsiones, soluciones, jarabes, aerosoles (como un sólido o en un medio líquido), ungüentos que
 5 soluciones, jarabes, aerosoles (como un sólido o en un medio líquido), ungüentos que contengan, por ejemplo, hasta 20% en peso de los compuestos activos, cápsulas de gelatina blanda y dura, soluciones inyectables estériles y polvos envasados estériles.

Algunos ejemplos de excipientes adecuados incluyen lactosa, dextrosa, sacarosa, sorbitol, manitol, almidones, goma de acacia, fosfato de calcio, alginatos, tragacanto, gelatina, silicato
 10 de calcio, celulosa microcristalina, polivinilpirrolidona, celulosa, agua estéril, jarabe y celulosa 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 propilhidroxi-benzoatos; agentes edulcorantes; y agentes saborizantes.

15 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 utilizan formulaciones de liberación sostenida. Los sistemas de administración de fármacos de liberación controlada para administración oral incluyen sistemas de bomba osmótica y
 20 sistemas de disolución que contienen depósitos recubiertos de polímero o formulaciones de matriz de polímero-polímero.

Ciertas composiciones están formuladas 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,
 25 cada unidad 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, por ejemplo, un comprimido, cápsula, ampolla o vial para inyección. Se entenderá, sin embargo, que la cantidad de cada activo el agente realmente administrado será determinado por un
 30 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 paciente individual, la severidad de los síntomas del paciente, y similares.

Para preparar composiciones sólidas tales como comprimidos, 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 divulgación. 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 comprimidos, píldoras y cápsulas.

Los comprimidos o píldoras que contienen compuesto de fórmula (I), o cualquier fórmula descrita en el presente documento, o una sal, estereoisómero, mezcla de estereoisómeros, solvato, o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, de la presente divulgación opcionalmente en combinación con el segundo agente puede estar recubierto o compuesto 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, el comprimido o píldora puede comprender una dosificación interna y un elemento de dosificación externa, siendo este último en forma de un sobre sobre el primero. En una realización, el elemento de dosificación interna puede comprender el compuesto 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 comprimido donde una porción o la mitad de el comprimido o cápsula se llena con una formulación del compuesto de fórmula (I), o cualquier fórmula descrita en el presente documento, o una sal, estereoisómero, mezcla de estereoisómeros, solvato, o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, 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 divulgadas 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 modo que el agente terapéutico solo se libere una vez que alcance el objetivo deseado en el cuerpo (por ejemplo, el estómago). Un experto ordinario en la técnica es capaz de desarrollar formulaciones de liberación sostenida de los compuestos actualmente descritos sin experimentación excesiva. Por lo tanto, en una realización, los compuestos o la combinación de compuestos descritos en el presente documento pueden administrarse mediante formulaciones de liberación sostenida solas o en combinación con la administración de ciertos componentes del régimen de tratamiento por vía oral, IV o parenteral.

Una formulación liofilizada también se puede utilizar para administrar un compuesto de Fórmula (I), o cualquier fórmula descrita en el presente documento, individualmente o en combinación con un agente anticáncer adicional. Un experto en la técnica es consciente de cómo hacer y usar formulaciones liofilizadas de sustancias farmacológicas susceptibles de liofilización.

La formulación secada por pulverización también se puede usar para administrar un compuesto de Fórmula (I), o cualquier fórmula descrita en el presente documento, o una sal, estereoisómero, mezcla de estereoisómeros, solvato, o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, individualmente o en combinación con un agente adicional contra el cáncer. Un experto en la técnica es consciente de cómo hacer y usar 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 los compuestos divulgados en el presente documento.

En una realización, las instrucciones están dirigidas al uso de la composición farmacéutica para el tratamiento de 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 (LLP), síndrome mielodisplásico (SMD), enfermedad mieloproliferativa (EMP), leucemia mieloide crónica

(LMC), mieloma múltiple (MM), linfoma no Hodgkin indolente (LNHi), LNHi refractario, linfoma no Hodgkin (LNH), linfoma de célula del manto (LCM), linfoma folicular, macroglobulinemia de Waldestrom (MW), linfoma de célula T, linfoma de célula B, y linfoma de célula B grande difuso (LCBGD). En una realización, el cáncer es leucemia linfoblástica aguda de células T (T-LLA), o leucemia linfoblástica aguda de células B (B-LLA). El linfoma no Hodgkin abarca las enfermedades indolentes de células B que incluyen, por ejemplo, linfoma folicular, linfoma linfoplasmacítico, macroglobulinemia de Waldenstrom, y linfoma de zona margina, así como linfomas agresivos que incluyen, por ejemplo, linfoma de Burkitt, linfoma de célula B grande difuso (LCBGD) y linfoma de célula del manto (LCM). En una realización, el cáncer es linfoma no Hodgkin indolente (LNHi).

En una realización, 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.

Artículos de Fabricación

Se proporcionan artículos de fabricación que comprenden un contenedor en el cual se contienen un compuesto de Fórmula (I), o cualquier fórmula descrita en el presente documento, o una sal, estereoisómero, mezcla de estereoisómeros, solvato, o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos un portador 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 contenedor puede ser formado por una variedad de materiales, como vidrio o plástico, y en un aspecto también contiene una etiqueta, o está asociada con, el recipiente que indica las instrucciones para el 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 química y física razonable, como una bolsa de papel de aluminio.

Se proporcionan también formas de dosificación unitaria de la composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula (I), o cualquier fórmula descrita en el presente documento, o una sal, estereoisómero, mezcla de estereoisómeros, solvato, o tautómero

farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos un portador farmacéuticamente aceptable.

Cualquier composición farmacéutica proporcionada en la presente divulgación puede usarse en los artículos de fabricación, de la misma manera que si todas y cada una de las composiciones estuvieran enumeradas específica e individualmente para usar un artículo de fabricación.

También se proporciona un kit que incluye un compuesto de Fórmula (I), o cualquier fórmula descrita en el presente documento, o una sal, estereoisómero, mezcla de estereoisómeros, solvato, o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, una etiqueta, y/o instrucciones para el uso del compuesto en el tratamiento de una enfermedad o condición mediada por PD-1, la actividad de PD-L1 o la interacción PD-1/PD-L1.

También se proporciona un artículo de fabricación que incluye un compuesto de Fórmula (I), o cualquier fórmula descrita en el presente documento, o una sal, estereoisómero, mezcla de estereoisómeros, solvato, o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, y un contenedor. En una realización, el contenedor puede ser un vial, tarro, ampolla, jeringa precargada, o una bolsa intravenosa.

Formulaciones de compuesto(s) de la presente divulgación es decir, un compuesto de Fórmula (I), o cualquier fórmula descrita en el presente documento, o una sal, estereoisómero, mezcla de estereoisómeros, solvato, o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, o la combinación de un compuesto de Fórmula (I), o cualquier fórmula descrita en el presente documento, o una sal, estereoisómero, mezcla de estereoisómeros, solvato, o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, y se puede lograr un agente adicional mediante la mezcla de dichos compuestos o sal de los mismos con uno o más vehículos, portadores y/o diluyentes y/o adyuvantes no tóxicos, farmacéuticamente aceptables, mencionados colectivamente en el presente documento como excipientes o materiales portadores. Los compuestos de la divulgación pueden administrarse por cualquier vía adecuada, tal como 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 intranasal en formulaciones de dosificación que contienen excipientes farmacéuticos convencionales.

En una realización, la combinación de un compuesto de fórmula (I), o cualquier fórmula descrita en el presente documento, o una sal, estereoisómero, mezcla de estereoisómeros, solvato, o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, y un agente adicional útil para el tratamiento del cáncer se puede formular en una dosis fija o una formulación de dosis combinada en un comprimido, cápsula o solución IV premezclada. En otra realización, la combinación de dosis fija comprende un compuesto de fórmula (I), o cualquier fórmula descrita en el presente documento, y un agente anticáncer adicional. Otras formulaciones de dosis fijas pueden incluir líquidos premezclados, suspensiones, elixires, pulverizaciones en aerosol o presentaciones de parches. Como se usa en el presente documento las formulaciones de dosis fijas o dosis combinadas son sinónimo de administración simultánea de los principios activos del compuesto de fórmula (I), o cualquier fórmula descrita en el presente documento, o una sal, estereoisómero, mezcla de estereoisómeros, solvato, o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos un agente adicional.

Terapia de Combinación

También se proporcionan métodos de tratamiento en los cuales un compuesto de Fórmula (I), o cualquier fórmula descrita en el presente documento, o una sal, estereoisómero, mezcla de estereoisómeros, solvato, o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, es dado a un paciente en combinación con uno o más agentes activos o terapia adicionales. El compuesto descrito en el presente documento Puede ser utilizado o combinado 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 de, proteína, factor tal como Gen del homólogo del oncogen de leucemia viral murina de Abelson (ABL, tal como ABL1), Acetil-CoA carboxilasa (tal como ACC1/2), quinasa activada por CDC (ACK, tal como ACK1), Adenosina deaminasa, receptor de adenosina (tal como A2B, A2a, A3), Adenilato ciclasa, ADP ribosil ciclasa-1, receptor de hormona adrenocorticotrópica (ACTH), Aerolisina, gen de AKT1, Alk-5 proteína quinasa, fosfatasa Alcalina, adrenoceptor Alfa 1, adrenoceptor Alfa 2, Alfa-cetoglutarato deshidrogenasa (KGDH), Aminopeptidasa N, proteína quinasa activada por AMP, linfoma anaplásico quinasa (ALK, tal como ALK1), receptor de Andrógeno, Angiopoyetina (tal como ligando-1, ligando-2), gen de Angiotensinógeno (AGT), proteína quinasa de homólogo 1 oncogen viral de timoma murino (AKT) (tal como AKT1, AKT2, AKT3), gen de apolipoproteína A-I (APOA1), factor que induce Apoptosis, proteína de

apoptosis (tal como 1, 2), que regula la señal de apoptosis (ASK, tal como ASK1), Arginasa (I), Arginina deiminasa, Aromatasa, gen de homólogo 1 de Asteroide (ASTE1), serina/treonina proteína quinasa relacionada con ataxia telangiectasia y Rad 3 (ATR), Aurora proteína quinasa (tal como 1, 2), receptor de Axl tirosina quinasa, gen que contiene repeticiones IAP Baculoviral 5 (BIRC5), Basigina, gen de linfoma de célula B 2 (BCL2), componente 3 de unión a Bcl2, proteína Bcl2, BCL2L11 gen de, proteína y gen de BCR (región de agrupamiento de punto de interrupción), Beta adrenoreceptor, Beta-catenina, antígeno CD19 de linfocito B, antígeno CD20 de linfocito B, molécula de adhesión celular de linfocito B, ligando estimulador de linfocito B, ligando de proteína morfogenética de hueso 10, modulador de ligando de proteína morfogenética de hueso 9, proteína Braquiones, receptor de Bradiquinina, proto-oncogen B-Raf (BRAF), Bcr-Abl tirosina quinasa, proteína que contiene Bromodominio y dominio externo (BET) Bromodominio (tal como BRD2, BRD3, BRD4), tirosina quinasa de Bruton (BTK), Calmodulina, proteína quinasa dependiente de calmodulina (CaMK, tal como CAMKII), antígeno de Cáncer testículo 2, antígeno de Cáncer testículo NY-ESO-1, gen de antígeno cáncer/testículo 1B (CTAG1), receptor de Cannabinoide (tal como CB1, CB2), anhidrasa Carbónica, caseína quinasa (CK, tal como CKI, CKII), Caspasa (tal como caspasa-3, caspasa-7, Caspasa-9), regulador de cisteína peptidasa relacionada con la caspasa 8 de apoptosis de tipo CASP8-FADD, proteína de dominio de reclutamiento de caspasa-15, Catepsina G, gen de CCR5, quinasa que activa CDK (CAK), quinasa de punto de control (tal como CHK1,CHK2), receptor de quimioquina (motivo C-C) (tal como CCR2, CCR4, CCR5, CCR8), receptor de quimioquina (motivo C-X-C) (tal como CXCR4, CXCR1 y CXCR2), ligando de quimioquina CC21, receptor de colecistoquinina CCK2, gonadotropina coriónica, c-Kit (tirosina-proteína quinasa Kit o CD117), Claudina (tal como 6, 18), grupo de diferenciación (CD) tal como CD4, CD27, CD29, CD30, CD33, CD37, CD40, receptor de ligando CD40, ligando CD40, gen de CD40LG, CD44, CD45, CD47, CD49b, CD51, CD52, CD55, CD58, CD66e, gen de CD70, CD74, CD79, CD79b, gen de CD79B, CD80, CD95, CD99, CD117, CD122, CDw123, CD134, CDw137, CD158a, CD158b1, CD158b2, CD223, antígeno CD276; gen de clusterina (CLU), Clusterina, c-Met (receptor de factor de crecimiento de hepatocito (HGFR)), Complemento C3, Factor de crecimiento del tejido conectivo, subunidad 5 de señalosoma COP9, CSF-1 (receptor de factor estimulante de colonias 1), gen de CSF2, receptor de CTLA-4 (proteína 4 linfocito T citotóxico), Ciclina D1, Ciclina G1, quinasas dependiente de ciclina (CDK, tal como CDK1, CDK1B, CDK2-9), ciclooxigenasa (tal como 1, 2), gen de CYP2B1, Cisteína

palmitoiltransferasa puercoespín, Citocromo P450 11B2, Citocromo P450 17, citocromo P450
 17A1, Citocromo P450 2D6, citocromo P450 3A4, Citocromo P450 reductasa, citoquina de
 señalización-1, citoquina de señalización-3, isocitrato deshidrogenasa citoplásmica, Citosina
 deaminasa, citosina ADN metiltransferasa, proteína 4 de linfocito T citotóxico, gen de DDR2,
 5 ligando de proteína tipo Delta (tal como 3, 4), Desoxiribonucleasa, ligando Dickkopf-1,
 dihidrofolato reductasa (DHFR), Dihidropirimidina deshidrogenasa, Dipeptidil peptidasa IV,
 receptor de dominio de discoidina (DDR, tal como DDR1), proteína de unión a ADN (tal
 como HU-beta), proteína quinasa dependiente de ADN, ADN girasa, ADN metiltransferasa,
 ADN polimerasa (tal como alfa), ADN primasa, dUTP pirofosfatasa, L-dopacromo
 10 tautomerasa, proteína 4 de tipo microtúbulos de equinodermo, EGFR tirosina quinasa receptor
 de, Elastasa, factor de elongación 1 alfa 2, factor de elongación 2, Endoglina, Endonucleasa,
 Endoplasmina, Endosialina, Endostatina, endotelina (tal como ET-A, ET-B), homólogo 2 de
 potenciador de zeste (EZH2), Efrina (EPH) tirosina quinasa (tal como EphA3, Ephb4), ligando
 de Efrina B2, factor de crecimiento epidérmico, receptores de factor de crecimiento
 15 epidérmico (EGFR), gen de receptor de factor de crecimiento epidérmico (EGFR), Epigen,
 Molécula de adhesión de células epiteliales (EpCAM), receptor de Erb-b2 (homólogo 2 del
 oncogen de leucemia eritroblástica aviar viral v-erb-b2) tirosina quinasa, receptor de Erb-b3
 tirosina quinasa, receptor de Erb-b4 tirosina quinasa, E-selectina, Estradiol 17 beta
 deshidrogenasa, receptor de Estrógeno (tal como alfa, beta), receptor relacionado con
 20 estrógeno, gen de Factor de iniciación de la traducción eucariótica 5A (EIF5A), Exportina 1,
 quinasa relacionada con señal extracelular (tal como 1, 2), Extracellular signal-regulated
 quinasas reguladas por señal extracelular (ERK), Factor (tal como Xa, VIIa), receptor
 farnesoide x (FXR), ligando Fas, sintasa de ácido graso (FASN), Ferritina, ligando FGF-2,
 ligando FGF-5, factor de crecimiento de fibroblasto (FGF, tal como FGF1, FGF2, FGF4),
 25 Fibronectina, tirosina quinasa relacionada de Fms 3 (Flt3), ligando tirosina quinasa de tipo
 FMS 3 (FLT3L), quinasa de adhesión focal (FAK, tal como FAK2), antígeno de folato
 hidrolasa de membrana específico de próstata 1 (FOLH1), receptor de Folato (tal como alfa),
 Folato, transportador de Folato 1, FYN tirosina quinasa, enzima de corte de aminoácidos
 básicos pareados (FURIN), Beta-glucuronidasa, Galactosiltransferasa, Galectina-3,
 30 Gangliósido GD2, Glucocorticoide, receptor de proteína relacionada con glucocorticoide
 inducida TNFR GITR, Glutamato carboxipeptidasa II, glutaminasa, Glutation S-transferasa
 P, glicógeno sintasa quinasa (GSK, tal como 3-beta), Glipicano 3 (GPC3), hormona liberadora
 de gonadotropina (GNRH), receptor de factor estimulante de colonias de macrófagos de

granulocitos (GM-CSF), ligando de factor estimulante de colonias de granulocitos (GCSF), proteína de unión receptor de factor de crecimiento 2 (GRB2), proteína de unión a calcio Grp78 (proteína reguladora de glucosa 78 kDa), gen de chaperona molecular groEL2, Hemo oxigenasa 1 (HO1), proteína de choque térmico (tal como 27, 70, 90 alfa, beta), gen de

5 proteína de choque térmico, receptor de enterotoxina estable al calor, proteína Hedgehog, Heparanasa, factor de crecimiento de Hepatocito, proteína 2 asociada a HERV-H LTR, Hexosa quinasa, receptor de Histamina H2, Histona metiltransferasa (DOT1L), histona deacetilasa (HDAC, tal como 1, 2, 3, 6, 10, 11), Histona H1, Histona H3, HLA class I antígeno (A-2 alfa), HLA class II antígeno, proteína Homeobox NANOG, gen de HSPB1, antígeno

10 leucocitario Humano (HLA), proteína de papilomavirus humano (tal como E6, E7), ácido hialurónico, Hialuronidasa, factor inducible por Hipoxia -1 alfa (HIF1 α), gen de Transcripto impreso expresado maternalmente (H19), proteína quinasa quinasa quinasa activada por mitógeno 1 (MAP4K1), tirosina-proteína quinasa HCK, I-Kappa-B quinasa (IKK, tal como IKK β), IL-1 alfa, IL-1 beta, IL-12, gen de IL-12, IL-15, IL-17, gen de IL-2, subunidad

15 alfa de receptor de IL-2, IL-2, receptor de IL-3, IL-4, IL-6, IL-7, IL-8, inmunoglobulina (tal como G, G1, G2, K, M), receptor de Fc de Inmunoglobulina, receptor de Fc gamma de Inmunoglobulina (tal como I, III, IIIA), indolamina 2,3-dioxigenasa (IDO, tal como IDO1), inhibidor de indolamina pirrol 2,3-dioxigenasa 1, receptor de insulina, factor de crecimiento tipo insulina (tal como 1, 2), Integrina alfa-4/beta-1, integrina alfa-4/beta-7, Integrina alfa-

20 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 (tal como alfa, alfa 2, beta, gamma), proteína inducible por interferón ausente en melanoma 2 (AIM2), receptor de interferón tipo I, ligando de Interleucina 1, receptor alfa 2 de Interleucina 13, ligando de interleucina 2, quinasa 4 asociada a receptor de interleucina 1 (IRAK4), Interleucina-2, ligando de Interleucina-29,

25 isocitrato deshidrogenasa (tal como IDH1, IDH2), Janus quinasa (JAK, tal como JAK1, JAK2), Jun N terminal quinasa, gen de peptidasa 3 relacionado con la calicreína (KLK3), Killer cell Ig like receptor de tipo Ig de células asesinas, receptor de dominio de inserto de Quinasa (KDR), proteína tipo quinesina KIF11, gen de homólogo de oncogen de sarcoma viral de rata Kirsten (KRAS), receptor de Kisspeptina (KiSS-1), gen de KIT, tirosina quinasa

30 de homólogo de oncogen de sarcoma viral felino v-kit Hardy-Zuckerman 4 (KIT), lactoferrina, Lanosterol-14 demetilasa, proteína 1 relacionada con el receptor de LDL, Leucotrieno A4 hidrolasa, Listeriolisina, L-Selectina, receptor de hormona Luteinizante, Liasa, proteína 3 del gen de activación de linfocito (LAG-3), antígeno de linfocito 75, receptor

de antígeno-3 de función del Linfocito, tirosina quinasa de proteína específica de linfocito (LCK), Linfotactina, Lyn (Lck/Yes novel) tirosina quinasa, lisina demetilases (tal como KDM1, KDM2, KDM4, KDM5, KDM6, A/B/C/D), receptor de Lisofosfatidato-1, gen de familia de proteína membrana asociada lisosomal (LAMP), homólogo 2 de Lisil oxidasa, proteína lisil oxidasa (LOX), proteína tipo lisil oxidasa (LOXL, tal como LOXL2), Quinasa de Progenitor Hematopoyético 1 (HPK1), gen de receptor de factor de crecimiento de Hepatocito (MET), ligando factor estimulante de colonias de macrófagos (MCSF), fact inhibitorio de migración de macrófagos, gen de MAGEC1, gen de MAGEC2, Proteína de bóveda mayor, proteína quinasa activada por MAPK (tal como MK2), receptor acoplado a proteína G relacionada a Mas, matrix metaloproteasa de matriz (MMP, tal como MMP2, MMP9), proteína de diferenciación Mcl-1, proteína de unión a p53 Mdm2, proteína Mdm4, antígeno Melan-A (MART-1) melanoma, proteína Melanocito Pmel 17, ligando de hormona estimulante de melanocito, gen de familia de antígenos de melanoma A3 (MAGEA3), antígeno asociado a Melanoma (tal como 1, 2,3,6), cobre membrana amina oxidasa, Mesotelina, MET tirosina quinasa, receptor de glutamato Metabotrópico 1, Metaloreductasa STEAP1 (Seis antígenos epiteliales transmembranales del próstata 1), Metastina, metionina aminopeptidasa-2, Metiltransferasa, cetoacil CoA tiolasa Mitocondrial 3, proteína quinasa que activa mitógeno (MAPK), proteína quinasa activada por mitógeno (MEK, tal como MEK1, MEK2), mTOR (objetivo mecanicista de la rapamicina (serina/treonina quinasa), complejo mTOR (tal como 1,2), mucina (tal como 1, 5A, 16), homólogo de mut T (MTH, tal como MTH1), proteína proto-oncogen Myc, gen de célula de leucemia mieloide 1 (MCL1), proteína de sustrato proteína quinasa C rica en alanina miristoilada (MARCKS), NAD ADP ribosiltransferasa, receptor de péptido natriurético C, Molécula de adhesión celular neural 1, receptor de Neuroquinina 1 (NK1), receptor de Neuroquinina, Neuropilin 2, proteína que activa NF kappa B, quinasa 9 relacionada con NIMA (NEK9), óxido nítrico sintasa, receptor de célula NK, receptor de NK3, receptor de NKG2 A B que activa NK, transportador de Noradrenalina, Notch (tal como receptor de Notch-2, receptor de Notch-3, receptor de Notch-4), factor 2 relacionado Nuclear eritroide 2, Factor Nuclear (NF) kappa B, Nucleolina, Nucleofosmina, nucleofosmina de linfoma anaplásico quinasa (NPM-ALK), 2 oxoglutarato deshidrogenasa, 2,5-oligoadenilato sintetasa, O-metilguanina ADN metiltransferasa, receptor de Opiode (tal como delta), Ornitina descarboxilasa, Orotato fosforibosiltransferasa, receptor de hormona nuclear huérfana NR4A1, Osteocalcina, factor de diferenciación de Osteoclasto, Osteopontina, receptor de OX-40 (miembro de la superfamilia receptor de factor de necrosis

tumoral 4 TNFRSF4, o CD134), proteína P3, p38 quinasa, p38 MAP quinasa, proteína supresora de tumor p53, ligando de hormona paratiroide, receptores activadores de proliferador de peroxisoma (PPAR, tal como alfa, delta, gamma), P-Glicoproteína (tal como 1), homólogo de fosfatasa y tensina (PTEN), fosfatidilinositol 3-quinasa (PI3K), fosfoinositida-3 quinasa (PI3K tal como alfa, delta, gamma), fosforilasa quinasa (PK), gen de PKN3, factor de crecimiento de placenta, factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF, tal como alfa, beta), factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF, tal como alfa, beta), transportador de resistencia a fármaco Pleiotrópico, Plexina B1, gen de PLK1, quinasa tipo polo (PLK), quinasa tipo Polo 1, Poli ADP ribosa polimerasa (PARP, tal como PARP1, 2 y 3), gen de antígeno expresado preferencialmente en melanoma (PRAME), proteína de unión a prenilo (PrPB), factor de transcripción probable PML, receptor de progesterona, muerte celular programada 1 (PD-1), inhibidor de ligando muerte celular programada 1 (PD-L1), gen de prosaposina (PSAP), receptor de prostanoide (EP4), antígeno específico de próstata, fosfatasa de ácido prostático, proteasoma, Proteína E7, Proteína farnesiltransferasa, proteína quinasa (PK, tal como A, B, C), proteína tirosina quinasa, Proteína tirosina fosfatasa beta, Proto-oncogen de serina/treonina-proteína quinasa (PIM, tal como PIM-1, PIM-2, PIM-3), P-Selectina, Purina nucleósido fosforilasa, canal de iones regulado 7 de ligando de receptor purinérgico P2X (P2X7), Piruvato deshidrogenasa (PDH), Piruvato deshidrogenasa quinasa, Piruvato quinasa (PYK), 5-Alfa-reductasa, proteína quinasa Raf (tal como 1, B), gen de RAF1, gen de Ras, Ras GTPasa, gen de RET, receptor de Ret tirosina quinasa, proteína asociada a retinoblastoma, receptor de ácido retinoico (tal como gamma), receptor Retinoide X, Rheb (homólogo Ras enriquecido en cerebro) GTPasa, proteína quinasa 2 asociada a Rho (homólogo Ras), ribonucleasa, Ribonucleótido reductasa (tal como subunidad M2), quinasa de proteína Ribosomal S6, ARN polimerasa (tal como I, II), Ron (Recepteur d'Origine Nantais) tirosina quinasa, gen de ROS1 (proto-oncogen 1 ROS, receptor de tirosina quinasa), Ros1 tirosina quinasa, factor transcripción relacionado con Runt 3, Gamma-secretasa, proteína A9 de unión a calcio S100, ATPasa Sarco endoplásmico de calcio, proteína de segundo activador derivado de la mitocondria de las caspasas (SMAC), proteína rizada secretada relacionada 2, Semaforina-4D, Serina proteasa, serina/treonina quinasa (STK), serina/treonina-proteína quinasa (TBK, tal como TBK1), transducción y transcripción de señales (STAT, tal como STAT-1, STAT-3, STAT-5), miembro de la familia de moléculas de activación linfocítica de señalización (SLAM) 7, gen de antígenos epiteliales seis-transmembranales de próstata (STEAP), ligando citoquina SL, receptor suavizado (SMO),

Cotransportador de yoduro de sodio, Cotransporter de fosfato de sodio 2B, receptor de Somatostatina (tal como 1, 2, 3, 4, 5), proteína hedgehog sónica, *Son de sevenless* (SOS), factor de transcripción de proteína específica 1 (Sp1), esfingomielina sintasa, esfingosina quinasa (tal como 1, 2), receptor de esfingosina-1-fosfato -1, tirosina quinasa de bazo (SYK),
 5 gen de SRC, Src tirosina quinasa, gen de STAT3, esteroide sulfatasa, receptor de genes estimuladores de interferón (STING), proteína de genes estimuladores de interferón, ligando de factor 1 derivado de células estromales, SUMO (pequeño modificador similar a la ubiquitina), Superóxido dismutasa, proteína Survivina, Sinapsina 3, Sindecano-1, Sinucleína alfa, glicoproteína de superficie de células T CD28, quinasa de unión a tanque (TBK), gen de
 10 subunidad B del factor asociado a proteína de unión a caja TATA de ARN polimerasa I (TAF1B), cadena zeta de glucoproteína de células T CD3, antígeno de diferenciación de células T CD6, inmunoglobulina y dominio que contiene mucina de célula T 3 (TIM-3), glicoproteína de superficie de célula T CD8, proteína tirosina quinasa Tec, receptor de tirosina quinasa Tek, telomerasa, gen de transcriptasa reversa de telomerasa (TERC), Tenascina,
 15 ligando TGF beta 2, receptor de Trombopoyetina, Timidina quinasa, Timidina fosforilasa, Timidilato sintasa, Timosina (tal como alfa 1), receptor de hormona Tiroidea, receptor de hormona estimulante de tiroides, factor de tejido, ligando de TNF relacionado que induce apoptosis, proteína dominio asociado a muerte celular TNFR1, receptor de ligando que induce apoptosis relacionado con TNF (TRAIL), gen de TNFSF11, gen de TNFSF9, receptor de tipo
 20 Toll (TLR tal como 1-13), topoisomerasa (tal como I, II, III), factor de Transcripción, Transferasa, Transferrina, quinasa de Factor de crecimiento transformante (TGF, tal como beta), receptor de quinasa de factor de crecimiento transformante TGF- β , Transglutaminasa, proteína asociada a Translocación, glicoproteína Transmembranal NMB, transductor de señal de calcio Trop-2, gen de glicoproteína de trofoblasto (TPBG), glicoproteína de trofoblasto,
 25 receptor de quinasa de receptor de tropomiosina (Trk) (tal como TrkA, TrkB, TrkC), Triptófano 5-hidroxilasa, Tubulina, factor de necrosis tumoral (TNF, tal como alfa, beta), receptor de factor de necrosis tumoral 13C, locus de progresión tumoral 2 (TPL2), gen de proteína de tumor 53 (TP53), gen candidato de supresor tumoral 2 (TUSC2), Tirosinasa, Tirosina hidroxilasa, tirosina quinasa (TK), receptor de Tirosina quinasa, receptor de dominios
 30 tipo tirosina quinasa con inmunoglobulina y tipo EGF (TIE), inhibidor de tirosina proteína quinasa ABL1, Ubiquitina, isozima L5 de ubiquitina carboxilo hidrolasa, Ubiquitina tioesterasa-14, enzima conjugada con ubiquitina E2I (UBE2I, UBC9), Ureasa, activador uroquinasa de plasminógeno, Uteroglobina, Vaniloide VR1, proteína de adhesión de células

vasculares 1, receptor de factor de crecimiento vascular endotelial (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-oncogen de tirosina-proteína quinasa Yes, Wee-1 proteína quinasa, antígeno tumoral de
 5 Wilms 1, proteína tumoral de Wilms, inhibidor ligado al X de proteína de la apoptosis, factor de transcripción de proteína de dedo de zinc o cualquier combinación de los mismos.

En una realización, un método de tratar cáncer y/o enfermedades o síntomas que coexisten o se exacerban o desencadenan por el cáncer, por ejemplo, un trastorno alérgico y/o una enfermedad autoinmune y/o inflamatoria, y/o una reacción inflamatoria aguda, comprende
 10 administrar a un paciente que lo necesite una cantidad efectiva de un compuesto de Fórmula (I), o cualquier fórmula descrita en el presente documento, o una sal, estereoisómero, mezcla de estereoisómeros, solvato, o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, opcionalmente en combinación con un agente adicional (por ejemplo, un segundo, tercer, cuarto o quinto agente activo) que puede ser útil para tratar un cáncer, un trastorno alérgico
 15 y/o una enfermedad autoinmune y/o inflamatoria, y/o una reacción inflamatoria aguda relacionada con un cáncer. El tratamiento con el segundo, tercer, cuarto o quinto agente activo puede ser previo, concomitante o posterior al tratamiento con un compuesto de Fórmula (I), o cualquier fórmula descrita en el presente documento, o una sal, estereoisómero, mezcla de estereoisómeros, solvato, o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo. En una
 20 realización, un compuesto de Fórmula (I), o cualquier fórmula descrita en el presente documento, o una sal, estereoisómero, mezcla de estereoisómeros, solvato, o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con otro agente activo en una sola forma de dosificación. Terapias antitumoral o anticáncerígenas adecuadas que pueden usarse en combinación con un compuesto de Fórmula (I), o cualquier fórmula descrita en el presente
 25 documento, o una sal, estereoisómero, mezcla de estereoisómeros, solvato, o tautómero 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. Los agentes antitumorales radioterapéuticos también se pueden
 30 usar solos o en combinación con agentes quimioterapéuticos.

Un compuesto de fórmula (I), o cualquier fórmula descrita en el presente documento, o una sal, estereoisómero, mezcla de estereoisómeros, solvato, o tautómero farmacéuticamente

aceptable del mismo, pueden ser útiles como agentes de sensibilización química y, por lo tanto, pueden ser útiles en combinación con otros fármacos quimioterapéuticos, en particular, fármacos que inducen la apoptosis. Así, en una realización, la presente divulgación proporciona un método para aumentar la sensibilidad de las células cancerosas a quimioterapia, que comprende administrar a un paciente en necesidad o sometido a quimioterapia, un agente quimioterapéutico junto con un compuesto de Fórmula (I), o una sal, estereoisómero, mezcla de estereoisómeros, solvato, o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en una cantidad suficiente para aumentar la sensibilidad de las células cancerosas al agente quimioterapéutico.

10 *Terapia de combinación anticáncer*

Los compuestos descritos en el presente documento pueden ser usados o combinados con uno o más de un agente quimioterapéutico, un agente contra el cáncer, un agente antiangiogénico, un agente antifibrótico, un agente inmunoterapéutico, un anticuerpo terapéutico, un anticuerpo biespecífico y una proteína terapéutica "tipo anticuerpo" (tal como DARTs®, Duobodies®, Bites®, XmAbs®, TandAbs®, derivados de Fab), un conjugado anticuerpo-fármaco (ADC), un agente radioterapéutico, un agente antineoplásico, un agente antiproliferación, un virus oncolítico, un modificador o editor de genes (como CRISPR/Cas9, nucleasas de dedos de zinc o nucleasas sintéticas, TALEN), un agente inmunoterapéutico de células T CAR (receptor de antígeno quimérico), un receptor de células T de ingeniería (TCR-T), o cualquier combinación de los mismos. Estos agentes terapéuticos pueden estar en forma de compuestos, anticuerpos, 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 el presente documento, el término "Agente quimioterapéutico" o "quimioterapéutico" (o "quimioterapia" en el caso de tratamiento con un agente quimioterapéutico) pretende abarcar cualquier compuesto químico no proteico (es decir, no peptídico) útil en el tratamiento del cáncer. Los ejemplos de agentes quimioterapéuticos incluyen pero no se limita a: agentes alquilantes como tiotepa y ciclofosfamida (CYTOXAN®); sulfonatos de alquilo tal como busulfan, improsulfan, y piposulfan; aziridinas tal como benzodepa, carboquona, meturedpa, y uredepa; etileniminas y metilamelaminas incluyendo altretamina, trietilenemelamina, trietilenefosforamida, trietilenetiofosforamida, y

trimemilolomelamina; acetogeninas, especialmente bulatacina y bulatacinona; una camptotecina, incluyendo análogos sintéticos de topotecan; briostatina, calistatina; CC-1065, incluyendo su adozelesina, carzelesina, y análogos sintéticos de bizelesina; criptoficinas, particularmente criptoficina 1 y criptoficina 8; dolastatina; duocarmicina, incluyendo los

5 análogos sintéticos de KW-2189 y CBI-TMI; eleuterobina; 5-azacitidina; pancratistatina; una sarcodictina; espongistatina; moztazas de nitrógeno tal como clorambucilo, clornafazina, ciclofosfamida, glufosfamida, evofosfamida, bendamustina, estramustina, ifosfamida, mecloretamina, clorhidrato de óxido de mecloretamina, melfalan, novembichina, fenesterina, prednimustina, trofosfamida, y mostaza de uracilo; nitrosoureas tal como carmustina,

10 clorozotocina, foremustina, lomustina, nimustina, y ranimustina; antibióticos tal como los antibióticos enediina (*por ejemplo*, caliqueamicina, especialmente caliqueamicina gammaII y caliqueamicina phiII), dinemicina incluyendo dinemicina A, bisfosfonatos tal como clodronato, una esperamicina, cromóforo de neocarzinostatina y cromomóforos antibióticos de enediina relacionados con cromoproteína, aclacinomicinas, actinomicina, autramicina,

15 azaserina, bleomicinas, cactinomicina, carabicina, carrinomicina, carzinofilin, chromomicinas, dactinomicina, daunorubicina, detorubicina, 6-diazo-5-oxo-L-norleucina, doxorubicina (incluyendo morfolino-doxorubicina, cianomorfolino-doxorubicina, 2-pirrolino-doxorubicina, y desoxidoxorubicina), epirubicina, esorubicina, idarubicina, marcelomicina, mitomicinas tal como mitomicina C, ácido micofenólico, nogalamicina,

20 olivomicinas, peplomicina, porfiromicina, puromicina, quelamicina, rodorubicina, estreptonigrina, estreptozocina, tubercidina, ubenimex, zinostatina, y zorubicina; anti-metabolitos tal como metotrexato y 5-fluorouracilo (5-FU); análogos de ácido fólico tal como demopterina, metotrexate, pteropterina, y trimetrexato; análogos de purina tal como fludarabina, 6-mercaptopurina, tiamiprina, y tioguanina; análogos de pirimidina tal como

25 ancitabina, azacitidina, 6-azauridina, carmofur, citarabina, didesoxiuridina, doxifluridina, enocitabina, y floxuridina; andrógenos tal como calusterona, propionato de dromostanolona, epitioestanol, mepitioestano, y testolactona; anti-adrenales tal como aminoglutetimida, mitotano, y trilostano; reponedores de ácido fólico tal como ácido frolínico; agentes radioterapéuticos tal como Radium-223; tricotecenos, especialmente toxina T-2, verracurina

30 A, roridina A, y anguidina; taxoides tal como paclitaxel (TAXOL®), abraxano, docetaxel (TAXOTERE®), cabazitaxel, BIND-014, tesetaxel; análogos de platino tal como cisplatino y carboplatino, NC-6004 nanoplatino; aceglatona; aldofosfamida glicósido; ácido aminolevulínico; eniluracilo; amsacrina; hestrabucil; bisantreno; edatraxato; defofamina;

- demecolcina; diaziquona; elformtina; acetato de aceliptinio; una epotilona; etoglucido; nitrato de galio; hidroxiiurea; lentinano; leucovorin; lonidamina; maitansinoides tal como maitansina y ansamitocinas; mitoguazona; mitoxantrona; mopidamol; nitracrina; pentostatina; fenamet; pirarubicina; losoxantrona; fluoropirimidina; ácido folínico; ácido podofilínico; 2-etilhidrazida; procarbazona; polisacárido-K (PSK); razoxano; rizoxina; sizofiran; espirogermanio; ácido tenuazónico; trabectedina, triaziquona; 2,2',2''-tricUorotriemilamina; uretano; vindesina; dacarbazina; mannomustina; mitobronitol; mitolactol; pipobroman; gacitosina; arabinosida (“Ara-C”); ciclofosfamida; tiopeta; clorambucil; gemcitabine (GEMZAR®); 6-tioguanina; mercaptopurina; metotrexato; vinblastina; platino; etopósido (VP-16); ifosfamida; mitroxantrona; vancristina; vinorelbine (NAVELBINE®); novantrona; tenipósido; edatrexato; daunomicina; aminopterina; xeoloda; ibandronato; CPT-11; inhibidor de topoisomerasa RFS 2000; difluorometilornitina (DFMO); retinoides tal como ácido retinoico; capecitabine; NUC-1031; FOLFIRI (fluorouracilo, leucovorin, y irinotecan); y sales, ácidos o derivados farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores.
- El compuesto descrito en el presente documento pueden ser usados o combinados 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: antimetabolitos/agentes anticáncerosos, como los análogos de la pirimidina floxuridina, capecitabina, citarabina, CPX-351 (citarabina liposomal, daunorubicina) y TAS -118; análogos de purina, antagonistas de folato (como pralatrexate) e inhibidores relacionados; Agentes antiproliferativos/antimicóticos, que incluyen productos naturales, como alcaloides de la vinca (vinblastina, vincristina) y disruptores de microtúbulos, como taxano (paclitaxel, docetaxel), vinblastina, nocodazol, epotilones, vinilelinscina Agentes que dañan el ADN, como actinomicina, amsacrina, busulfán, carboplatino, clorambucil, cisplatino, ciclofosfamida (CYTOXAN®), dactinomicina, daunorubicina, doxorubicina, epirubicina, ifosfamida, melfalán, merchloretamina, mitomicina C, mitoxantrona, nitrosourea, procarbazine, taxol, taxotere, teniposide, etopósido 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 a las células que no tienen la capacidad de sintetizar su propia asparagina; agentes antiplaquetarios; Oligonucleótidos de DNAi 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; Estimuladores de la asparaginasa, como la crisantaspa (Erwinase®) y GRASPA (ERY-001, ERY-ASP), calaspargase pegol; pan-Trk, ROS1 e inhibidores de ALK, como entrectinib, TPX-0005; inhibidores de la linfoma

5 quinasa anaplásica (ALK), como alectinib, ceritinib; agentes alquilantes antiproliferativos/antimitóticos, como nitrógeno mostaza ciclofosfamida y análogos (melfalán, clorambucil, hexametilmelamina, tiotepa), alquilo nitrosoureas (carmustina) y análogos, estreptoizocina y triazenos (dacarbazina); antimetabolitos antiproliferativos/antimitóticos, tales como análogos del ácido fólico (metotrexato);

10 complejos de coordinación de platino (cisplatino, oxiloplatino y carboplatino), procarbazona, hidroxiurea, mitotano y aminoglutetimida; 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; agentes fibrinolíticos tales como activador del plasminógeno

15 tisular, estreptoquinasa, uroquinasa, aspirina, dipiridamol, ticlopidina y clopidogrel; agentes antimigratorios; agentes antiseoretos (breveldin); inmunosupresores, tales como tacrolimus, sirolimus, azatioprina y micofenolato; 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,

20 tanibirumab; anticuerpos anti-VEGF/DDL4, tales como ABT-165; anticuerpos anti-cadherinas, tales como HKT-288; 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; oligonucleótidos antisentido, tales como AEG35156, IONIS-KRAS-2.5Rx, EZN-3042, RX-0201, IONIS-AR-

25 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; anticuerpos anti-EGFR, como ABT-414, AMG-595, necitumumab, ABBV-221, mafodotina de depatuxizumab (ABT-414), tomuzotuximab, ABT-

30 806, vectibix, modotuximab, RM-1929; anticuerpos anti-CSF1R, como emactuzumab, LY3022855, AMG-820, FPA-008 (cabiralizumab); 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; 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; 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); anticuerpos anti-TROP-2, tales 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; anticuerpos anti-BCMA, tales como GSK-2857916; anticuerpos anti-CEA, tales como RG-7813; Anticuerpos anti-clúster de diferenciación 3 (CD3), como MGD015; anticuerpos alfa anti-folato, como IMGN853; Inhibidores de LCM-1, tales como AMG-176, AMG-397, S-64315 y AZD-5991, 483-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; inhibidores de la proteína polycomb (EED), como MAK683; Anticuerpos anti-fibroblastos de activación de proteínas (FAP)/IL-2R, como RG7461; Anticuerpos antifibroblastos de activación 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; 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; 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-attenukine, tal como TAK573; 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; 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, como INCB-053914; Estimuladores del gen IL-12, como EGEN-001, tavokinogene telseplasmid; Inhibidores de la proteína de choque

5 térmico HSP90, como TAS-116, PEN-866; Antagonistas de VEGF/HGF, tales como MP-0250; inhibidores de la tirosina quinasa SYK/tirosina quinasa FLT3, tales como TAK-659; Inhibidores de la tirosina quinasa SYK/tirosina quinasa JAK, tales como ASN-002; Tirosina quinasa FLT3, tal como FF-10101; Ligando de tirosina quinasa-3 de tipo FMS (FLT3L), tal como CDX-301; Inhibidores de FLT3/MEK1, tales como E-6201; Antagonista de IL-24, tal

10 como AD-IL24; 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; anticuerpos anti-mesotelina, tales como SEL-403; Estimuladores de timidina quinasa, tales como aglatimagene besadenovec; Inhibidores de la

15 quinasa 1 tipo polo, tales como PCM-075; Agonistas de TLR-7, tales como TMX-101 (imiquimod); Inhibidores de NEDD8, como pevonedistat (MLN-4924), TAS-4464; Moduladores de la vía pleiotrópica, como avadomida (CC-122); Inhibidores de FoxM1, tales como tiostrepton; Anticuerpos anti-MUC1, como Mab-AR-20.5; anticuerpos anti-CD38, como isatuximab, MOR-202; Inhibidores de UBA1, tales como TAK-243; Inhibidores de la

20 tirosina quinasa Src, tales como VAL-201; Inhibidores de VDAC/HK, tales como VDA-1102; 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 α), tales como SY-1425; Inhibidores de SIRT3, como YC8-02; Inhibidores del ligando del factor 1 derivado de

25 células estromales, tales como pegol olaptosed (NOX-A12); Moduladores del receptor de IL-4, tales como MDNA-55; Estimuladores de la arginasa-I, como pegzilarginasa; 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

30 tumores p53 tales como kevetrina; Inhibidores de la proteína de unión a p53 de Mdm4/Mdm2, tales como ALRN-6924; inhibidores de la proteína del huso de quinesina (KSP), como filanesib (ARRY-520); Inhibidores de la proteína de fusión CD80-fc, tales como FPT-155; inhibidores de Menin y la leucemia de linaje mixto (MLL) como KO-539; Agonistas del

receptor x del hígado, tales 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; 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

5 receptores de glucocorticoides, tales como el recalentador (CORT-125134); Segundo activador derivado de la mitocondria de las caspasas (SMAC) inhibidores de proteínas, como BI-891065; Moduladores de lactoferrina, tales como LTX-315; antagonistas del Kit tirosina quinasa/receptor alfa de PDGF tales como DCC-2618; inhibidores de KIT, tales como PLX-9486; Inhibidores de la exportina 1, tales como eltanexor; Inhibidores de

10 EGFR/ErbB2/Ephb4, 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; 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, tales como CDX-3379, HLX-02, seribantumab; anticuerpos anti-APRIL, tales como BION-1301; Anticuerpos anti-Tigit, como

15 BMS-986207, RG-6058; Inhibidores del gen CHST15, tales como STNM-01; 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; inhibidores de la

20 metionina aminopeptidasa 2 (MetAP2), tales como M8891, APL-1202; inhibidores de arginina N-metiltransferasa 5, tales como GSK-3326595; anticuerpos anti-proteína de muerte celular 1 (anti-PD-1), como nivolumab (OPDIVO®, BMS-936558, MDX-1106), pembrolizumab (KEYTRUDA®, MK-3477, SCH-900475, lambrolizumab, Reg. CAS No. 1374853-91-4), pidilizumab, PF-06801591, BGB-A317, GLS-010 (WBP-3055), AK-103

25 (HX-008), MGA-012, BI-754091, REGN-2810 (cemiplimab), AGEN-2034, JS-001, JNJ-63723283, genolimzumab (CBT-501), LZM-009, BCD-100, LY-3300054, SHR-1201, BAT-1306 , y anticuerpos anti-programados del ligando 1 (anti-PD-L1), tales como as BMS-936559, atezolizumab (MPDL3280A), durvalumab (MEDI4736), avelumab, CK-301,(MSB0010718C), MEDI0680, CX-072, CBT-502, PDR-001 (spartalizumab), TSR-042

30 (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; anticuerpos anti-IL-8 (interleucina-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; Inhibidores de EXH2, tales como GSK2816126; Inhibidores de HER2, como neratinib, tucatinib (ONT-380); Inhibidores de

5 KDM1, tales como ORY-1001, IMG-7289, INCB-59872, GSK-2879552; Antagonistas de CXCR2, tales como AZD-5069; Anticuerpos GM-CSF, como lenzilumab; Inhibidores de la proteína quinasa dependiente de 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

10 (Faslodex®), RG6046, RG6047, elacestrant (RAD-1901) y AZD9496; Antagonistas covalentes selectivos del receptor de estrógenos (SERCA), como H3B-6545; modulador selectivo del receptor de andrógenos (SARM), como GTX-024, y darolutamida; antagonistas de la quinasa del factor de crecimiento transformante beta (TGF-beta), como el galunisertib; anticuerpos contra el factor de crecimiento beta-transformante (TGF-beta), como LY3022859,

15 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 (Cadherinas/CD3), AFM-13 (CD16/CD30), APVO436 (CD123/CD3), flotetuzumab

20 (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); inhibidores de EGFR selectivos mutantes, tales como PF-06747775,

25 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; anticuerpos contra el ligando 3 del tipo proteína delta (DDL3), como rovalpituzumab tesirine; anticuerpos anti-clusterina, tales como AB-16B5; anticuerpos anti-Efrina-A4

30 (EFNA4), tales como PF-06647263; anticuerpos anti-RANKL, tales como denosumab; anticuerpos anti-mesotelina, tales como BMS-986148, y anti-MSLN-MMAE; anticuerpos de cotransportador 2B (NaP2B) de fosfato de sodio, como lifastuzumab; anticuerpos anti-c-Met, tales como ABBV-399; antagonistas del receptor A2A de adenosina, tales como CPI-444,

AZD-4635, preladenante y PBF-509; Inhibidores de la alfa-cetoglutarato deshidrogenasa (KGDH), tales como CPI-613; Inhibidores de XPO1, tales como selinexor (KPT-330); inhibidores de 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;

5 moduladores del receptor de interleucina-3 (IL-3R), tales como SL-401; Estimuladores de la arginina deiminasa, como la pegargiminase (ADI-PEG-20); conjugados de anticuerpo-fármaco, como MLN0264 (anti-GCC, guanilil ciclase C), T-DM1 (trastuzumab emtansine, Kadcycla), milatuzumab-doxorubicina (hCD74-DOX), brentuximab vedotin, DCDT2980S, polatuzumab vedotin, SGN-CD70A, SGN-CD19A, inotuzumab ozogamicina, lorvotuzumab

10 mertansina, SAR3419, isactuzumab govitecan, enfortumab vedotin (ASG-22ME), ASG-15ME, DS-8201 ((trastuzumab deruxtecan), 225Ac-lintuzumab, U3-1402, 177Lu-tetraxetan-tetulo-

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; anticuerpos anti-CD73, tales como MEDI-

15 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; inhibidores del receptor de quimiocinas 2 (CCR), tales como PF-04136309, CCX-872 y BMS-813160 (CCR2/CCR5); inhibidores de la timidilato sintasa, tales como ONX-0801; Inhibidores de ALK/ROS1, tales como lorlatinib; inhibidores de la

20 tankirrasa, tales como G007-LK; 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); inhibidores del ciclo celular, tales como selumetinib (MEK1/2), y sapacitabina; Inhibidores de la AKT como MK-2206,

25 ipatasertib, afuresertib, AZD5363 y ARQ-092, capivasertib y triciribina; inhibidores anti-CTLA-4 (proteína 4 de linfocitos T citotóxicos), tales como tremelimumab, AGEN-1884 y BMS-986218; Inhibidores de c-MET, tales 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-

30 115; inhibidores de c-Met/RON, tales como BMS-777607; Inhibidores de BRAF/EGFR, tales como BGB-283; inhibidores de bcr/abl, como rebastinib, asciminib; Inhibidores de MNK1/MNK2, tales como eFT-508; inhibidores de mTOR/estimuladores del citocromo P450 3A4, como TYME-88; Inhibidores de demetilase-1 (LSD1) específicos de lisina, como CC-

90011; Inhibidores de pan-RAF, como LY3009120, LXH254 y TAK-580; 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; inhibidores del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), como osimertinib (AZD-9291); inhibidores de la topoisomerasa, tales como doxorubicina, daunorrubicina, dactinomicina, enipósido, epirubicina, etopósido, idarubicina, irinotecan, mitoxantrona, pixantrona, sobuzoxano, topotecan, irinotecan, MM-398 (liposomal irinotecan), vosaroxin y GPX-150, aldoxorubicina, AR-67, mavelertinib, AST-2818, avitinib (ACEA-0010) e irofulven (MGI-114); 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; 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; 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, axalimogene filolisbac (ADXS11-001); vacunas de vectores de adenovirus tales como nadofaragene firadenovec; vacuna autóloga Gp96; vacunas de células dendríticas, tales como CVactm, stapuldencel-T, eltrapuldencel-T, SL-701, BSK01TM, rocapuldencel-T (AGS-003), DCVAC, CVactm, stapuldencel-T, eltrapuldencel-T, SL-701, BSK01TM, ADXS31-142; vacunas oncolíticas tales como, talimogene laherparepvec, pexastimogene devacirepvec, GL-ONC1, MG1-MA3, parvovirus H-1, ProstAtak, enadenotucirev, MG1MA3, ASN-002 (TG-1042); vacunas terapéuticas, tales como CVAC-301, CMP-001, PF-06753512, VBI-1901, TG-4010, ProscavaxTM; vacunas de células tumorales, tales 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 es una vacuna contra el 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; Inhibidores de STAT-3, tales como

5 napabucasina (BBI-608); Inhibidores de la ATPasa p97, tales como CB-5083; inhibidores del receptor suavizado (SMO), como Odomzo® (sonidegib, formalmente LDE-225), LEQ506, vismodegib (GDC-0449), BMS-833923, glasdegib (PF-04449913), LY2940680, y itraconazol; 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-

10 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 Technology - Kaferon), alfaferona, interferón pegilado alfa-1b, peginterferón alfa-2b biológico de seguimiento (Amega), interferón alfa-1b humano recombinante, interferón alfa-

15 2a humano recombinante, interferón alfa-2b humano recombinante, conjugado de veltuzumab-IFN alfa 2b, Dynavax (SD-101) e interferón alfa-n1 (Humoferon, SM-10500, Sumiferon); moduladores de interferón gamma ligando, tales como interferón gamma (OH-6000, 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,

20 HR-2802, Riavax) e imetelstat (GRN-163, JNJ-63935937); Inhibidores de ADN metiltransferases, tales como temozolomida (CCRG-81045), decitabina, guadecitabina (S-110, SGI-110), KRX-0402, RX-3117, RRx-001 y azacitidina; Inhibidores de la ADN girasa, como el pixantrona y el sobuzoxano; Inhibidores de proteínas de la familia Bcl-2, tales como ABT-263, venetoclax (ABT-199), ABT-737 y A-101; Inhibidores de Notch, como

25 LY3039478 (crenigacestat), tarextumab (anti-Notch2/3) y BMS-906024; inhibidores anti-miostatina, tales como landogrozumab; estimuladores de hialuronidasa, tales como PEGPH-20; Inhibidores de la vía Wnt, tales como SM-04755, PRI-724, y WNT-974; inhibidores de gamma-secretasa, tales como PF-03084014, MK-0752 y RO-4929097; Inhibidores de Grb-2 (proteína 2 unida al receptor del factor de crecimiento), como BP1001; Compuestos

30 inductores de la vía 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; Inhibidores de la Aurora quinasa, tales 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; inhibidores de mTOR, como sapanisertib y vistusertib (AZD2014), y ME-344; Inhibidores de mTOR/PI3K, tales como gedatolisib, GSK2141795, 5 omipalisib y RG6114; Inhibidores de Hsp90, tales como AUY922, onalespib (AT13387), SNX-2112, SNX5422; inhibidores oncogénicos de doble minuto murino (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, 10 SR-8291; Inhibidores de la FGFR, tales como FGF-401, INCB-054828, BAY-1163877, AZD4547, JNJ-42756493, LY2874455 y Debio-1347; inhibidores de ácidos grasos sintasa (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; Aglutinantes CD44, tales como A6; inhibidores de la proteína 15 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; antagonistas de hedgehog/suavizado (hh/Smo), como taladegib y patidegib; complementan los moduladores C3, como Imprime PGG; Agonistas de IL-15, tales como ALT-803, NKTR-255 y hetIL-15; inhibidores de EZH2 (homólogo 2 del potenciador de 20 zeste), tales como tazemetostat, CPI-1205, GSK-2816126; virus oncolíticos, como pelareorep, CG-0070, terapia MV-NIS, HSV-1716, DS-1647, VCN-01, ONCOS-102, TBI-1401, tasadenoturev (DNX-2401), vocimagene amiretrorepevec, 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 de 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 rho quinasa (ROCK), tales como AT13148, y KD025; Inhibidores de ERK, tales como GDC-0994, LY3214996 y MK-8353; Inhibidores de IAP, tales como ASTX660, debio-1143, birinapant, 30 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; 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; inhibidores específicos de PDGFR alfa/KIT mutantes, como BLU-285; Inhibidores de SHP-2, tales como TNO155 (SHP-099), RMC-4550, JAB-
 5 3068 y RMC-4630; o agonistas del receptor gamma de retinoides (ROR γ), como LYC-55716.

Ejemplos de otros fármacos quimioterapéuticos que pueden ser usados en combinación con compuestos de fórmula (I), o cualquiera o una sal, estereoisómero, mezcla de estereoisómeros, solvato, o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, incluyen inhibidores de la topoisomerasa I (camptotesina o topotecan), inhibidores de la topoisomerasa II (por ejemplo,
 10 daunomicina y etopósido), agentes alquilantes (por ejemplo, ciclofosfamida, melfalán y BCNU), agentes dirigidos a la tubulina (por ejemplo, taxol y vinblastina) y agentes biológicos (por ejemplo, anticuerpos como el anticuerpo anti CD20, IDEC 8, inmunotoxinas y citoquinas).

En algunas realizaciones, el(los) compuesto(s) de fórmula (I), o cualquier fórmula descrita en
 15 el presente documento, o una sal, estereoisómero, mezcla de estereoisómeros, solvato, o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, se usa en combinación con Rituxan® (Rituximab) y/o otros agentes que trabajan por agotamiento selectivo de células B CD20+.

Se incluyen en el presente documento métodos de tratamiento en los cuales un compuesto de Fórmula (I), o cualquier fórmula descrita en el presente documento, o una sal, estereoisómero,
 20 mezcla de estereoisómeros, solvato, o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra en combinación con Un agente antiinflamatorio. Los agentes antiinflamatorios incluyen pero no se limitan a AINEs, inhibidores de la enzima ciclooxigenasa no específicos y específicos de COX-2, compuestos de oro, corticosteroides, metotrexato, antagonistas de los receptores del factor de necrosis tumoral (TNF), inmunosupresores y metotrexato.

Ejemplos de AINEs incluyen, pero no se limitan a ibuprofeno, flurbiprofeno, naproxeno y naproxeno sódico, diclofenaco, combinaciones de diclofenaco sódico y misoprostol, sulindac, oxaprozina, diflunisal, piroxicam, indometacina, etodolac, fenoprofeno de calcio, ketoprofeno, nabumetona sodio, sulfasalazina, tolmetina de sodio, y hidroxicloroquine. Los
 25 ejemplos de AINE también incluyen inhibidores específicos de la COX-2 (es decir, un compuesto que inhibe la COX-2 con una IC₅₀ que es al menos 50 veces más baja que la IC₅₀ para la COX-1) como celecoxib, valdecoxib, lumiracoxib, etoricoxib y o rofecoxib.
 30

En una realización adicional, el agente antiinflamatorio es un salicilato. Los salicilatos incluyen pero no se limitan un ácido acetilsalicílico o aspirina, salicilato de sodio y salicilatos de colina y magnesio.

El agente antiinflamatorio también puede ser un corticosteroide. Por ejemplo, el
5 corticosteroide se puede elegir entre cortisona, dexametasona, metilprednisolona, prednisolona, prednisolona fosfato de sodio y prednisona.

En algunas realizaciones, el agente terapéutico antiinflamatorio es un compuesto de oro como el tiomalato de sodio o auranofina.

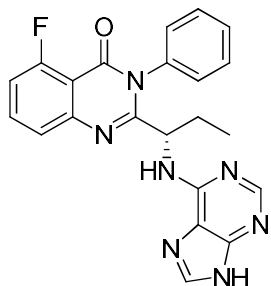
En algunas realizaciones, el agente antiinflamatorio es un inhibidor metabólico, como un
10 inhibidor de la dihidrofolato reductasa, como el metotrexato o un inhibidor de la dihidroorotato deshidrogenasa, como la leflunomida.

En una realización, el(los) compuesto(s) de fórmula (I), o cualquier fórmula descrita en el presente documento, o una sal, estereoisómero, mezcla de estereoisómeros, solvato, o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, se usa en combinación con al menos un
15 compuesto antiinflamatorio que es un anticuerpo monoclonal anti-C5 (como eculizumab o pexelizumab), un antagonista de TNF, como entanercept, o infliximab, que es un anticuerpo monoclonal anti-TNF alfa.

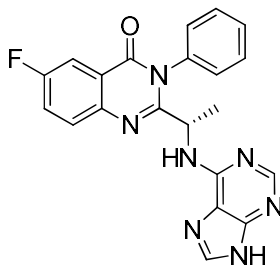
En una realización, el(los) compuesto(s) de fórmula (I), o cualquier fórmula descrita en el presente documento, o una sal, estereoisómero, mezcla de estereoisómeros, solvato, o
20 tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, se usa en combinación con al menos un agente activo que es un compuesto inmunosupresor, como metotrexato, leflunomida, ciclosporina, tacrolimus, azatioprina o micofenolato mofetilo.

En otras realizaciones, el(los) compuesto(s) de fórmula (I), o cualquier fórmula descrita en el presente documento, o una sal, estereoisómero, mezcla de estereoisómeros, solvato, o
25 tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, se usa en combinación con uno o más inhibidores de fosfatidilinositol 3-quinasa (PI3K), incluidos, por ejemplo, los compuestos A, B y C (cuyas estructuras se proporcionan a continuación), o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

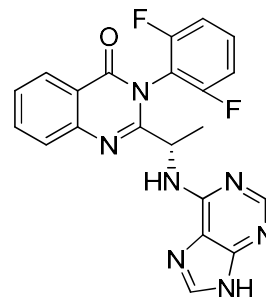
Compuesto A



Compuesto B



Compuesto C



Los compuestos A, B y C se describen en los documentos WO2015/017460 y WO2015/100217. Los inhibidores de PI3K incluyen inhibidores de PI3K γ , PI3K δ , PI3K β , PI3K α y/o pan-PI3K. 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, OXI111A, PA799, PX-866, RG7604, rigosertib, RP5090, taselisib, TG100115, TGR-1202 (umbralisib), 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 se limitan a, GDC-0032, GDC-0077, INCB50465, RP6530, y SRX3177.

En aún otra realización, el(los) compuesto(s) de fórmula (I) puede ser usado en combinación con inhibidores de la tirosina quinasa del bazo (SYK). 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, tamininib (R406), y aquellos descritos en U.S. 8450321 (Gilead Connecticut) y aquellos descritos en U.S. 2015/0175616.

En aún otra realización, los compuestos de fórmula (I) puede ser usado en combinación con Inhibidores de la tirosina-quinasa (TKI). Los TKI pueden dirigirse a los receptores del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) y los receptores del factor de crecimiento de fibroblastos (FGF), el factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF) y el factor de crecimiento

endotelial vascular (VEGF). Ejemplos de TKIs 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, 5 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 se limitan a, afatinib, ARQ-087 (derazantinib), asp5878, AZD3759, AZD4547, bosutinib, brigatinib, cabozantinib, cediranib, crenolanib, dacomitinib, dasatinib, dovitinib, E-6201, erdafitinib, erlotinib, gefitinib, 10 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 cualquier fórmula descrita 15 en el presente documento, o una sal, estereoisómero, mezcla de estereoisómeros, solvato, o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, se usa en combinación con uno o más inhibidores de tipo lisil oxidasa 2 (LOXL) o una sustancia que se une a LOXL, incluyendo por ejemplo, un anticuerpo monoclonal humanizado (mAb) con un isotipo de inmunoglobulina IgG4 dirigido contra LOXL2 humano. Los inhibidores de LOXL incluyen 20 inhibidores de LOXL1, LOXL2, LOXL3, LOXL4 y/o LOXL5. Ejemplos de inhibidores de LOXL incluyen, pero no se limitan a, los anticuerpos descritos en WO 2009/017833 (Arresto Biosciences). 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).

25 En aún otra realización, los compuestos de fórmula (I) puede ser usado en combinación con Inhibidores del receptor tipo Toll 8 (TLR8). 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 aún otra realización, los compuestos de fórmula (I) puede ser usado en combinación con 30 Inhibidores del receptor tipo Toll (TLR9). Ejemplos de inhibidores de TLR9 incluyen, pero

no se limitan a, AST-008, IMO-2055, IMO-2125, lefitolimod, litenimod, MGN-1601, y PUL-042.

En una realización, el compuesto de fórmula (I), o cualquier fórmula descrita en el presente documento, o una sal, estereoisómero, mezcla de estereoisómeros, solvato, o tautómero
5 farmacéuticamente aceptable del mismo, es útil para el tratamiento de cáncer en combinación con un inhibidor de BTK (tirosina quinasa de Brutin). Un ejemplo de dicho inhibidor de BTK es un compuesto descrito en la patente de EE.UU. 7,405,295. Ejemplos de inhibidores de BTK adicionales 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,
10 ibrutinib, M-2951 (evobrutinib), tirabrutinib (ONO-4059), PRN-1008, spebrutinib (CC-292), y TAK-020. Ejemplos adicionales de inhibidores de BTK incluyen, pero no se limitan a, CB988, M7583, vecabrutinib, ARQ-531, SHR-1459, DTRMWXHS-12, y TAS-5315.

En una realización, el compuesto de fórmula (I), o cualquier fórmula descrita en el presente documento, o una sal, estereoisómero, mezcla de estereoisómeros, solvato, o tautómero
15 farmacéuticamente aceptable del mismo, es útil para el tratamiento de cáncer en combinación con un inhibidor BET. Un ejemplo de dicho inhibidor de 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), o cualquier fórmula descrita en el presente documento, o una sal, estereoisómero, mezcla de estereoisómeros, solvato, o tautómero
20 farmacéuticamente aceptable del mismo, es útil para el tratamiento de cáncer en combinación con un inhibidor TBK (Tank Binding kinase). Un ejemplo de dicho inhibidor de TBK es un compuesto descrito en WO2016/049211.

En una realización, el compuesto de fórmula (I) es útil para el tratamiento de cáncer en combinación con un inhibidor de MMP. Los inhibidores de MMP ejemplares incluyen los
25 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 aquellos descritos en WO 2012/027721 (Gilead Biologics).

En una realización, el compuesto de fórmula (I), o cualquier fórmula descrita en el presente documento, o una sal, estereoisómero, mezcla de estereoisómeros, solvato, o tautómero
30

farmacéuticamente aceptable del mismo, 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 US 8,450,460, cuyos contenidos completos se incorporan en el presente documento como referencia.

- 5 En una realización, el compuesto de fórmula (I), o cualquier fórmula descrita en el presente documento, o una sal, estereoisómero, mezcla de estereoisómeros, solvato, o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, 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. Ejemplos de otros inhibidores de JAK incluyen, pero no
10 se limitan a, AT9283, AZD1480, baricitinib, BMS-911543, fedratinib, filgotinib (GLPG0634), gandotinib (LY2784544), INCB039110 (itacitinib), lestaurtinib, momelotinib (CYT0387), NS-018, pacritinib (SB1518), peficitinib (ASP015K), ruxolitinib, tofacitinib (formalmente tasocitinib), INCB052793, y XL019.

- En una realización, el compuesto de fórmula (I), o cualquier fórmula descrita en el presente
15 documento, o una sal, estereoisómero, mezcla de estereoisómeros, solvato, o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, es útil para el tratamiento de cáncer en combinación con un inhibidor 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 inhibidores de
20 IDO1 que incluyen pero no se limita a 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 IDO1 incluyen, pero no se limitan a, BMS-986205, EOS-200271, KHK-2455, LY-3381916.

- 25 En una realización, el compuesto de fórmula (I), o cualquier fórmula descrita en el presente documento, o una sal, estereoisómero, mezcla de estereoisómeros, solvato, o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, es útil para el tratamiento de cáncer en combinación con a Inhibidores de la proteína quinasa activada por mitógenos (MEK). Los inhibidores de MEK útiles para el tratamiento de combinación con un compuesto(s) de fórmula (I) incluyen
30 antroquinonol, binimetinib, cobimetinib (GDC-0973, XL-518), MT-144, selumetinib (AZD6244), sorafenib, trametinib (GSK1120212), uprosertib y trametinib. Otros inhibidores

de MEK ejemplares incluyen PD-0325901, pimasertib, LTT462, AS703988, CC-90003, y refametinib.

En una realización, el compuesto de fórmula (I), o cualquier fórmula descrita en el presente documento, o una sal, estereoisómero, mezcla de estereoisómeros, solvato, o tautómero
5 farmacéuticamente aceptable del mismo, es útil para el tratamiento de cáncer en combinación con Inhibidores de una quinasa reguladora de la señal de apoptosis (ASK): los inhibidores de la ASK incluyen pero no se limitan a aquellos descritos en WO 2011/008709 (Gilead Sciences) y WO 2013/112741 (Gilead Sciences) incluyendo, por ejemplo, selonsertib.

En una realización, los compuestos de fórmula (I) puede combinarse con los inhibidores del
10 grupo de diferenciación 47 (CD47). Los ejemplos de inhibidores de CD47 incluyen, pero no se limitan a mAbs anti-CD47 (Vx-1004), mAbs anti-CD47 humanos (CNTO-7108), CC-90002, CC-90002-ST-001, anticuerpo anti-CD47 humanizado (Hu5F9-G4), NI-1701, NI-1801, RCT-1938, y TTI-621.

En una realización, los compuestos de fórmula (I) puede combinarse con inhibidores de la
15 quinasa dependiente de ciclina (CDK). Los inhibidores de CDK incluyen inhibidores de CDK 1, 2, 3, 4, 6 y 9, tales como abemaciclib, alvocidib (HMR-1275, flavopiridol), A-7519, FLX-925, LEE001, palbociclib, ribociclib, rigosertib, selinexor, UCN-01, y TG-02. Otros inhibidores de CDK ejemplares incluyen dinaciclib, ibrance, SY1365, CT-7001, SY-1365, G1T38, milciclib, y trilaciclib.

20 En una realización, los compuestos de fórmula (I) se puede combinar con inhibidores del receptor de dominio de discoidina (DDR) para el tratamiento de cáncer. Los inhibidores de DDR incluyen inhibidores de DDR1 y/o DDR2. Ejemplos de inhibidores de DDR incluyen, pero no se limitan a, aquellos divulgados en WO 2014/047624 (Gilead Sciences), US 2009-0142345 (Takeda Pharmaceutical), US 2011-0287011 (Oncomed Pharmaceuticals), WO
25 2013/027802 (Chugai Pharmaceutical), y WO 2013/034933 (Imperial Innovations).

En una realización, los compuestos de fórmula (I) pueden combinarse con inhibidores de la histona desacetilasa (HDAC), como los divulgados en la patente de EE.UU. 8,575,353 y sus equivalentes. Ejemplos de inhibidores de HDAC adicionales incluyen, pero no se limitan a, abexinostat, ACY-241, AR-42, BEBT-908, belinostat, CKD-581, CS-055 (HBI-8000),
30 CUDC-907 (fimepinostat), entinostat, givinostat, mocetinostat, panobinostat, pracinostat,

quisinostat (JNJ-26481585), resminostat, ricolinostat, SHP-141, valproic acid (VAL-001), vorinostat. Otros ejemplos de inhibidores de HDAC incluyen, pero no se limitan a, tinostamustine, remetinostat, entinostat.

En una realización, los compuestos de fórmula (I) puede combinarse con un inhibidor de la
 5 quinasa 1 de progenitor hematopoyético (HPK1). Los ejemplos de inhibidores de la quinasa 1 del progenitor hematopoyético (HPK1) incluyen, pero no se limitan a, aquellos descritos en WO18183956, WO18183964, WO18167147, y WO16090300.

Agentes antihormonales: también se incluyen en la definición de "agente quimioterapéutico" los agentes antihormonales, como los antiestrógenos y los moduladores selectivos del receptor
 10 de estrógenos (SERM), los inhibidores de la enzima aromatasa, los antiandrógenos y las sales, ácidos o derivados farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores que actúan para regular o inhibir la acción hormonal en los tumores.

Ejemplos de los antiestrógenos y los SERM incluyen, por ejemplo, tamoxifeno (incluido NOLVADEX™), raloxifeno, droloxifeno, 4-hidroxitamoxifeno, trioxifeno, keoxifeno,
 15 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®).

20 Ejemplos de anti-andrógenos incluyen apalutamida, abiraterona, enzalutamida, flutamida, galeterone, nilutamida, bicalutamida, leuprolide, goserelin, ODM-201, APC-100, y ODM-204.

Ejemplos de antagonista del receptor de progesterona incluyen onapristona.

Agentes anti-angiogénicos: los agentes anti-angiogénicos incluyen, pero no se limitan a, ácido
 25 retinoide y derivados del mismo, 2-metoxiestradiol, ANGIOSTATIN®, ENDOSTATIN®, regorafenib, necuparanib, suramin, squalamina, inhibidor de tejido de metaloproteinasas-1, inhibidor de tejido de metaloproteinasas-2, inhibidor del activador del plasminógeno-1, inhibidor del activador del plasminógeno-2, inhibidor derivado del cartílago, paclitaxel (nab-paclitaxel), factor plaquetario 4, sulfato de protamina (clupeína), derivados de quitina

sulfatada (preparados a partir de cáscaras de crab). Polisacárido sulfatado complejo de peptidoglicanos (sp-pg), estaurosporina, moduladores del metabolismo de la matriz, incluidos análogos de prolina, como ácido l-azetidine-2-carboxílico (LACA), cishidroxiprolina, d,I-3,4-dehidroprolina, tiaprolina, α,α' -dipiridilo, fumarato de beta-aminopropionitrilo, 4-propil-5-(4-piridinilo)-2(3h)-oxazolona, metotrexato, mitoxantrona, heparina, interferones, 2 macroglobulina-suero, inhibidor de pollo de la metaloproteinasa-3 (CHIMP-3), quimiostatina, tetradecasulfato de beta-ciclodextrina, eponemicina, fumagilina, tiomalato sódico de oro, d-penicilamina, beta-1-anticollagenasa en suero, ácido alfa-2-antiplasmina, bisantreno, lobenzarit disódico, ácido n-2-carboxifenil-4-cloroantronilico disódico o "CCA", talidomida, angiostático esteroide, carboxi aminoimidazol, inhibidores de la metaloproteinasa tales como BB-94, inhibidores de S100A9 tales como tasquinimod. Otros agentes antiangiogénicos incluyen anticuerpos, como los 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 compuestos tales como beta-aminopropionitrilo (BAPN), así como los compuestos descritos en US 4965288 relacionados con 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 la LOX para el tratamiento de diversos estados fibróticos patológicos, que se incorporan en el presente documento como referencia. Otros inhibidores ejemplares se describen en el documento US 4943593 relacionado con compuestos tales como 2-isobutil-3-fluoro-, cloro- o bromo-alilamina, los documentos US 5021456, US 5059714, US 5120764, US 5182297, US 5252608 relacionados con 2-(1-naftiloximemil)-3-fluoroalilamina, y el documento US 2004-0248871, que se incorporan en el presente documento 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, hidrazina, fenilhidrazina 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 selenohomocisteína 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 D-penicilamina, y sus análogos tales como ácido 2-amino-5-mercapto-5-metilhexanoico, ácido D-2-amino-3-metil-3-((2-acetamidoetil)ditio)butanoico, ácido p-2-amino-3-metil-3-((2-aminoetil)ditio)butanoico, sulfurato de sodio-4-((p-1-dimetil-2-amino-2-carboxietil)ditio)butano, sulfanato de 2-acetamidoetil-2-acetamidoetanotiol, y sodio-4-mercaptobutanosulfinato trihidratado.
- 10 *Agentes inmunoterapéuticos:* Los agentes inmunoterapéuticos incluyen y no se limitan a los anticuerpos terapéuticos adecuados para tratar a los pacientes. Algunos ejemplos de anticuerpos terapéuticos incluyen abagovomab, ABP-980, adecatumumab, afutuzumab, alemtuzumab, altumomab, amatuximab, anatumomab, arcitumomab, bavituximab, bectumomab, bevacizumab, bivatuzumab, blinatumomab, brentuximab, cantuzumab, catumaxomab, CC49, cetuximab, citatuzumab, cixutumumab, clivatuzumab, conatumumab, dacetuzumab, dalotuzumab, daratumumab, detumomab, dinutuximab, drozitumab, duligotumab, dusigitumab, ecomeximab, elotuzumab, emibetuzumab, ensituximab, ertumaxomab, etaracizumab, farletuzumab, ficlatuzumab, figitumumab, flanvotumab, futuximab, ganitumab, gentuzumab, 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, milatuzumab, minretumomab, mitumomab, mogamulizumab, moxetumomab, naptumomab, narnatumab, necitumumab, nimotuzumab, nofetumomab, OBI-833 , obinutuzumab, ocaratuzumab, ofatumumab, olaratumab, onartuzumab, oportuzumab, oregovomab, panitumumab, parsatuzumab, pasudotox, patritumab, pemtumomab, pertuzumab, pintumomab, pritumumab, racotumomab, radretumab, ramucirumab (Cyramza®), rilotumumab, rituximab, robatumumab, samalizumab, satumomab, sibrotuzumab, siltuximab, solitomab, simtuzumab, tacatuzumab, taplitumomab, tenatumomab, teprotumumab, tigatuzumab, tositumomab, 30 trastuzumab, tucotuzumab, ublituximab, veltuzumab, vorsetuzumab, votumumab, zalutumumab, y 3F8. Rituximab se puede usar para el tratamiento de células de células B

indolentes, incluyendo linfoma de zona marginal, MW, LLC y linfoma linfocítico pequeño. Una combinación de Rituximab y agentes de quimioterapia es especialmente efectiva.

Los anticuerpos terapéuticos ejemplificados se pueden marcar o combinar adicionalmente con una partícula de radioisótopo como el indio 111, el itrio 90 (90Y-clivatuzumab) o el yodo 131.

- 5 *Terapia génica y terapia celular para el cáncer:* Terapia génica y terapia celular para el cáncer, incluida la inserción de un gen normal en las células del cáncer para reemplazar un gen mutado o alterado; modificación genética para silenciar un gen mutado; enfoques genéticos para matar directamente las células del cáncer; incluida la infusión de células inmunitarias diseñadas para reemplazar la mayor parte del sistema inmunitario del paciente
- 10 para mejorar la respuesta inmunitaria a las células cancerosas, o activar el sistema inmunitario propio 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 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:
- 15 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 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
- 20 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.

- En algunas realizaciones, el CAR comprende un dominio de unión a antígeno, un dominio transmembrana y un dominio de señalización intracelular. En algunas realizaciones, el
- 25 dominio intracelular comprende un dominio de señalización primario, un dominio coestimulador, o ambos un dominio de señalización primario y un dominio coestimulador. En algunas realizaciones, el dominio de señalización principal comprende un dominio de señalización funcional de una o más proteínas seleccionado del grupo que consiste en CD3 zeta, CD3 gamma, CD3 delta, CD3 epsilon, FcR gamma común (FCERIG), FcR beta (Fc
- 30 Epsilon RIb) , CD79a, CD79b, Fcgamma RIIa, DAP10 y DAP12.

En algunas realizaciones, el dominio coestimulador comprende un dominio funcional de una o más proteínas del grupo que consiste en CD27, CD28, 4-1BB (CD137), OX40, CD30, CD40, PD-1, ICOS, antígeno-1 asociado a la función de los linfocitos (LFA-1), 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, CD8alfa, 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 de receptor de célula 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 (KLRFI), CD160, CD19, IL2R beta, IL2R gamma, IL7R u, ITGA1, VLA1, CD49a, ITGA4, IA4, CD49D, 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 (Tactile), 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 al antígeno se une a un antígeno tumoral. En algunas realizaciones, el antígeno tumoral se selecciona del grupo constituido por: CD19; CD123; CD22; CD30; CD171; CS-1 (también denominado CD2 subconjunto 1, CRACC, SLAMF7, CD319 y 19A24); Tipo 1 de lectina tipo C (LLC-1 o CLECL1); CD33; variante del receptor del factor de crecimiento epidérmico III (EGFRvIII); gangliósido G2 (GD2); gangliósido GD3 (aNeuSAc (2-8) aNeuSAc (2-3) bDGaip (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 receptor de tirosina quinasa tipo huérfano 1 (RORI); Similar a Fms, tirosina quinasa 3 (FLT3); Glicoproteína asociada a tumor 72 (TAG72); CD38; CD44v6; Antígeno carcinoembrionario (CEA); Molécula de adhesión de células epiteliales (EPCAM); B7H3
5 (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 beta de Factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFR-beta); Antígeno embrionario-4
10 específico del estadio (SSEA-4); CD20; delta como 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
15 factor de crecimiento 1 tipo insulina (receptor de IGF-I), anhidrasa carbónica IX (CAIX); Subunidad de Proteasoma (Prosoma, 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 oncogene viral de murineeleucemia de Abelson (bcr-abl); tirosinasa; receptor efrina tipo A 2 (EphA2); Fucosil GM1; molécula de adhesión
20 sialil Lewis (sLe); gangliósido GM3 (aNeuSAc (2-3) bDGalp (1-4) bDGlc (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
25 (CLDN6); receptor de hormona estimulante de la tiroides (TSHR); Receptor acoplado a proteína G clase C grupo 5, miembro D (GPRCSD); marco de lectura abierto 61 de cromosoma X (CXORF61); CD97; CD179a; linfoma anaplásico quinasa (ALK); Acido polisialico; placenta específico 1 (PLAC1); porción de hexasacárido de globoH glicoceramida (GloboH); antígeno de diferenciación de la glándula mamaria (NY-BR-1); uroplakina 2
30 (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 olfativo 51E2 (ORS IE2); TCR Gamma Alternate Reading Frame Protein (TARP); Proteína tumoral de Wilms (WT1); antígeno Cáncer/testicular 1 (NY-ESO-

1); antígeno Cáncer/testicular 2 (LAGE-la); Antígeno asociado a melanoma 1 (MAGE-A1); Gen 6 de translocación-variante de ETS, ubicado en el cromosoma 12p (ETV6-LMA); proteína de esperma 17 (SPA17); Familia de Antígeno X, miembro 1A (XAGE1); receptor de superficie celular de unión a angiopoyetina 2 (Tie 2); antígeno de melanoma cáncer testículo -1 (MADCT-1); antígeno de melanoma cáncer testículo -2 (MAD-CT-2); Antígeno relacionado con fos 1; proteína tumoral p53, (p53); mutante p53; prosteina survivina; 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 reversa (hTERC); puntos de corte de la translocación del sarcoma; inhibidor de la apoptosis melanoma (ML-IAP); ERG (proteasa transmembrana, serina 2 (TMPRSS2) gen de fusión ETS); N-acetilglucosaminil-transferasa V (NA17); proteína de caja pareada Pax-3 (PAX3); Receptor de andrógenos; Ciclina B1; homólogo derivado del neuroblastoma viral del oncogén viral de la mielocitomatosis aviar v-myc (MYCN); homólogo Ras miembro de la familia C (RhoC); Proteína 2 relacionada con la tirosinasa (TRP-2); Citocromo P450 1B1 (CYP 1B1); Factor de unión a CCCTC (proteína de dedo de cinc): similar (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); Una 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); legumaína; E6 del virus de papiloma humano (VPH E6); E7 del virus de papiloma humano (VPH E7); éster carboxilasa intestinal; proteína de choque térmico 70-2 mutada (mut hsp70-2); CD79a; CD79b; CD72; Receptor 1 similar a inmunoglobulina asociado a leucocitos (LAIRI); Fragmento Fc del receptor de IgA (FCAR o CD89); Miembro 2 de la subfamilia A del receptor tipo inmunoglobulina leucocitaria (LILRA2); CD300, miembro de la familia tipo molécula f (CD300LF); Clase A de dominio de lectina de tipo C 12 miembro A (CLEC12A); antígeno 2 de células estromales de médula ósea (BST2); Módulo tipo EGF que contiene el receptor 2 de hormona tipo mucina (EMR2); antígeno de linfocitos 75 (LY75); Glipican-3 (GPC3); Fc tipo receptor 5 (FCRL5); e inmunoglobulina lambda-como el 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-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
 5 combinación, HER2-HER3 en combinación, HERV-K, glicoproteína de envoltura de VIH-1 gp120, glicoproteína de envoltura de VIH-1 gp41, HLA-DR, HM1.24, HMW-MAA, Her2, Her2/neu, IGF-1R, IL-11R α , IL-13R α 2, IL-2, IL-22R α , IL-6, IL-6R, Ia, Ii, L1-CAM, molécula de adhesión de células L1, Lewis Y, LI-CAM, MAGE A3, MAGE-A1, MART-1, MUC1, ligandos NKG2C, Ligandos NKG2D, NYESO-1, OEPHa2, PIGF, PSCA, PSMA,
 10 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), un factor de angiogénesis, una molécula de unión cognitiva exógena (ExoCBM), un producto de oncogenes, un receptor antifolato, c-Met, antígeno carcinoembrionario (CEA), ciclina (D 1), efrina B2 , antígeno tumoral epitelial, receptor de estrógeno, receptor e de acetilolina fetal,
 15 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 de ratón 2 (MDM2), mucina 16 (MUC16), p53 mutado, ras mutado, antígenos de necrosis, antígeno oncofetal, ROR2, receptor de progesterona, antígeno específico de la próstata, tEGFR, tenascina, Microgiobuín P2 y similar al Receptor Fc 5
 20 (FcRL5).

Los ejemplos no limitativos 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,
 25 PNK-007, UCARTCS1, ET-1504, ET-1501, ET-1502, ET-190, CD19-ARTEMIS, ProHema, médula ósea tratada con FT-1050 terapia con células madre, células CD4CARNK-92, CryoStim, AlloStim, células huCART-meso transducidas con lentivirus, células CART-22, células EGFRt/19-28z/4-1BBL CAR CAR, células T autólogas 4H11-28z/fIL-12/EGFRt , CCR5-SBC-728-HSPC, CAR4-1BBZ, CH-296, dnTGFbRII-NY-ESOc259T, Ad-RTS-IL-
 30 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; 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); Anticuerpos anti-LLC-1, como KITE-796; B7 homólogo 6, tal como CAR-NKp30 y CAR-B7H6; Antígeno de linfocitos B CD19, como TBI-1501, células T CTL-119 huCART-19, JCAR-015 US7446190, JCAR-014, JCAR-017, (WO2016196388, WO2016033570, WO2015157386), axicabtagene ciloleucel (KTE-C19), US7741465, US6319494, UCART-19, EBV-CTL, T tisagenlecleucel-T (CTL019), WO2012079000, WO2017049166, células T que expresan CD19CAR-CD28-CD3zeta-EGFRt, CD19/4-1BBL terapia con células T CAR blindadas, C-CAR-011, CIK-CAR.CD19, células T CD19CAR-28-zeta, PCAR-019, MatchCART, DSCAR -01, e IM19 CAR-T; Antígeno de linfocitos B CD20, como ATTCK-20; 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, tales como SB-728; CDw123, como MB-102 y UCART-123; CD20m tal como CBM-C20.1; CD4, tal como ICG-122; CD30, como CART30 (CBM-C30.1; CD33, como CIK-CAR.CD33; CD38, como T-007, UCART-38; ligando CD40, como BPX-201; moduladores de proteína 4 CEACAM, como MG7-CART; Claudina 6, como CSG-002; EBV dirigida, como CMD-003; EGFR, como 4H11-28z/fIL-12/EGFRt T autóloga; Endonucleasa, como PGN-514, PGN-201 ; Linfocitos T específicos del virus de Epstein-Barr, como TT-10; Erbb2, como CST-102, CIDeCAR; Gangliosido (GD2), como 4SCAR-GD2; Glutamato carboxipeptidasa II, como CIK-CAR.PSMA, CART-PSMA-TGFβRDN, 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; proteína E7 de Papilomavirus humano, como KITE-439; Inmunoglobulina gamma Fc receptor III, como ACTR087; IL-12, tal como DC-RTS-IL-12; Agonista/mucina 16 de IL-12, tal como JCAR-020; IL-13 alfa 2, tal como MB-101; IL-2, tal 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; antígeno 10 asociado a Melanoma, como MAGE-A10C796T MAGE-A10 TCR; antígeno 3 asociado a Melanoma/antígeno 6 asociado

a Melanoma (MAGE A3/A6) como KITE-718; Mesotelina, como CSG-MESO y TC-210; NKG2D, tal como NKR-2; Receptor de tirosina quinasa Ntrkr1, tal como JCAR-024; Receptores de células T, tales como BPX-701, e IMCgp100; Linfocitos T, tales como TT-12; Linfocitos infiltrantes de tumores, tales como LN-144 y LN-145; o proteína tumoral de
 5 Wilms, como JTCR-016 y WT1-CTL.

Sujetos

Cualquiera de los métodos de tratamiento proporcionados pueden ser usados para tratar un sujeto (*por ejemplo*, humano) a quien se le ha diagnosticado o se sospecha que tiene cáncer. Como se usa en el presente documento, un sujeto se refiere a un mamífero, incluyendo, por
 10 ejemplo, un humano.

En algunas realizaciones, el sujeto puede ser un humano quien exhibe uno o más síntomas asociados con cáncer o enfermedad hiperproliferativa. En algunas realizaciones, el sujeto puede ser un humano quien exhibe uno o más síntomas asociados con cáncer. En algunas realizaciones, el sujeto está en un estadio temprano de un cáncer. En otras realizaciones, el
 15 sujeto está en un estadio avanzado decáncer.

En cierta, el sujeto puede ser un humano quien está en riesgo, o predispuesto genéticamente o de otra forma (*por ejemplo*, factor de riesgo) de desarrollar cáncer o enfermedad hiperproliferativa quien ha sido o no ha sido diagnosticado. Como se usa en el presente documento, un sujeto “en riesgo” es un sujeto que está en riesgo de desarrollar cáncer. El
 20 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 el presente documento. Un sujeto en riesgo puede tener uno o más de los llamados factores de riesgo, que son parámetros medibles que se correlacionan con el desarrollo de cáncer, que se describen en el presente documento. Un sujeto que tenga uno o más de estos factores de riesgo tiene una
 25 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
 30 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).

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) con 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 el presente documento. En algunas realizaciones, una cantidad terapéuticamente efectiva de un inhibidor de JAK, tal como Compuesto A o ruxolitinib o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y una cantidad terapéuticamente efectiva de inhibidor de PI3K, tales como Compuesto B, Compuesto C, Compuesto D, o Compuesto E y sal farmacéuticamente aceptable de los mismo, puede (i) reducir el número de células enfermas; (ii) reducir el tamaño del tumor; (iii) inhibir, retardar, ralentizar 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 cáncer o enfermedad mieloproliferativa. En otras realizaciones, una cantidad terapéuticamente efectiva de Compuesto B o Compuesto C y una cantidad terapéuticamente efectiva de obinutuzumab puede (i) reducir el número de células cancerosas; (ii) reducir el tamaño del tumor; (iii) inhibir, retardar, ralentizar hasta cierto punto 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 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 de cáncer.

En algunas realizaciones, el cáncer es linfoma de Burkitt, linfoma Hodgkin, linfoma no Hodgkin (LNH), linfoma no Hodgkin indolente (LNHi), LNHi refractario, mieloma múltiple (MM), leucemia mieloide crónica (LMC), leucemia linfocítica aguda (LLA), LLA de células B, leucemia mieloide aguda (LMA), leucemia linfocítica crónica (LLC), linfoma linfocítico pequeño (LLP), síndrome mielodisplásico (SMD), enfermedad mieloproliferativa (EMP), linfoma de célula del manto (LCM), linfoma folicular (FL), macroglobulinemia de Waldstrom (MW), linfoma de célula T, linfoma de célula B, linfoma de célula B grande difuso (LCBGD), o linfoma de zona marginal (MZL). En una realización, el cáncer es enfermedad mínima residual (MRD). En una realización adicional, el cáncer se selecciona de linfoma de Hodgkin, linfoma no Hodgkin (LNH), linfoma no Hodgkin indolente (LNHi), y LNHi refractario. En cierta realización, el cáncer es linfoma no Hodgkin indolente (LNHi). En alguna realización, el cáncer es LNHi refractario. En una realización, el cáncer es leucemia linfocítica crónica (LLC). En otra realización, el cáncer es linfoma de célula B grande difuso (LCBGD).

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, incluyendo cáncer de mama metastásico; cáncer de próstata, incluyendo cáncer de próstata andrógenos dependientes y andrógenos independientes; cáncer renal o de riñón, incluyendo, por ejemplo, carcinoma de células renales metastásico; cáncer hepatocelular; cáncer de pulmón, incluyendo, *por ejemplo*, cáncer de pulmón de célula no pequeña (NSCLC), carcinoma bronquioloalveolar (BAC) y adenocarcinoma de pulmón; cáncer de ovario, incluyendo, por ejemplo, Cáncer epitelial progresivo o peritoneal primario; cáncer de cérvix; cáncer gástrico; cáncer de esófago; cáncer de cabeza y cuello, incluyendo, *por ejemplo*, carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello; melanoma; cáncer neuroendocrino, incluyendo tumores neuroendocrinos metastásicos; tumores cerebrales, incluyendo, 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 glándulas salivales, carcinoma de endometrio o útero, hepatoma, cáncer hepatocelular, cáncer de hígado, cáncer gástrico o estomacal incluyendo g cáncer gastrointestinal, cáncer del peritoneo, carcinoma

escamoso del 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 pueden ser utilizados para tratar el
 5 cáncer en varias etapas. A modo de ejemplo, la etapa de cáncer incluye, pero no se limita a, temprana, avanzada, localmente avanzada, remisión, refractaria, recurrente después de la remisión y progresiva.

Terapia de combinación de linfoma o leucemia: Algunos agentes quimioterapéuticos son adecuados para tratar el linfoma o la leucemia. Estos agentes incluyen aldesleuquina,
 10 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 (Kyprolis®), carmustina, acetato de caspofungina, CC-5103, clorambucilo, CHOP (ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina, y
 15 prednisona), cisplatino, cladribine, clofarabine, curcumina, CVP (ciclofosfamida, vincristina, y prednisona), ciclofosfamida, ciclosporina, citarabina, denileuquina diftitox, dexametasona, docetaxel, dolastatina 10, doxorubicina, clorhidrato de doxorubicina, DT-PACE (dexametasona, talidomida, cisplatino, doxorubicina, ciclofosfamida, y etopósido), enzastaurin, epoetin 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 etopósido), ifosfamida, clorhidrato de irinotecan, interferón alfa-2b, ixabepilona, lenalidomida (REVLIMID®, CC-
 20 5013), células asesinas activadas por linfocinas, MCP (mitoxantrona, clorambucilo, y prednisolona), melfalán, mesna, metotrexato, clorhidrato de mitoxantrona, motexafin gadolinio, micofenolato mofetil, nelarabine, obatroclax (GX15-070), oblimersen, acetato de octreotida, omega-3 fatty acids, Omr-IgG-am (WNIG, Omrix), oxaliplatino, paclitaxel, palbociclib (PD0332991), pegfilgrastim, clorhidrato de doxorubicina liposomal PEGilada, perifosin, prednisolona, prednisona, ligando flt3 recombinante, trombopoyetina humana recombinante, interferón alfa recombinante, interleuquina-11 recombinante, interleuquina-12 recombinante, rituximab, R-CHOP (rituximab y CHOP), R-CVP (rituximab y CVP), R-FCM
 30

(rituximab y FCM), R-ICE (rituximab y ICE), y R-MCP (rituximab y MCP), R-roscovitina (seliciclib, CYC202), sargramostim, citrato de sildenafil, simvastatina, sirolimus, estiril sulfonas, tacrolimus, tanespimicina, temsirolimus (CCI-779), talidomida, linfocitos alogénicos terapéuticos, tiotepa, tipifarnib, vincristina, sulfato de vincristina, ditartrato de vinorelbine, SAHA (sÁcido uberanilohidroxámico o suberoilo, anilida y ácido hidroxámico), vemurafenib (Zelboraf®), venetoclax (ABT-199).

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 combinadas 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 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, trasplante de células madre de sangre periférica tratadas *in vitro*, trasplante de cordón umbilical, técnica de inmunoenzima, terapia con rayos gamma de cobalto-60 de baja LET, bleomicina, cirugía convencional, terapia de radiación y trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas alogénicas.

Linfomas no Hodgkin Terapia de Combinación: El tratamiento de linfomas no Hodgkin (LNH), especialmente aquellos de origen de células B, incluye el uso de anticuerpos monoclonales, enfoques 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.

Ejemplos de anticuerpos monoclonales no conjugados para el tratamiento de LNH/cánceres de células B incluyen rituximab, alemtuzumab, anticuerpo anti-CD20 humano o humanizado, lumiliximab, ligando inductor de apoptosis relacionado con TNF (anti-TRAIL), bevacizumab, galiximab, epratuzumab, SGN-40, y anti-CD74.

Ejemplos de agentes de anticuerpos experimentales utilizados en el tratamiento de LNH/cánceres de células B incluyen ofatumumab, ha20, PRO131921, alemtuzumab,

galiximab, SGN-40, CHIR-12.12, epratuzumab, lumiliximab, apolizumab, milatuzumab, y bevacizumab.

Ejemplos de regímenes estándar de quimioterapia durante LNH/cánceres de células B incluyen CHOP, FCM, CVP, MCP, R-CHOP, R-FCM, R-CVP, y R-MCP.

- 5 Ejemplos de radioinmunoterapia para LNH/cánceres de células B incluyen itrio-90 ibritumomab tiuxetan (ZEVALIN®) y yodo-131 tositumomab (BEXXAR®).

- Terapia de Combinación Linfoma de célula del manto:* Tratamientos terapéuticos para linfoma de célula del manto (LCM) 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 LCM.
- 10

- Un enfoque alternativo para tratar la LCM 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.
- 15

Un enfoque modificado para tratar la LCM es la radioinmunoterapia, en donde un anticuerpo monoclonal se combina con una partícula de radioisótopo, como yodo-131 tositumomab (BEXXAR®) e itrio-90 ibritumomab tiuxetan (ZEVALIN®). En otro ejemplo, BEXXAR® se utiliza en el tratamiento secuencial con CHOP.

- 20 Otros enfoques para tratar la LCM incluyen el trasplante autólogo de células madre junto con quimioterapia de dosis alta, la administración de inhibidores de proteasoma como bortezomib (VELCADE® o PS-341), o la administración de agentes antiangiogénesis como talidomida, especialmente con rituximab.

- Otro enfoque de tratamiento es administrar medicamentos que conduzcan a la degradación de la proteína Bcl-2 y aumente la sensibilidad de las células cancerosas a la quimioterapia, como oblimersen, en combinación con otros agentes quimioterapéuticos.
- 25

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 con RITUXAN[®], VELCADE[®], u otros agentes quimioterapéuticos.

Otras terapias recientes para LCM han sido reveladas. Tales ejemplos incluyen flavopiridol, palbociclib (PD0332991), R-roscovitina (selicicilib, CYC202), estiril sulfonas, obatoclax (GX15-070), TRAIL, anticuerpos anti-receptores de la muerte TRAIL DR4 y DR5, temsirolimus (TORISEL[®], CCI-779), everolimus (RAD001), BMS-345541, curcumina, SAHA, talidomida, lenalidomida (REVLIMID[®], CC-5013), y geldanamicina (17-AAG).

Terapia de Combinación para Macroglobulinemia de Waldenstrom: Agentes terapéuticos

usados para tratar Waldenstrom's Macroglobulinemia (MW) incluyen aldesleuquina, alemtuzumab, alvocidib, amifostina trihidrato, aminocamptotecina, antineoplaston A10, antineoplaston AS2-1, globulina anti-timocito, trióxido de arsénico, HSPPC-96 autólogo humano derivado de tumor, inhibidor de la proteína de la familia Bcl-2 autólogo ABT-263, beta aletina, bortezomib (VELCADE[®]), bryostatina 1, busulfan, campath-1H, carboplatino, carmustina, acetato de caspofungina, CC-5103, cisplatino, clofarabine, ciclofosfamida, ciclosporina, citarabina, denileuquina diftotox, dexametasona, docetaxel, dolastatina 10, clorhidrato de doxorubicina, DT-PACE, enzastaurin, epoetin alfa, epratuzumab (anticuerpo hLL2- anti-CD22 humanizado), etopósido, everolimus, fenretinida, filgrastim, fludarabina, ifosfamida, indium-111 monoclonal antibody MN-14, yodo-131 tositumomab, irinotecan clorhidrato de, ixabepilona, células asesinas activadas por linfocinas, melfalán, mesna, metotrexato, mitoxantrona clorhidrato de, anticuerpo monoclonal CD19 (tales como tisagenlecleucel-T, CART-19, CTL-019), anticuerpo monoclonal CD20, motexafin gadolinio, micofenolato mofetil, nelarabina, oblimersen, acetato de octreotida, ácidos grasos omega-3, oxaliplatino, paclitaxel, pegfilgrastim, Clorhidrato de doxorubicina PEGilada liposomal, pentostatina, perifosina, prednisona, ligando flt3 recombinante, trombopoyetina humana recombinante, interferón alfa recombinante, interleuquina-11 recombinante, interleuquina-12 recombinante, rituximab, sargramostim, citrato de sildenafil (VIAGRA[®]), simvastatina, sirolimus, tacrolimus, tanespimicina, talidomida, linfocitos alogénicos terapéuticos, tiotepa, tipifarnib, tositumomab, veltuzumab, sulfato de vincristina, ditartrato de vinorelbine, vorinostat, vacuna peptídica WT1 126-134, vacuna de péptido análogo WT-1, itrio-90 ibritumomab tiuxetan, itrio-90 humanizado epratuzumab, y cualquier combinación de los mismos.

Ejemplos de procedimientos terapéuticos utilizados para tratar el MW 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 de enzimas, la irradiación total del cuerpo, la infusión de
 5 células madre, la ablación de la médula ósea con soporte de células madre, trasplante de células madre de sangre periférica tratadas *in vitro*, trasplante de sangre de cordón umbilical, técnicas de inmunoenzima, terapia de rayos gamma de cobalto-60 de bajo LET, bleomicina, cirugía convencional, terapia de radiación y trasplante de células madre hematopoyéticas alogénicas no mielobláticas.

10 *Terapia de Combinación para linfoma de célula B grande difuso:* Agentes terapéuticos usados para tratar linfoma de célula B grande difuso (LCBGD) incluyen ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina, prednisona, anticuerpos monoclonales anti-CD20, etopósido, bleomicina, muchos de los agentes enumerados para MW, y cualquier combinación de los mismos, tal como ICE y R-ICE.

15 *Terapia de Combinación para Leucemia linfocítica crónica:* Ejemplos de agentes terapéuticos usados para tratar leucemia linfocítica crónica (LLC) incluyen clorambucilo, ciclofosfamida, fludarabina, pentostatina, cladribina, doxorubicina, vincristina, prednisona, prednisolona, alemtuzumab, muchos de los agentes enumerados para el MW, y la quimioterapia combinada y la quimioinmunoterapia, incluidos los siguientes regímenes de
 20 combinación comunes: CVP, R-CVP, ICE, R-ICE, FCR, y FR.

Terapia de Combinación para Mielofibrosis: Agentes inhibidores de la mielofibrosis incluyen, pero no se limitan a, inhibidores del erizo, inhibidores de la histona desacetilasa (HDAC) e inhibidores de la tirosina quinasa. Ejemplos no limitantes de inhibidores de erizo son saridegib y vismodegib. Ejemplos de inhibidores de HDAC incluyen, pero no se limitan
 25 a, pracinostat y panobinostat. Ejemplos no limitantes de inhibidores de la tirosina quinasa son lestaurtinib, bosutinib, imatinib, gilteritinib, radotinib, y cabozantinib.

Terapia de Combinación para Desorden Hiperproliferativo: Gemcitabina, nab-paclitaxel, y gemcitabine/nab-paclitaxel se puede usar con un inhibidor de JAK y/o un inhibidor de PI3Kδ para tratar trastornos hiperproliferativos.

Terapia de combinación para Cáncer de vejiga: Agentes terapéuticos usados para tratar cáncer de vejiga incluyen atezolizumab, carboplatino, cisplatino, docetaxel, doxorubicina, fluorouracilo (5-FU), gemcitabina, idosfamida, Interferón alfa-2b, metotrexato, mitomicina, nab-paclitaxel, paclitaxel, pemetrexed, tiotepa, vinblastina , y cualquier combinación de los mismos.

Terapia de combinación para Cáncer de mama: Agentes terapéuticos usados para tratar cáncer de mama incluyen paclitaxel unido a albúmina, anastrozol, capecitabina, carboplatino, cisplatino, ciclofosfamida, docetaxel, doxorubicina, epirubicina, everolimus, exemestano, fluorouracilo, fulvestrant, gemcitabina, Ixabepilona, lapatinib, Letrozole, metotrexato, mitoxantrona, paclitaxel, PEGilada liposomal doxorubicina, pertuzumab, tamoxifeno, toremifeno, trastuzumab, vinorelbine, y cualquier combinación de los mismos.

Terapia de combinación para cáncer de mama triple negativo: Agentes terapéuticos usados para tratar cáncer de mama triple negativo incluyen ciclofosfamida, docetaxel, doxorubicina, epirubicina, fluorouracilo, paclitaxel, y combinaciones de los mismos.

Terapia de combinación para Cáncer colorrectal: Agentes terapéuticos usados para tratar cáncer colorrectal incluyen bevacizumab, capecitabina, cetuximab, fluorouracilo, irinotecan, leucovorin, oxaliplatino, panitumumab, ziv-aflibercept, y cualquier combinación de los mismos.

Terapia de combinación para cáncer de próstata Resistente a la castración: Agentes terapéuticos usados para tratar cáncer de próstata resistente a la castración incluyen abiraterona, cabazitaxel, docetaxel, enzalutamida, prednisona, sipuleucel-T, y cualquier combinación de los mismos.

Terapia de combinación para Cáncer de la unión esofágica y esofágico: Agentes terapéuticos usados para tratar cáncer de la unión esofágica y esofágico incluyen capecitabina, carboplatino, cisplatino, docetaxel, epirubicina, fluoropirimidina, fluorouracilo, irinotecan, leucovorin, oxaliplatino, paclitaxel, ramucirumab, trastuzumab, y cualquier combinación de los mismos.

Terapia de combinación para Cáncer gástrico: Agentes terapéuticos usados para tratar cáncer gástrico incluyen capecitabina, carboplatino, cisplatino, docetaxel, epirubicina,

fluoropirimidina, fluorouracilo, Irinotecan, leucovorin, mitomicina, oxaliplatino, paclitaxel, ramucirumab, trastuzumab, y cualquier combinación de los mismos.

- Terapia de combinación para cáncer de cabeza y cuello:* Agentes terapéuticos usados para tratar cáncer de cabeza y cuello incluyen afatinib, bleomicina, capecitabina, carboplatino, cetuximab, cisplatino, docetaxel, fluorouracilo, gemcitabina, hidroxiurea, metotrexato, nivolumab, paclitaxel, pembrolizumab, vinorelbine, y cualquier combinación de los mismos.

Terapia de combinación para Cáncer hepatobiliar: Agentes terapéuticos usados para tratar cáncer hepatobiliar incluyen capecitabina, cisplatino, fluoropirimidina, 5-fluorouracilo, gemcitabina, oxaliplatino, sorafenib, y cualquier combinación de los mismos.

- Terapia de combinación para Carcinoma hepatocelular:* Agentes terapéuticos usados para tratar carcinoma hepatocelular incluyen capecitabina, doxorubicina, gemcitabina, sorafenib, y cualquier combinación de los mismos.

- Terapia de combinación para Cáncer de pulmón de célula no pequeña:* Agentes terapéuticos usados para tratar cáncer de pulmón de célula no pequeña (NSCLC) incluyen afatinib, paclitaxel unido a albúmina, alectinib, bevacizumab, bevacizumab, cabozantinib, carboplatino, cisplatino, crizotinib, dabrafenib, docetaxel, erlotinib, etopósido, gemcitabina, nivolumab, paclitaxel, pembrolizumab, pemetrexed, ramucirumab, trametinib, trastuzumab, vandetanib, vemurafenib, vinblastina, vinorelbine, y cualquier combinación de los mismos.

- Cáncer de pulmón de célula pequeña Terapia de combinación para:* Agentes terapéuticos usados para tratar cáncer de pulmón de célula pequeña (SCLC) incluyen bendamustine, carboplatino, cisplatino, ciclofosfamida, docetaxel, doxorubicina, etopósido, gemcitabina, ipilimumab, irinotecan, nivolumab, paclitaxel, temozolomida, topotecan, vincristina, vinorelbine, y cualquier combinación de los mismos.

- Terapia de combinación para Melanoma:* Agentes terapéuticos usados para tratar melanoma cáncer incluyen paclitaxel unido a albúmina, carboplatino, cisplatino, cobimetinib, dabrafenib, dacrabazine, IL-2, imatinib, interferón alfa-2b, ipilimumab, nitrosourea, nivolumab, paclitaxel, pembrolizumab, ipilimumab, temozolomide, trametinib, vemurafenib, vinblastina, y cualquier combinación de los mismos.

Terapia de combinación para Cáncer de ovario: Agentes terapéuticos usados para tratar cáncer de ovario incluyen 5-fluorouracilo, paclitaxel unido a albúmina, altretamina, anastrozol, bevacizumab, capecitabina, carboplatino, cisplatino, ciclofosfamida, docetaxel, doxorubicina, etopósido, exemestano, gemcibabine, ifosfamida, irinotecan, letrozol, acetato de leuprolide, doxorubicina liposomal, acetato de megestrol, melfalán, olaparib, oxaliplatino, paclitaxel, Pazopanib, pemetrexed, tamoxifeno, topotecan, vinorelbine, y cualquier combinación de los mismos.

Terapia de combinación para Cáncer pancreático: Agentes terapéuticos usados para tratar cáncer pancreático incluyen 5-fluorouracilo, paclitaxel unido a albúmina, capecitabina, cisplatino, docetaxel, erlotinib, fluoropirimidina, gemcitabina, irinotecan, leucovorin, oxaliplatino, paclitaxel, y cualquier combinación de los mismos.

Terapia de combinación para Carcinoma de célula renal: Agentes terapéuticos usados para tratar carcinoma de célula renal 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), o cualquier fórmula descrita en el presente documento, o una sal, estereoisómero, mezcla de estereoisómeros, solvato, o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, es útil para el tratamiento de cáncer en combinación con un estándar de atención en el tratamiento del cáncer respectivo. Un experto en la técnica es consciente de la atención estándar en 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 agente terapéutico adicional. El uno o más agente terapéutico adicional puede ser un agente útil para el tratamiento de cáncer, Inflamación, enfermedad autoinmune y/o afecciones relacionadas. El uno o más agente terapéutico adicional puede ser un agente quimioterapéutico, un agente anti-angiogénico, un agente antifibrótico, un agente antiinflamatorio, un agente inmunomodulador, un agente inmunoterapéutico, un anticuerpo terapéutico, un agente radioterapéutico, un agente antineoplásico, un agente anticancerígeno, un agente anti-proliferación, o cualquier combinación de los mismos. En algunas realizaciones, el(los) compuesto(s) descritos en el presente documento pueden ser usados o combinados con un agente quimioterapéutico, un agente anti-angiogénico, un agente antifibrótico, un agente antiinflamatorio, un agente

inmunomodulador, un agente inmunoterapéutico, un anticuerpo terapéutico, un agente radioterapéutico, un agente antineoplásico o un agente anticancerígeno, un agente anti-proliferación, o cualquier combinación de los mismos.

En una realización, un compuesto(s) de fórmula (I) opcionalmente en combinación con un agente anticánceroso adicional descrito en el presente documento, pueden ser usados o combinados con un agente antineoplásico o un agente anticancerígeno, agente antifibrótico, un agente antiinflamatorio, o un agente inmunomodulador.

En una realización, se proporcionan kits que comprenden una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula (I), o cualquier fórmula descrita en el presente documento, o una sal, estereoisómero, mezcla de estereoisómeros, solvato, o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, o un compuesto de Fórmula (I), o cualquier fórmula descrita en el presente documento, o una sal, estereoisómero, mezcla de estereoisómeros, solvato, o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos un agente anticancerígeno adicional, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos un portador farmacéuticamente aceptable. En una realización, el kit incluye instrucciones para su uso en el tratamiento del 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 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 cérvix, cáncer gástrico, cáncer de esófago, cáncer de cabeza y cuello, melanoma, cáncer neuroendocrino, cáncer SNC, cáncer cerebral, cáncer de hueso, sarcoma de tejidos blandos, cáncer de pulmón de célula no pequeña, cáncer de pulmón de célula pequeña y cáncer de colon.

La solicitud también proporciona un método para tratar a un sujeto que está experimentando uno o más terapias estándar, tales como quimioterapia, radioterapia, inmunoterapia, cirugía, o combinación del mismo que comprende administrar o administrar en conjunto un compuesto de Fórmula (I), o cualquier fórmula descrita en el presente documento, o una sal, estereoisómero, mezcla de estereoisómeros, solvato, o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, a dicho sujeto. En consecuencia, uno o más compuesto(s) de fórmula (I), o cualquier fórmula descrita en el presente documento, o sal farmacéuticamente aceptable

del mismo, puede 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 (incluidas las quimioterapias estándar o experimentales).

En una realización, el sujeto es refractario a al menos uno, al menos dos, al menos tres, o al menos cuatro tratamientos de quimioterapia (incluyendo quimioterapia estándar o experimental) seleccionada de fludarabina, rituximab, obinutuzumab, agentes alquilantes, alemtuzumab y otros tratamientos de quimioterapia como CHOP (ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina, prednisona); R-CHOP (rituximab-CHOP); hyperCVAD (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®; Yodo-131 tositumomab (Bexxar®) y CHOP; CVP (ciclofosfamida, vincristina, prednisona); R-CVP (rituximab-CVP); ICE (ifosfamida, carboplatino, etopósido); R-ICE (rituximab-ICE); FCR (fludarabina, ciclofosfamida, rituximab); FR (fludarabina, rituximab); y D.T. PACE (dexametasona, talidomida, cisplatino, Adriamicina®, ciclofosfamida, etopósido).

Otros ejemplos de tratamientos de quimioterapia (incluyendo quimioterapias estándar o experimental) se describen a continuación. Además, el tratamiento de ciertos linfomas se revisa en Cheson, B.D., Leonard, J.P., “Monoclonal Antibody Therapy durante B-Cell non-Hodgkin Lymphoma” *The New England Journal de Medicine* 2008, 359(6), p. 613-626; y Wierda, W.G., “Current y Investigational Therapies durante Patients con CLL” *Hematology* 2006, p. 285-294. Los patrones de incidencia de linfoma en los Estados Unidos se perfilan 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.

Ejemplos de agentes inmunoterapéuticos para tratar linfoma o leucemia incluyen, pero no se limitan a, rituximab (tales como Rituxan), alemtuzumab (tales como Campath, MabCampath), anticuerpos anti-CD19, anticuerpos anti-CD20, anticuerpos anti-MN-14, anticuerpos anti-

TRAIL, anti-TRAIL DR4 y DR5, anticuerpos anti-CD74, apolizumab, bevacizumab, CHIR-12.12, epratuzumab (anticuerpo hLL2- anti-CD22 humanizado), galiximab, ha20, ibritumomab tiuxetan, lumiliximab, milatuzumab, ofatumumab, PRO131921, SGN-40, Vacuna de péptido análogo WT-1, vacuna de péptido WT1 126-134, tositumomab, HSPPC-5 96 autólogo derivado de tumor humano 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. GTOP-99 (MyVax®).

Ejemplos de agentes de quimioterapia para tratar linfoma o leucemia incluyen aldesleuquina, 10 alvocidib, antineoplaston AS2-1, antineoplaston A10, globulina anti-timocito, amifostina trihidrato, aminocamptotecina, trióxido de arsénico, beta aletina, Inhibidor de proteínas de la familia Bcl-2 ABT-263, BMS-345541, bortezomib (Velcade®), bryostatina 1, busulfan, carboplatino, campath-1H, CC-5103, carmustina, acetato de caspofungina, clofarabina, cisplatino, Cladribina (Leustarin), Clorambucilo (Leukeran), Curcumina, ciclosporina, 15 Ciclofosfamida (Ciloxan, Endoxan, Endoxana, Ciclostin), citarabina, denileuquina diftitox, dexametasona, DT PACE, docetaxel, dolastatina 10, Doxorubicina (Adriamicina®, Adriblastina), clorhidrato de doxorubicina, enzastaurina, epoetin alfa, etopósido, Everolimus (RAD001), fenretinida, filgrastim, melfalán, mesna, Flavopiridol, Fludarabina (Fludara), Geldanamycin (17-AAG), ifosfamida, clorhidrato de irinotecan, ixabepilona, Lenalidomida 20 (Revlimid®, CC-5013), células asesinas activadas por linfoquinas, melfalán, metotrexato, clorhidrato de mitoxantrona, motexafin gadolinio, micofenolato mofetil, nelarabina, oblimersen (Genasense) Obatoclax (GX15-070), oblimersen, acetato de octreotida, ácidos grasos omega-3, oxaliplatino, paclitaxel, PD0332991, Clorhidrato de doxorubicina PEGilada liposomal, pegfilgrastim, Pentstatina (Nipent), perifosina, Prednisolona, Prednisona, R- 25 roscovitina (Selicilib, CYC202), interferón alfa recombinante, interleuquina-12 recombinante, interleuquina-11 recombinante, ligando flt3 recombinante, trombopoyetina humana recombinante, rituximab, sargramostim, citrato de sildenafil, simvastatina, sirolimus, Estiril sulfonas, tacrolimus, tanespimicina, Temsirolimus (CCI-779), Talidomida, linfocitos alogénicos terapéuticos, tiotepa, tipifarnib, Velcade® (bortezomib o PS-341), 30 Vincristina (Oncovin), sulfato de vincristina, ditratrato de vinorelbine, 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), hyperCVAD (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
 5 (rituximab más FCM), R-ICE (rituximab-ICE), y R-MCP (Rituximab-MCP).

En algunas realizaciones, el cáncer es melanoma. Agentes adecuados para su uso en combinación con los compuestos descritos en el presente documento incluyen, sin limitación, dacarbazina (DTIC), opcionalmente, junto con otros fármacos de quimioterapia como carmustina (BCNU) y cisplatino; el "régimen de Dartmouth", que consiste en DTIC, BCNU,
 10 cisplatino y tamoxifeno; una combinación de cisplatino, vinblastina, y DTIC, temozolomida o YERVOY™. Los compuestos divulgados en el presente documento también se puede combinar con medicamentos de inmunoterapia, incluyendo citoquinas como interferón alfa, interleuquina 2, y factor de necrosis tumoral (TNF) en el tratamiento del melanoma.

Los compuestos descritos en el presente documento también pueden usarse en la terapia de
 15 combinación de vacunas en el tratamiento del melanoma. Las vacunas contra el melanoma son, en cierto modo, similares a las vacunas contra el virus que se usan para prevenir enfermedades causadas por virus como la poliomielitis, el sarampión y las paperas. Se pueden inyectar células de melanoma debilitadas o partes de las células de melanoma llamadas antígenos en un paciente para estimular el sistema inmunológico del cuerpo para destruir las
 20 células de melanoma.

Los melanomas que se limitan a los brazos o piernas también pueden tratarse con una combinación de agentes que incluyen uno o más compuestos descritos en el presente documento, usando por ejemplo, una técnica de perfusión de extremidad aislada hipertermica. Este protocolo de tratamiento separa temporalmente la circulación de la extremidad afectada
 25 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 a los órganos internos a estas dosis que de otro modo podrían causar severos efectos secundarios. Por lo general, el fluido se calienta a 102° a 104° F. Melfalán es el fármaco más utilizado en este procedimiento de quimioterapia. Esto se puede administrar con otro agente llamado factor de necrosis
 30 tumoral (TNF) y opcionalmente en combinación con un compuesto de Fórmula (I), o cualquier

fórmula descrita en el presente documento o una sal, estereoisómero, mezcla de estereoisómeros, solvato, o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo.

Los tratamientos terapéuticos pueden complementarse o combinarse con cualquiera de las terapias mencionadas con trasplante o tratamiento de células madre. Un ejemplo de enfoque
 5 modificado es la radioinmunoterapia, en la que un anticuerpo monoclonal se combina con una partícula de radioisótopo, como el indio In 111, el itrio Y 90, el yodo I-131. Ejemplos de terapias de combinación incluyen, pero no se limitan a, Yodo-131 tositumomab (Bexxar®), Yttrium-90 ibritumomab tiuxetan (Zevalin®), Bexxar® con CHOP.

Otros procedimientos terapéuticos útiles en combinación con el tratamiento con un compuesto
 10 de Fórmula (I), o cualquier fórmula descrita en el presente documento, o una sal, estereoisómero, mezcla de estereoisómeros, solvato, o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, incluyen trasplante de células madre de sangre periférica, trasplante autólogo de células madre hematopoyéticas, trasplante de médula ósea autólogo, terapia con anticuerpos, terapia biológica, terapia con inhibidores de enzimas, irradiación total del cuerpo,
 15 infusión de células madre, ablación de médula ósea con soporte de células madre, trasplante de células madre de sangre periférica tratadas *in vitro*, trasplante de cordón umbilical, técnica de inmunoenzima, estudio farmacológico, terapia de rayos gamma de cobalto-60 de bajo LET, bleomicina, cirugía convencional, terapia de radiación y trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas alogénicas.

20 En algunas realizaciones, la solicitud proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de Fórmula (I), o cualquier fórmula descrita en el presente documento, o una sal, estereoisómero, mezcla de estereoisómeros, solvato, o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con una proteína de unión a MMP9 y/o uno o más agente terapéutico adicional, y un diluyente, portador o excipiente
 25 farmacéuticamente aceptable. En una realización, las composiciones farmacéuticas comprenden una proteína de unión a MMP9, uno o más agente terapéutico adicional, y un excipiente, portador o diluyente farmacéuticamente aceptable. En algunas realizaciones, las composiciones farmacéuticas comprenden el compuesto de fórmula (I), o cualquier fórmula descrita en el presente documento, o una sal, estereoisómero, mezcla de estereoisómeros,
 30 solvato, o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, y anticuerpo anti-MMP9 AB0045.

En una realización, las composiciones farmacéuticas comprenden el compuesto de fórmula (I), o cualquier fórmula descrita en el presente documento, o una sal, estereoisómero, mezcla de estereoisómeros, solvato, o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, anticuerpo anti-MMP9 AB0045, 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), o cualquier fórmula descrita en el presente documento, o una sal, estereoisómero, mezcla de estereoisómeros, solvato, o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, el anticuerpo anti-MMP9 AB0045, al menos un agente terapéutico adicional es un agente antineoplásico o anticancerígeno, y un diluyente, portador o excipiente farmacéuticamente aceptable. En una realización, compuestos de MMP9 útiles para el tratamiento combinado con un compuesto de Fórmula (I), o cualquier fórmula descrita en el presente documento, o una sal, estereoisómero, mezcla de estereoisómeros, solvato, o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, incluyen pero no se limitan a marimastat (BB-2516), cipemastat (Ro 32-3555) y aquellos descritos en WO 2012/027721 (Gilead Biologics).

En una realización, el uno o más agente terapéutico adicional es un agente inmuno modulador, por ejemplo, un inmunoestimulante o un inmunosupresor. En ciertas otras realizaciones, Un agente modulador inmune es un agente capaz de alterar la función de los puntos de control inmunitarios, incluyendo las vías CTLA-4, LAG-3, B7-H3, B7-H4, Tim3, BTLA, KIR, A2aR, CD200 y/o PD-1. En otras realizaciones, el agente inmuno modulador es un agente modulador del punto de control inmune. Los agentes moduladores del punto de control inmunitario 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, anticuerpos anti-OX40 o -OX40L, anticuerpos anti-CD40 o -CD40L, anticuerpos anti-GAL9, anticuerpos anti-IL-10 y medicamento A2aR. Para ciertos productos génicos de la vía inmune de este tipo, se contempla el uso de antagonistas o agonistas de

dichos productos génicos, al igual que los moduladores de moléculas pequeñas de dichos productos génicos. En una realización, El agente inmuno modulador es un anticuerpo anti-PD-1 o anti-PD-L1. En algunas realizaciones, los agentes inmuno moduladores incluyen aquellos agentes capaces de alterar la función de los mediadores en las vías de señalización
5 mediadas por citoquinas.

En algunas realizaciones, el uno o más terapia adicional o el agente anticancerígeno es la terapia génica del cáncer o la terapia celular. La terapia génica del cáncer y la terapia celular incluyen 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 genéticos
10 para matar directamente las células del cáncer; incluida la infusión de células inmunitarias diseñadas para reemplazar la mayor parte del sistema inmunitario del paciente para mejorar la respuesta inmunitaria a las células cancerosas, o activar el sistema inmunitario propio del paciente (células T o células asesinas naturales) para matar las células cancerosas, o encontrar y matar las células cancerígenas; enfoques genéticos para modificar la actividad celular para
15 alterar aún más la respuesta inmune endógena contra el cáncer. Ejemplos no limitantes son Algenpantucel-L (2 líneas celulares pancreáticas), Sipuleucel-T, nanoentrega liposomal (scL) SGT-53 del gen p53; Terapia de 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-
20 016, 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-AANK, FATE-NK100, células madre hematopoyéticas LFU-835.

En una realización, el uno o más agente terapéutico adicional es un inhibidor del punto de
25 control inmunológico. Los tumores subvierten el sistema inmunológico aprovechando un mecanismo conocido como agotamiento de las células T, que resulta de la exposición crónica a antígenos y se caracteriza por la regulación al alza de los receptores inhibidores. Estos receptores inhibidores sirven como puntos de control inmunitarios para prevenir reacciones inmunes descontroladas.

30 PD-1 y receptores co-inhibidores, como el antígeno citotóxico de linfocitos T 4 (CTLA-4, B y T, atenuador de linfocitos (BTLA; CD272), inmunoglobulina de células T y dominio de

mucina-3 (Tim-3), gen de activación de linfocitos 3 (Lag-3; CD223), y otros a menudo se conocen como reguladores de puntos de control. Actúan como determinantes moleculares para influir en si la progresión del ciclo celular y otros procesos de señalización intracelular deben proceder en base a la información extracelular.

- 5 Además del reconocimiento de antígeno específico a través del receptor de células T (TCR), la activación de las células T se regula a través de un balance de señales positivas y negativas proporcionadas por los receptores coestimuladores. Estas proteínas de superficie son típicamente miembros del receptor de TNF o de las superfamilias B7. Los anticuerpos agonistas dirigidos contra la activación de las moléculas coestimuladoras y los anticuerpos
10 bloqueadores contra las moléculas coestimuladoras negativas pueden mejorar 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 transmembrana de tipo 1 de 55 kD, es un miembro de la familia CD28 de receptores coestimulantes de células T que incluyen el miembro de la superfamilia de inmunoglobulinas CD28, CTLA-4, inducible
15 co-estimulador (ICOS), y BTLA. PD-1 es altamente expresado en células T activadas y células B. La expresión PD-1 también se puede detectar en subconjuntos de células T de memoria con niveles variables de expresión. Se han identificado dos ligandos específicos para PD-1: el ligando de muerte programada 1 (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
20 regulan a la baja la activación de las células T al unirse a PD-1 en sistemas humanos y de ratón (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 antígenos (APC) y células dendríticas (CD), transmite estímulos reguladores negativos para modular a la baja el sistema inmunitario activado de células T respuesta. El bloqueo de PD-1 suprime esta señal
25 negativa y amplifica las respuestas de las células T. Numerosos estudios indican que el microentorno del cáncer manipula la vía de señalización de PD-L1/PD-1 y que la inducción de la expresión de PD-L1 está asociada 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 la evasión inmune del cáncer por varias razones. Esta
30 vía está involucrada en la regulación negativa de las respuestas inmunes de las células T efectoras activadas que se encuentran en la periferia. El PD-L1 está regulado al alza en los microentornos del cáncer, mientras que el PD-1 también está regulado al alza en las células T

infiltrantes de tumores activadas, lo que posiblemente potencia un ciclo vicioso de inhibición. Esta vía también está intrincadamente involucrada en la regulación inmune tanto innata como adaptativa a través de la señalización bidireccional. Estos factores hacen que el complejo PD-1/PD-L1 sea un punto central a través del cual el cáncer puede manipular las respuestas inmunitarias y promover su propia progresión.

El primer inhibidor del punto de control inmunitario que se probó en un ensayo clínico fue ipilimumab (Yervoy, Bristol-Myers Squibb), un mAb CTLA-4. CTLA-4 pertenece a la superfamilia de receptores de inmunoglobulina, que también incluye PD-1, BTLA, TIM-3 y supresor de inmunoglobulina de dominio V de activación de células T (VISTA). El mAb anti-CTLA-4 es un potente inhibidor del punto de control que elimina "la ruptura" de células ingenuas y experimentadas con antígenos.

La terapia mejora la función antitumoral de las células T CD8 +, aumenta la proporción de células T CD8 + con respecto a las células T reguladoras Foxp3 +, e inhibe la función supresora de las células reguladoras T. TIM-3 ha sido identificado como otro receptor inhibitorio importante expresado por las células T CD8 + agotadas. En modelos de ratón de cáncer, se ha demostrado que las células T CD8 + infiltrantes de tumores más disfuncionales en realidad coexpresan 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 T reguladoras. Recientemente se ha revelado que PD-1 y LAG-3 son coexpresados extensivamente por células T infiltrantes de tumores en ratones, y que el bloqueo combinado de PD-1 y LAG-3 provoca respuestas inmunes antitumorales sinérgicas potentes en modelos de ratón de cáncer. .

Así en una realización, la presente divulgación proporciona el uso de inhibidores inmunes de punto de control de fórmula (I) divulgados en el presente documento en combinación con uno o más inhibidores inmunes de punto de control adicionales. En una realización, la presente divulgación proporciona el uso de inhibidores inmunes de punto de control de fórmula (I) divulgados en el presente documento en combinación con uno o más inhibidores inmunes de punto de control adicionales y un anticuerpo anti-MMP9 o fragmento de unión a antígeno del mismo para tratar o prevenir cáncer. En algunas realizaciones, los inhibidores del punto de control inmunitario pueden ser un anticuerpo anti-PD-1 y/o un anticuerpo anti-PD-L1 o un inhibidor de la 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, anticuerpo 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
5 mismos.

Además, el PD-1 también puede apuntarse con AMP-224, que es una proteína de fusión recombinante PD-L2-IgG. Antagonistas adicionales de las vías inhibitorias en la respuesta inmune incluyen IMP321, una proteína de fusión Ig LAG-3 soluble y agonista de MHC de clase II, que se utiliza para aumentar la respuesta inmune a los tumores. Lirilumab es un
10 antagonista del receptor KIR y BMS 986016 es un antagonista de LAG3. La vía TIM-3-Galectina-9 es otra vía de punto de control inhibitoria que también es un objetivo prometedor para la inhibición del punto de control. RX518 ataca y activa el receptor del factor de necrosis tumoral inducido por glucocorticoides (GITR), un miembro de la superfamilia de receptores de TNF que se expresa en la superficie de múltiples tipos de células inmunitarias, incluidas
15 las células T reguladoras, las células T efectoras, las células B, el asesino natural Células (NK), y células dendríticas activadas. Así, en una realización, el(los) compuesto(s) de fórmula (I) puede ser usado en combinación con IMP321, Lirilumab y/o BMS 986016.

Anticuerpos anti-PD-1 que pueden usarse en las composiciones y métodos descritos en el presente documento incluyen pero no se limitan a: Nivolumab /MDX-1106/BMS-
20 936558/ONO1152, un anticuerpo monoclonal anti-PD-1 IgG4 completamente humano; pidilizumab (MDV9300/CT-011), un anticuerpo monoclonal IgG1 humanizado; pembrolizumab (MK-3475/pembrolizumab/lambrolizumab), un anticuerpo IgG4 monoclonal humanizado; durvalumab (MEDI-4736) y atezolizumab. Anticuerpos anti-PD-L1 que pueden usarse en composiciones y métodos descritos en el presente documento incluyen pero no se
25 limitan a: avelumab; BMS-936559, un anticuerpo IgG4 completamente humano; atezolizumab (MPDL3280A/RG-7446), un anticuerpo monoclonal humano; MEDI4736; MSB0010718C, y MDX1105-01.

En una realización, el compuesto de fórmula (I), o cualquier fórmula descrita en el presente documento, o una sal, estereoisómero, mezcla de estereoisómeros, solvato, o tautómero
30 farmacéuticamente aceptable del mismo, 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), o cualquier fórmula descrita en el presente documento, o una sal, estereoisómero, mezcla de estereoisómeros, solvato, o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, es BMS-936559, atezolizumab, o avelumab. En una realización, el agente modulador inmune inhibe una vía de control inmune. En otra realización, la vía del punto de control inmunológico se selecciona de CTLA-4, LAG-3, B7-H3, B7-H4, Tim3, BTLA, KIR, A2aR, CD200 y PD-1. Anticuerpos adicionales que puede ser usado en combinación con un compuesto de Fórmula (I), o cualquier fórmula descrita en el presente documento, o una sal, estereoisómero, mezcla de estereoisómeros, solvato, o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en composiciones y métodos descritos en el presente documento incluyen los anticuerpos anti-PD-1 y anti-PD-L1 descritos en las patentes de EE.UU. 8,008,449 y 7,943,743, respectivamente.

En una realización, el uno o más agente terapéutico adicional 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 alfa,” “TNF- α ,” y “TNF α ,” son intercambiables. TNF- α es una citoquina 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 endotoxinas en el suero, la caquectina y el factor inductor de la diferenciación. La familia del factor de necrosis tumoral (TNF) incluye TNF alfa, TNF beta, ligando CD40 (CD40L), ligando Fas (FasL), ligando que induce la apoptosis relacionada con TNF (TRAIL) y LIGHT (homóloga a las linfoquinas, 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 sistémica, lisis tumoral, apoptosis e inicio de la reacción de fase aguda.

Los agentes terapéuticos anteriores, cuando se emplean en combinación con uno o más compuestos descritos en el presente documento, pueden usarse, por ejemplo, en las cantidades indicadas en los manuales a los que se hace referencia, por ejemplo, Physicians Desk Reference o en cantidades generalmente conocidas por un cuidador cualificado, es decir, uno de habilidad ordinaria en el arte. En los métodos de la presente divulgación, dichos otros agentes terapéuticos pueden administrarse antes, simultáneamente o después de la

administración del (los) compuesto (s) de fórmula (I). Ciertos otros agentes terapéuticos pueden combinarse en una única formulación o kit cuando sea posible. Por ejemplo, las de comprimidos, cápsulas o formulaciones líquidas se pueden combinar con otros comprimidos, cápsulas o formulaciones líquidas en una formulación o régimen de dosis fija o combinada.

- 5 Otras combinaciones se pueden dar por separado, al mismo tiempo o de otra manera.

Terapia de Combinación para VHB

En ciertas realizaciones, se proporciona un método para tratar o prevenir una infección por VHB en un humano que tiene o está en riesgo de tener la infección, que comprende administrar al humano una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto divulgado en el presente documento, o cualquier fórmula descrita en el presente documento, o una sal, estereoisómero, mezcla de estereoisómeros, solvato, o tautómero 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 VHB en un humano que tiene o está en riesgo de tener la infección, que comprende administrar al humano una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto divulgado en el presente documento, o cualquier fórmula descrita en el presente documento, o una sal, estereoisómero, mezcla de estereoisómeros, solvato, o tautómero 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 VHB, que comprende administrar a un paciente que lo necesite una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto divulgado en el presente documento o cualquier fórmula descrita en el presente documento, o una sal, estereoisómero, mezcla de estereoisómeros, solvato, o tautómero 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 que son adecuados para tratar una infección por VHB.

En ciertas realizaciones, un compuesto divulgado en el presente documento, o cualquier fórmula descrita en el presente documento, o una sal, estereoisómero, mezcla de estereoisómeros, solvato, o tautómero 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 cualquier fórmula descrita en el presente documento, o una sal, estereoisómero, mezcla de estereoisómeros, solvato, o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con dos agentes terapéuticos adicionales.

- 5 En otras realizaciones, un compuesto divulgado en el presente documento, o cualquier fórmula descrita en el presente documento, o una sal, estereoisómero, mezcla de estereoisómeros, solvato, o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con tres agentes terapéuticos adicionales. En realizaciones adicionales, un compuesto divulgado en el presente documento, o cualquier fórmula descrita en el presente documento, o una sal, estereoisómero, mezcla de estereoisómeros, solvato, o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con cuatro agentes terapéuticos adicionales. El 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 ser seleccionados de diferentes clases de agentes terapéuticos.

15 *Administración de Terapia de Combinación para VHB*

- En ciertas realizaciones, cuando un compuesto divulgado en el presente documento se combina con uno o más agentes terapéuticos adicionales como se describe anteriormente, los componentes de la composición se administran como un régimen simultáneo o secuencial. Cuando se administra secuencialmente, la combinación se puede administrar en dos o más administraciones.

- La administración conjunta de un compuesto divulgado en el presente documento con uno o más agentes terapéuticos adicionales generalmente se refiere a la administración simultánea o secuencial de un compuesto divulgado en el presente documento y uno o más agentes terapéuticos adicionales, de tal manera que las cantidades terapéuticamente eficaces de cada agente estén presentes en el cuerpo del paciente.

- La administración conjunta incluye la administración de dosis unitarias de los compuestos divulgados 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 en segundos, minutos u horas después de la administración de uno o más agentes terapéuticos adicionales. Por ejemplo, en algunas realizaciones, una dosis unitaria de un compuesto descrito en el presente documento se administra primero,

seguida en segundos o minutos por la administración de una dosis unitaria de uno o más agentes terapéuticos adicionales. Alternativamente, en otras realizaciones, primero se administra una dosis unitaria de uno o más agentes terapéuticos adicionales, seguida de la administración de una dosis unitaria de un compuesto descrito en el presente documento en
5 segundos o minutos. En algunas realizaciones, una dosis unitaria de un compuesto descrito en el presente documento se administra primero, seguida, después de un período de horas (por ejemplo, 1-12 horas), mediante la administración de una dosis unitaria de uno o más agentes terapéuticos adicionales. En otras realizaciones, primero se administra una dosis unitaria de uno o más agentes terapéuticos adicionales, seguidos, después de un período de horas (por
10 ejemplo, 1-12 horas), mediante la administración de una dosis unitaria de un compuesto descrito en el presente documento.

En ciertas realizaciones, un compuesto divulgado en el presente documento 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
15 para administración oral.

En ciertas realizaciones un compuesto de Fórmula (I), o cualquier fórmula descrita en el presente documento, o una sal, estereoisómero, mezcla de estereoisómeros, solvato, o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, está formulado como un comprimido, que opcionalmente puede contener uno o más de otros compuestos útiles para tratar el virus de la
20 hepatitis B (VHB). En ciertas realizaciones, el comprimido puede contener otro ingrediente activo para el tratamiento el virus de la hepatitis B (VHB).

En ciertas realizaciones, estos comprimidos son adecuados para una dosis diaria.

Los compuestos descritos en el presente documento pueden ser usados o combinados 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
25 terapéutica "tipo anticuerpo" (como DARTs®, Duobodies®, Bites®, XmAbs®, TandAbs®, Fab derivados), un conjugado anticuerpo -fármaco (ADC), modificadores de genes o editores de genes (como CRISPR Cas9, nucleasas de dedo de zinc, endonucleasas de orientación, nucleasas sintéticas, TALENs), terapias celulares como CAR-T (célula T del receptor de antígeno quimérico) y Agente TCR-T (un receptor de células T de ingeniería) o cualquier
30 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 ser seleccionado del grupo que consiste en Fármacos de combinación para VHB, otros fármacos para tratar el virus de la hepatitis B (VHB), inhibidores de 3-dioxigenasa (IDO), oligonucleótido antisentido que se dirige al

5 ARNm viral, Modulador de Apolipoproteína, inhibidores de arginasa, Inhibidores del atenuador de linfocitos B y T, Inhibidores de la tirosina quinasa (BTK) de Bruton, 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 (ADNcc)

10 covalentemente cerrados, inhibidores de ciclofilina, citoquinas, inhibidores de la proteína 4 asociada a los linfocitos T citotóxicos (ipi4), Inhibidor de la ADN polimerasa, Modulador de Endonucleasas, modificadores epigenéticos, Agonista del receptor Farnesoide X, modificadores o editores de genes, Inhibidores de HBsAg, Inhibidores de la secreción o ensamblaje de HBsAg, Anticuerpos para VHB, Inhibidores de la ADN polimerasas de VHB,

15 Inhibidores de la replicación del VHB, Inhibidores de la ARNasa del VHB, Vacunas para VHB, Inhibidores de la entrada viral del VHB, Inhibidores de HBx, Modulador de la proteína 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 ensamblaje del antígeno

20 de superficie de la hepatitis B (HBsAg), inhibidores antígeno E del virus de la hepatitis B, inhibidores de la replicación del virus de la hepatitis B, Inhibidor de la proteína estructural del virus de la hepatitis, Inhibidor de la transcriptasa reversa del VIH-1, Inhibidor de la hialuronidasa, Inhibidores de las IAPs, Agonista de IL-2, Agonista de IL-7, Agonista de inmunoglobulina, Modulador de Inmunoglobulina G, inmunomoduladores, indolamina-2,

25 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, ligandos del receptor de interferón alfa, Ligando de Interferón beta, Ligando de Interferón, Modulador del receptor de Interferón, Ligando de Interleuquina-2, inhibidores ipi4, inhibidores de lisina demetilasa, inhibidores de

30 histona demetilasa, Inhibidores de KDM5, Inhibidores de KDM1, inhibidores del miembro 1 de la subfamilia G del receptor tipo lectina de células asesinas, inhibidores del gen 3 de activación de linfocitos, activadores del receptor de linfoxina 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 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

5 Tim-4, moduladores de Tyro, Inhibidores del polipéptido transportador de Na⁺-taurocolato (NTCP), inhibidores del receptor 2B4 de células asesinas naturales, Estimulador del gen NOD2, Inhibidor de nucleoproteína, moduladores de nucleoproteína, Inhibidores de PD-1, Inhibidores de PD-L1, PEG-Interferón Lambda, Inhibidor de Peptidilprolil isomerasa, inhibidores de fosfatidilinositol-3 quinasa (PI3K), proteínas del receptor A del scavenger

10 recombinante (SRA), timosina alfa-1 recombinante, Estimulador del gen 1 inducible por ácido retinoico, Inhibidor de la transcriptasa reversa, Inhibidor de la ribonucleasa, Inhibidor de la ARN ADN polimerasa, ARN de interferencia cortos (ARNic), ARN cortos de horquilla sintéticos (ARNachs), Inhibidor del gen SLC10A1, Miméticos de SMAC, Inhibidor de la tirosina quinasa Src, estimulador de los agonistas del gen interferón (STING), estimuladores

15 de NOD1, Inhibidor de la glucoproteína de superficie de células T CD28, Modulador de la glicoproteína de superficie de células T CD8, Agonista de Timosina, Ligando de Timosina alfa 1, Inhibidores de Tim-3, Agonista de TLR-3, Agonista de TLR-7, Agonista de TLR-9, Estimulador del gen de TLR9, moduladores del receptor tipo Toll (TLR), Inhibidor de la ribonucleótido reductasa viral, nucleasas de dedos de zinc o nucleasas sintéticas (TALENs),

20 y combinaciones de los mismos.

En algunas realizaciones, se proporciona en el presente documento un método para tratar el virus de la hepatitis B (VHB) en un paciente que lo necesite, que comprende administrar una cantidad efectiva de un compuesto descrito en el presente documento en combinación con una cantidad efectiva de uno o más agentes anti-VHC, tales como un inhibidor de NS5A, un

25 inhibidor de NS5B, un inhibidor de NS3, o una combinación de los mismos.

En algunas realizaciones, se proporciona un método de tratar una infección por el virus de la hepatitis B (VHB) en un humano que lo necesite, que comprende administrar al paciente una cantidad efectiva de un compuesto descrito en el presente documento en combinación con una cantidad efectiva de un inhibidor de NS5A. En algunas realizaciones, el inhibidor de NS5A

30 es ledipasvir o velpatasvir. En algunas realizaciones, se proporciona un método de tratar una infección por el virus de la hepatitis B (VHB) en un humano que lo necesite, que comprende administrar al paciente una cantidad efectiva de un compuesto descrito en el presente

documento en combinación con una cantidad efectiva de un inhibidor de NS5B. En algunas realizaciones, el inhibidor de NS5B es sofosbuvir o mericitabine. En algunas realizaciones, se proporciona un método de tratar una infección por el virus de la hepatitis B (VHB) en un humano que lo necesite, que comprende administrar al paciente una cantidad efectiva de un compuesto descrito en el presente documento en combinación con una cantidad efectiva de un inhibidor de NS3. En algunas realizaciones, el inhibidor de NS3 es voxilaprevir.

En algunas realizaciones, se administra al paciente una cantidad efectiva de un compuesto descrito en el presente documento en combinación con una cantidad efectiva de ambos una cantidad efectiva de un inhibidor de NS5A y una cantidad efectiva de un inhibidor de NS5B.

En algunas realizaciones, el inhibidor de NS5A es ledipasvir y el inhibidor de NS5B es sofosbuvir. En algunas realizaciones, se administra al paciente una cantidad efectiva de un compuesto descrito en el presente documento en combinación con una cantidad efectiva de una combinación de dosis fija de un inhibidor de NS5A y un inhibidor de NS5B. En algunas realizaciones, se administra al paciente 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 (por ejemplo, ledipasvir 90 mg/sofosbuvir 400 mg). En algunas realizaciones, se administra al paciente una cantidad efectiva de un compuesto descrito en el presente documento en combinación con una cantidad efectiva de HARVONI®. En algunas realizaciones, se administra al paciente una cantidad efectiva de un compuesto descrito en el presente documento 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, se administra al paciente una cantidad efectiva de un compuesto descrito en el presente documento en combinación con una cantidad efectiva de EPCLUSA®.

En algunas realizaciones, se administra al paciente una cantidad efectiva de un compuesto de la Tabla 1A o la Tabla 1B en combinación con una cantidad efectiva de ambos una cantidad efectiva de un inhibidor de NS5A y una cantidad efectiva de un inhibidor de NS5B. En algunas realizaciones, el inhibidor de NS5A es ledipasvir y el inhibidor de NS5B es sofosbuvir. En algunas realizaciones, se administra al paciente una cantidad efectiva de un compuesto de la Tabla 1A o la Tabla 1B en combinación con una cantidad efectiva de una combinación de dosis fija de un inhibidor de NS5A y un inhibidor de NS5B. En algunas realizaciones, se administra al paciente una cantidad efectiva de un compuesto de la Tabla 1A o la Tabla 1B 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, se administra al paciente una cantidad efectiva de un compuesto de la Tabla 1A o la Tabla 1B en combinación con una cantidad efectiva de HARVONI®. En algunas realizaciones, se administra al paciente una cantidad efectiva de un compuesto de la Tabla 1A o la Tabla 1B 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, se administra al paciente una cantidad efectiva de un compuesto de la Tabla 1A o la Tabla 1B en combinación con una cantidad efectiva de EPCLUSA®.

En algunas realizaciones, se administra al paciente una cantidad efectiva de un compuesto descrito en el presente documento en combinación con una cantidad efectiva de ambos una cantidad efectiva de un inhibidor de NS5A y una cantidad efectiva de un inhibidor de NS5B, y opcionalmente un inhibidor de NS3. En algunas realizaciones, se administra al paciente una cantidad efectiva de un compuesto descrito en el presente documento 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, se administra al paciente una cantidad efectiva de un compuesto descrito en el presente documento (Tabla 1A o Tabla 1B) en combinación con una cantidad efectiva de VOSEVI™.

En ciertas realizaciones, un compuesto de Fórmula (I), o cualquier fórmula descrita en el presente documento, o una sal, estereoisómero, mezcla de estereoisómeros, solvato, o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, está formulado como un comprimido, que opcionalmente puede contener uno o más de otros compuestos útiles para tratar el virus de la hepatitis B (VHB). En ciertas realizaciones, el comprimido puede contener otro ingrediente activo para tratar el virus de la hepatitis B (VHB), tales como inhibidores de 3-dioxigenasa (IDO), Modulador de Apolipoproteína, inhibidores de arginasa, Inhibidores del atenuador de linfocitos B y T, Inhibidores de la tirosina quinasa (BTK) de Bruton, 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), moduladores alostéricos de proteínas del núcleo, inhibidores de ADN circular (ADNcc) covalentemente cerrados, inhibidores de ciclofilina, inhibidores de la proteína 4 asociada a los linfocitos T citotóxicos (ipi4), Inhibidor de la ADN polimerasa, Modulador de Endonucleasas, modificadores epigenéticos, Agonista del receptor Farnesoide X, Inhibidores de HBsAg, Inhibidores de la secreción o ensamblaje de HBsAg,

Inhibidores de la ADN polimerasas de VHB, Inhibidores de la replicación del VHB, Inhibidores de la ARNasa del VHB, Inhibidores de la entrada viral del VHB, Inhibidores de HBx, Modulador de la proteína 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 ensamblaje del antígeno de superficie de la hepatitis B (HBsAg), inhibidores antígeno E del virus de la hepatitis B, inhibidores de la replicación del virus de la hepatitis B, Inhibidor de la proteína estructural del virus de la hepatitis, Inhibidor de la transcriptasa reversa del VIH-1, Inhibidor de la hialuronidasa, Inhibidores de las IAPs, Agonista de IL-2, Agonista de IL-7, inmunomoduladores, Indolamina-2 inhibidores de indolamina-2, inhibidores de ribonucleótido reductasa, Ligando de Interleuquina-2, inhibidores ipi4, inhibidores de lisina demetilasa, inhibidores de histona demetilasa, Inhibidores de KDM1, Inhibidores de KDM5, inhibidores del miembro 1 de la subfamilia G del receptor tipo lectina de células asesinas, inhibidores del gen 3 de activación de linfocitos, activadores del receptor de linfotoxina beta, moduladores de Axl, moduladores de B7-H3, moduladores de B7-H4, moduladores de CD160, moduladores de CD161, moduladores de 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 del polipéptido transportador de Na⁺-taurocolato (NTCP), inhibidores del receptor 2B4 de células asesinas naturales, Estimulador del gen NOD2, Inhibidor de nucleoproteína, moduladores de nucleoproteína, Inhibidores de PD-1, Inhibidores de PD-L1, Inhibidor de Peptidilprolil isomerasa, inhibidores de fosfatidilinositol-3 quinasa (PI3K), Estimulador del gen 1 inducible por ácido retinoico, Inhibidor de la transcriptasa reversa, Inhibidor de la ribonucleasa, RNA Inhibidor de la ADN polimerasa, Inhibidor del gen SLC10A1, Miméticos de SMAC, Inhibidor de la tirosina quinasa Src, estimulador de los agonistas del gen interferón (STING), estimuladores de NOD1, Inhibidor de la glucoproteína de superficie de células T CD28, Modulador de la glicoproteína de superficie de células T CD8, Agonista de Timosina, Ligando de Timosina alfa 1, Inhibidores de Tim-3, Agonista de TLR-3, Agonista de TLR-7, Agonista de TLR-9, Estimulador del gen de TLR9, moduladores del receptor tipo Toll (TLR), Inhibidor de la ribonucleótido reductasa viral, y combinaciones de los mismos.

En ciertas realizaciones, un compuesto de la presente divulgación, o cualquier fórmula descrita en el presente documento, o una sal, estereoisómero, mezcla de estereoisómeros, solvato, o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con uno, dos, tres, cuatro o más agentes terapéuticos adicionales seleccionada de fármacos de combinación para el virus de la hepatitis B (VHB), Vacunas para VHB, Inhibidores de la ADN polimerasas de VHB, inmunomoduladores moduladores del receptor tipo Toll (TLR), ligandos del receptor de interferón alfa, inhibidor de la hialuronidasas, inhibidores del antígeno de superficie de la hepatitis B (HBsAg), inhibidores de la proteína 4 asociada a los linfocitos T citotóxicos (ipi4), inhibidores de ciclofilina, Inhibidores de la entrada viral del VHB, oligonucleótido antisentido que se dirige al ARNm viral, ARN de interferencia cortos (ARNic)y modulador de Endonucleasas ARNidd, inhibidores de la ribonucleótido reductasa, Inhibidores del antígeno E del VHB, inhibidores de ADN circular (ADNcc) covalentemente cerrados, agonistas del receptor Farnesoide X, Anticuerpos para VHB, antagonistas de quimioquina CCR2, agonistas de Timosina, citoquinas, moduladores de nucleoproteína, estimuladores del gen 1 inducible por ácido retinoico, Estimuladores de NOD2, inhibidores de la fosfatidilinositol 3-quinasa (PI3K), indolamina-2, inhibidores de la vía 3-dioxigenasa (IDO), Inhibidores de PD-1, Inhibidores de PD-L1, timosina alfa-1 recombinante, inhibidores de la tirosina quinasa (BTK) de Bruton, Inhibidores de KDM, Inhibidores de la replicación del VHB, inhibidores de arginasa, y otros fármacos para VHB.

20 *Fármacos de combinación para VHB*

Ejemplos de fármacos de combinación para el tratamiento de VHB incluyen TRUVADA[®] (fumarato de tenofovir disoproxilo y emtricitabina); ABX-203, lamivudina, y PEG-IFN-alfa; ABX-203 adefovir, y PEG-IFNalfa; y INO-1800 (INO-9112 y RG7944).

Otros fármacos para VHB

25 Ejemplos de otros fármacos para el tratamiento de VHB incluyen alfa- hidroxitropolones, amdoxovir, nucleósidos de beta-hidroxicitosina, AL-034, CCC-0975, elvucitabina, ezetimibe, ciclosporina A, gentiopiricin (gentiopicrosida), JNJ-56136379, nitazoxanida, birinapant, NJK14047, NOV-205 (molixan, BAM-205), oligotide, mivotilato, feron, GST-HG-131, levamisole, Ka Shu Ning, aloferon, WS-007, Y-101 (Ti Fen Tai), rSIFN-co, PEG-IIFNm, 30 KW-3, BP-Inter-014, ácido oleanólico, HepB-nRNA, cTP-5 (rTP-5), HSK-II-2, HEISCO-106-1, HEISCO-106, Hepbarna, IBPB-006IA, Hepuyinfe, DasKloster 0014-01, ISA-204,

Jiangantai (Ganxikang), MIV-210, OB-AI-004, PF-06, picoside, DasKloster-0039, hepulantai, IMB-2613, TCM-800B, glutatión reducido, RO-6864018, RG-7834, UB-551, y ZH-2N, y los compuestos divulgados en US20150210682, (Roche), US 2016/0122344 (Roche), WO2015173164, WO2016023877, US2015252057A (Roche), WO16128335A1 (Roche), WO16120186A1 (Roche), US2016237090A (Roche), WO16107833A1 (Roche), WO16107832A1 (Roche), US2016176899A (Roche), WO16102438A1 (Roche), WO16012470A1 (Roche), US2016220586A (Roche), y US2015031687A (Roche).

Vacunas para VHB

Vacunas para VHB incluyen vacunas tanto profilácticas como terapéuticas. Ejemplos de VHB vacunas profilácticas incluyen Vaxelis, Hexaxim, Heplisav, Mosquirix, vacuna DTwP-VHB, 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-VHB-001, Tetrabhay, vacuna profiláctica de la hepatitis B (Advax Super D), Hepatrol-07, GSK-223192A, ENGERIX B[®], vacuna recombinante contra la hepatitis B (intramuscular, productos biológicos Kangtai), vacuna recombinante contra la hepatitis B (levadura Hansensual polmorfa, intramuscular, ingeniería biológica de Hualan), 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, Shanvac-B, Hebsulin, Recombivax HB, Revac B mcf, Revac B+, Fendrix, DTwP-HepB-Hib, DNA-001, Shan5, Shan6, vacuna rhHBsAG, vacuna HBI pentavalent, LBVD, Infanrix HeXa, y vacuna DTaP-rHB-Hib.

Ejemplos de Vacunas terapéuticas para VHB incluyen HBsAG-HBIG complex, ARB-1598, Bio-Hep-B, NASVAC, abi-HB (intravenous), ABX-203, Tetrabhay, GX-110E, GS-4774, peptide vaccine (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 adyuvante Mega-CD40L, HepB-v, RG7944 (INO-1800), vacuna terapéutica basada en VLP recombinante (infección por VHB, VLP Biotech), AdTG-17909, AdTG-17910 AdTG-18202, ChronVac-B, TG-1050, y Lm VHB.

Inhibidores de la ADN polimerasas de VHB

Ejemplos de Inhibidores de la ADN polimerasas 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 dipivoxil, tenofovir dipivoxil fumarato de, tenofovir octadeciloxietilo ester, CMX-157, besifovir, entecavir (BARACLUDE[®]), entecavir maleate, telbivudine (TYZEKA[®]), pradefovir, clevudine, ribavirin, lamivudina (EPIVIR-VHB[®]), fosfazide, famciclovir, fusolin, metacavir, SNC-019754, FMCA, AGX-1009, AR-II-04-26, HIP-1302, tenofovir disoproxilo aspartate, tenofovir disoproxilo orotate, y HS-10234.

10 *Immunomoduladores*

Ejemplos de inmunomoduladores incluyen rintatolimod, clorhidrato de imidol, ingaron, dermaVir, plaquenil (hidroxicloroquine), proleuquina, hidroxiiurea, micofenolato mofetil (MPA) y su derivado de éster micofenolato mofetil (MMF), WF-10, ribavirin, IL-12, INO-9112, polímero polietilenimina (PEI), Gepon, VGV-1, MOR-22, BMS-936559, RO-7011785, RO-6871765, AIC-649, y IR-103.

Moduladores del receptor tipo Toll (TLR)

Moduladores de TLR incluyen moduladores de TLR1, TLR2, TLR3, TLR4, TLR5, TLR6, TLR7, TLR8, TLR9, TLR10, TLR11, TLR12, y TLR13. Ejemplos de moduladores de TLR3 incluyen rintatolimod, poli-ICLC, RIBOXXON[®], Apoxxim, 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, TMX-30X, TMX-202, RG-7863, RG-7795, RG-7854, y los compuestos divulgados 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 divulgados en US20140045849 (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 (Ventirx Pharma), US20140088085 (Ventirx Pharma),
 5 US20140275167 (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, leftolimod (MGN-1703), litenimod, y CYT-003-QbG10.

Ligandos del receptor de interferón alfa

10 Ejemplos de ligandos del receptor de interferón alfa incluyen interferón alfa-2b (INTRON A[®]), PEGilada interferón alfa-2a (PEGASYS[®]), PEGilada interferón alfa-1b, interferón alfa 1b (HAPGEN[®]), Veldona, Infradure, Roferon-A, YPEG-interferón alfa-2a (YPEG-rhIFNalfa-2a), P-1101, Algeron, Alfarona, Ingaron (interferón gamma), rSIFN-co (super compuesto interferón recombinante), Ypeginterferon alfa-2b (YPEG-rhIFNalfa-2b), MOR-22,
 15 peginterferón alfa-2b (PEG-INTRON[®]), Bioferon, Novaferon, Inmutag (Inferon), MULTIFERON[®], interferón alfa-n1 (HUMOFERON[®]), interferón beta-1a (AVONEX[®]), Shaferon, interferón alfa-2b (Axxo), Alfaferone, interferón alfa-2b (BioGeneric Pharma), interferón-alfa 2 (CJ), Laferonum, VIPEG, BLAUFERON-A, BLAUFERON-B, Intermix Alfa, Realdiron, Lanstion, Pegaferon, PDferon-B PDferon-B, interferón alfa-2b (IFN, Laboratorios Bioprofarma), alfainterferona 2b, Kalferon, Pegnano, Feronsure, PegiHep, interferón alfa 2b (Zydus-Cadila), interferón alfa 2a, Optipeg A, Realfa 2B, Reliferon, interferón alfa-2b (Amega), interferón alfa-2b (Virchow), ropeginterferon alfa-2b, rHSA-IFN alfa-2a (proteína de fusión de interferón alfa 2a sérica humana recombinante), rHSA-IFN alfa 2b, interferón alfa-(1b, 2a, 2b) humana recombinante, peginterferon alfa-2b (Amega),
 20 peginterferon alfa-2a, Reaferon-EC, Proquiferon, Uniferon, Urifron, interferón alfa-2b (Changchun Institute de Biological Products), Anterferon, Shanferon, Layfferon, Shang Sheng Lei Tai, INTEFEN, SINOGEN, Fukangtai, Pegstat, rHSA-IFN alfa-2b, SFR-9216, y Interapo (Interapa).

Inhibidores de la hialuronidasa

30 Ejemplos de inhibidores de la hialuronidasa incluyen astodrimer.

Inhibidores del antígeno de superficie de la hepatitis B (HBsAg)

Ejemplos de Inhibidores de HBsAg incluyen HBF-0259, PBVHB-001, PBVHB-2-15, PBVHB-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'.

- 5 Ejemplos de inhibidores de secreción HBsAg incluyen BM601.

Inhibidores de la proteína 4 asociada a los linfocitos T citotóxicos (ipi4)

Ejemplos de Inhibidores de la proteína 4 asociada a los linfocitos T citotóxicos (ipi4) incluyen AGEN-2041, AGEN-1884, ipilumimab, belatacept, PSI-001, PRS-010, Probody mAbs, tremelimumab, y JHL-1155.

- 10 *Inhibidores de ciclofilina*

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 divulgados en US8513184 (Gilead Sciences), US20140030221 (Gilead Sciences), US20130344030 (Gilead Sciences), y US20130344029 (Gilead Sciences).

- 15 *Inhibidores de la entrada viral del VHB*

Ejemplos de Inhibidores de la entrada viral del VHB incluyen Myrcludex B.

Oligonucleótido antisentido que se dirige al ARNm viral

Ejemplos de oligonucleótido antisentido que se dirige al ARNm viral incluyen ISIS-VHBRx, IONIS-VHBRx, IONIS-GSK6-LRx, GSK-3389404, RG-6004.

- 20 *ARN de interferencia cortos (ARNic) y ddRNAi.*

Ejemplos de ARNic incluyen TKM-VHB (TKM-HepB), ALN-VHB, SR-008, HepB-nRNA, y ARC-520, ARC-521, ARB-1740, ARB-1467.

Ejemplos de interferencia de ARN dirigidos a ADN (ARNidd) incluyen BB-HB-331.

Moduladores de Endonucleasas

Ejemplos de moduladores de Endonucleasas incluyen PGN-514.

Inhibidores de la ribonucleótido reductasa

Ejemplos de inhibidores de ribonucleótido reductasa incluyen Trimidox.

5 *Inhibidores del antígeno E del VHB*

Ejemplos de Inhibidores del antígeno E del VHB incluyen wogonin.

Inhibidores de ADN circular (ADNcc) covalentemente cerrados

Ejemplos de inhibidores ADNccc incluyen BSBI-25, y CHR-101.

Agonista del receptor Farnesoide X

10 Ejemplo agonista del receptor Farnesoide X tal como EYP-001.

Anticuerpos para VHB

Ejemplos de anticuerpos para VHB dirigidos a los antígenos de superficie del virus de la hepatitis B incluyen GC-1102, XTL-17, XTL-19, KN-003, IV Hepabulin SN, y terapia de anticuerpos monoclonales completamente humanos (infección por el virus de la hepatitis B, Humabs BioMed). Ejemplos de anticuerpos para VHB, incluidos los anticuerpos monoclonales y los anticuerpos policlonales, incluyen Zutectra, Shang Sheng Gan Di, Uman Big (Hepatitis B Hiperinmune), Omri-Hep-B, Nabi-HB, Hepatect CP, HepaGam B, igantibe, Niuliva, CT-P24, inmunoglobulina de hepatitis B (intravenosa, pH4, infección por VHB, Shanghai RAAS Blood Products), y Fovepta (BT-088). Anticuerpos monoclonales

15

20 completamente humanos tales como HBC-34.

Antagonistas de quimioquina CCR2

Ejemplos de antagonistas de quimioquina CCR2 incluyen propagermanio.

Agonistas de Timosina

Ejemplos de agonistas de Timosina incluyen Timalfasins, timosina alfa 1 recombinante (GeneScience).

Citoquinas

- 5 Ejemplos de citoquinas incluyen IL-7 recombinante, CYT-107, interleuquina-2 (IL-2, Immunex), interleuquina-2 humana recombinante (Shenzhen Neptunus), IL-15, IL-21, IL-24, y celmoleuquina.

Moduladores de nucleoproteína

- 10 Moduladores de nucleoproteína pueden ser inhibidores de la proteína del núcleo o la cápside del VHB. Ejemplos de moduladores de nucleoproteína incluyen AB-423, A-130, GLS4, NVR-1221, NVR-3778, BAY 41-4109, mesilato de morfotiadina, JNJ-379, RG-7907, ABI-H0731, ABI-H2158 y DVR-23.

- 15 Ejemplos de inhibidores de cápside incluyen los compuestos divulgados en US2014/0275167 (Novira Therapeutics), US2013/0251673 (Novira Therapeutics), US2014/0343032 (Roche), WO2014037480 (Roche), US2013/0267517 (Roche), WO2014131847 (Janssen), WO2014033176 (Janssen), WO2014033170 (Janssen), WO2014033167 (Janssen), WO2015059212 (Janssen), WO2015118057 (Janssen), WO2015011281 (Janssen), WO2014184365 (Janssen), WO2014184350 (Janssen), WO2014161888 (Janssen), WO2013096744 (Novira), US2015/0225355 (Novira), US2014/0178337 (Novira), 20 US2015/0315159 (Novira), US2015/0197533 (Novira), US2015/0274652 (Novira), US2015/0259324, (Novira), US2015/0132258 (Novira), US9181288 (Novira), WO2014184350 (Janssen), WO2013144129 (Roche).

Estimuladores del gen 1 inducible por ácido retinoico

- 25 Ejemplos de estimuladores de gen inducible por ácido retinoico 1 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

Ejemplos de estimuladores de NOD2 incluyen SB-9200.

Inhibidores de la fosfatidilinositol 3-quinasa (PI3K)

Ejemplos de inhibidores PI3K incluyen idelalisib, ACP-319, AZD-8186, AZD-8835, buparlisib, CDZ-173, CLR-457, pictilisib, neratinib, rigosertib, rigosertib sodio, EN-3342, TGR-1202, alpelisib, duvelisib, IPI-549, UCB-5857, taselisib, XL-765, gedatolisib, ME-401, VS-5584, copanlisib, CAI orotate, perifosine, 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 *Indolamina-2, inhibidores de la vía 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 divulgados en US2010/0015178 (Incyte), US2016/137652 (Flexus Biosciences, Inc.), WO2014073738 (Flexus Biosciences, Inc.), y WO2015188085 (Flexus Biosciences, Inc.).

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

20 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.

En una realización particular, un compuesto divulgado en el presente documento, o cualquier fórmula descrita en el presente documento, o una sal, estereoisómero, mezcla de estereoisómeros, solvato, o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con compuestos tales como aquellos divulgados en WO2018026971, US20180044329, US20180044305, US20180044304, US20180044303, US20180044350, US20180057455, US20180057486, US20180045142, WO20180044963, WO2018044783, WO2018009505,

WO20180044329, WO2017066227, WO2017087777, US20170145025, WO2017079669, WO2017070089, US2017107216, WO2017222976, US20170262253, WO2017205464, US20170320875, WO2017192961, WO2017112730, US20170174679, WO2017106634, WO2017202744, WO2017202275, WO2017202273, WO2017202274, WO2017202276,
 5 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.

Inhibidores de la tirosina quinasa (BTK) de Bruton

10 Ejemplos de inhibidores 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 divulgados en US20140330015 (Ono Pharmaceutical), US20130079327 (Ono
 15 Pharmaceutical), y US20130217880 (Ono Pharmaceutical).

Inhibidores de KDM

Ejemplos de inhibidores de KDM5 incluyen los compuestos divulgados en WO2016057924 (Genentech/Constellation Pharmaceuticals), US20140275092 (Genentech/Constellation Pharmaceuticals), US20140371195 (Epitherapeutics) y US20140371214 (Epitherapeutics),
 20 US20160102096 (Epitherapeutics), US20140194469 (Quanticel), US20140171432, US20140213591 (Quanticel), US20160039808 (Quanticel), US20140275084 (Quanticel), WO2014164708 (Quanticel).

Ejemplos de Inhibidores de KDM1 incluyen los compuestos divulgados en US9186337B2 (Oryzon Genomics), y GSK-2879552, RG-6016, ORY-2001.

25 *Inhibidores de la replicación del VHB*

Ejemplos de inhibidores de la replicación del virus de la hepatitis B incluyen isotiafludina, IQP-VHB, RM-5038, y Xingantie.

Inhibidores de arginasa

Ejemplos de Inhibidores de arginasa incluyen CB-1158, C-201, y resminostat.

Terapia génica y terapia celular

Terapia génica y terapia celular, incluida la modificación genética para silenciar un gen; enfoques genéticos para matar directamente las células infectadas; la infusión de células inmunitarias diseñadas para reemplazar la mayor parte del sistema inmunitario del paciente para mejorar la respuesta inmunitaria a las células infectadas, o activar el sistema inmunitario del paciente para matar 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 genéticos

El sistema de edición del genoma se selecciona del grupo que consiste en: un sistema CRISPR/Cas9, un sistema de nucleasa de dedo de cinc, un sistema TALEN, un sistema de endonucleasas homing y un sistema de meganucleasa; por ejemplo, la eliminación del ADNccc a través de la escisión dirigida y la alteración de uno o más de los genes virales del virus de la hepatitis B (VHB). Alterar (por ejemplo, apagar y/o silenciar) los genes *PreC*, *C*, *X*, *PreS1*, *PreS2*, *S*, *P* o *SP* se refiere a (1) reducir o eliminar la expresión de los genes *PreC*, *C*, *X*, *PreS1*, *PreS2*, *S*, *P* o *SP*, (2) interferir con Prenúcleo, núcleo, proteína X, proteína de superficie larga, proteína de superficie media, proteína S (también conocida como antígeno HBs y HBsAg), proteína polimerasa y/o función de la proteína empalmada de hepatitis B (HBe, HBc, HBx, PreS1, PreS2, S, Pol y/o HBSP o (3) reducir o eliminar los niveles intracelulares, séricos y/o intraparenquimales de las proteínas HBe, HBc, HBx, LHB, MHB, SHB, Pol y/o HBSP. El silenciamiento uno o más del gen(es) *PreC*, *C*, *X*, *PreS1*, *PreS2*, *S*, *P* y/o *SP* se realiza dirigiendo el gen o los genes dentro del ADNccc de VHB y/o el ADN de VHB integrado.

Terapia de células CAR-T

Una población de células efectoras inmunes diseñadas para expresar un receptor de antígeno quimérico (CAR), en donde la CAR comprende un dominio de unión a 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 específicos de VHB. Las células TCR-T están
5 diseñadas para dirigirse a los péptidos derivados de VHB presentados en la superficie de las células infectadas con virus.a

Células T que expresan el TCR específico de antígeno de superficie VHB (HBsAg).

Terapia de TCR-T dirigida al tratamiento de VHB, como LTCR-H2-1

Terapia de Combinación para VHB

10 En una realización particular, un compuesto divulgado en el presente documento, o cualquier fórmula descrita en el presente documento, o una sal, estereoisómero, mezcla de estereoisómeros, solvato, o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con uno, dos, tres, o cuatro agente terapéutico adicional seleccionada del grupo que consiste en adefovir (HEPSERA®), fumarato de tenofovir disoproxilo (VIREAD®), tenofovir
15 alafenamida, tenofovir, tenofovir disoproxilo, fumarato de tenofovir alafenamida, hemifumarato de tenofovir alafenamida, entecavir (BARACLUDE®), telbivudine (TYZEKA®), o lamivudina (EPIVIR-VHB®). En una realización particular, un compuesto divulgado en el presente documento, o cualquier fórmula descrita en el presente documento, o una sal, estereoisómero, mezcla de estereoisómeros, solvato, o tautómero
20 farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con un primer agente terapéutico adicional seleccionada 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®), telbivudine (TYZEKA®), o lamivudina (EPIVIR-VHB®). En una
25 realización, se proporcionan composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto divulgado en el presente documento, o cualquier fórmula descrita en el presente documento, o una sal, estereoisómero, mezcla de estereoisómeros, solvato, o tautómero 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 portador, diluyente, o excipiente farmacéuticamente aceptable.

Terapia de Combinación para Inhibidor de la ADN polimerasa de VHB

En una realización específica, un compuesto divulgado en el presente documento, o cualquier
 5 fórmula descrita en el presente documento, o una sal, estereoisómero, mezcla de estereoisómeros, solvato, o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con un inhibidor de la ADN polimerasa del VHB. En otra realización específica, un compuesto divulgado en el presente documento, o cualquier fórmula descrita en el presente documento,
 10 o una sal, estereoisómero, mezcla de estereoisómeros, solvato, o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con un inhibidor de la ADN polimerasa del VHB y al menos un agente terapéutico adicional seleccionada 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 ensamblaje de HBsAg, compuestos dirigidos a HBcAg, inhibidores de ciclofilina,
 15 Vacunas para VHB, Inhibidores de la entrada viral del VHB, inhibidores de NTCP, oligonucleótido antisentido que se dirige al ARNm viral, ARNic, agentes para terapia génica con miARN, moduladores de Endonucleasas, inhibidores de ribonucleótido reductasa, inhibidores antígeno E del virus de la hepatitis B, proteínas recombinantes SRA, inhibidores de src quinasa, Inhibidores de HBx, inhibidores de ADNccc, ARNchs, anticuerpos para VHB
 20 incluyendo anticuerpos para 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[®], derivados de Fab, o anticuerpos tipo TCR), antagonistas de quimioquina CCR2, agonistas de Timosina, citoquinas, moduladores de nucleoproteína (moduladores de la proteína del núcleo o la cápside del VHB),
 25 estimuladores de gen inducible por ácido retinoico 1, estimuladores de Receptores tipo RIG-I, estimuladores de NOD2, estimuladores de NOD1, Inhibidores de arginasa, Agonistas de STING, Inhibidores de PI3K, activadores del receptor de linfotóxina beta, inhibidores del receptor 2B4 de células asesinas naturales, Inhibidores del gen 3 de activación de linfocitos, Inhibidores de CD160, inhibidores de la proteína 4 asociada a los linfocitos T citotóxicos
 30 (ipi4), Inhibidores de CD137, Inhibidores del miembro 1 de la subfamilia G del receptor tipo lectina de células asesinas, Inhibidores de Tim-3, Inhibidores del atenuador de linfocitos B y T, Inhibidores de CD305, Inhibidores de PD-1, Inhibidores de PD-L1, PEG-Interferón

Lambda, timosina alfa-1 recombinante, Inhibidores de BTK, moduladores de TIGIT, moduladores de CD47, moduladores de SIRPalfa, 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 GTR, 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 las IAPs, Miméticos de SMAC, Inhibidores de KDM5, Inhibidores de IDO, e inhibidores de la replicación del virus de la hepatitis B.

En otra realización específica, un compuesto divulgado en el presente documento, o cualquier fórmula descrita en el presente documento, o una sal, estereoisómero, mezcla de estereoisómeros, solvato, o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con un inhibidor de la ADN polimerasa del VHB, uno o dos agentes terapéuticos adicionales seleccionada del grupo que consiste en inmunomoduladores, Moduladores de TLR, Inhibidores de HBsAg, Inhibidores de la secreción o ensamblaje de HBsAg, Vacunas terapéuticas para VHB, Anticuerpos para VHB incluyendo Anticuerpos para 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[®], Derivados de Fab, o Anticuerpos tipo TCR), inhibidores de ciclofilina, estimuladores de gen inducible por ácido retinoico 1, estimuladores de Receptores tipo RIG-I, Inhibidores de PD-1, Inhibidores de PD-L1, Inhibidores de arginasa, Inhibidores de PI3K, Inhibidores de IDO, y estimuladores de NOD2, y uno o dos agentes terapéuticos adicionales seleccionada del grupo que consiste en Inhibidores de la entrada viral del VHB, Inhibidores de NTCP, Inhibidores de HBx, inhibidores de ADNccc, Anticuerpos para VHB dirigidos a los antígenos de superficie del virus de la hepatitis B, ARNic, agentes de terapia génica con miARN, ARNchs, Inhibidores de KDM5, y moduladores de nucleoproteína (moduladores de la proteína del núcleo o la cápside del VHB).

En otra realización específica, un compuesto divulgado en el presente documento, o cualquier fórmula descrita en el presente documento, o una sal, estereoisómero, mezcla de estereoisómeros, solvato, o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con un inhibidor de la ADN polimerasa del VHB y al menos un segundo agente terapéutico

adicional seleccionada del grupo que consiste en: inmunomoduladores, Moduladores de TLR, Inhibidores de HBsAg, Vacunas terapéuticas para VHB, anticuerpos para VHB incluyendo anticuerpos para VHB dirigidos a los antígenos de superficie del virus de la hepatitis B y anticuerpos biespecíficos y proteínas terapéuticas “tipo anticuerpo” (tales como DARTs[®],
 5 DUOBODIES[®], BITES[®], XmAbs[®], TandAbs[®], Derivados de Fab, o Anticuerpos tipo TCR), inhibidores de ciclofilina, estimuladores de gen inducible por ácido retinoico 1, estimuladores de Receptores tipo 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 divulgado en el presente documento, o cualquier
 10 fórmula descrita en el presente documento, o una sal, estereoisómero, mezcla de estereoisómeros, solvato, o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con un inhibidor de la ADN polimerasa del VHB y al menos un segundo agente terapéutico adicional seleccionada del grupo que consiste en: Inhibidores de la entrada viral del VHB, Inhibidores de NTCP, Inhibidores de HBx, inhibidores de ADNccc, Anticuerpos para VHB
 15 dirigidos a los antígenos de superficie del virus de la hepatitis B, ARNic, agentes de terapia génica con miARN, ARNchs, Inhibidores de KDM5, y moduladores de nucleoproteína (Inhibidores de la proteína de núcleo o cápside del VHB).

Terapia de Combinación de fármacos para VHB

En una realización particular, un compuesto divulgado en el presente documento, o cualquier
 20 fórmula descrita en el presente documento, o una sal, estereoisómero, mezcla de estereoisómeros, solvato, o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con un primer agente terapéutico adicional seleccionada del grupo que consiste en adefovir (HEPSERA[®]), fumarato de tenofovir disoproxilo (VIREAD[®]), tenofovir alafenamida, tenofovir, tenofovir disoproxilo, fumarato de tenofovir alafenamida, hemifumarato de
 25 tenofovir alafenamida, entecavir (BARACLUDE[®]), telbivudine (TYZEKA[®]), o lamivudina (EPIVIR-VHB[®]), y al menos un segundo agente terapéutico adicional seleccionada 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 ensamblaje de HBsAg, compuestos dirigidos a HBcAg,
 30 inhibidores de ciclofilina, Vacunas para VHB, Inhibidores de la entrada viral del VHB, Inhibidores de NTCP, oligonucleótido antisentido que se dirige al ARNm viral, ARNic,

agentes de terapia génica con miARN, moduladores de Endonucleasas, inhibidores de ribonucleótido reductasa, inhibidores antígeno E del virus de la hepatitis B, proteínas recombinantes SRA, inhibidores de src quinasa, Inhibidores de HBx, inhibidores de ADNccc, ARNchs, Anticuerpos para VHB incluyendo Anticuerpos para VHB dirigidos a los antígenos

5 de superficie del virus de la hepatitis B y anticuerpos biespecíficos y proteínas terapéuticas “tipo anticuerpo” (tales como DARTs®, DUOBODIES®, BITES®, XmAbs®, TandAbs®, Derivados de Fab, y Anticuerpos tipo TCR), antagonistas de quimioquina CCR2, agonistas de Timosina, citoquinas, moduladores de nucleoproteína (moduladores de la proteína del núcleo o la cápside del VHB), estimuladores de gen inducible por ácido retinoico 1,

10 estimuladores de Receptores tipo RIG-I, estimuladores de NOD2, estimuladores de NOD1, Inhibidores de IDO, timosina alfa-1 recombinante, Inhibidores de arginasa, Agonistas de STING, Inhibidores de PI3K, activadores del receptor de linfotoxina beta, inhibidores del receptor 2B4 de células asesinas naturales, Inhibidores del gen 3 de activación de linfocitos, Inhibidores de CD160, inhibidores ipi4, Inhibidores de CD137, inhibidores del miembro 1 de

15 la subfamilia G del receptor tipo lectina de células asesinas, Inhibidores de Tim-3, Inhibidores del atenuador de linfocitos B y T, modificadores epigenéticos, Inhibidores de CD305, Inhibidores de PD-1, Inhibidores de PD-L1, PEG-Interferón Lambd, Inhibidores de BTK, moduladores de TIGIT, moduladores de CD47, moduladores de SIRPalfa, moduladores de ICOS, moduladores de CD27, moduladores de CD70, moduladores de OX40, moduladores

20 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 las IAPs,

25 Miméticos de SMAC, Inhibidores de KDM5, y inhibidores de la replicación del virus de la hepatitis B.

En una realización particular, un compuesto divulgado en el presente documento, o cualquier fórmula descrita en el presente documento, o una sal, estereoisómero, mezcla de estereoisómeros, solvato, o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina

30 con un primer agente terapéutico adicional seleccionada 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®), telbivudine (TYZEKA®) o lamivudina (EPIVIR-VHB®) y al menos un segundo agente terapéutico adicional seleccionada del grupo que consiste en peginterferon alfa-2b (PEG-INTRON®), MULTIFERON®, interferón alfa 1b (HAPGEN®), interferón alfa-2b (INTRON A®), PEGilada interferón alfa-2a (PEGASYS®),
 5 interferón alfa-n1 (HUMOFERON®), ribavirin, interferón beta-1a (AVONEX®), Bioferon, Ingaron, Inmutag (Inferon), Algeron, Roferon-A, Oligotide, Zutectra, Shaferon, interferón alfa-2b (AXXO), Alfaferone, interferón alfa-2b (BioGeneric Pharma), Feron, interferón-alfa 2 (CJ), BEVAC, Laferonum, VIPEG, BLAUFERON-B, BLAUFERON-A, Intermax Alfa, Realdiron, Lanstion, Pegaferon, PDferon-B, interferón alfa-2b (IFN, Laboratorios
 10 Bioprofarma), alfainterferona 2b, Kalferon, Pegnano, Feron sure, PegiHep, interferón alfa 2b (Zydus-Cadila), Optipeg A, Realfa 2B, Reliferon, interferón alfa-2b (Amega), interferón alfa-2b (Virchow), peginterferon alfa-2b (Amega), Reaferon-EC, Proquiferon, Uniferon, Urifron, interferón alfa-2b (Changchun Institute de Biological Products), Anterferon, Shanferon, MOR-22, interleuquina-2 (IL-2, Immunex), interleuquina-2 humana recombinante (Shenzhen
 15 Neptunus), Layfferon, Ka Shu Ning, Shang Sheng Lei Tai, INTEFEN, SINOGEN, Fukangtai, Alloferon, y celmoleuquina.

En una realización particular, un compuesto divulgado en el presente documento, o cualquier fórmula descrita en el presente documento, o una sal, estereoisómero, mezcla de estereoisómeros, solvato, o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina
 20 con un primer agente terapéutico adicional seleccionada 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®), telbivudine (TYZEKA®), o lamivudina (EPIVIR-VHB®), y al menos un segundo agente terapéutico adicional seleccionada del grupo
 25 que consiste en inmunomoduladores, Moduladores de TLR, Inhibidores de HBsAg, Inhibidores de la secreción o ensamblaje de HBsAg, Vacunas terapéuticas para VHB, Anticuerpos para VHB incluyendo Anticuerpos para 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®, Derivados
 30 de Fab, o Anticuerpos tipo TCR), inhibidores de ciclofilina, estimuladores de gen inducible por ácido retinoico 1, estimuladores de Receptores tipo 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 divulgado en el presente documento, o cualquier fórmula descrita en el presente documento, o una sal, estereoisómero, mezcla de estereoisómeros, solvato, o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina
 5 con un primer agente terapéutico adicional seleccionada 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[®]), telbivudine (TYZEKA[®]), o lamivudina
 10 (EPIVIR-VHB[®]), y al menos un segundo agente terapéutico adicional seleccionada del grupo que consiste en Inhibidores de la entrada viral del VHB, Inhibidores de NTCP, Inhibidores de HBx, inhibidores de ADNccc, Anticuerpos para VHB dirigidos a los antígenos de superficie del virus de la hepatitis B, ARNic, agentes de terapia génica con miARN, ARNchs, Inhibidores de KDM5, y moduladores de nucleoproteína (moduladores de la proteína del
 15 núcleo o la cápside del VHB).

En una realización particular, un compuesto divulgado en el presente documento, o cualquier fórmula descrita en el presente documento, o una sal, estereoisómero, mezcla de estereoisómeros, solvato, o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con un primer agente terapéutico adicional seleccionada del grupo que consiste en adefovir
 20 (HEPSERA[®]), fumarato de tenofovir disoproxilo (VIREAD[®]), tenofovir alafenamida, tenofovir, tenofovir disoproxilo, fumarato de tenofovir alafenamida, hemifumarato de tenofovir alafenamida, entecavir (BARACLUDE[®]), telbivudine (TYZEKA[®]), o lamivudina (EPIVIR-VHB[®]); uno, dos, o tres agentes terapéuticos adicionales seleccionada del grupo que consiste en inmunomoduladores, Moduladores de TLR, Inhibidores de HBsAg, Inhibidores de la secreción o ensamblaje de HBsAg, Vacunas terapéuticas para VHB, Anticuerpos para VHB incluyendo anticuerpos para 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[®], Derivados de Fab, o Anticuerpos tipo TCR), inhibidores de ciclofilina, estimuladores de gen inducible por ácido retinoico 1,
 25 estimuladores de Receptores tipo RIG-I, Inhibidores de PD-1, Inhibidores de PD-L1, Inhibidores de arginasa, Inhibidores de PI3K, Inhibidores de IDO, y estimuladores de NOD2; y uno o dos agentes terapéuticos adicionales seleccionada del grupo que consiste en
 30

Inhibidores de la entrada viral del VHB, Inhibidores de NTCP, Inhibidores de HBx, inhibidores de ADNccc, Anticuerpos para VHB dirigidos a los antígenos de superficie del virus de la hepatitis B, ARNic, agentes de terapia génica con miARN, ARNchs, Inhibidores de KDM5, y moduladores de nucleoproteína (moduladores de la proteína del núcleo o la

5 cápside del VHB).

En una realización particular, un compuesto divulgado en el presente documento, o cualquier fórmula descrita en el presente documento, o una sal, estereoisómero, mezcla de estereoisómeros, solvato, o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con un primer agente terapéutico adicional seleccionada del grupo que consiste en adefovir

10 (HEPSERA[®]), fumarato de tenofovir disoproxilo (VIREAD[®]), tenofovir alafenamida, tenofovir, tenofovir disoproxilo, fumarato de tenofovir alafenamida, hemifumarato de tenofovir alafenamida, entecavir (BARACLUDE[®]), telbivudine (TYZEKA[®]), o lamivudina (EPIVIR-VHB[®]); uno o dos agentes terapéuticos adicionales seleccionada del grupo que consiste en inmunomoduladores, Moduladores de TLR, Inhibidores de HBsAg, Inhibidores

15 de la secreción o ensamblaje de HBsAg, Vacunas terapéuticas para VHB, Anticuerpos para VHB incluyendo anticuerpos para 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[®], Derivados de Fab, o Anticuerpos tipo TCR), inhibidores de ciclofilina, estimuladores de gen inducible por ácido retinoico 1,

20 estimuladores de Receptores tipo RIG-I, Inhibidores de PD-1, Inhibidores de PD-L1, Inhibidores de arginasa, Inhibidores de PI3K, Inhibidores de IDO, y estimuladores de NOD2; y uno o dos agentes terapéuticos adicionales seleccionada del grupo que consiste en Inhibidores de la entrada viral del VHB, Inhibidores de NTCP, Inhibidores de HBx, inhibidores de ADNccc, Anticuerpos para VHB dirigidos a los antígenos de superficie del

25 virus de la hepatitis B, ARNic, agentes de terapia génica con miARN, ARNchs, Inhibidores de KDM5, y moduladores de nucleoproteína (moduladores de la proteína del núcleo o la cápside del VHB).

En una realización particular, un compuesto divulgado en el presente documento, o cualquier fórmula descrita en el presente documento, o una sal, estereoisómero, mezcla de estereoisómeros, solvato, o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina

30 con un primer agente terapéutico adicional seleccionada 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®), telbivudine (TYZEKA®), o lamivudina (EPIVIR-VHB®); y uno, dos, tres, o cuatro agentes terapéuticos adicionales seleccionada del grupo que consiste en inmunomoduladores, moduladores de TLR7, moduladores de TLR8, Inhibidores de HBsAg, Inhibidores de la secreción o ensamblaje de HBsAg, Vacunas terapéuticas para VHB, Anticuerpos para VHB incluyendo anticuerpos para 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®, Derivados de Fab, o Anticuerpos tipo TCR), inhibidores de ciclofilina, estimuladores de gen inducible por ácido retinoico 1, estimuladores de Receptores tipo RIG-I, Inhibidores de PD-1, Inhibidores de PD-L1, Inhibidores de arginasa, Inhibidores de PI3K, Inhibidores de IDO, estimuladores de NOD2 Inhibidores de la entrada viral del VHB, Inhibidores de NTCP, Inhibidores de HBx, inhibidores de ADNccc, ARNic, agentes de terapia génica con miARN, ARNchs, Inhibidores de KDM5, y moduladores de nucleoproteína (moduladores de la proteína del núcleo o la cápside del VHB).

En una realización particular, un compuesto divulgado en el presente documento, o cualquier fórmula descrita en el presente documento, o una sal, estereoisómero, mezcla de estereoisómeros, solvato, o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con compuestos tales como aquellos divulgados en Publicación de EE.UU. No. 2010/0143301 (Gilead Sciences), Publicación de EE.UU. No. 2011/0098248 (Gilead Sciences), Publicación de EE.UU. No. 2009/0047249 (Gilead Sciences), U.S. Patent No. 8722054 (Gilead Sciences), Publicación de EE.UU. No. 2014/0045849 (Janssen), Publicación de EE.UU. No. 2014/0073642 (Janssen), WO2014/056953 (Janssen), WO2014/076221 (Janssen), WO2014/128189 (Janssen), Publicación de EE.UU. No. 2014/0350031 (Janssen), WO2014/023813 (Janssen), Publicación de EE.UU. No. 2008/0234251 (Array Biopharma), Publicación de EE.UU. No. 2008/0306050 (Array Biopharma), Publicación de EE.UU. No. 2010/0029585 (Ventirx Pharma), Publicación de EE.UU. No. 2011/0092485 (Ventirx Pharma), US2011/0118235 (Ventirx Pharma), Publicación de EE.UU. No. 2012/0082658 (Ventirx Pharma), Publicación de EE.UU. No. 2012/0219615 (Ventirx Pharma), Publicación de EE.UU. No. 2014/0066432 (Ventirx Pharma), Publicación de EE.UU. No. 2014/0088085 (Ventirx Pharma), Publicación de EE.UU. No. 2014/0275167 (Novira Therapeutics), Publicación de EE.UU. No. 2013/0251673 (Novira Therapeutics), U.S. Patent No. 8513184

(Gilead Sciences), Publicación de EE.UU. No. 2014/0030221 (Gilead Sciences), Publicación de EE.UU. No. 2013/0344030 (Gilead Sciences), Publicación de EE.UU. No. 2013/0344029 (Gilead Sciences), US20140275167 (Novira Therapeutics), US20130251673 (Novira Therapeutics), Publicación de EE.UU. No. 2014/0343032 (Roche), WO2014037480 (Roche),

5 Publicación de EE.UU. No. 2013/0267517 (Roche), WO2014131847 (Janssen), WO2014033176 (Janssen), WO2014033170 (Janssen), WO2014033167 (Janssen), WO2015/059212 (Janssen), WO2015118057 (Janssen), WO2015011281 (Janssen), WO2014184365 (Janssen), WO2014184350 (Janssen), WO2014161888 (Janssen), WO2013096744 (Novira), US20150225355 (Novira), US20140178337 (Novira),

10 US20150315159 (Novira), US20150197533 (Novira), US20150274652 (Novira), US20150259324, (Novira), US20150132258 (Novira), US9181288 (Novira), WO2014184350 (Janssen), WO2013144129 (Roche), US20100015178 (Incyte), US2016137652 (Flexus Biosciences, Inc.), WO2014073738 (Flexus Biosciences, Inc.), WO2015188085 (Flexus Biosciences, Inc.), Publicación de EE.UU. No. 2014/0330015 (Ono

15 Pharmaceutical), Publicación de EE.UU. No. 2013/0079327 (Ono Pharmaceutical), Publicación de EE.UU. No. 2013/0217880 (Ono pharmaceutical), WO2016057924 (Genentech/Constellation Pharmaceuticals), US20140275092 (Genentech/Constellation Pharmaceuticals), US20140371195 (Epitherapeutics) y US20140371214 (Epitherapeutics), US20160102096 (Epitherapeutics), US20140194469 (Quantice), US20140171432,

20 US20140213591 (Quantice), US20160039808 (Quantice), US20140275084 (Quantice), WO2014164708 (Quantice), US9186337B2 (Oryzon Genomics), y otros fármacos para tratar el virus de la hepatitis B (VHB), y combinaciones de los mismos.

En ciertas realizaciones, un compuesto como se divulga en el presente documento (por ejemplo, cualquier compuesto de Fórmula I) puede estar combinado con uno o más (por

25 ejemplo, uno, dos, tres, cuatro, uno o dos, uno a tres, o uno a cuatro) agentes terapéuticos adicionales en cualquier cantidad de dosis del compuesto de fórmula (I), o cualquier fórmula descrita en el presente documento, o una sal, estereoisómero, mezcla de estereoisómeros, solvato, o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, (por ejemplo, from 10 mg a 1000 mg de compuesto).

30 En ciertas realizaciones, un compuesto divulgado en el presente documento, o cualquier fórmula descrita en el presente documento, o una sal, estereoisómero, mezcla de estereoisómeros, solvato, o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina

con 5-30 mg fumarato de tenofovir alafenamida, hemifumarato de tenofovir alafenamida, o tenofovir alafenamida. En ciertas realizaciones, un compuesto divulgado en el presente documento, o una sal, estereoisómero, mezcla de estereoisómeros, solvato, o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con 5-10; 5-15; 5-20; 5-25; 25-30; 20-30; 15-30; o 10-30 mg fumarato de tenofovir alafenamida, hemifumarato de tenofovir alafenamida, o tenofovir alafenamida. En ciertas realizaciones, un compuesto divulgado en el presente documento, o una sal, estereoisómero, mezcla de estereoisómeros, solvato, o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con 10 mg fumarato de tenofovir alafenamida, hemifumarato de tenofovir alafenamida, o tenofovir alafenamida. En ciertas realizaciones, un compuesto divulgado en el presente documento, o una sal, estereoisómero, mezcla de estereoisómeros, solvato, o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con 25 mg fumarato de tenofovir alafenamida, hemifumarato de tenofovir alafenamida, o tenofovir alafenamida. un compuesto como se divulga en el presente documento (por ejemplo, un compuesto de Fórmula I) puede estar combinado con los agentes proporcionados en el presente documento en cualquier cantidad de dosis del compuesto (por ejemplo, de 50 mg a 500 mg de compuesto) de la misma manera que si cada combinación de dosis estuviera incluida específica e individualmente.

En ciertas realizaciones, un compuesto divulgado en el presente documento, o una sal, estereoisómero, mezcla de estereoisómeros, solvato, o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con 100-400 mg fumarato de tenofovir disoproxilo, hemifumarato de tenofovir disoproxilo, o tenofovir disoproxilo. En ciertas realizaciones, un compuesto divulgado en el presente documento, o una sal, estereoisómero, mezcla de estereoisómeros, solvato, o tautómero 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 o 300 mg a 400 mg fumarato de tenofovir disoproxilo, hemifumarato de tenofovir disoproxilo, o tenofovir disoproxilo. En ciertas realizaciones, un compuesto divulgado en el presente documento, o una sal, estereoisómero, mezcla de estereoisómeros, solvato, o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con 300 mg fumarato de tenofovir disoproxilo, hemifumarato de tenofovir disoproxilo, o tenofovir disoproxilo. En ciertas realizaciones, un compuesto divulgado en el presente

documento, o una sal, estereoisómero, mezcla de estereoisómeros, solvato, o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con 250 mg fumarato de tenofovir disoproxilo, hemifumarato de tenofovir disoproxilo, o tenofovir disoproxilo. En ciertas realizaciones, un compuesto divulgado en el presente documento, o una sal, estereoisómero, mezcla de estereoisómeros, solvato, o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con 150 mg fumarato de tenofovir disoproxilo, hemifumarato de tenofovir disoproxilo, o tenofovir disoproxilo. un compuesto como se divulga en el presente documento (por ejemplo, un compuesto de Fórmula I) puede estar combinado con los agentes proporcionados en el presente documento en cualquier cantidad de dosis del compuesto (por ejemplo, from 50 mg a 500 mg de compuesto) de la misma manera que si cada combinación de dosis estuviera incluida específica e individualmente.

En una realización, se proporcionan kits que comprenden un compuesto divulgado en el presente documento, o una sal, estereoisómero, mezcla de estereoisómeros, solvato, o tautómero 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.

Cualquier composición farmacéutica proporcionada en la presente divulgación se puede usar en los kits, de la misma manera que si todas y cada una de las composiciones se enumeraran específica e individualmente para su uso en un kit.

20 **Síntesis**

Los compuestos de la divulgación se pueden preparar usando métodos descritos en el presente documento 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), por ejemplo, compuestos que tienen estructuras descritas por uno o más de fórmula (I), u otras fórmulas o compuestos descritos en el presente documento, o una sal, estereoisómero, mezcla de estereoisómeros, solvato o farmacéuticamente aceptable. su tautómero, se puede llevar a cabo como se describe en los siguientes ejemplos.

Síntesis Generales

Las realizaciones típicas de los compuestos de acuerdo con la presente divulgación pueden sintetizarse usando los esquemas de reacción generales y/o los ejemplos descritos a continuación. Será evidente, dada la descripción en el presente documento, que los esquemas
5 generales pueden alterarse mediante la sustitución de los materiales de partida con otros materiales que tienen estructuras similares para dar como resultado productos que son correspondientemente diferentes. Las descripciones de las síntesis siguen para proporcionar numerosos ejemplos de cómo los materiales de partida pueden variar para proporcionar los productos correspondientes. Los materiales de partida se obtienen típicamente de fuentes
10 comerciales o se sintetizan utilizando métodos publicados para sintetizar compuestos que son realizaciones de la presente divulgación, la inspección de la estructura del compuesto a sintetizará la identidad de cada grupo sustituyente. La identidad del producto final generalmente hará evidente la identidad de los materiales de partida necesarios mediante un simple proceso de inspección, dados los ejemplos en el presente documento. Las etiquetas de
15 grupo (por ejemplo, R1, Ra, Rb) utilizadas en los esquemas de reacción en el presente documento son solo para fines ilustrativos y, a menos que se especifique lo contrario, no necesariamente coinciden con el nombre o función de las etiquetas utilizadas en otros lugares para describir los compuestos de fórmula (I), o cualquier fórmula descrita en el presente documento, o aspectos o fragmentos de los mismos.

20 Parámetros de reacción sintética

Los compuestos de esta descripción pueden prepararse a partir de materiales de partida fácilmente disponibles usando, por ejemplo, los siguientes métodos y procedimientos generales. Se apreciará que cuando se dan condiciones de proceso típicas o preferidas (por ejemplo, temperaturas de reacción, tiempos, relaciones molares de reactivos, disolventes,
25 presiones, etc.) se dan; También se pueden usar otras condiciones de proceso a menos que se indique lo contrario. Las condiciones de reacción óptimas pueden variar con los reactivos particulares o el disolvente utilizado, pero un experto en la técnica puede determinar dichas condiciones mediante procedimientos de optimización de rutina.

Además, como será evidente para los expertos en la técnica, los grupos protectores
30 convencionales pueden ser necesarios para evitar que ciertos grupos funcionales sufran 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*, 3rd Edition, Wiley, New York, y las referencias citadas en el presente documento.

- 5 Además, los compuestos de esta descripción pueden contener uno o más centros quirales. Por consiguiente, si se desea, tales compuestos pueden prepararse o aislarse como estereoisómeros puros, es decir, como enantiómeros o diastereómeros individuales o como mezclas enriquecidas con estereoisómeros. Todos estos estereoisómeros (y mezclas enriquecidas) se incluyen dentro del alcance de esta descripción, a menos que se indique lo contrario. Los
- 10 estereoisómeros puros (o mezclas enriquecidas) pueden prepararse usando, por ejemplo, materiales de partida ópticamente activos o reactivos estereoselectivos bien conocidos en la técnica. Alternativamente, las mezclas racémicas de tales compuestos pueden separarse usando, por ejemplo, cromatografía en columna quiral, agentes de resolución quiral, y similares.
- 15 Los materiales de partida para las siguientes reacciones son compuestos generalmente conocidos o pueden prepararse mediante procedimientos conocidos o modificaciones obvias de los mismos. Por ejemplo, muchos de los materiales de partida están disponibles de proveedores comerciales tales como Aldrich Chemical Co. (Milwaukee, Wisconsin, EE. UU.). Otros pueden prepararse mediante procedimientos o modificaciones obvias de los mismos,
- 20 descritos en los textos de referencia estándar tales como Fieser y Fieser's Reagents durante Organic Synthesis, Volumes 1-15 (John Wiley, y Sons, 1991), Rodd's Chemistry de Carbon Compounds, Volumes 1-5, y Supplementals (Elsevier Science Publishers, 1989) organic Reactions, Volumes 1-40 (John Wiley, y Sons, 1991), March's Advanced Organic Chemistry, (John Wiley, y Sons, 5th Edition, 2001), y Larock's Comprehensive Organic Transformations
- 25 (VCH Publishers Inc., 1989).

Los términos "solvente", "solvente orgánico inerte" o "solvente inerte" se refiere a un solvente 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 eter, metanol, piridina y

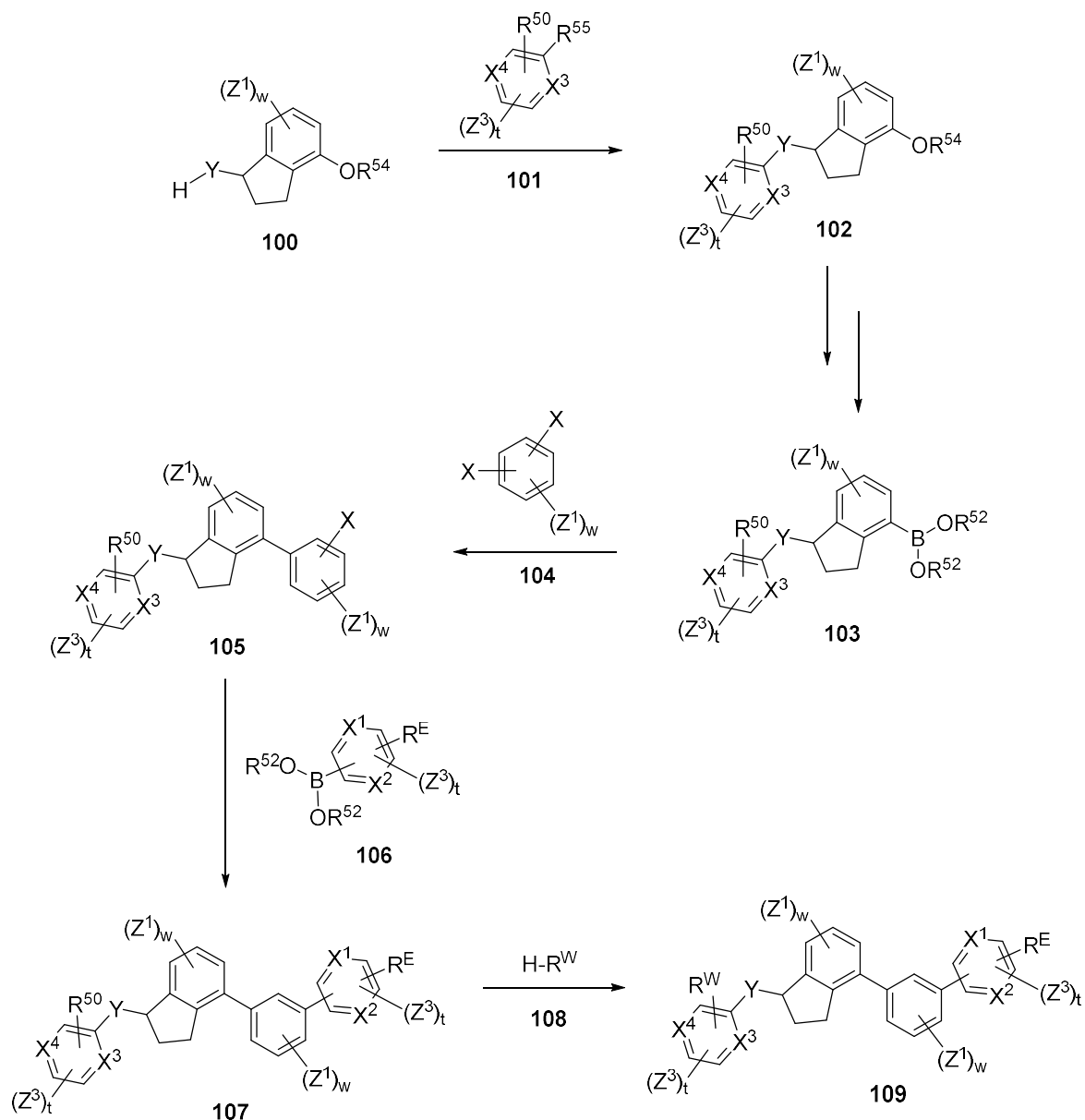
30 similares). A menos que se especifique lo contrario, los solventes utilizados en las reacciones

de la presente divulgación son solventes orgánicos inertes, y las reacciones se llevan a cabo bajo 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%).

- 5 Los compuestos tal como se proporcionan en el presente documento pueden sintetizarse de acuerdo con los esquemas generales proporcionados a continuación. En los siguientes Esquemas, debe apreciarse que cada uno de los compuestos mostrados en los mismos puede tener grupos protectores, según se requiera, presentes en cualquier paso. Los grupos protectores estándar están dentro del alcance de un experto en la técnica.
- 10 El Esquema 1 muestra una ruta sintética ejemplar para la síntesis de los compuestos proporcionados en el presente documento (por ejemplo, compuestos de fórmula I). en el Esquema 1, R^E , R^W , Z^1 , Z^3 , t, w, X^1 , X^2 , X^3 y X^4 son como se define en el presente documento, Y es O o NH, cada R^{52} es independientemente alquilo C_{1-6} o dos R^{52} junto con el átomo al que están unidos forman un anillo, cada uno X es independientemente halo (por ejemplo, bromo),
- 15 R^{50} es un grupo funcional capaz de formar un enlace covalente con el compuesto **108** (por ejemplo, $-C(O)H$), R^{55} es un grupo saliente (por ejemplo, halo) y R^{54} es hidrógeno, un grupo protector adecuado y/o un grupo saliente con el átomo de oxígeno al que está unido.

Esquema 1



En el Esquema 1, el compuesto **100** se hace reaccionar adecuadamente con el compuesto **101** en condiciones de acoplamiento estándar. En el compuesto **100**, R^{54} es un grupo protector adecuado, tales como un silano (por ejemplo, TBS). El Compuesto **102** se convierte en el compuesto **103** al convertir $-OR^{54}$ en un grupo saliente (por ejemplo, $-OTf$) y un reactivo de borato o borano adecuado (por ejemplo, 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano)).

En el Esquema 1, el compuesto **103** se acopla con el compuesto **104** en condiciones de acoplamiento estándar catalizadas por metal (por ejemplo, usando un catalizador de paladio) en un disolvente adecuado (por ejemplo, dioxano, agua, etc.), opcionalmente bajo una atmósfera inerte, para proporcionar el compuesto **105**. El compuesto **105** se acopla luego con el compuesto **106** en condiciones estándar de acoplamiento catalizado por metal (por ejemplo, usando un catalizador de paladio) en un disolvente adecuado (por ejemplo, dioxano, agua, etc.), opcionalmente bajo una atmósfera inerte, para proporcionar el compuesto **107**. El compuesto **107** se hace reaccionar con el compuesto **108** en condiciones adecuadas para proporcionar el compuesto **109**. Las condiciones ejemplares incluyen, pero no se limitan a, aminación reductiva cuando R⁵⁰ es un aldehído y el compuesto **108** comprende una amina primaria o secundaria.

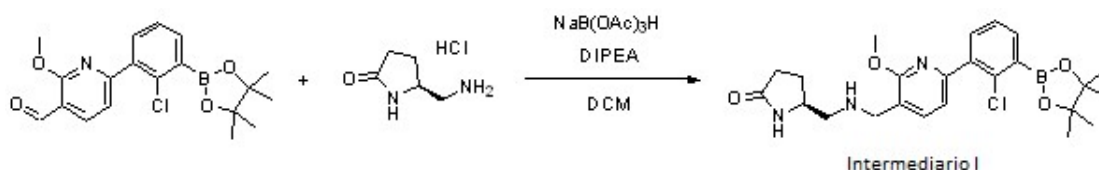
Los compuestos **100**, **101**, **104**, **106** y **108** adecuadamente sustituidos para uso en los métodos proporcionados en el presente documento pueden adquirirse de fuentes comerciales o sintetizarse mediante métodos conocidos. La resolución de los isómeros de Fórmula (I) se puede realizar según sea necesario utilizando condiciones estándar de separación/resolución quiral (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 en ChemBioDraw.

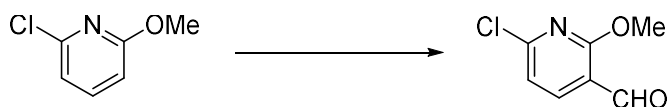
Cuando la producción de materiales de partida no se describe particularmente, los compuestos son conocidos o pueden prepararse de manera análoga a los métodos conocidos en la técnica o como se describe en los Ejemplos. Un experto en la materia apreciará que las metodologías sintéticas descritas en el presente documento son solo representativas de los métodos para la preparación de los compuestos descritos en el presente documento, y que se pueden usar otros métodos conocidos y variantes de los métodos descritos en el presente documento. Los métodos o características descritos en diversos ejemplos pueden combinarse o adaptarse de diversas maneras para proporcionar formas adicionales de preparar los compuestos descritos en el presente documento.

Intermediario I: (S)-5-(((6-(2-cloro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-2-metoxipiridin-3-il)metil)amino)metil)pirrolidin-2-ona



6-(2-cloro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-2-metoxinicotinaldehído (0,85 g, 2,28 mmol) y clorhidrato de (S)-5-(aminometil)pirrolidin-2-ona (0,68 g, 4,56 mmol) se suspendieron en DCM. Se agregó DIPEA (0,30 g, 2,28 mmol) y la mezcla se agitó durante 30min a temperatura ambiente. Se agregó triacetoxiborohidruro de sodio (1,44 g, 6,8 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4h. La reacción se detuvo con NaHCO₃ ac., y se agitó vigorosamente a temperatura ambiente durante 30 min. La reacción se diluyó con salmuera, y se extrajo con DCM (50 mL, 2x). Los orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se concentraron, y se purificaron por cromatografía de columna. (10% MeOH en DCM), para proporcionar (S)-5-(((6-(2-cloro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-2-metoxipiridin-3-il)metil)amino)metil)pirrolidin-2-ona.

Intermediario II: 6-cloro-2-metoxinicotinaldehído



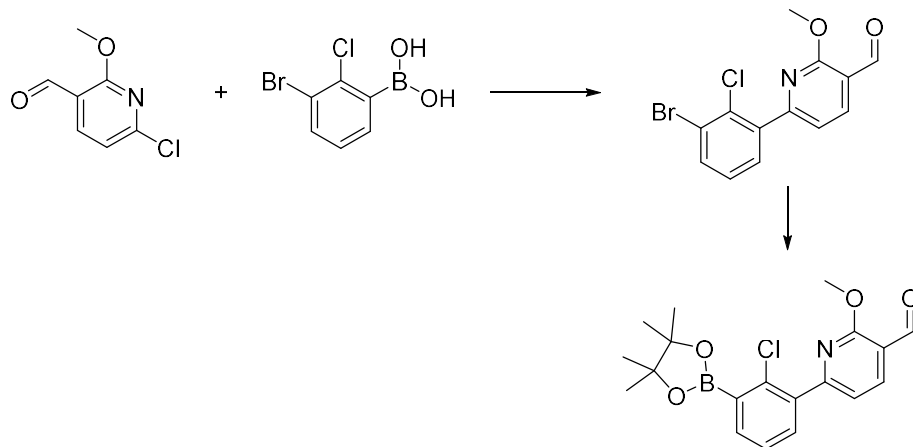
15

A una solución agitada de 2-cloro-6-metoxipiridina (22,00 g, 143 mmol) en 500 mL THF a -78 °C se agregó t-BuLi en pentano (ca,1,6 M, 1,1 equiv) mediante una canula sobre 15 min. Luego de agitar a la misma temperatura durante 1 h, DMF (35,45 mL, 459 mmol, 3,0 equiv) se agregó gota a gota (primero 12 mL durante 15 min, el resto durante 5 min). Luego de ser agitado a la misma temperatura durante 30 min, la mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente durante 30 min. La reacción se detuvo con ácido cítrico acuoso 1 M (326 mL), y el THF se removió al vacío. La capa acuosa estaba a pH 4. El precipitado sólido se filtró, se lavó bien con agua. El sólido se disolvió en DCM, se secó con MgSO₄ y se filtró. La concentración proporcionó un sólido ligeramente amarillo. La recrystalización a partir de hexanos (36 mL) proporcionó 6-cloro-2-metoxinicotinaldehído. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-

25

d_6) δ 10,16 (d, $J = 0,7$ Hz, 1H), 8,11 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,26 (dd, $J = 7,9, 0,7$ Hz, 1H), 4,00 (s, 3H).

Intermediario III: 6-(2-cloro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-2-metoxinicotinaldehído



5

6-Cloro-2-metoxinicotinaldehído (1,2 g, 7,01 mmol), ácido (3-bromo-2-clorofenil)borónico (1,5 g, 6,38 mmol), carbonato de potasio (1,76 g, 12,75 mmol), y tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (0,37 g, 0,32 mmol), se suspendieron en 30 mL de una mezcla 10:1 de dioxano y agua. La mezcla se roció con gas argón por 10 minutos, y se calentó a 95°C durante 3 h. La solución se enfrió a temperatura ambiente, y se diluyó con diclorometano (100 mL), agua (50 mL), y salmuera (50 mL). La capa orgánica se separó, y la capa acuosa se extrajo una vez con diclorometano (50 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron, y se concentraron para producir un sólido crudo amarillo. El sólido amarillo se trituró, y se diluyó con dietiléter, se sonicó, y se filtró. El sólido se lavó dos veces con dietiléter y se secó para dar 6-(3-bromo-2-clorofenil)-2-metoxinicotinaldehído. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10,30 (s, 1H), 8,22 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,93 (dd, $J = 8,1, 1,5$ Hz, 1H), 7,65 (dd, $J = 7,7, 1,5$ Hz, 1H), 7,53 – 7,31 (m, 2H), 4,04 (s, 3H).

6-(3-bromo-2-clorofenil)-2-metoxinicotinaldehído (720 mg, 2,2 mmol), bis(pinacolato)diborano (615,85 mg, 2,43 mmol), acetato de potasio (605,85 mg, 6,17 mmol), y complejo diclorometano 1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio(II)dicloruro (182,27 mg, 0,22 mmol) se suspendieron en 20 mL de dioxano. La suspensión resultante se roció con gas argón por 5 min. La reacción se selló y se agitó a 95 °C durante 6 h. La reacción se diluyó con

20

acetato de etilo, y se filtró a través de un tapón de celita. El filtrado se concentró y se purificó por cromatografía en gel de sílice, eluyendo con EtOAc (0-10%) en hexanos para proporcionar

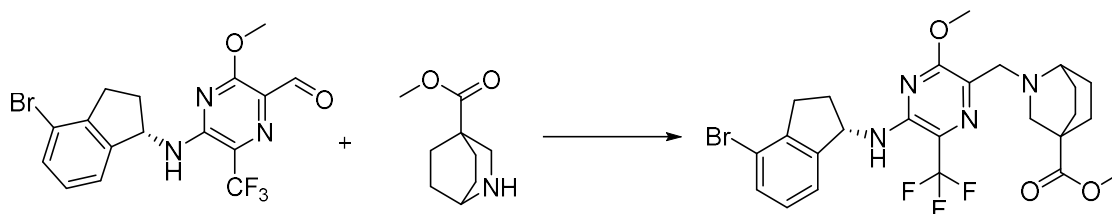
6-(2-cloro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-2-metoxinicotinaldehído. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10,30 (s, 1H), 8,20 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,88 – 7,61 (m, 2H), 7,49 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,42 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 4,04 (s, 3H), 1,34 (s, 12H).

Intermediario IV: clorhidrato de 2-azabicyclo[2.2.2]octano-4-carboxilato de metilo



En un matraz de recuperación de vidrio 10,00 g (0,052 mol) de clorhidrato de ácido 2-azabicyclo[2.2.2]octano-4-carboxílico se disolvió en 104 ml de metanol seco y la solución se enfrió en un baño de hielo durante 5 min. El matraz se tapó utilizando un tabique de goma y se unió a una línea de nitrógeno. La temperatura interna se midió a 3°C y en este punto cloruro de tionilo 7,76 ml (0,104 mol) se agregó gota a gota manteniendo la solución en un baño de hielo. Una vez completada la adición, se retiró el baño de hielo y la solución se agitó durante 5 min a temperatura ambiente. Se retiró el tabique y se colocó un condensador de agua. La solución se agitó a 40°C durante 2 horas bajo una corriente de nitrógeno. Una vez completado, los volátiles se eliminaron a presión reducida para obtener clorhidrato de 2-azabicyclo[2.2.2]octano-4-carboxilato de metilo.

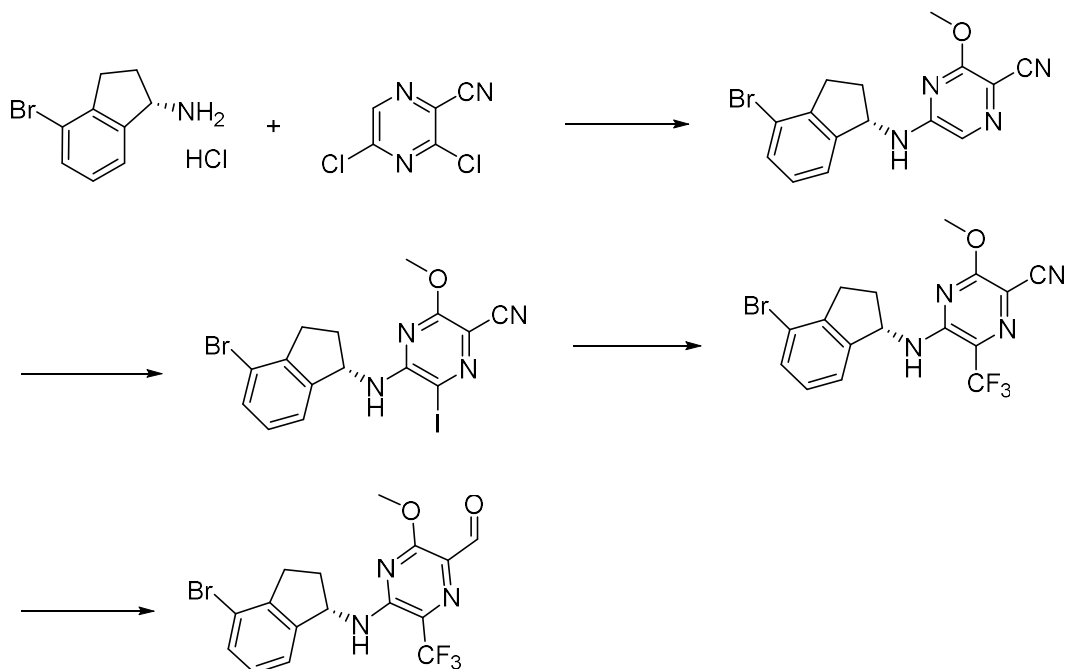
Intermediario V: (S)-2-((5-((4-bromo-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)amino)-3-metoxi-6-(trifluorometil)pirazin-2-il)metil)-2-azabicyclo[2.2.2]octano-4-carboxilato de metilo



En un frasco de recuperación de vidrio 15,00 g de (S)-5-((4-bromo-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)amino)-3-metoxi-6-(trifluorometil)pirazina-2-carbaldehído (0,036 mol) y 9,00 g de clorhidrato de 2-azabicyclo[2.2.2]octano-4-carboxilato (0,044 mol) se disolvieron en 150 ml

de MetilTHF seco. Se agregó 18,8 ml de DIPEA en una porción y se agitó vigorosamente a temperatura ambiente durante 5 min. Se agregó 16,80 g de triacetoxiborohidruro de sodio (0,079 mol) en pequeñas porciones a temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora bajo nitrógeno. Al finalizar por LCMS, la reacción se detuvo con 300 ml de 5%NaHCO₃. Se agregó un adicional de 20 ml MetilTHF y se agitó vigorosamente durante 10 min. La solución se transfirió luego a un embudo de separación y los extractos orgánicos se extrajeron 3 veces con 100 ml de MetilTHF. La capa orgánica se lavó 3 veces con salmuera se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, y los volátiles se retiraron bajo presión reducida. El residuo se cargó en una columna de gel de sílice y se eluyó con 0-100% EtOAc/Hex para dar el compuesto del título.

Intermediario VI: (S)-5-((4-bromo-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)amino)-3-metoxi-6-(trifluorometil) pirazina-2-carbaldehído



(S)-5-((4-bromo-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)amino)-3-metoxipirazina-2-carbonitrilo:

clorhidrato de (S)-4-bromo-2,3-dihidro-1H-inden-1-amina (100g) se suspendió en 500 mL DMF. Hunigs base (154 mL) se agregó en una sola porción y la suspensión se enfrió en un baño de hielo durante 10 min. Cuando la temperatura interna alcanzó ~10C, se agregó 3,5-dicloropirazina-2-carbonitrilo (73,5 g, 1,05 eq) en porciones durante 10 min. La temperatura interna era ~ 25 C al final de la adición. El baño de hielo se retiró y la reacción se agitó durante

15 min. Se agregó 1 L de 25% metóxido de sodio y la reacción se calentó 95°C temp externa. Interna ~80 °C luego de 1h. Luego de 90 min de tiempo de reacción total, la mezcla se enfrió a TA, y luego se enfrió en un baño de hielo durante 30 min. Se agregó 1 L de agua gota a gota mientras se enfriaba en un baño de hielo durante 1h. La reacción se filtró, se enjuagó dos veces
 5 con agua, y el sólido se secó durante la noche en un horno al vacío para dar (S)-5-((4-bromo-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)amino)-3-metoxipirazina-2-carbonitrilo.

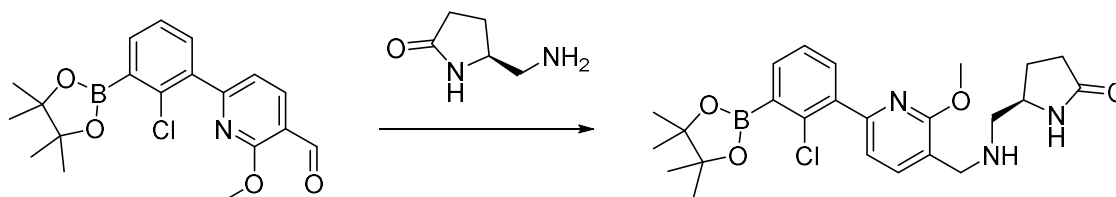
(S)-5-((4-bromo-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)amino)-6-yodo-3-metoxipirazina-2-carbonitrilo: (S)-5-((4-bromo-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)amino)-3-metoxipirazina-2-carbonitrilo (126 g) y acetato de potasio (90 g) se suspendieron en 2 L de ácido acético. Luego
 10 de agitar la suspensión durante 15 minutos, N-yodosuccinimida (88,7 g) se agregó en porciones durante 10 min. La reacción se calentó a temperatura interna de 41 °C (50 °C external temperature) durante 3 h. Agua (1 L) se agregó de manera controlada para facilitar la precipitación del producto. El precipitado se filtró, se lavó con agua, y se secó durante la noche en un horno al vacío para proporcionar (S)-5-((4-bromo-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)amino)-6-yodo-3-metoxipirazina-2-carbonitrilo.
 15

(S)-5-((4-bromo-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)amino)-3-metoxi-6-(trifluorometil)pirazina-2-carbonitrilo: (S)-5-((4-bromo-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)amino)-6-yodo-3-metoxipirazina-2-carbonitrilo (165 g) y CuI (80,1 g) se suspendieron en DMF (700 mL). Se agregó 2-(fluorosulfonilo)difluoroacetato de metilo (125 g) a la suspensión y la mezcla se
 20 roció con gas argón para 5 minutos. La mezcla de reacción se calentó durante 2,5 h a 100 °C (temperatura interna de 95 °C a 2h de tiempo de reacción). La reacción se filtró para remover sales insolubles de cobre, y se enjuagó con DMF mínimo. El filtrado de DMF se enfrió con un baño de hielo, y se agregó agua (750 mL) en una manera controlada durante 45 min para facilitar la precipitación del producto. El filtrado se lavó con agua, y se secó durante la noche
 25 en un horno al vacío para proporcionar (S)-5-((4-bromo-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)amino)-3-metoxi-6-(trifluorometil)pirazina-2-carbonitrilo.

(S)-5-((4-bromo-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)amino)-3-metoxi-6-(trifluorometil) pirazina-2-carbaldehído: (S)-5-((4-bromo-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)amino)-3-metoxi-6-(trifluorometil) pirazina-2-carbonitrilo (139 g) se disolvió en 2,1 L DCM y se enfrió con un baño de
 30 hielo (temperatura interna – 3 °C) bajo agitación. Se agregó reactivo de Schwartz (Cp₂ZrClH) (150 g, 1,75 equiv.) en porciones durante de 20 minutos para mantener una temperatura interna

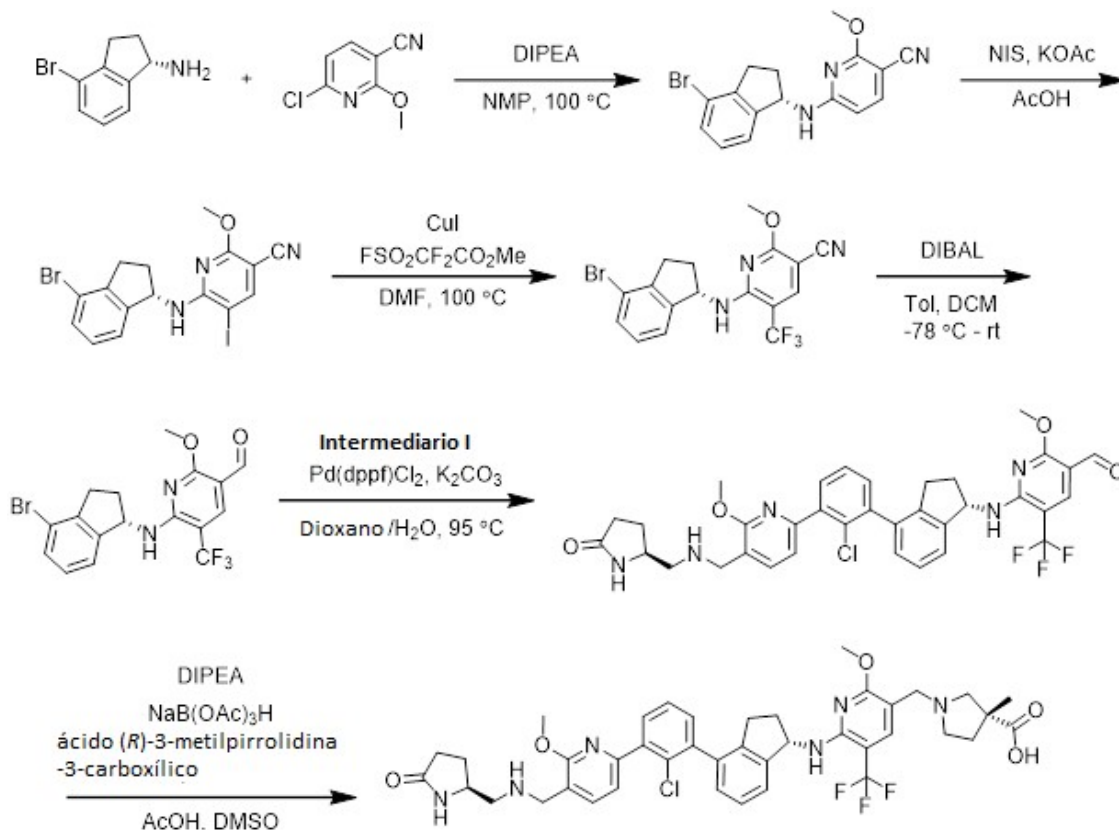
de < 3 °C. Luego de 45 min, LCMS mostró conversión completa, y la reacción se detuvo con acetonitrilo 30mL, y se agitó durante 15 min a TA. Se agregó gel de sílice 625g, y agua (12 mL) y se agitó durante 15 min. La mezcla se dividió en dos porciones iguales y cada una se filtró por un tapón de sílice (300g) y se eluyó con 4x1,5 L de DCM para proporcionar cuatro
 5 fracciones. Todas las fracciones se combinaron y se concentraron a sequedad. Se cargó tolueno (750 mL) al material y se calentó a reflujo para producir una solución café. La solución se colocó en un baño de arena a 100°C y se agitó. El elemento calefactor se apagó y se agregó el hexano (370 mL) gota a gota durante 1-2h. La reacción se enfrió durante la noche gradualmente bajo agitación para permitir la cristalización. El sólido de color tostado se filtró
 10 al siguiente día para proporcionar (S)-5-((4-bromo-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)amino)-3-metoxi-6-(trifluorometil) pirazina-2-carbaldehído.

Intermediario VII: (S)-5-(((6-(2-cloro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-2-metoxipiridin-3-il)metil)amino)metil)pirrolidin-2-ona



15 6-(2-cloro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-2-metoxipiridin-3-il)metil)amino)metil)pirrolidin-2-ona (50 g, 133,82 mmol), hemioxalato de (S)-5-(aminometil)pirrolidin-2-ona (25,6 g, 160,6 mmol), N,N-Diisopropiletilamina (58 mL, 334,5 mmol) se suspendieron en 500 mL DCM/EtOH 1:1 y se dejaron mezclar durante 0,5 h. Luego se agregó triacetoxiborohidruro de sodio (85 g, 401,5 mmol) en porciones durante 5 min y se dejó mezclar durante 1 h. Luego se agregó
 20 gradualmente una solución saturada de bicarbonato de sodio (500 ml) y agua (500 ml).. Tras el cese de la formación de gas, la mezcla cruda se transfirió a un embudo de separación de 2 L y se separó la capa orgánica. La capa acuosa se extrajo dos veces más con 250 mL de DCM. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a sequedad *in vacuo*. El material bruto se purificó luego por cromatografía flash usando un
 25 gradiente 0 a 20 % de DCM/Metanol para proporcionar (S)-5-(((6-(2-cloro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-2-metoxipiridin-3-il)metil)amino)metil)pirrolidin-2-ona.

Procedimiento 1: ácido (R)-1-((6-(((S)-4-(2-cloro-3-(6-metoxi-5-(((S)-5-oxopirrolidin-2-il)metil)amino)metil)piridin-2-il)fenil)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)amino)-2-metoxi-5-(trifluorometil)piridin-3-il)metil)-3-metilpirrolidina-3-carboxílico (A-2)



- 5 (S)-6-((4-bromo-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)amino)-2-metoxinicotinonitrilo: (S)-4-bromo-2,3-dihidro-1H-inden-1-amina (1,5 g, 7,07 mmol), 6-cloro-2-metoxinicotinonitrilo (1,50 g, 8,8 mmol), y N,N-diisopropiletilamina (1,83 g, 14,1 mmol), se suspendieron en N-Metil-2-pirrolidona (7 mL). La suspensión se agitó y se calentó a 100 °C durante 4 h. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, y se diluyó con acetato de etilo y dietil éter. La mezcla se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentró. El producto se purificó por cromatografía de columna (acetato de etilo/hexanos) para proporcionar (S)-6-((4-bromo-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)amino)-2-metoxinicotinonitrilo.

- (S)-6-((4-bromo-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)amino)-5-yodo-2-metoxinicotinonitrilo: (S)-6-((4-bromo-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)amino)-2-metoxinicotinonitrilo (600 mg, 1,74 mmol), acetato de potasio (1,7 g mg, 17,4 mmol), y N-yodosuccinimida (430 mg, 1,9 mmol), se suspendieron en ácido acético (10 mL). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante

30 minutos y luego se diluyó con acetato de etilo y agua. La reacción se enfrió con un baño de hielo y se detuvo cuidadosamente con 2M NaOH hasta pH > 9. La capa orgánica se separó, y el extracto acuoso se extrajo con acetato de etilo. Los orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentraron. El producto se purificó por cromatografía de columna (acetato de etilo/hexanos) para proporcionar (S)-6-((4-bromo-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)amino)-5-yodo-2-metoxinicotinonitrilo.

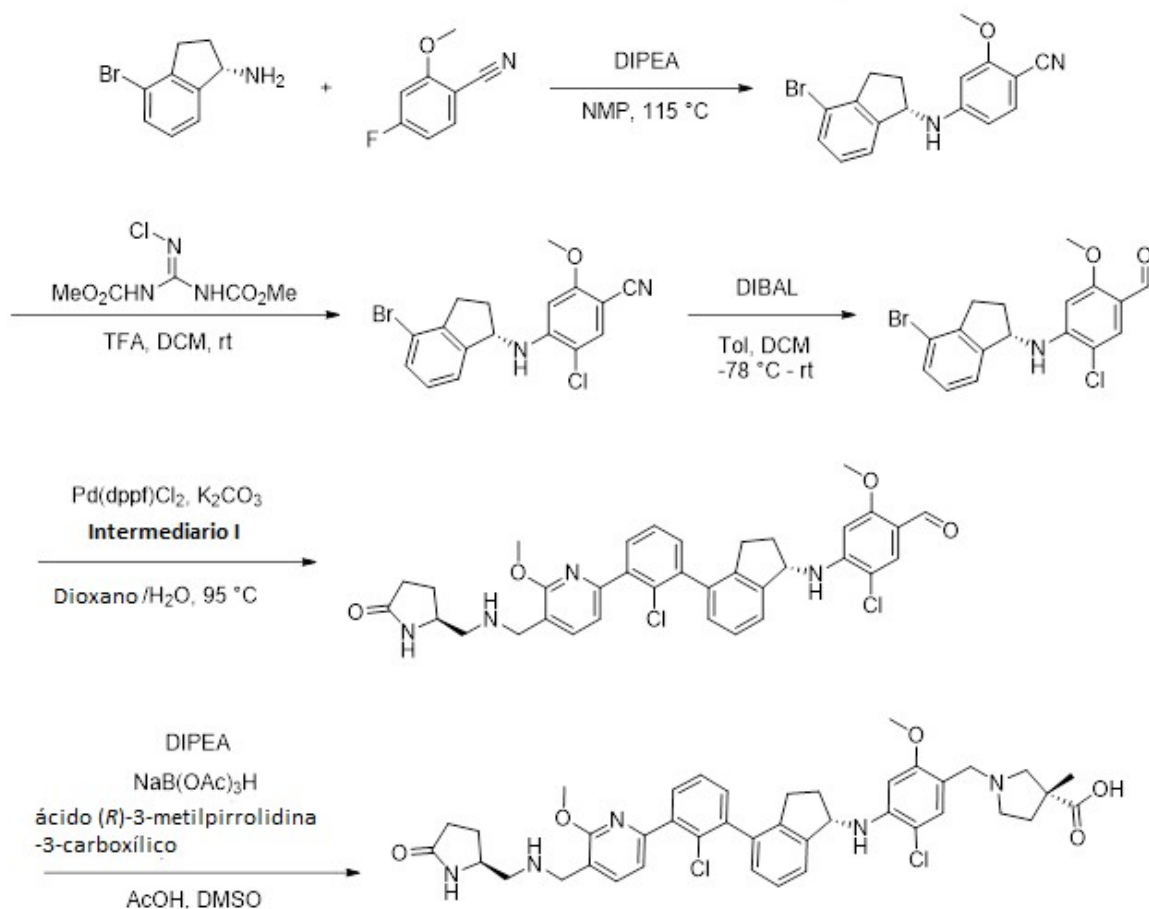
(S)-6-((4-bromo-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)amino)-2-metoxi-5-(trifluorometil)nicotinonitrilo: (S)-6-((4-bromo-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)amino)-5-yodo-2-metoxinicotinonitrilo (465 mg, 1,0 mmol) y yoduro de cobre (I) (283 mg, 1,48 mmol) se suspendieron en DMF (5 mL). Se agregó 2-(fluorosulfonilo)difluoroacetato de metilo (380 mg, 1,98 mmol) a la suspensión y la mezcla se roció con gas argón para 5 minutos. La reacción se transfirió a un bloque de calentamiento y se agitó durante 2h a 100 °C. La reacción se enfrió y se diluyó con acetato de etilo y dietil éter. La reacción se filtró para remover sales insolubles de cobre, y se enjuagó con acetato de etilo. Los orgánicos combinados se lavaron con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentraron. El producto se purificó por cromatografía de columna (acetato de etilo/hexanos) para proporcionar (S)-6-((4-bromo-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)amino)-2-metoxi-5-(trifluorometil)nicotinonitrilo.

(S)-6-((4-bromo-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)amino)-2-metoxi-5-(trifluorometil)nicotinaldehído: (S)-6-((4-bromo-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)amino)-2-metoxi-5-(trifluorometil)nicotinonitrilo (0,36 g, 0,88 mmol), se disolvió en tolueno (9 mL). La solución se enfrió a -78 °C, y luego se agregó una solución 1 M de hidruro de diisobutilaluminio en DCM (1,75 mL, 1,75 mmol) gota a gota. La reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 30 minutos, sobre el cual la reacción se enfrió a 0 °C, y una mezcla de HCl 1 M, y se agregó MeOH para detener la reacción. La reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó vigorosamente durante 1 h. La reacción se diluyó con acetato de etilo, y se basificó con NaOH 2M. La capa acuosa se extrajo 2x con acetato de etilo. Los orgánicos combinados se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentraron. El producto se purificó por cromatografía de columna (acetato de etilo/hexanos) para proporcionar (S)-6-((4-bromo-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)amino)-2-metoxi-5-(trifluorometil)nicotinaldehído.

6-(((S)-4-(2-cloro-3-(6-metoxi-5-(((S)-5-oxopirrolidin-2-il)metil)amino)metil)piridin-2-il)fenil)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)amino)-2-metoxi-5-(trifluorometil)nicotinaldehído: (S)-6-((4-bromo-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)amino)-2-metoxi-5-(trifluorometil)nicotinaldehído (280 mg, 0,67 mmol), (S)-5-(((6-(2-cloro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-2-metoxipiridin-3-il)metil)amino)metil)pirrolidin-2-ona [Intermediario I] (318,15 mg, 0,67 mmol), dicloruro de (1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno)paladio(II) (73 mg, 0,09 mmol), y carbonato de potasio (280 mg, 2,02 mmol) se suspendieron en una mezcla 9:1 de dioxano a agua (7 mL). La suspensión se roció con gas de argón durante 5 minutos y se calentó a 95 °C durante 4 h. La reacción se diluyó con EtOAc y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. La solución se filtró, se concentraron, y se purificaron por cromatografía de columna (10% MeOH en DCM) para proporcionar 6-(((S)-4-(2-cloro-3-(6-metoxi-5-(((S)-5-oxopirrolidin-2-il)metil)amino)metil)piridin-2-il)fenil)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)amino)-2-metoxi-5-(trifluorometil)nicotinaldehído.

Ácido (R)-1-(((6-(((S)-4-(2-cloro-3-(6-metoxi-5-(((S)-5-oxopirrolidin-2-il)metil)amino)metil)piridin-2-il)fenil)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)amino)-2-metoxi-5-(trifluorometil)piridin-3-il)metil)-3-metilpirrolidina-3-carboxílico: 6-(((S)-4-(2-cloro-3-(6-metoxi-5-(((S)-5-oxopirrolidin-2-il)metil)amino)metil)piridin-2-il)fenil)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)amino)-2-metoxi-5-(trifluorometil)nicotinaldehído (45 mg, 0,07 mmol), ácido (R)-3-metilpirrolidina-3-carboxílico (34 mg, 0,26 mmol), DIPEA (34 mg, 0,26 mmol), y AcOH (4 mg, 0,07 mmol) se suspendieron en DMSO (2 mL). La suspensión se calentó a 50 °C y se agitó durante 30 minutos. Se agregó triacetoxiborohidruro de sodio (112 mg, 0,53 mmol) en una porción y la reacción se agitó a 50 °C durante 2 h. La reacción se enfrió a 0 °C y se diluyó con DMF (0,5 mL), agua (1 mL) y ácido trifluoroacético (0,2 mL). La reacción se agitó bigorosamente durante 30 minutos y se purificó por HPLC en fase reversa (0,1% ácido trifluoroacético en acetonitrilo/agua) proporcionando ácido (R)-1-(((6-(((S)-4-(2-cloro-3-(6-metoxi-5-(((S)-5-oxopirrolidin-2-il)metil)amino)metil)piridin-2-il)fenil)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)amino)-2-metoxi-5-(trifluorometil)piridin-3-il)metil)-3-metilpirrolidina-3-carboxílico como la sal de bis-TFA. $[M+1] = 792,874$. ^1H NMR (400 MHz, Metanol- d_4) δ 7,95 – 7,79 (m, 2H), 7,59 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,48 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,41 – 7,21 (m, 4H), 7,21 – 7,12 (m, 1H), 5,99 – 5,80 (m, 1H), 4,41 – 4,23 (m, 4H), 4,10 (s, 3H), 4,08 – 3,80 (m, 5H), 3,61 (s, 1H), 3,44 – 3,33 (m, 1H), 3,28 – 3,19 (m, 2H), 3,13 – 2,72 (m, 3H), 2,69 – 2,25 (m, 5H), 2,25 – 1,83 (m, 3H), 1,46 (d, $J = 15,8$ Hz, 3H).

Procedimiento 2: ácido (R)-1-(5-cloro-4-(((S)-4-(2-cloro-3-(6-metoxi-5-((((S)-5-oxopirrolidin-2-il)metil)amino)metil)piridin-2-il)fenil)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)amino)-2-metoxibencil)-3-metilpirrolidina-3-carboxílico (A-14)



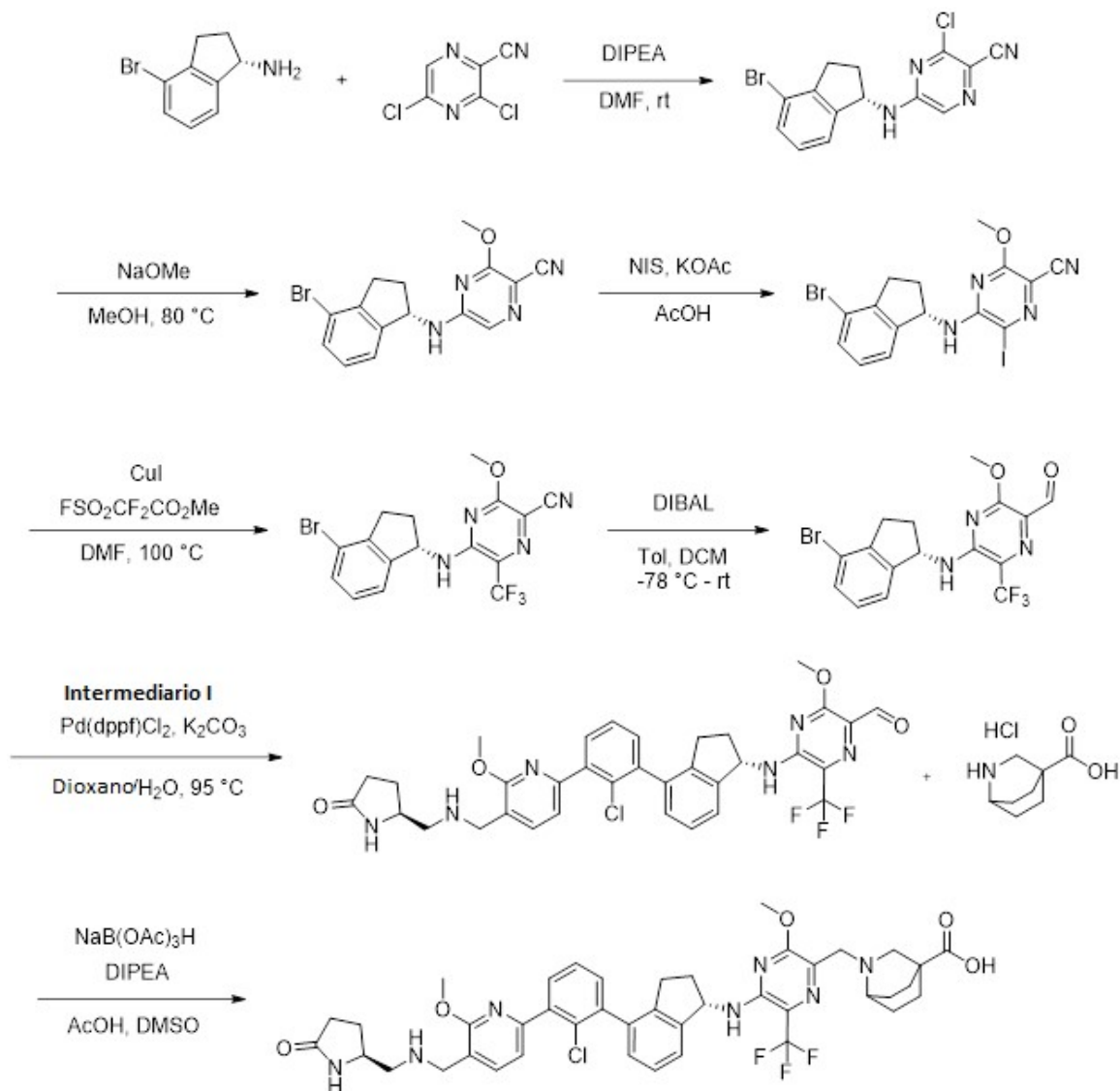
- 5 (S)-4-((4-bromo-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)amino)-2-metoxibenzonitrilo: (S)-4-bromo-2,3-dihidro-1H-inden-1-amina (1,0 g, 4,7 mmol), 4-fluoro-2-metoxibenzonitrilo (0,89 g, 5,89 mmol), y N,N-Diisopropiletilamina (0,90 g, 7,1 mmol), se suspendieron en N-Metil-2-pirrolidona (5 mL). La suspensión se agitó y se calentó a 115 °C durante 48 h. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, y se diluyó con acetato de etilo y dietil éter. La mezcla se lavó
- 10 con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentraron. El producto se purificó por cromatografía de columna (acetato de etilo/hexanos) para proporcionar (S)-4-((4-bromo-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)amino)-2-metoxibenzonitrilo.

(S)-4-((4-bromo-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)amino)-5-cloro-2-metoxibenzonitrilo: (S)-4-((4-bromo-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)amino)-2-metoxibenzonitrilo (150 mg, 0,44 mmol) y 2-

Cloro-1,3-bis(metoxicarbonilo)guanidina (92 mg, 0,44 mmol) se suspendió en cloroformo (5 mL). Ácido trifluoroacético (5 mg 0,04 mmol), se agregó y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La reacción se diluyó con DCM, se lavó con NaHCO₃ sat. acuoso, y salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentraron. El
 5 producto se purificó por cromatografía de columna (acetato de etilo/hexanos) para proporcionar (S)-4-((4-bromo-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)amino)-5-cloro-2-metoxibenzo nitrilo.

Ácido (R)-1-(5-cloro-4-(((S)-4-(2-cloro-3-(6-metoxi-5-((((S)-5-oxopirrolidin-2-il)metil)amino)metil)piridin-2-il)fenil)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)amino)-2-metoxibencil)-3-
 10 metilpirrolidina-3-carboxílico: El compuesto del título se sintetizó y se aisló como la sal bis-TFA siguiendo los procedimientos de Procedimiento 1, en el cual se usó (S)-4-((4-bromo-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)amino)-5-cloro-2-metoxibenzonitrilo en lugar de (S)-6-((4-bromo-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)amino)-2-metoxi-5-(trifluorometil)nicotinaldehído. [M+1] = 757,896.
 15 ¹H NMR (400 MHz, Metanol-*d*₄) δ 7,99 – 7,84 (m, 1H), 7,72 – 7,54 (m, 1H), 7,54 – 7,45 (m, 1H), 7,44 – 7,28 (m, 5H), 7,20 (s, 1H), 6,65 – 6,49 (m, 1H), 5,39 – 5,23 (m, 1H), 4,41 – 4,22 (m, 4H), 4,15 – 4,00 (m, 4H), 4,00 – 3,81 (m, 4H), 3,65 – 3,51 (m, 1H), 3,44 – 3,35 (m, 1H), 3,29 – 3,20 (m, 2H), 3,08 – 2,95 (m, 1H), 2,92 – 2,70 (m, 2H), 2,68 – 2,62 (m, 1H), 2,57 – 2,22 (m, 4H), 2,20 – 1,82 (m, 3H), 1,45 (d, *J* = 14,6 Hz, 3H).

Procedimiento 3: ácido 2-((5-(((S)-4-(2-cloro-3-(6-metoxi-5-(((S)-5-oxopirrolidin-2-il)metil)amino)metil)piridin-2-il)fenil)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)amino)-3-metoxi-6-(trifluorometil)pirazin-2-il)metil)-2-azabicyclo[2.2.2]octano-4-carboxílico (A-18)



- 5 (S)-5-((4-bromo-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)amino)-3-cloropirazina-2-carbonitrilo: se agregó una solución de (S)-4-bromo-2,3-dihidro-1H-inden-1-amina (1,0 g, 4,7 mmol) en DMF (2 mL) gota a gota a una mezcla de 3,5-dicloropirazina-2-carbonitrilo (1,0 g, 5,89 mmol) y N,N-Diisopropiletilamina (1,2 g, 9,4 mmol) en DMF (3 mL). Luego de agitar durante 15 minutos a temperatura ambiente, la reacción se diluyó con acetato de etilo y dietil éter. La
- 10 mezcla se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentraron. El producto se purificó por cromatografía de columna (acetato de

etilo/hexanos) para proporcionar (S)-5-((4-bromo-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)amino)-3-cloropirazina-2-carbonitrilo.

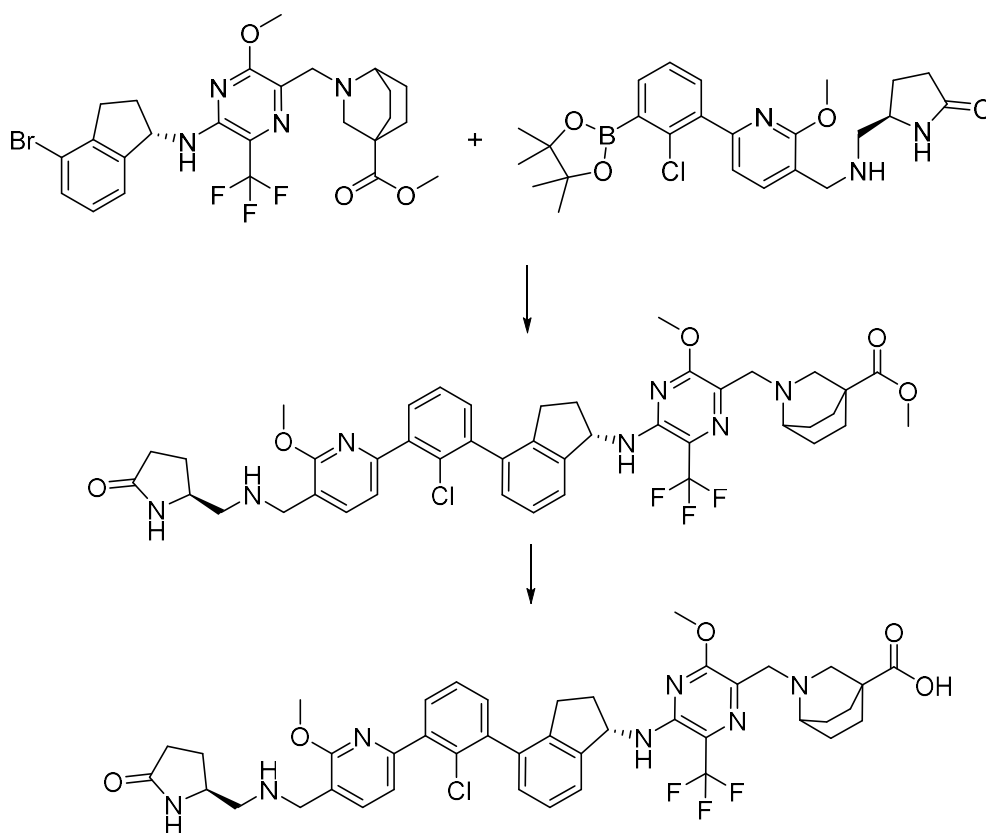
(S)-5-((4-bromo-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)amino)-3-metoxipirazina-2-carbonitrilo: (S)-5-((4-bromo-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)amino)-3-cloropirazina-2-carbonitrilo (1,6g, 4,6 mmol)
 5 se disolvió en metanol (15 mL). Se agregó una solución al 25 % de metóxido de sodio en metanol (6 mL) y la solución se calentó a 80 °C durante 2 h. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo, y se lavó con NaHCO₃ sat. acuoso, y salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentraron. El producto se purificó por cromatografía de columna (acetato de etilo/hexanos) para
 10 proporcionar (S)-5-((4-bromo-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)amino)-3-metoxipirazina-2-carbonitrilo.

5-(((S)-4-(2-cloro-3-(6-metoxi-5-(((S)-5-oxopirrolidin-2-il)metil)amino)metil)piridin-2-il)fenil)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)amino)-3-metoxi-6-(trifluorometil)pirazina-2-carbaldehído: El compuesto del título se sintetizó y se obtuvo siguiendo los procedimientos
 15 del Procedimiento 1, en el cual se usó (S)-5-((4-bromo-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)amino)-3-metoxipirazina-2-carbonitrilo en lugar de (S)-6-((4-bromo-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)amino)-2-metoxinicotinonitrilo.

Ácido 2-(((S)-4-(2-cloro-3-(6-metoxi-5-(((S)-5-oxopirrolidin-2-il)metil)amino)metil)piridin-2-il)fenil)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)amino)-3-metoxi-6-(trifluorometil)pirazin-2-
 20 il)metil)-2-azabicyclo[2.2.2]octano-4-carboxílico: 5-(((S)-4-(2-cloro-3-(6-metoxi-5-(((S)-5-oxopirrolidin-2-il)metil)amino)metil)piridin-2-il)fenil)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)amino)-3-metoxi-6-(trifluorometil)pirazina-2-carbaldehído (70 mg, 0,1 mol), clorhidrato del ácido 2-azabicyclo[2.2.2]octano-4-carboxílico (59 mg, 0,31 mmol), DIPEA (53 mg, 0,41 mmol), y AcOH (4 mg, 0,07 mmol) se suspendió en DMSO (2,5 mL). La suspensión se calentó a 50
 25 °C y se agitó durante 30 minutos. Se agregó triacetoxiborohidruro de Sodio (175 mg, 0,82 mmol) en una porción y la reacción se agitó a 50 °C durante 5 h. La reacción se enfrió a 0 °C y se diluyó con DMF (1 mL), agua (2 mL) y ácido trifluoroacético (0,3 mL). La reacción se agitó bigorosamente durante 30 minutos y se purificaron por HPLC en fase reversa (0,1% ácido trifluoroacético en acetonitrilo/agua) proporcionando ácido 2-(((S)-4-(2-cloro-3-(6-
 30 metoxi-5-(((S)-5-oxopirrolidin-2-il)metil)amino)metil)piridin-2-il)fenil)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)amino)-3-metoxi-6-(trifluorometil)pirazin-2-il)metil)-2-azabicyclo[2.2.2]octano-

4-carboxílico como la sal de bis-TFA. $[M+1] = 820,206$. ^1H NMR (400 MHz, Metanol- d_4) δ 8,00 – 7,87 (m, 1H), 7,70 – 7,56 (m, 1H), 7,56 – 7,47 (m, 1H), 7,46 – 7,26 (m, 4H), 7,24 – 7,13 (m, 1H), 6,00 – 5,79 (m, 1H), 4,60 – 4,29 (m, 4H), 4,16 – 4,02 (m, 4H), 3,99 (s, 3H), 3,77 (d, $J = 12,5$ Hz, 1H), 3,61 (s, 1H), 3,30 – 3,27 (m, 2H), 2,92 – 2,71 (m, 2H), 2,63 (s, 1H), 2,50 – 2,35 (m, 4H), 2,24 – 1,77 (m, 9H).

Procedimiento 5: ácido 2-((5-(((S)-4-(2-cloro-3-(6-metoxi-5-(((S)-5-oxopirrolidin-2-il)metil)amino)metil)piridin-2-il)fenil)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)amino)-3-metoxi-6-(trifluorometil)pirazin-2-il)metil)-2-azabicyclo[2.2.2]octano-4-carboxílico (A-18)



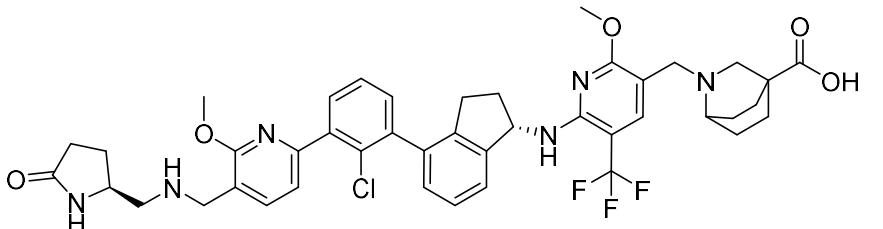
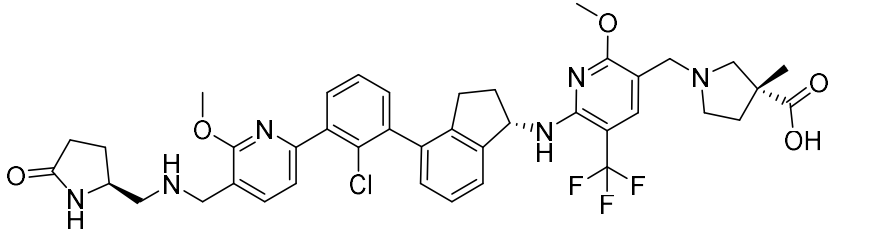
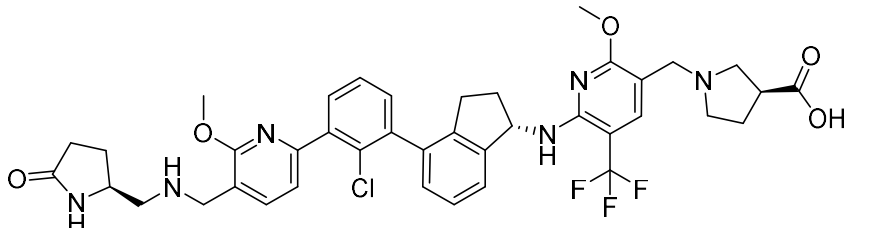
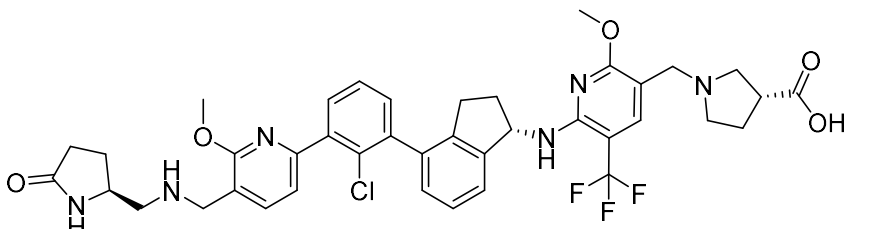
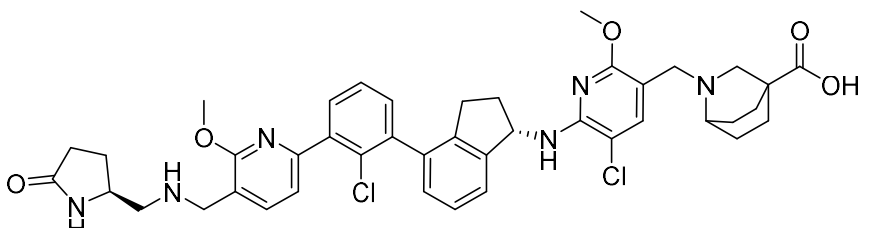
A un matraz de 250 mL se cargó 5,395 g (9,475 mmol) de (S)-2-((5-(((4-bromo-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)amino)-3-metoxi-6-(trifluorometil)pirazin-2-il)metil)-2-azabicyclo[2.2.2]octano-4-carboxilato de metilo, 6,258 g (13,26 mmol) (S)-5-(((6-(2-cloro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-2-metoxipiridin-3-il)metil)amino)metil)pirrolidin-2-ona, 2,619 g (18,95 mmol) de K_2CO_3 , 10,79 mL agua y 43,19 mL DME. La mezcla se desgasificó con N_2 . Se agregó 0,6777 g (0,9475 mmol) $\text{PdCl}_2\text{Bis}(\text{Amphos})$ y la mezcla se calentó a 80°C durante 1,5 h. La reacción se enfrió a 20°C y se dividió entre 80 mL de iPrOAc

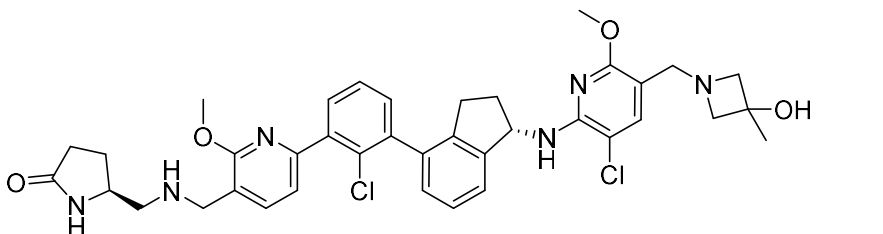
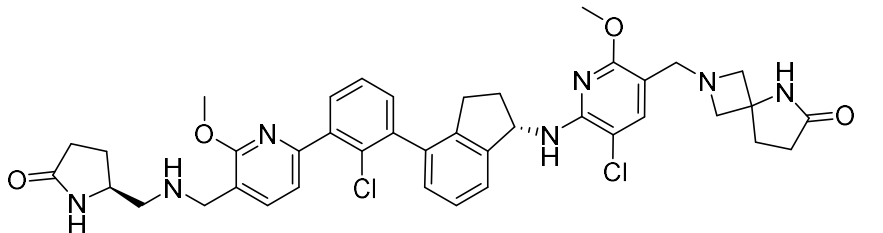
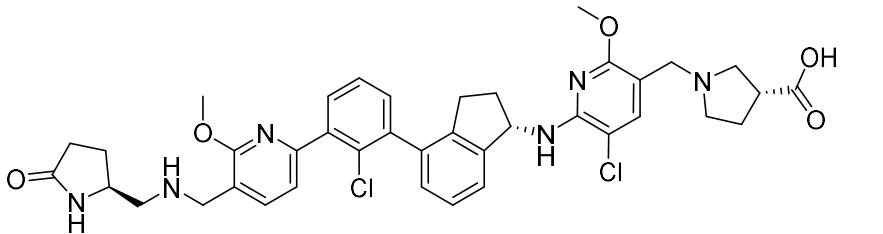
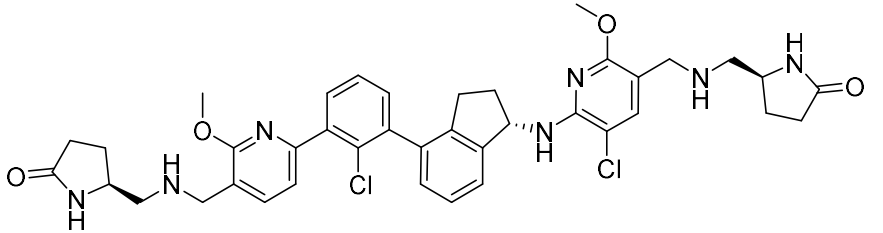
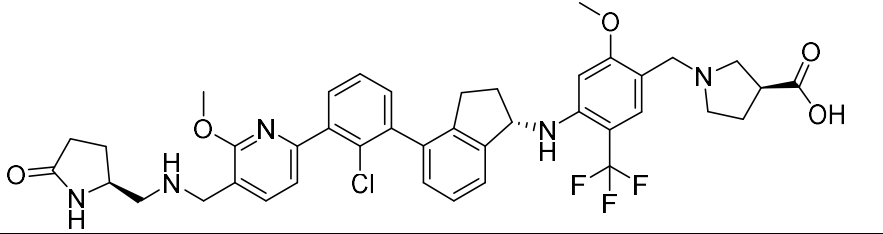
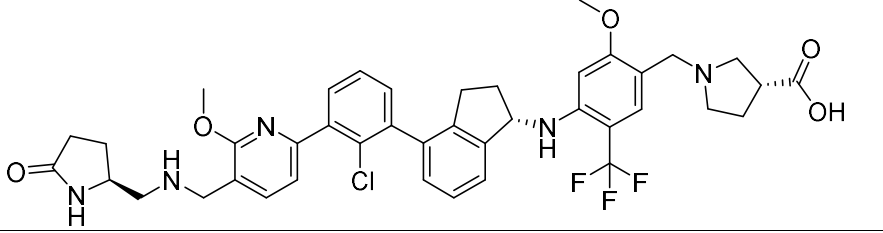
y 80 mL de agua. La fase orgánica se lavó por segunda vez con 54 mL de agua. La fase orgánica se redujo a una espuma que se disolvió en 65 mL DMF. Se agregó 3,8 mL de etano-1,2-diamina y 1,6 g de Darco y con agitación vigorosa, se calentó a 45°C durante 2 h. La solución oscura luego se enfrió a 20°C y se filtró sobre celita. El matraz y la celita se lavaron con 270 mL de iPrOAc. La gran fase orgánica se lavó dos veces con 100 ml de agua para eliminar la DMF y la fase orgánica resultante se evaporó. El residuo se purificó adicionalmente mediante columna flash usando 0-20% metanol en DCM para producir 2-((5-(((S)-4-(2-cloro-3-(6-metoxi-5-((((S)-5-oxopirrolidin-2-il)metil)amino)metil)piridin-2-il)fenil)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)amino)-3-metoxi-6-(trifluorometil)pirazin-2-il)metil)-2-azabicyclo[2.2.2]octano-4-carboxilato de metilo.

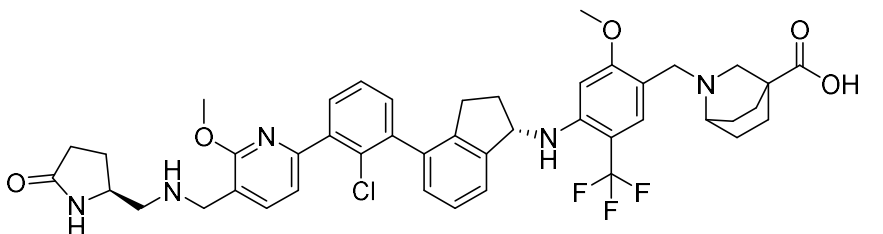
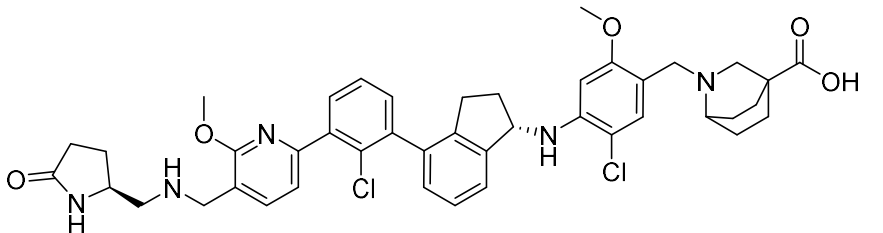
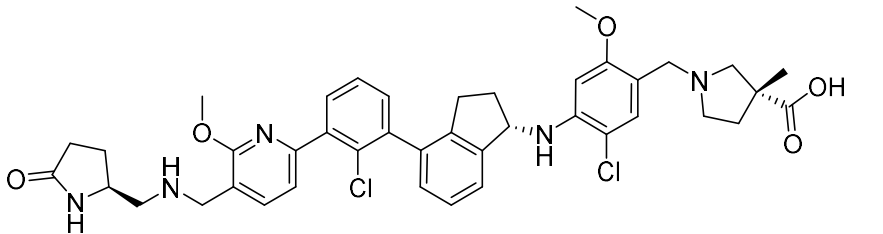
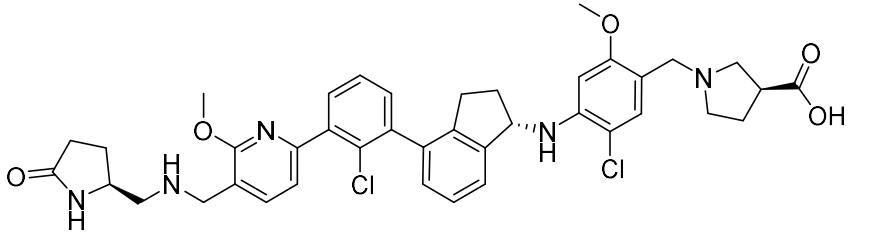
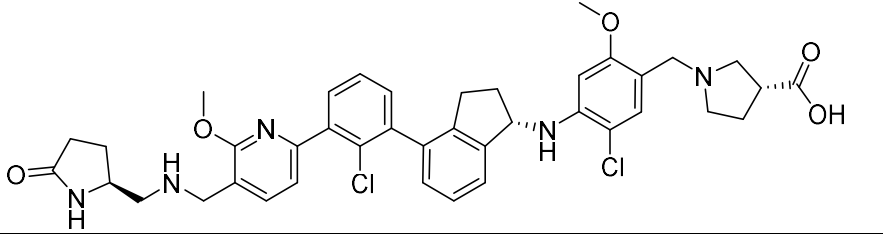
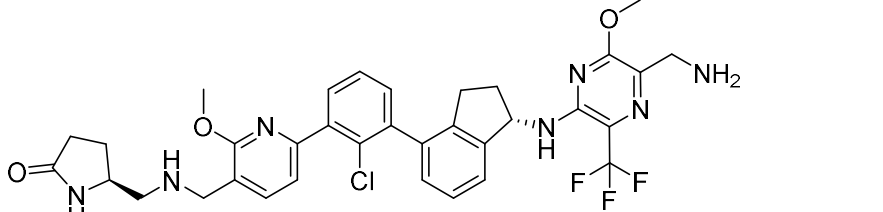
2-((5-(((S)-4-(2-cloro-3-(6-metoxi-5-((((S)-5-oxopirrolidin-2-il)metil)amino)metil)piridin-2-il)fenil)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)amino)-3-metoxi-6-(trifluorometil)pirazin-2-il)metil)-2-azabicyclo[2.2.2]octano-4-carboxilato de metilo (1000 mg , 1,2 mmol) y isopropanol (5 mL) se combinaron. Se agregó solución 1N de NaOH (2,4 mL, 2 eq). La mezcla se agitó a TA durante la noche, luego se neutralizó con HCl 1 N hasta pH 7. Se agregaron NaHCO₃ acuoso (10 mL) y salmuera (10 mL). La mezcla se extrajo con acetato de isopropilo (15 mL). La fase acuosa se separó y se extrajo con DCM. Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron para dar ácido 2-((5-(((S)-4-(2-cloro-3-(6-metoxi-5-((((S)-5-oxopirrolidin-2-il)metil)amino)metil)piridin-2-il)fenil)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)amino)-3-metoxi-6-(trifluorometil)pirazin-2-il)metil)-2-azabicyclo[2.2.2]octano-4-carboxílico.

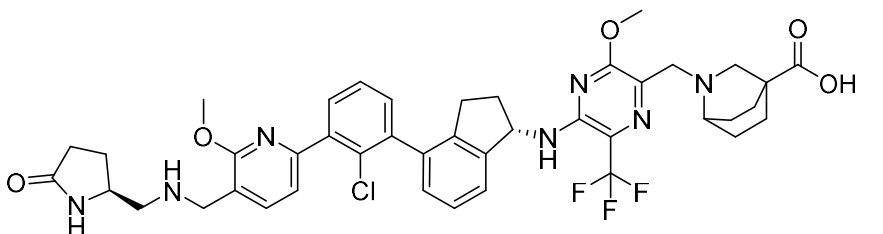
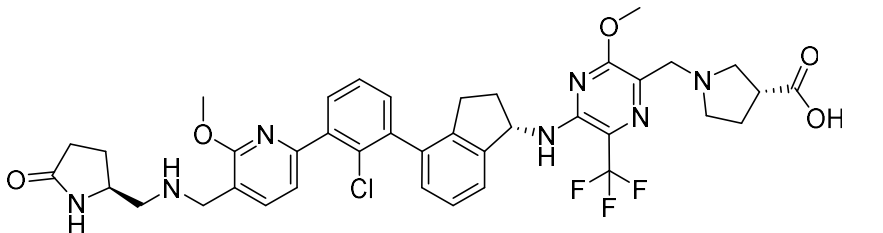
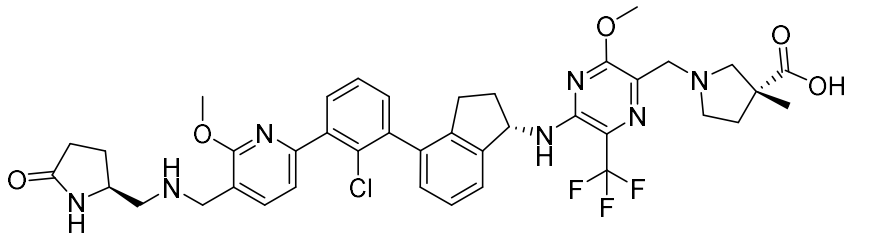
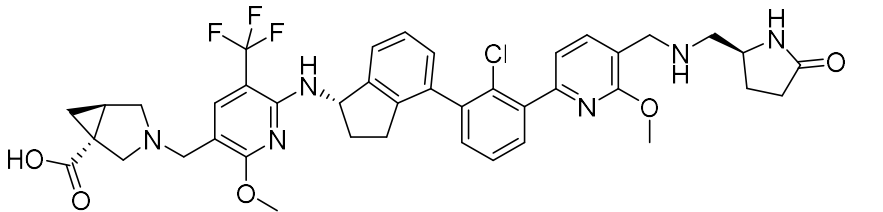
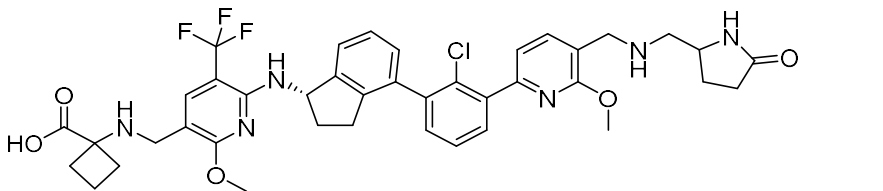
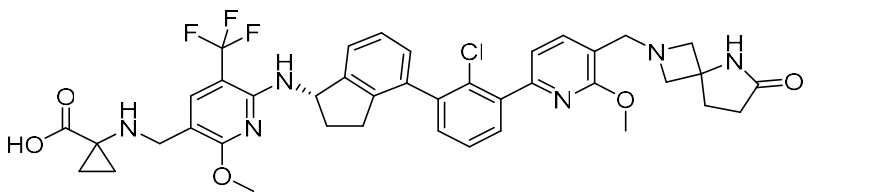
Los siguientes compuestos de la Tabla 1A y la Tabla 1B se prepararon de acuerdo con los procedimientos descritos en el presente documento utilizando el (los) material (es) de partida apropiado (s) y la química apropiada del grupo protector según sea necesario.

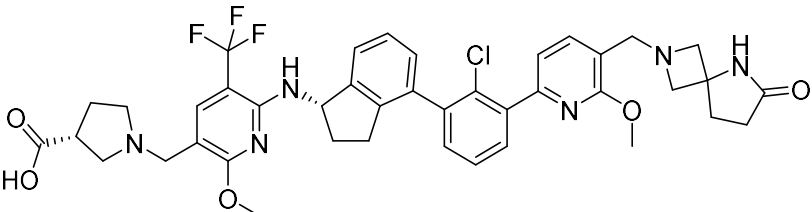
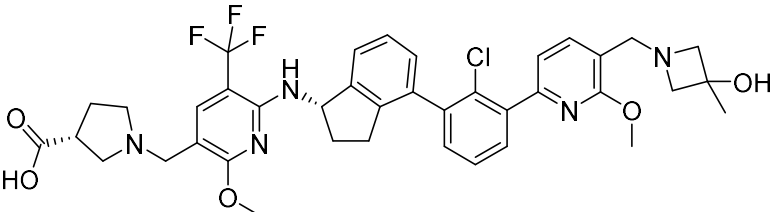
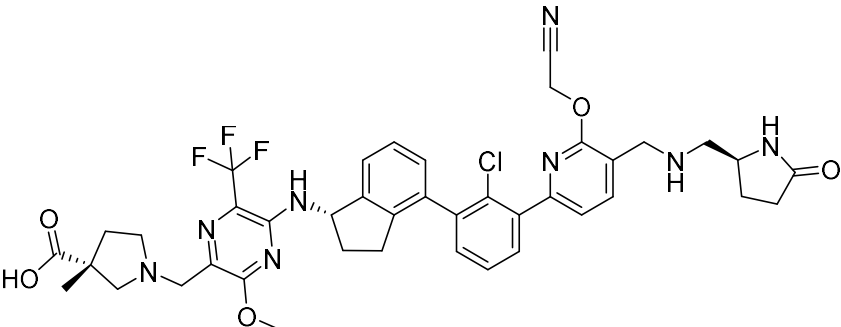
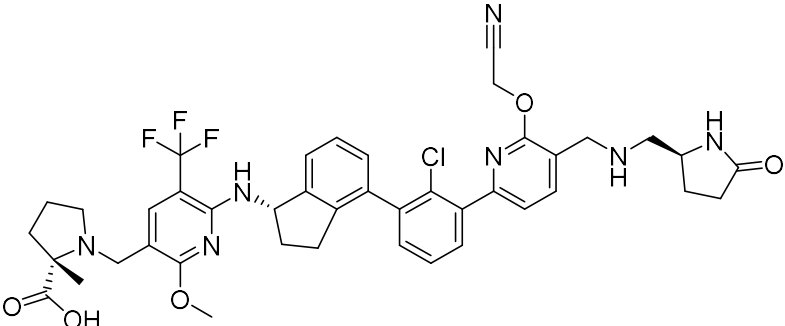
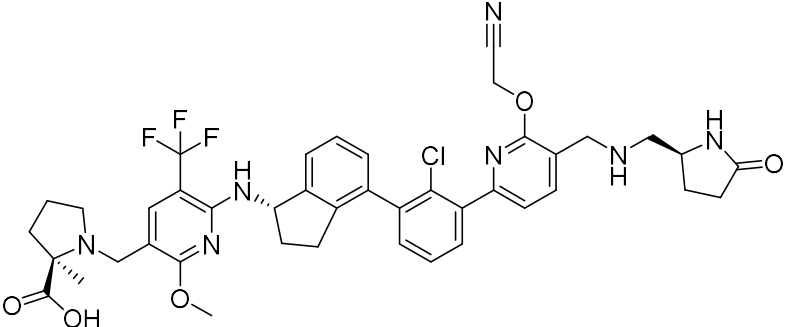
Tabla 1A

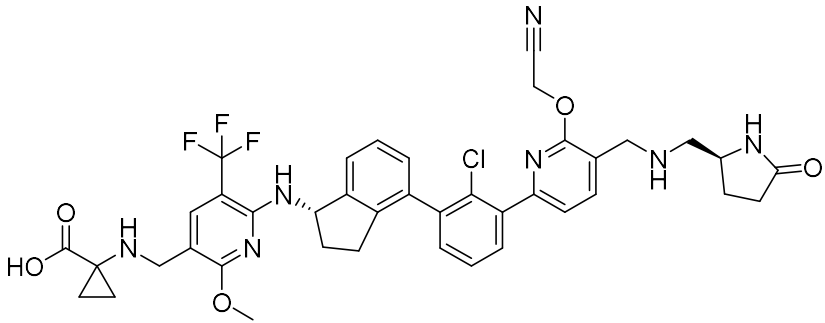
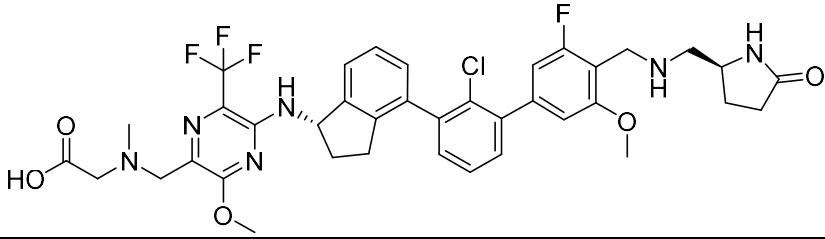
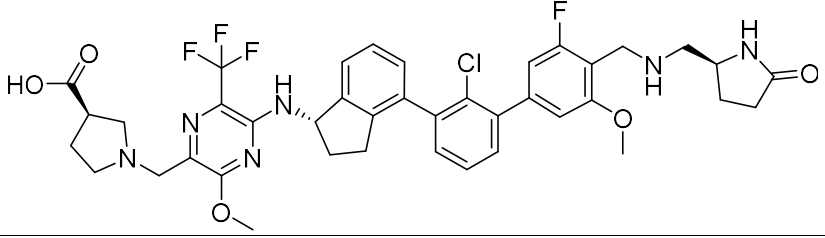
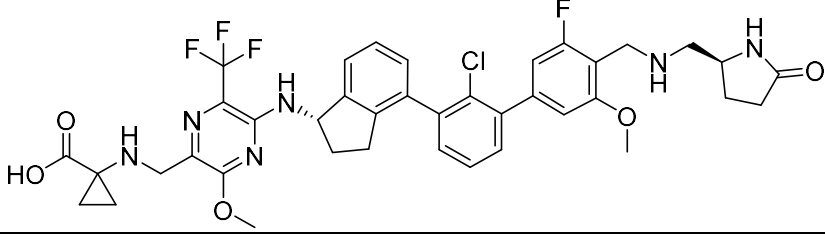
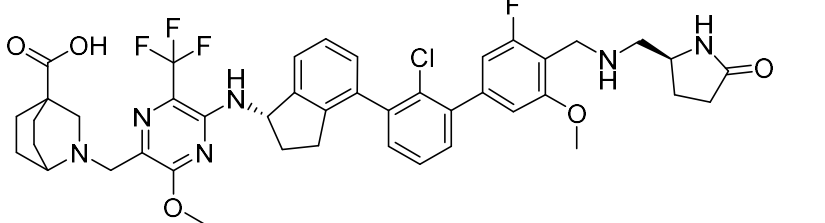
No.	Estructura	LC/MS
A-1		818,853
A-2		792,874
A-3		778,839
A-4		778,869
A-5		784,802

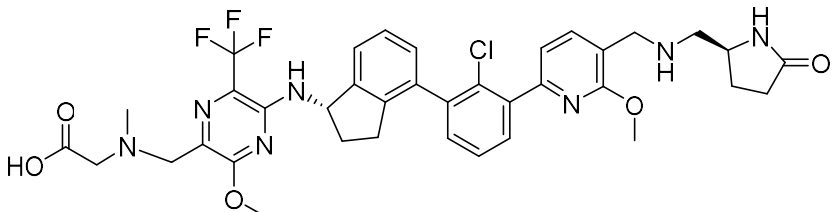
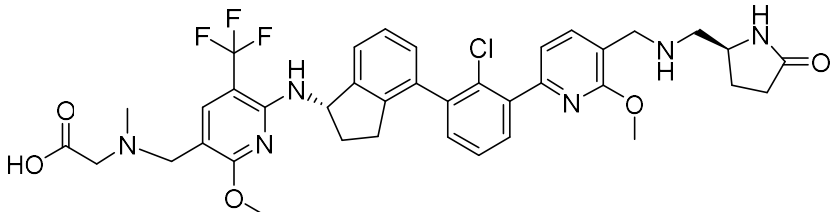
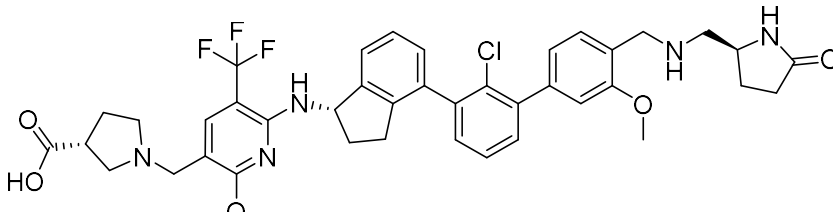
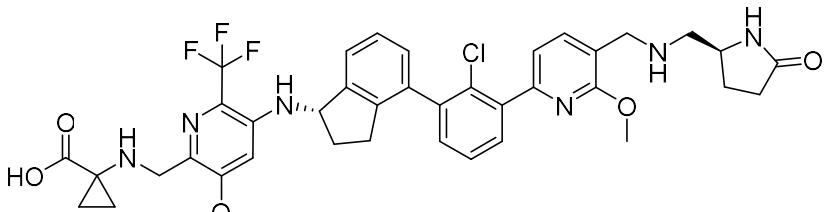
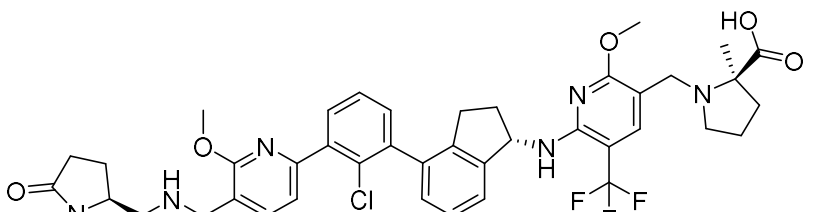
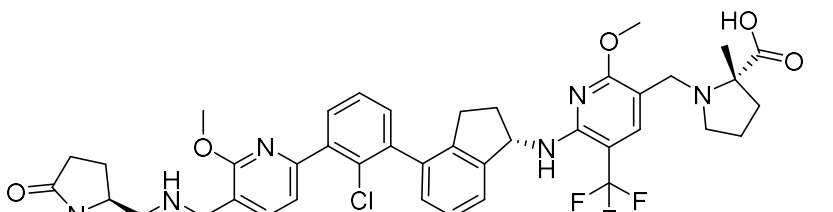
No.	Estructura	LC/MS
A-6		716,79
A-7		755,78
A-8		744,706
A-9		743,606
A-10		778,218
A-11		778,206

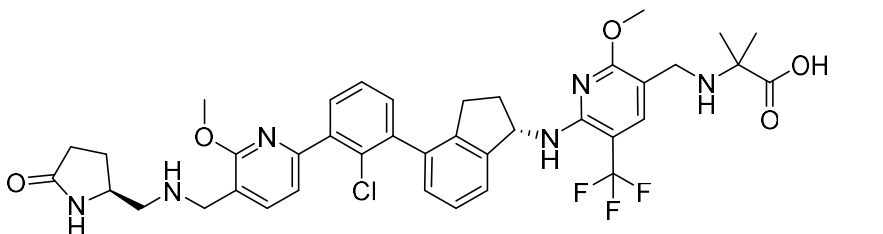
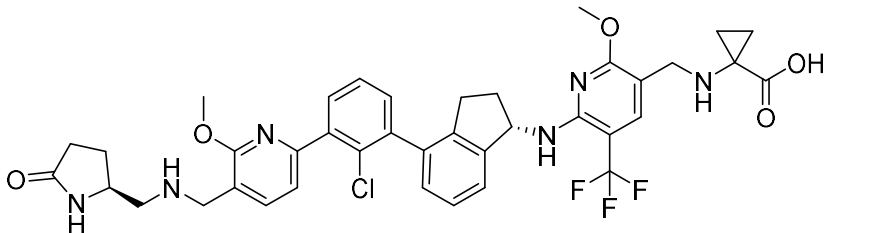
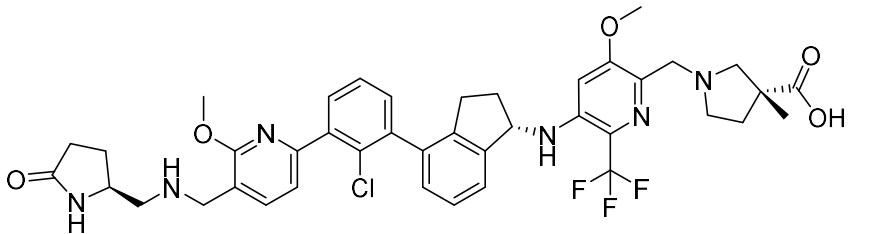
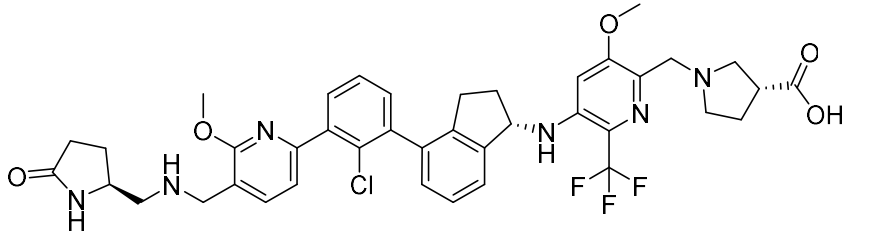
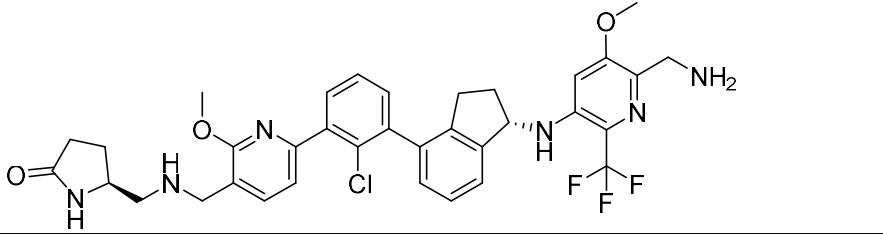
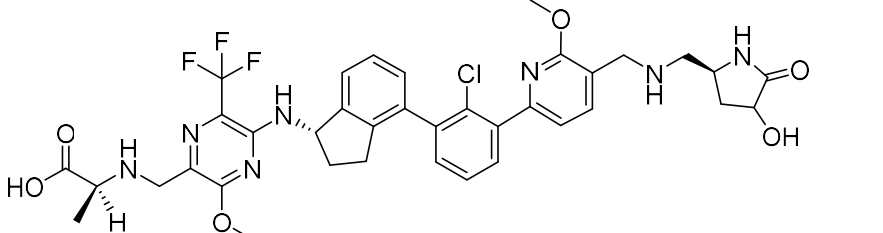
No.	Estructura	LC/MS
A-12		818,397
A-13		783,829
A-14		757,896
A-15		743,85
A-16		743,876
A-17		682,2

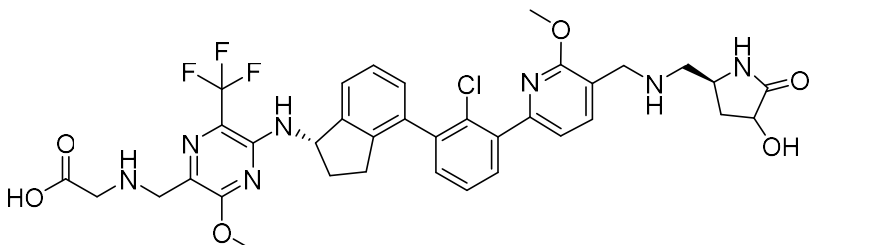
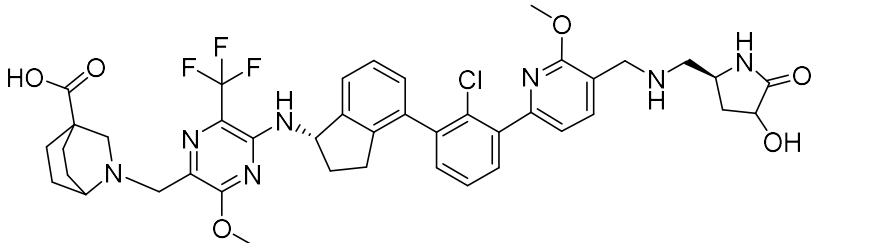
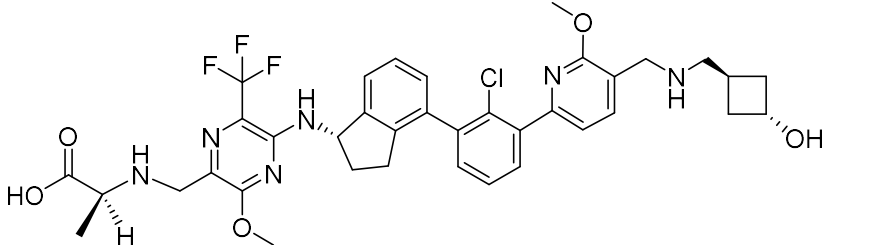
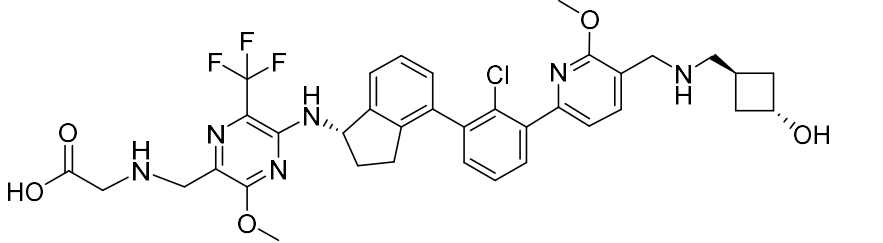
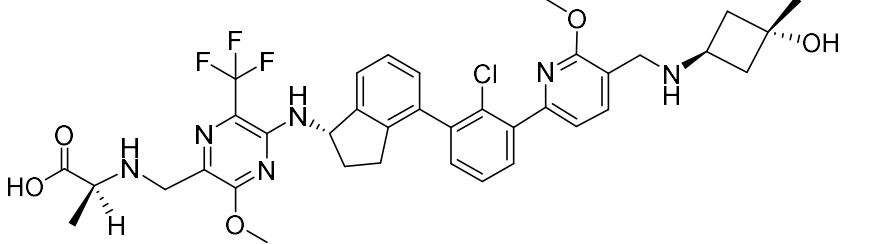
No.	Estructura	LC/MS
A-18		820,206
A-19		780,2
A-20		794,239
A-21		777,2
A-22		779,2
A-23		777,2

No.	Estructura	LC/MS
A-24		791,25
A-25		752,2
A-26		819,4
A-27		818,2
A-28		818,4

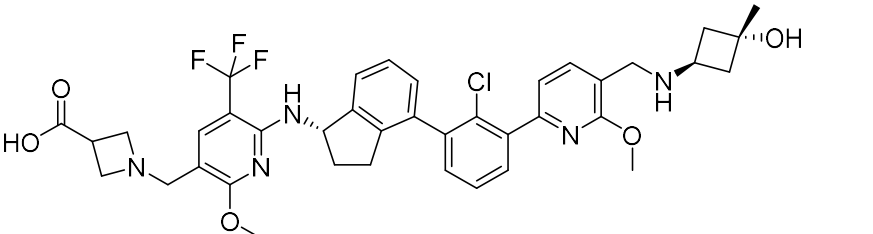
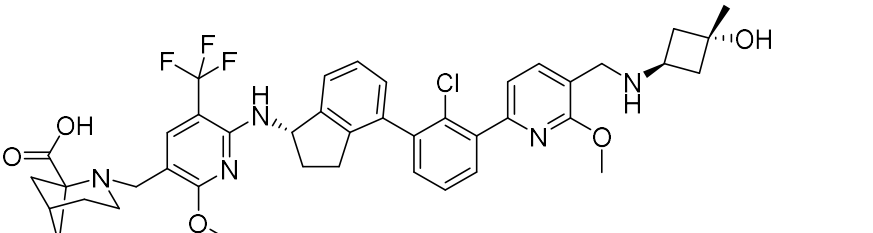
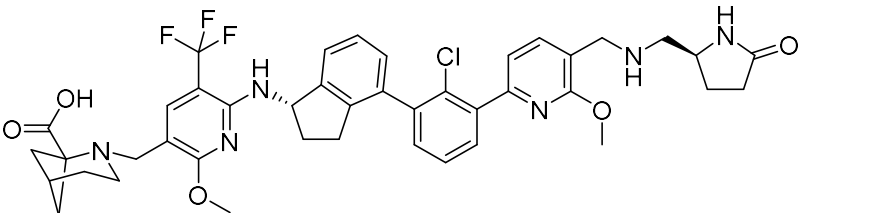
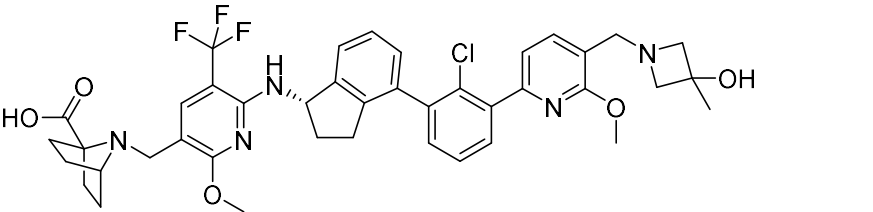
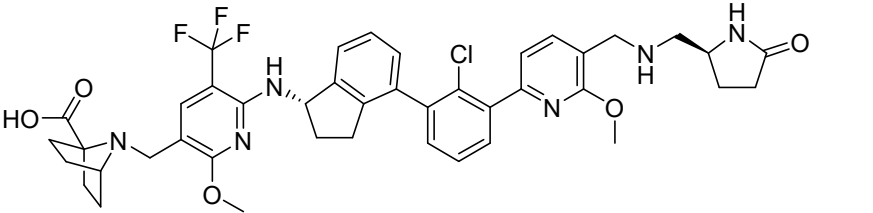
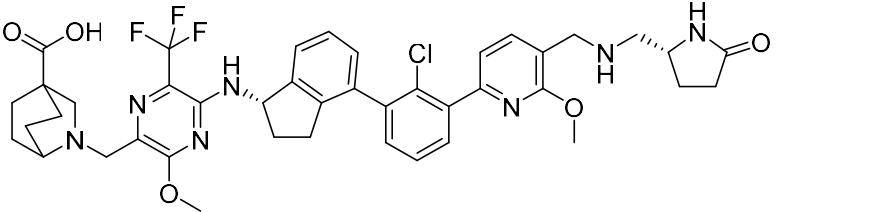
No.	Estructura	LC/MS
A-29		790,2
A-30		770,93
A-31		797,0214
A-32		782,851
A-33		837,043

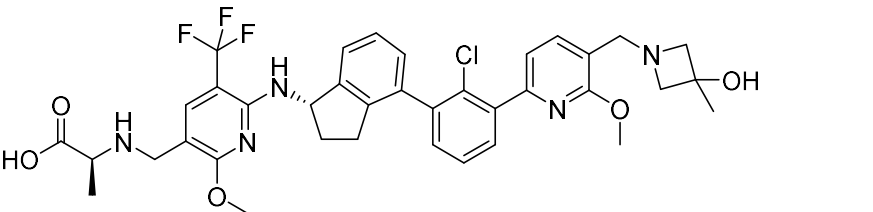
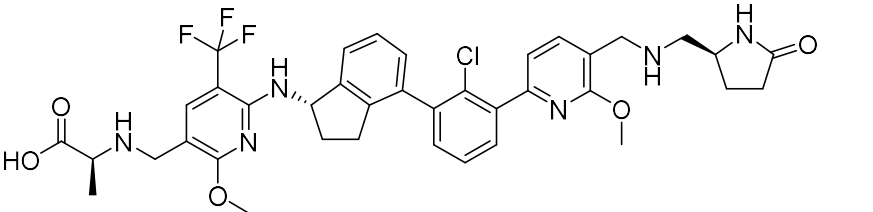
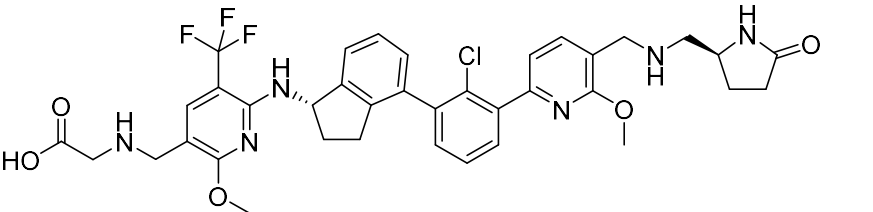
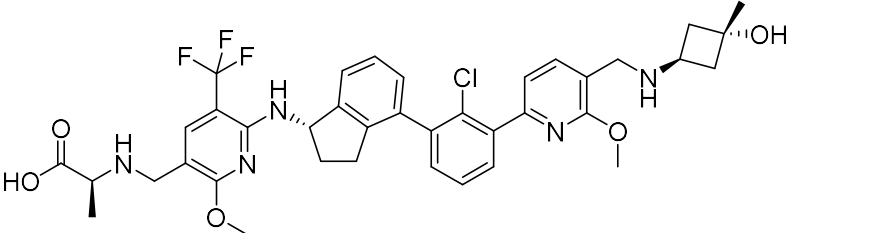
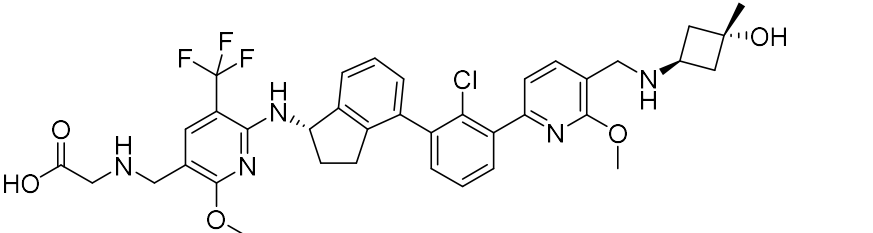
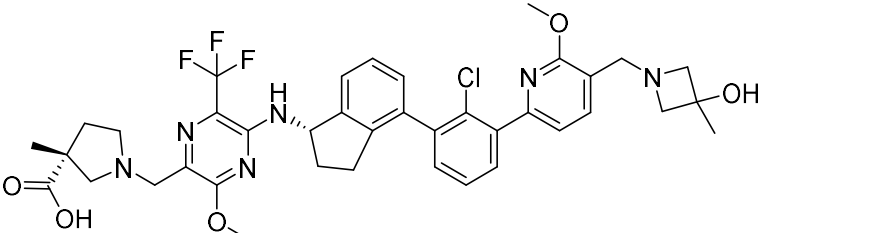
No.	Estructura	LC/MS
A-34		753,851
A-35		752,701
A-36		778,20
A-37		765,20
A-38		792,79
A-39		792,786

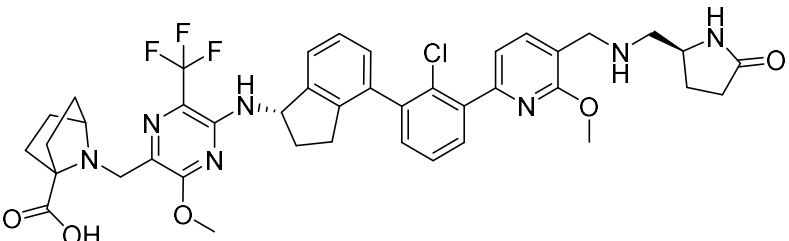
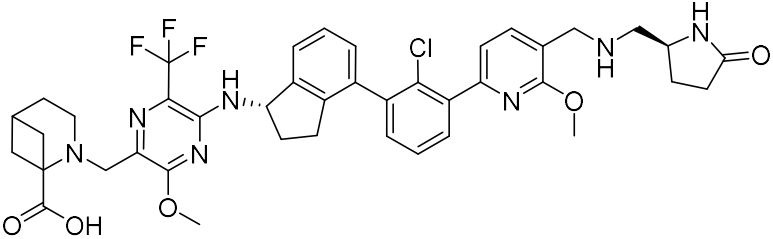
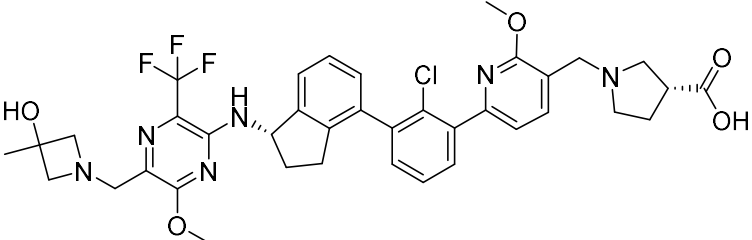
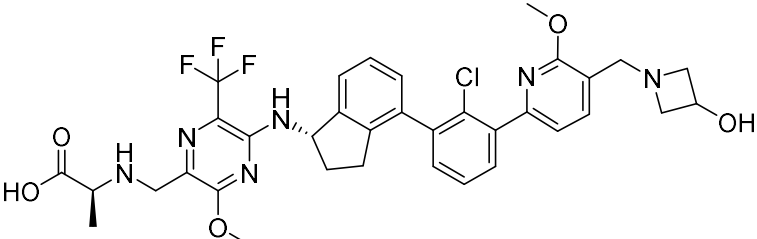
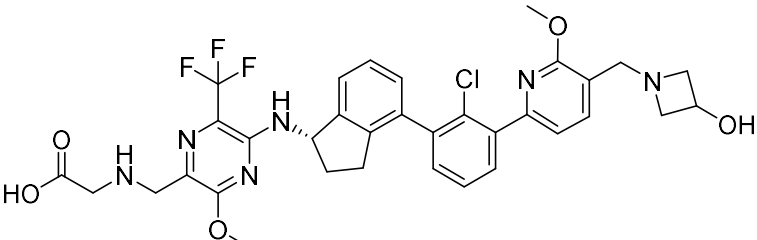
No.	Estructura	LC/MS
A-40		767,335
A-41		765,2
A-42		793,214
A-43		779,2
A-44		681,2
A-45		770,06

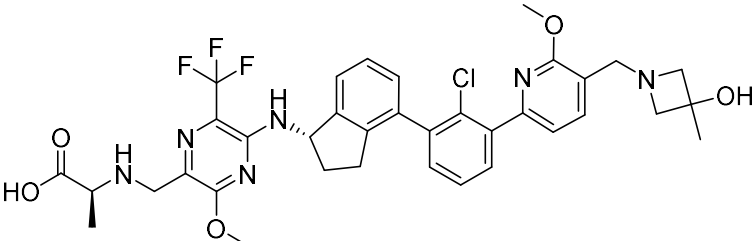
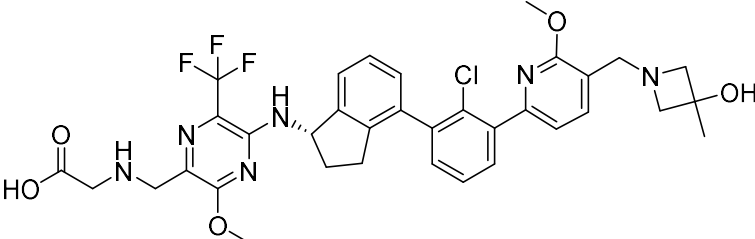
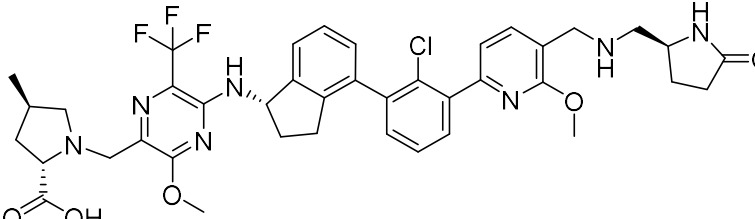
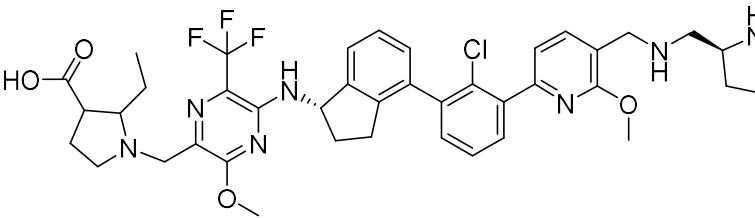
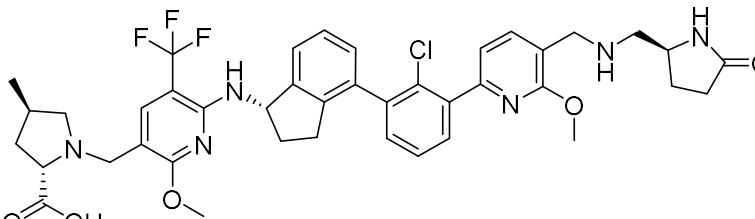
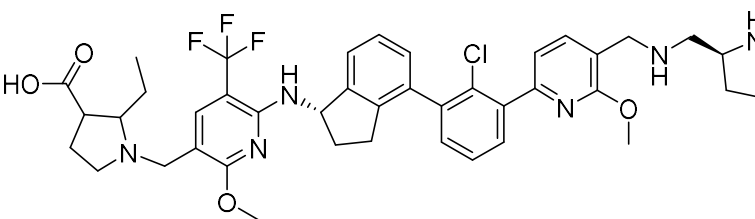
No.	Estructura	LC/MS
A-46		755,98
A-47		836,23
A-48		741
A-49		726,96
A-50		741

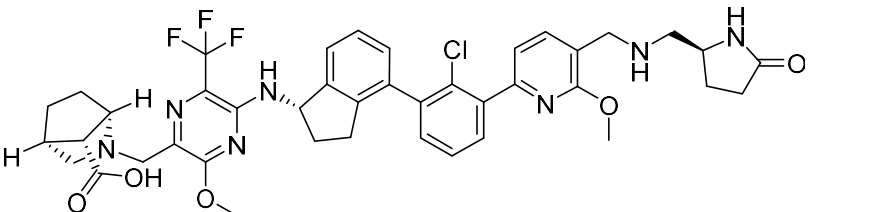
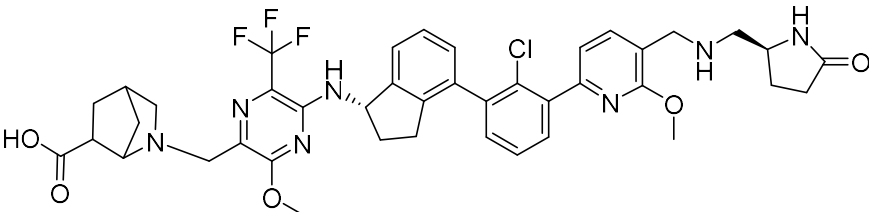
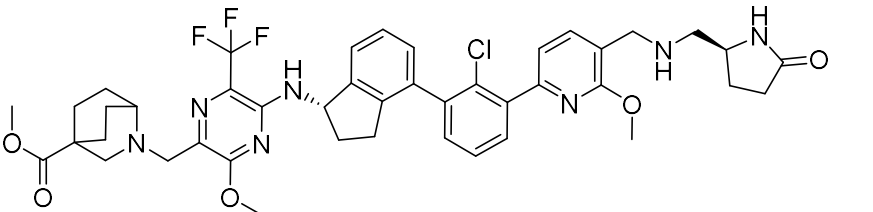
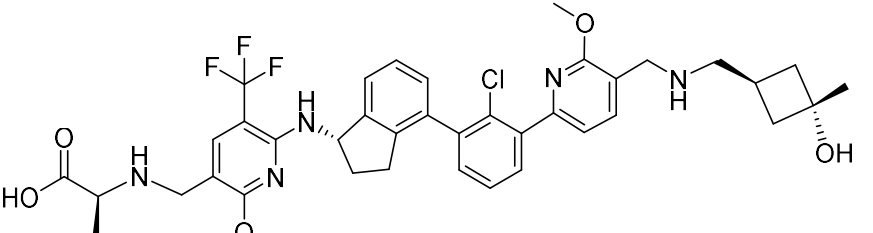
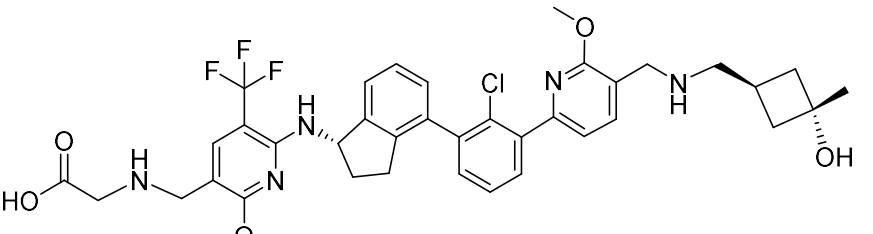
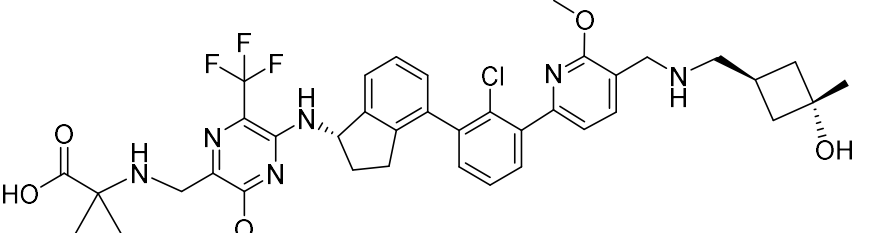
No.	Estructura	LC/MS
A-51		780,4
A-52		780,4
A-53		779,2
A-54		738,2
A-55		765,204
A-56		778,4

No.	Estructura	LC/MS
A-57		752,3
A-58		792,4
A-59		805,4
A-60		778,4
A-61		805,4
A-62		820,4

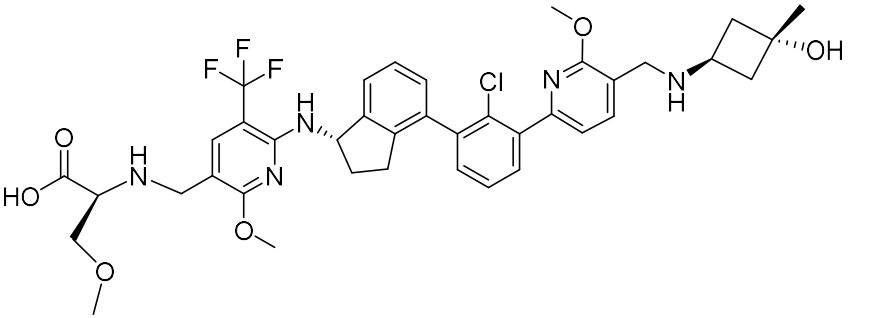
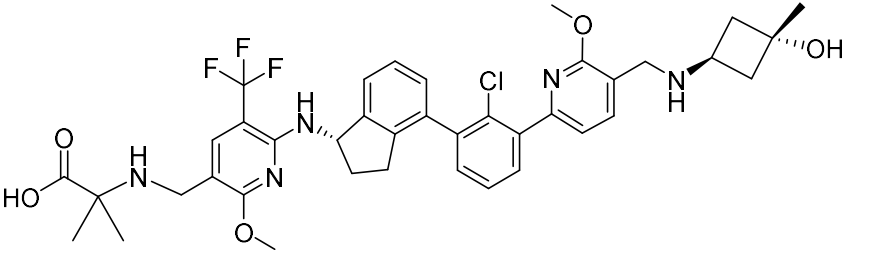
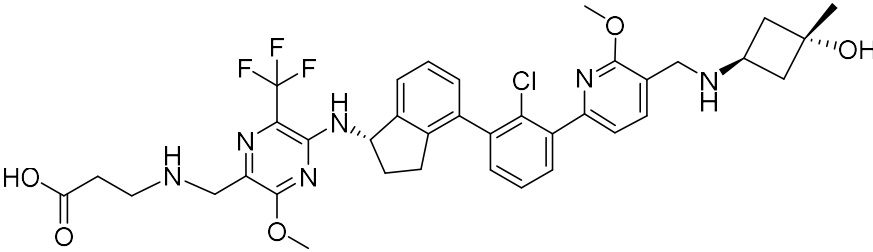
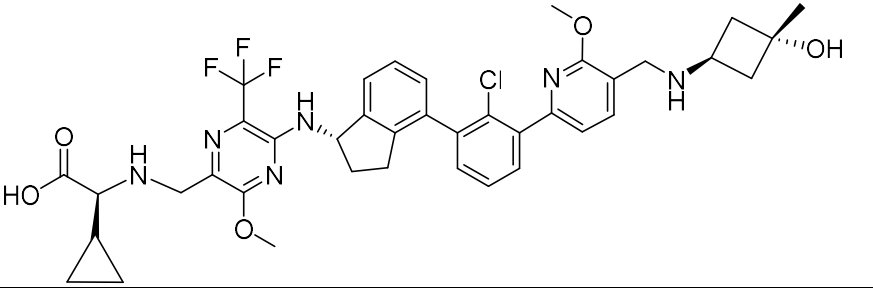
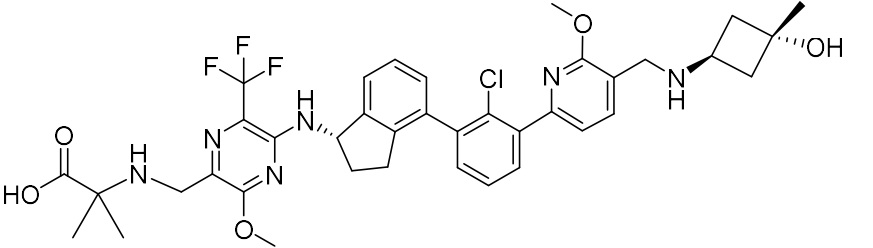
No.	Estructura	LC/MS
A-63		726,2
A-64		753,2
A-65		739,2
A-66		740,3
A-67		726,3
A-68		767,4

No.	Estructura	LC/MS
A-69		805,906
A-70		805,881
A-71		753,03
A-72		712,953
A-73		698,941

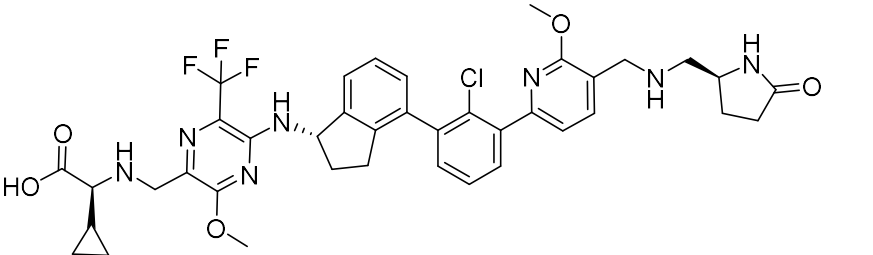
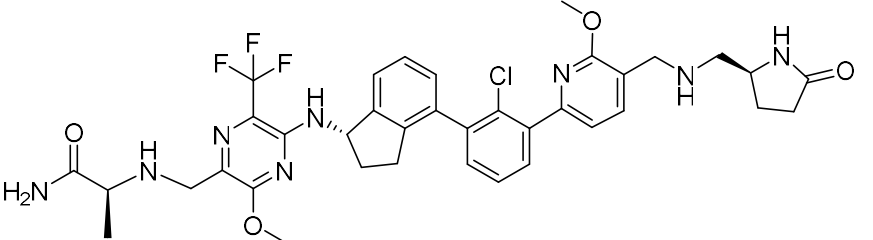
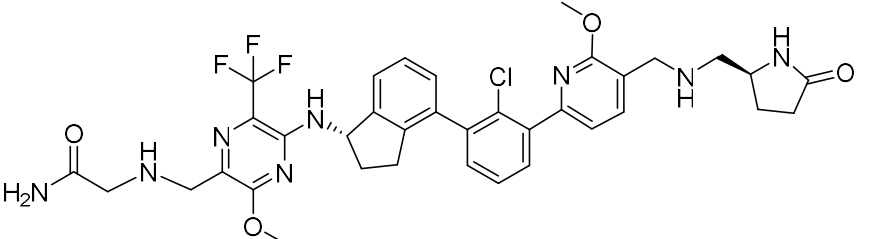
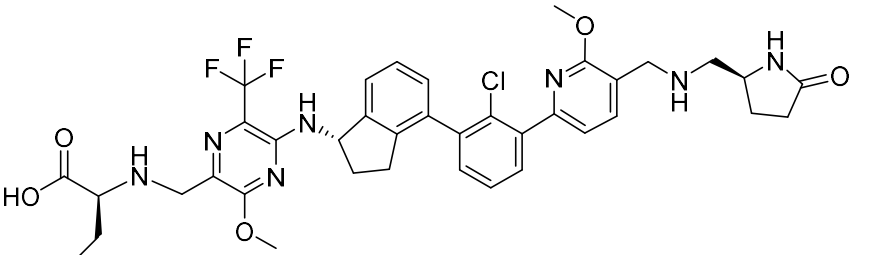
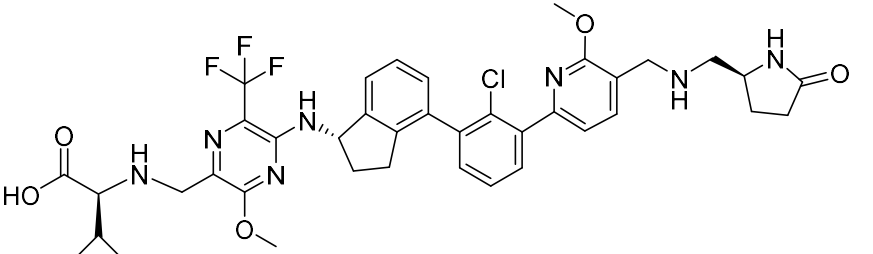
No.	Estructura	LC/MS
A-74		726,965
A-75		712,965
A-76		794,022
A-77		808,044
A-78		792,841
A-79		806,887

No.	Estructura	LC/MS
A-80		806,005
A-81		806,022
A-82		834,34
A-83		753,93
A-84		739,9
A-85		766,96

No.	Estructura	LC/MS
A-86		754,97
A-87		740,95
A-88		752,90
A-89		739,79
A-90		765,92

No.	Estructura	LC/MS
A-91		769,81
A-92		753,92
A-93		740,94
A-94		766,94
A-95		754,92

No.	Estructura	LC/MS
A-96	 A-96	767,98
A-97	 A-97	781,03
A-98	 A-98	751,83
A-99	 A-99	767,8
A-100	 A-100	783,91

No.	Estructura	LC/MS
A-101		780,04
A-102		752,89
A-103		738,85
A-104		767,81
A-105		781,83

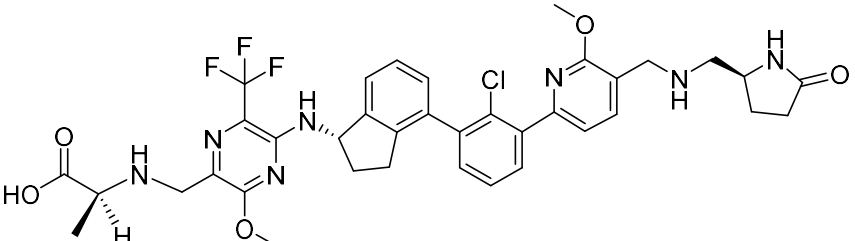
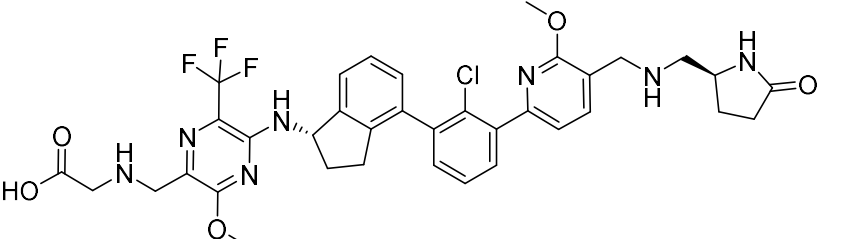
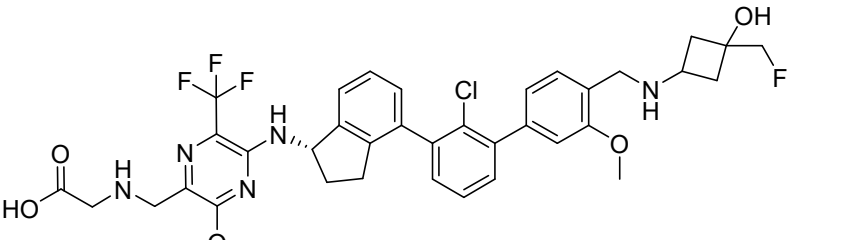
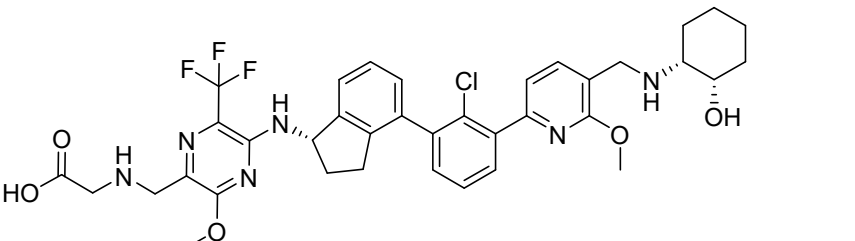
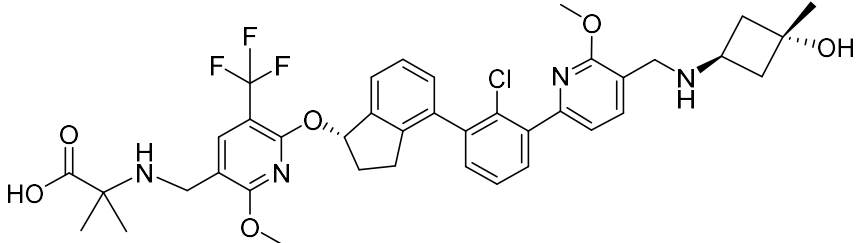
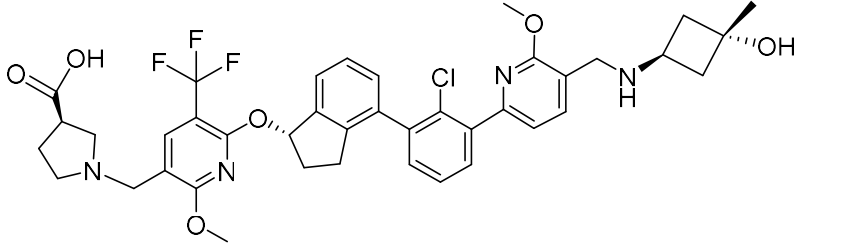
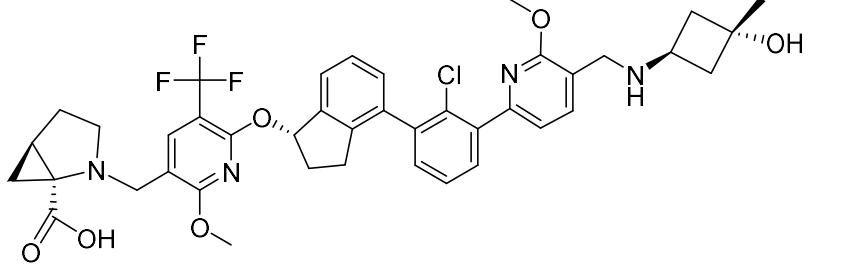
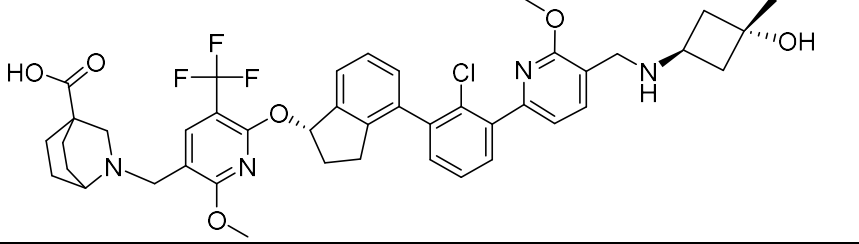
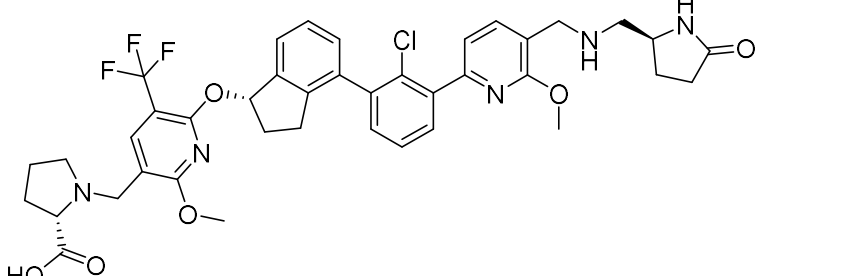
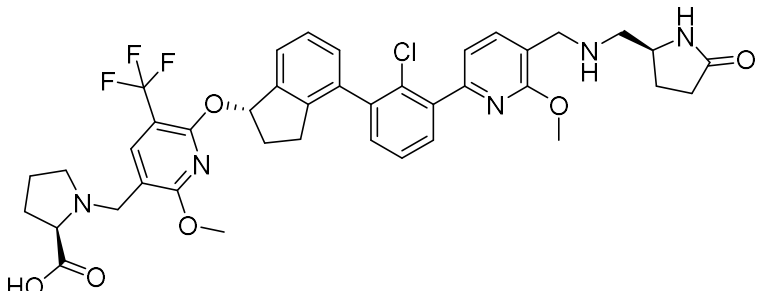
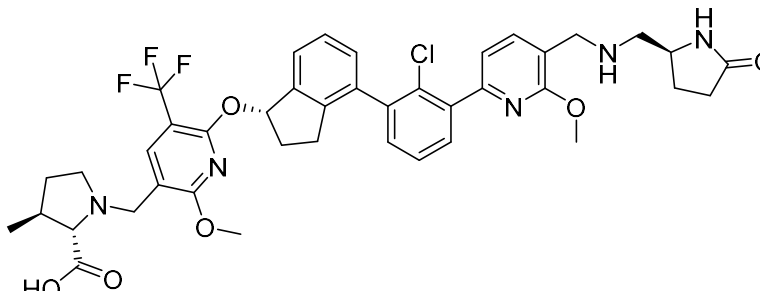
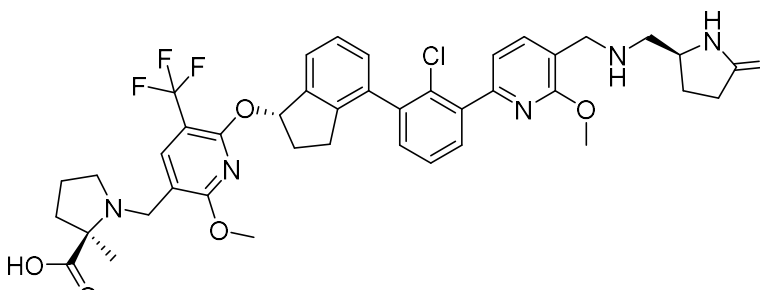
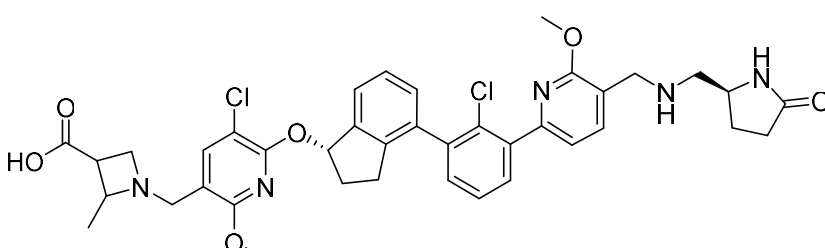
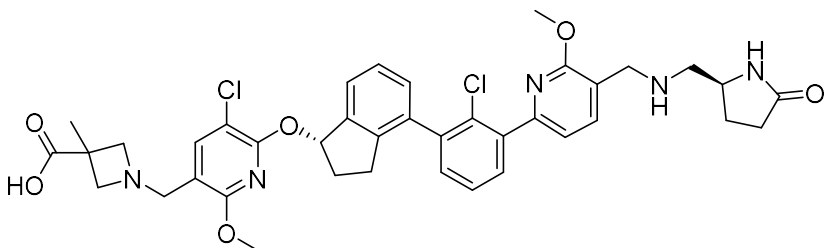
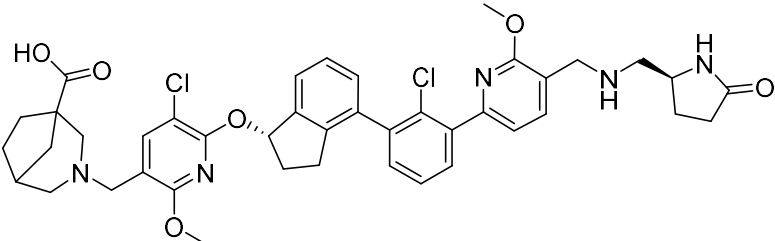
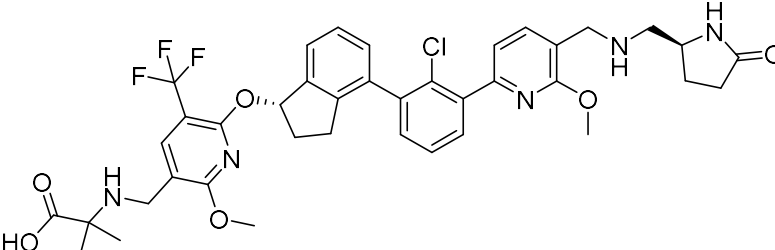
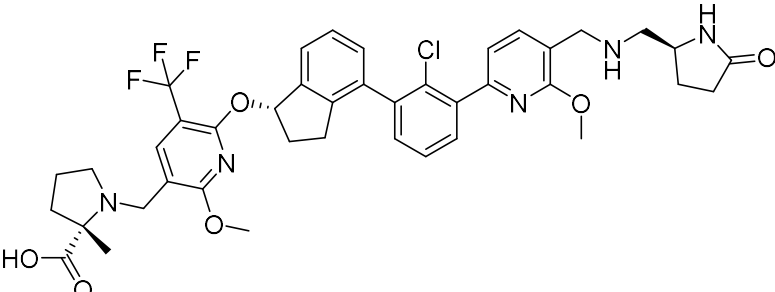
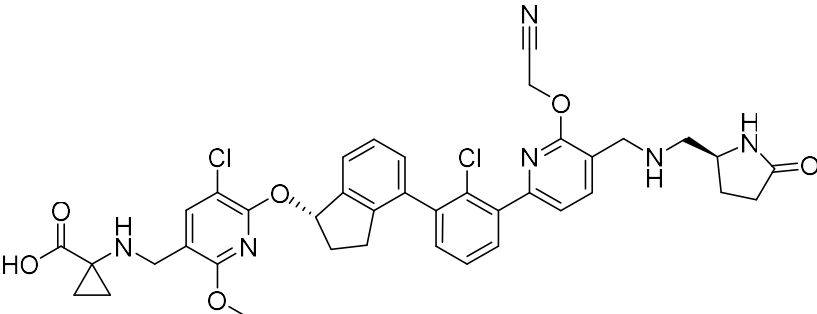
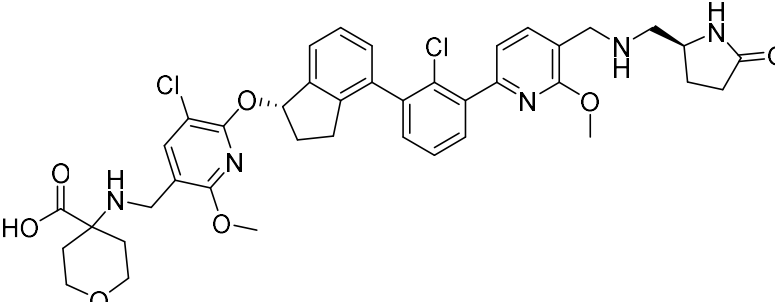
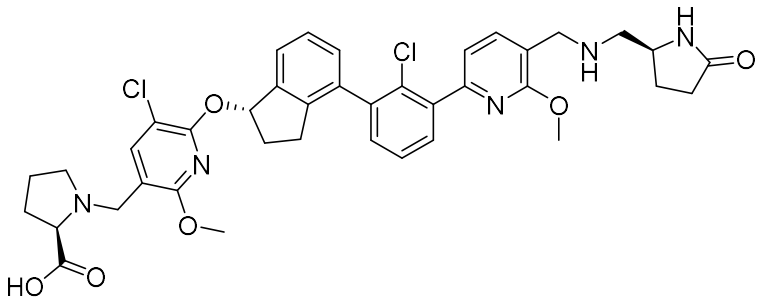
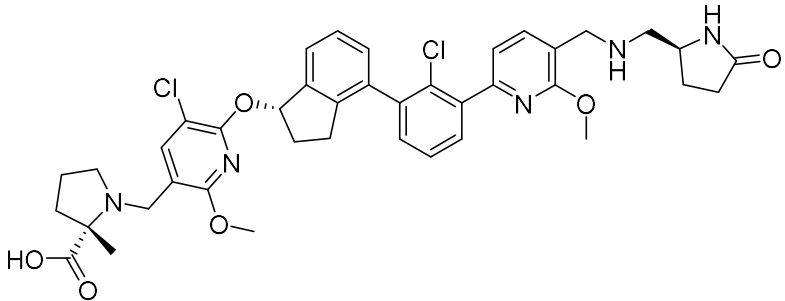
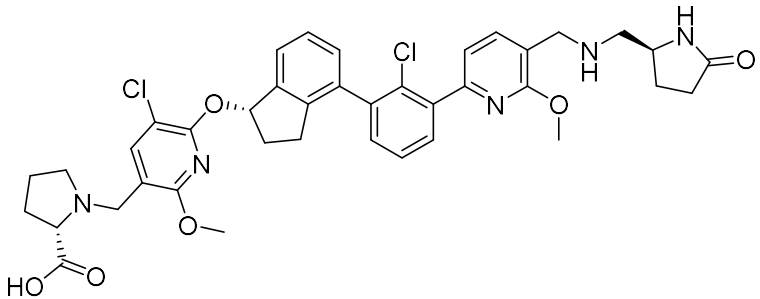
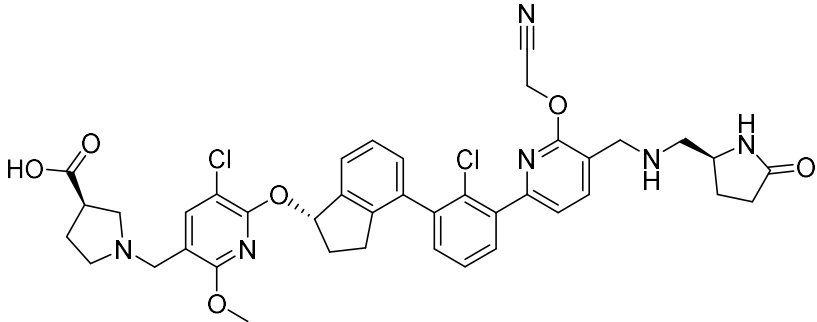
No.	Estructura	LC/MS
A-106		753,89
A-107		739,93
A-108		744,0
A-109		741,0

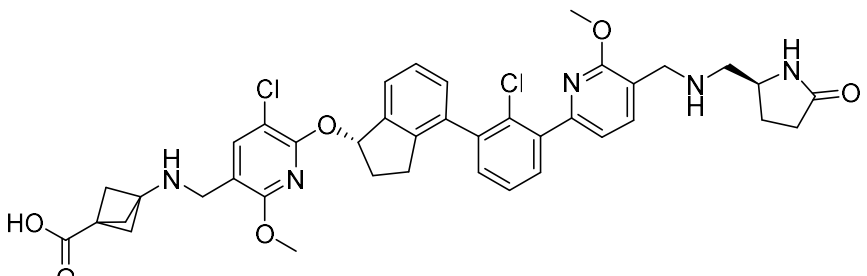
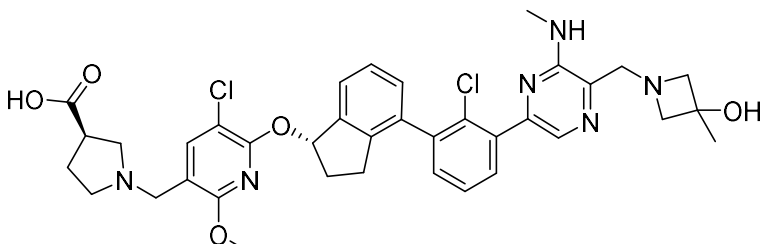
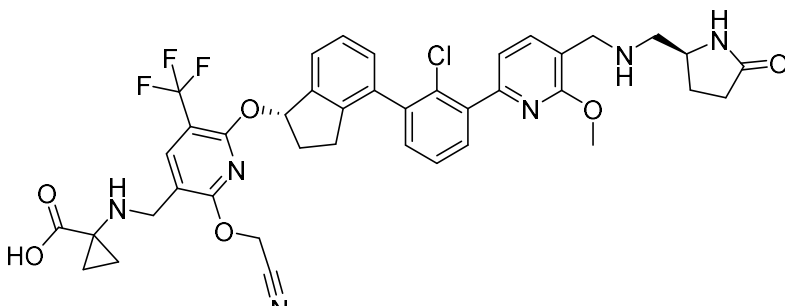
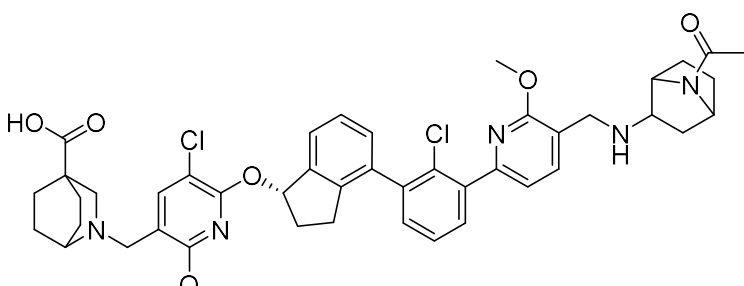
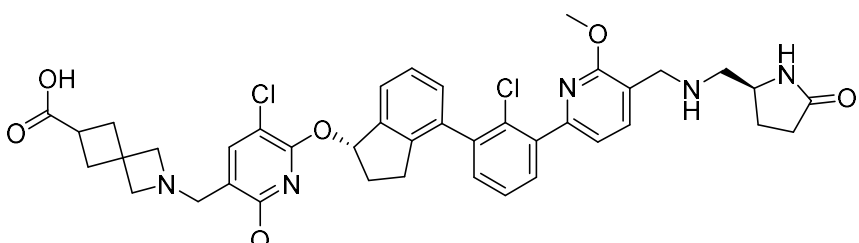
Tabla 1B

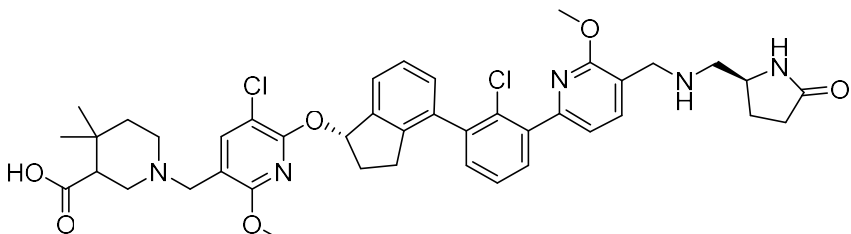
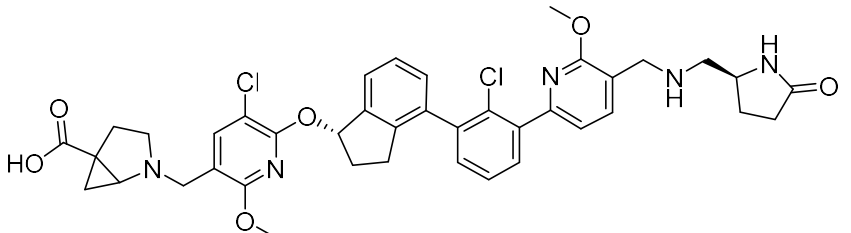
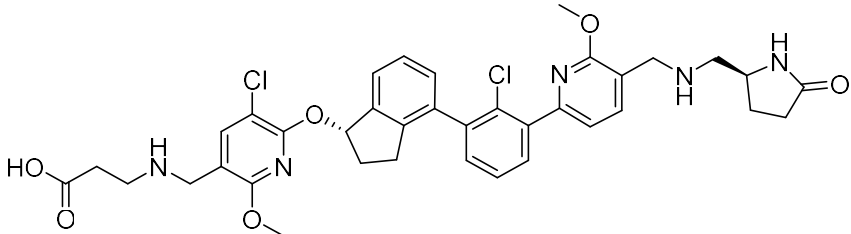
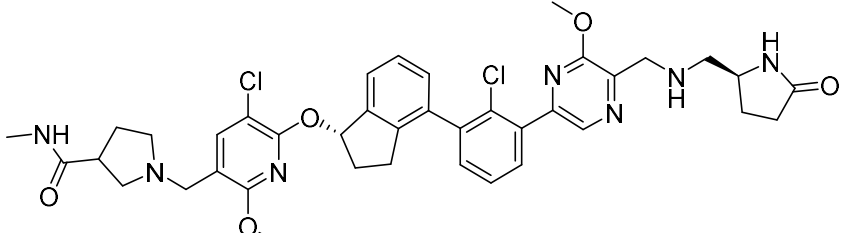
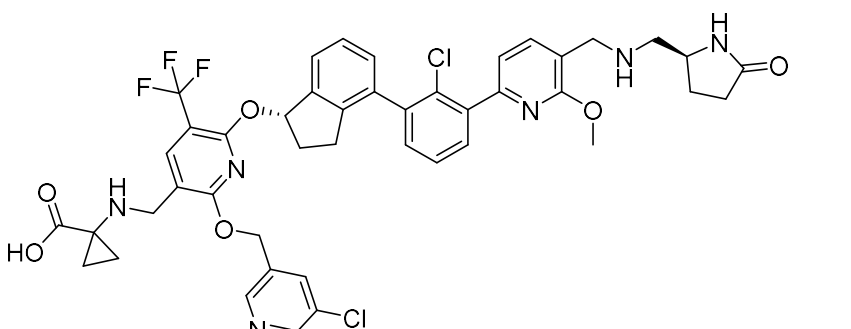
No.	Estructura	LCMS
B-1		755,11
B-2		767,09
B-3		779,1
B-4		807,11
B-5		781,2

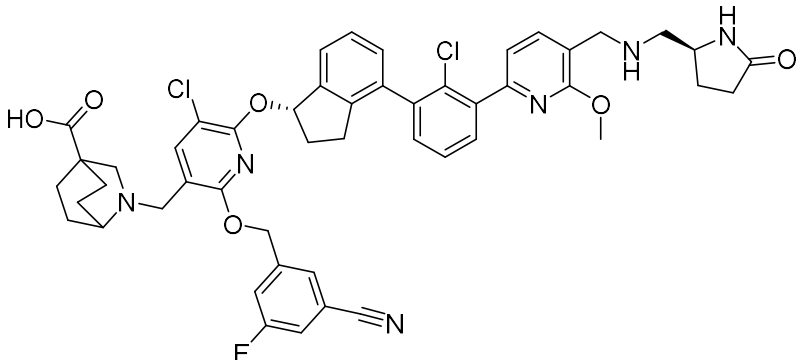
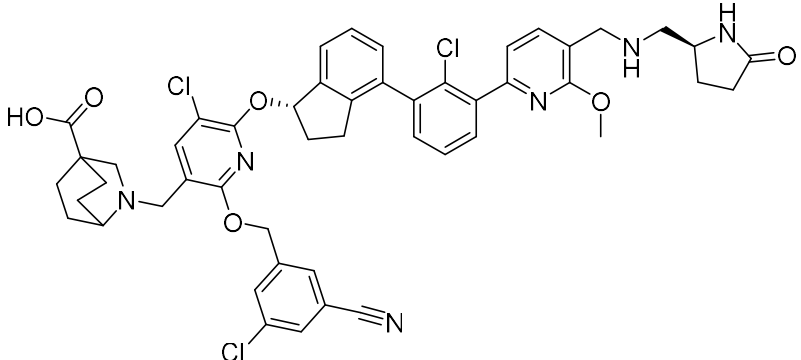
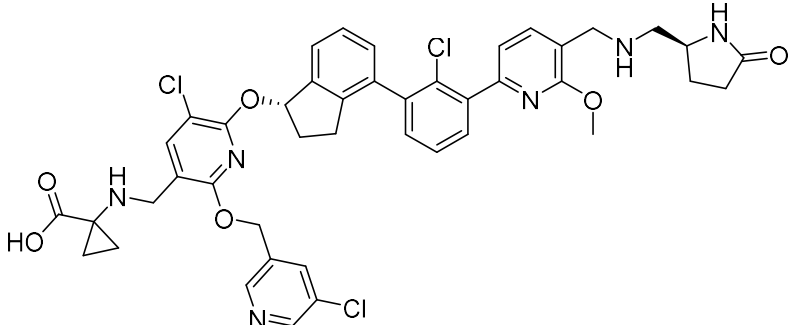
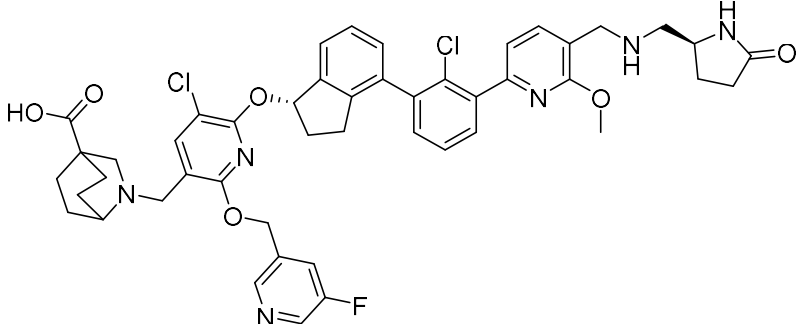
No.	Estructura	LCMS
B-6		781,2
B-7		795,3
B-8		795,3
B-9		746,25
B-10		746,25

No.	Estructura	LCMS
B-11		786,28
B-12		769,2
B-13		795,3
B-14		757,2
B-15		777,7

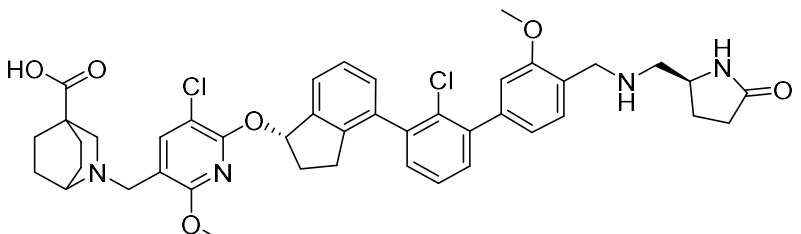
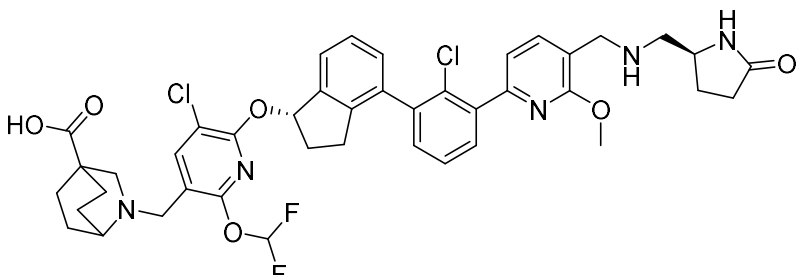
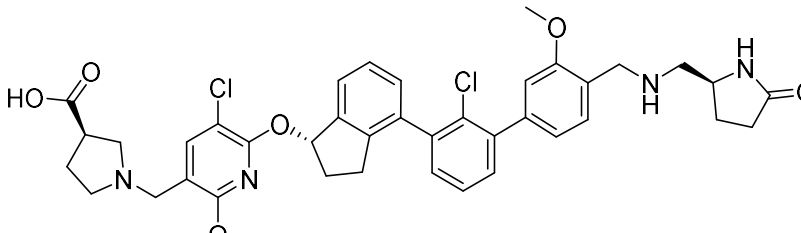
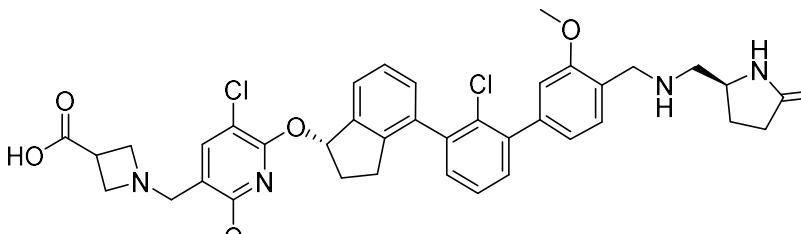
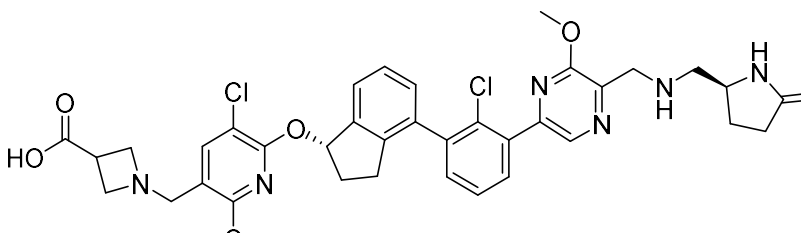
No.	Estructura	LCMS
B-16		747,7
B-17		761,7
B-18		747,7
B-19		771,2

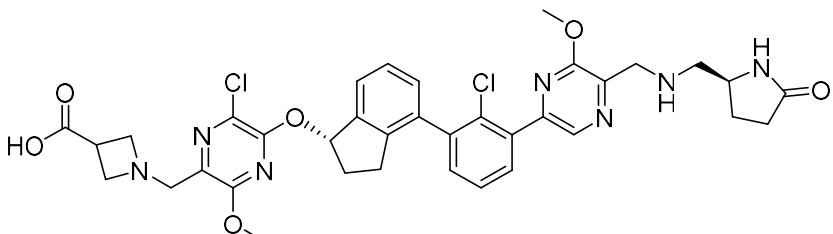
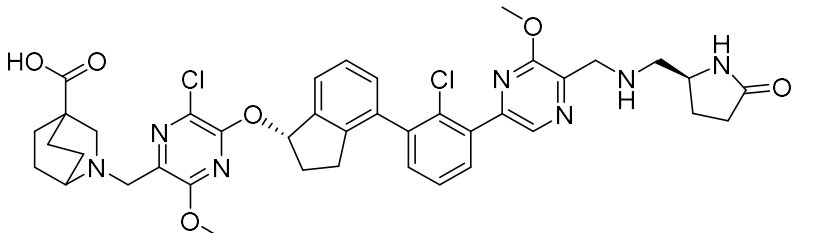
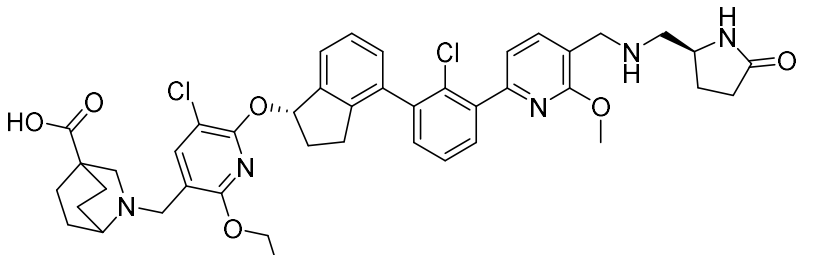
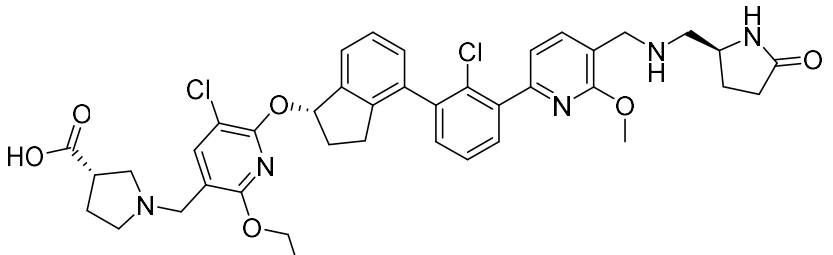
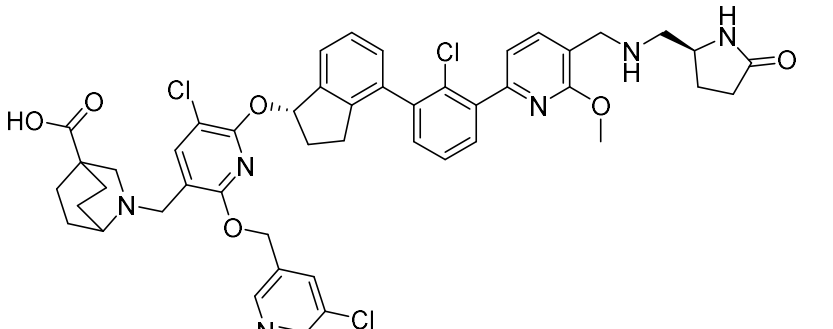
No.	Estructura	LCMS
B-20		757,8
B-21		719
B-22		792,2
B-23		826,31
B-24		771,9

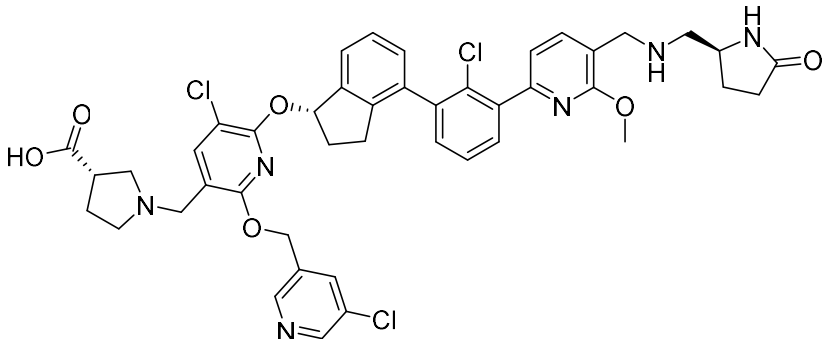
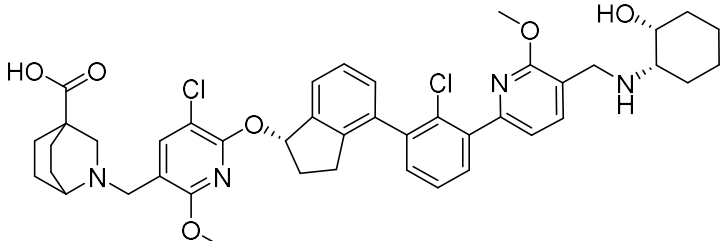
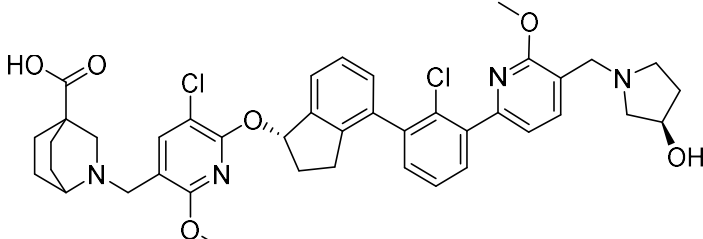
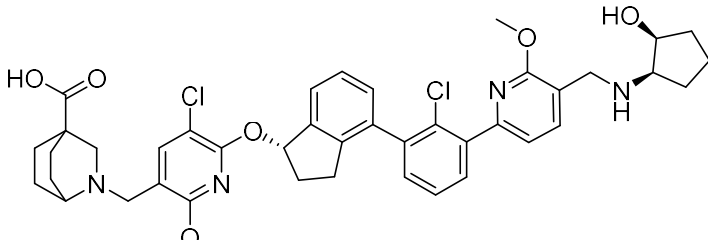
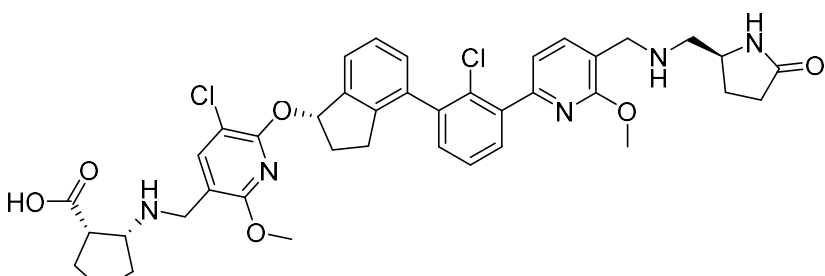
No.	Estructura	LCMS
B-25		788
B-26		757,8
B-27		719,9
B-28		759,9
B-29		878,7

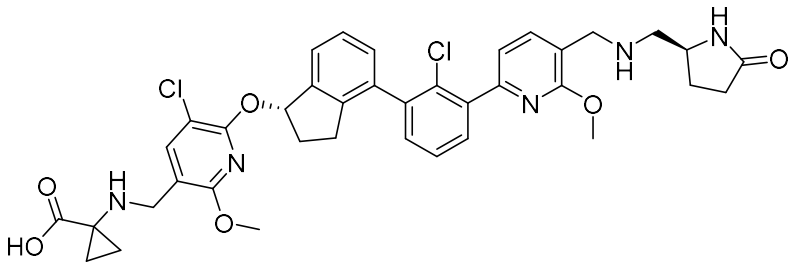
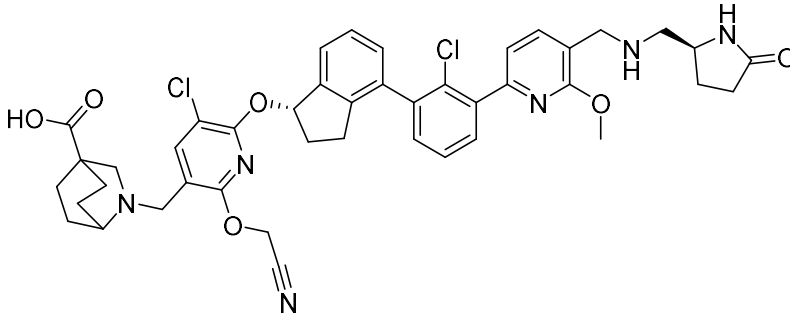
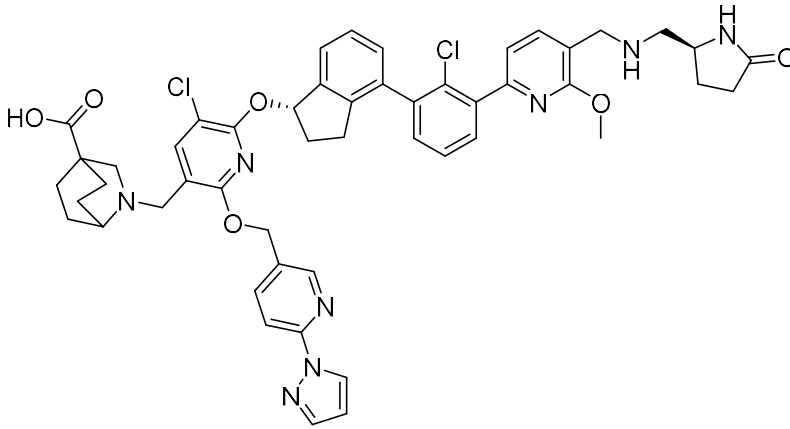
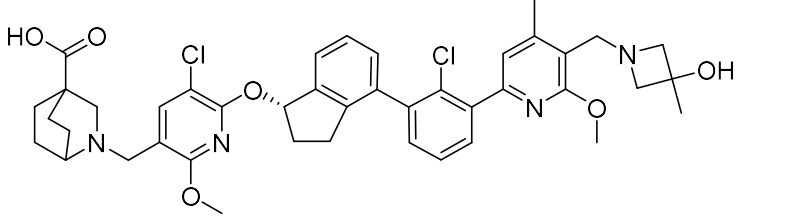
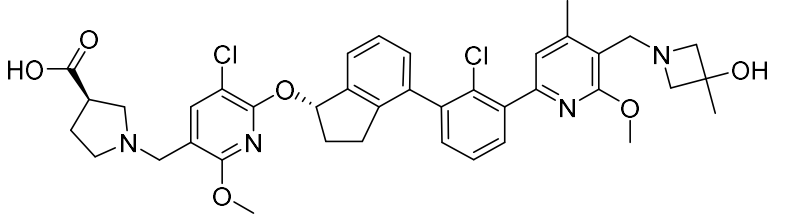
No.	Estructura	LCMS
B-30		906,8
B-31		923,3
B-32		845,2
B-33		882,8

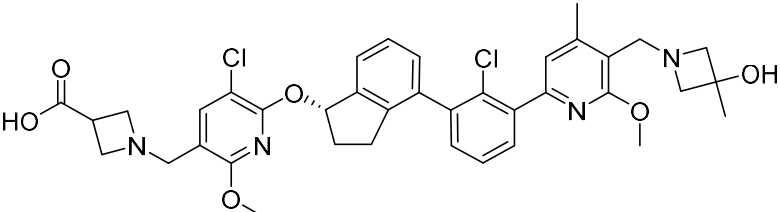
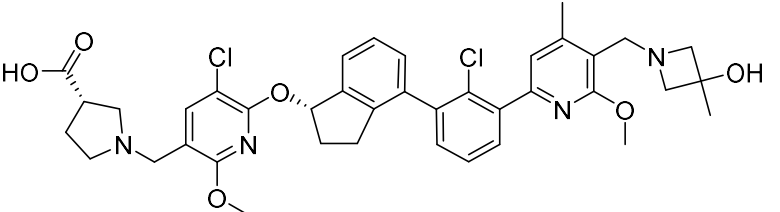
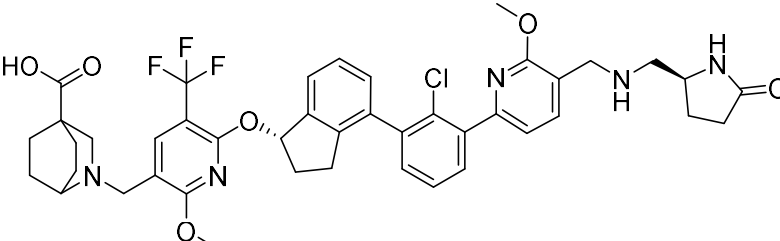
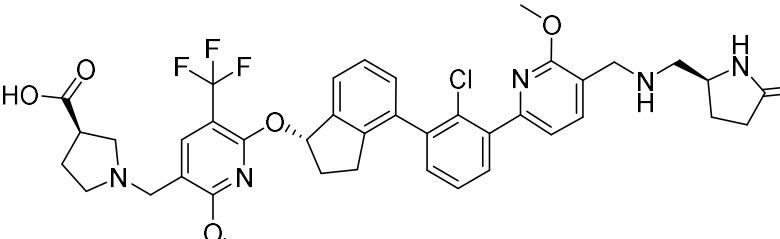
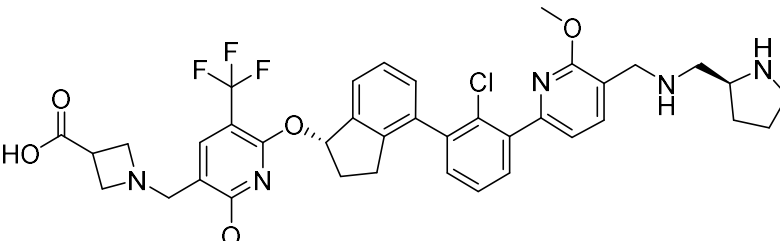
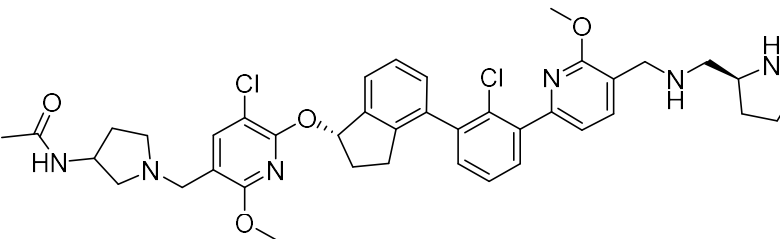
No.	Estructura	LCMS
B-34		759,9
B-35		747,7
B-36		767,2
B-37		792,1
B-38		791,2

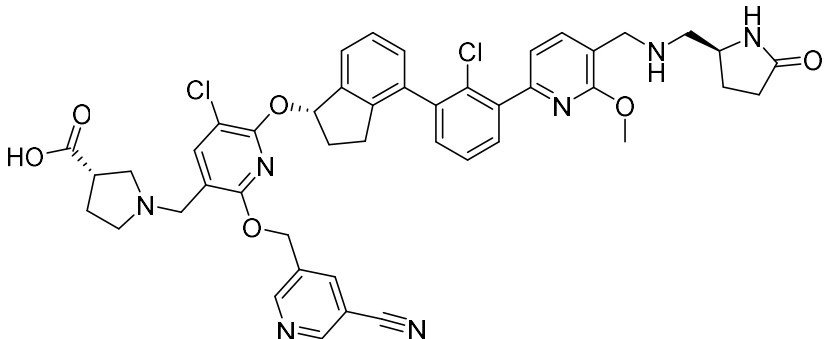
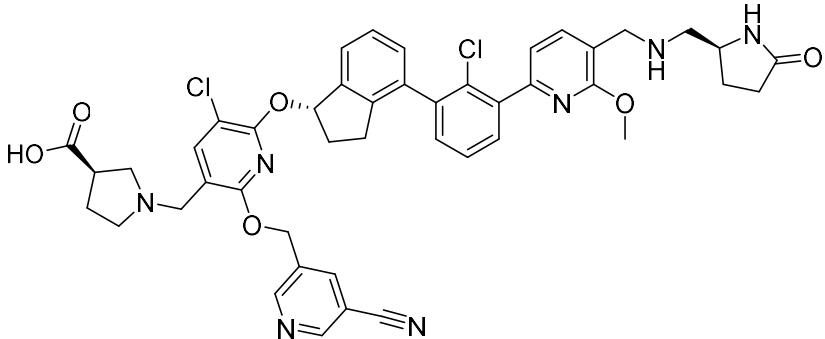
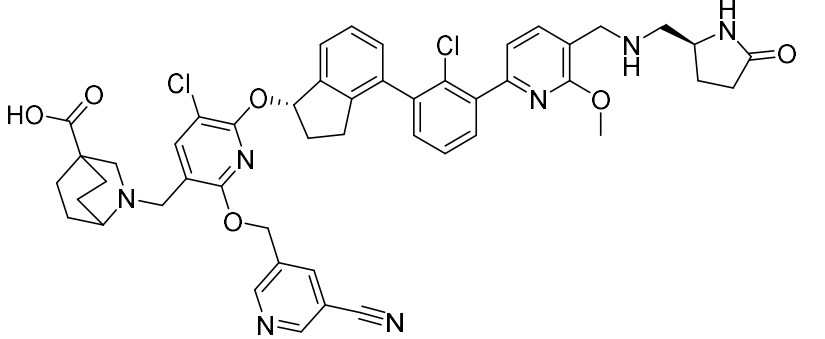
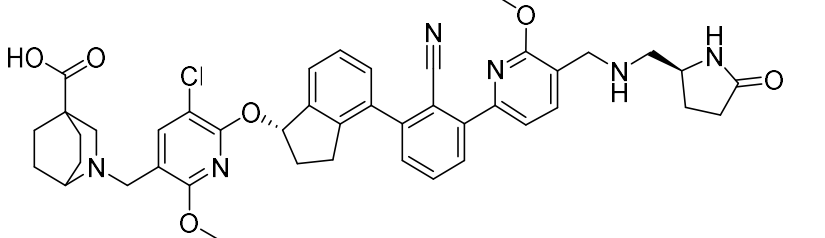
No.	Estructura	LCMS
B-39		785,29
B-40		823,7
B-41		745,26
B-42		731,24
B-43		733,23

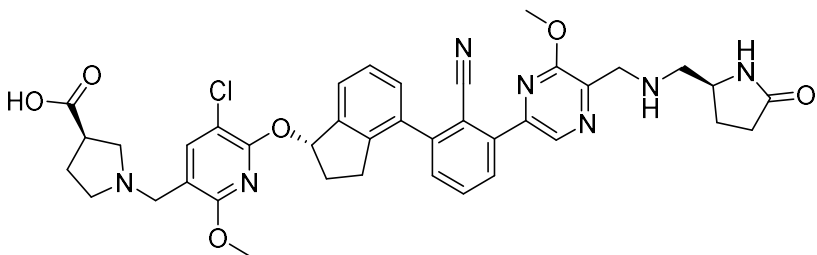
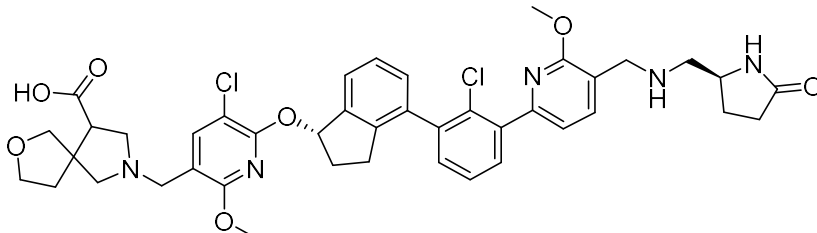
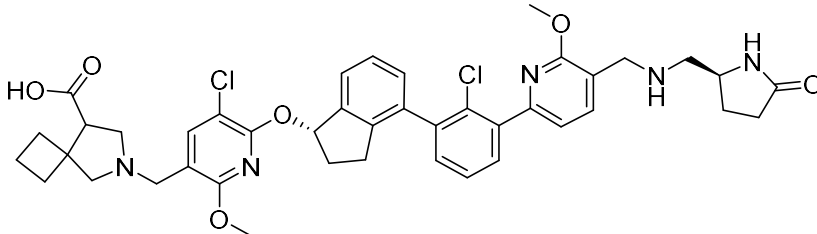
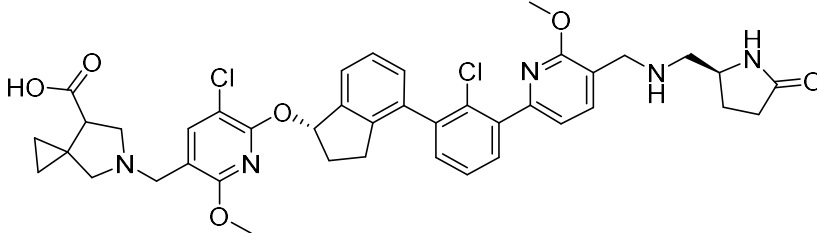
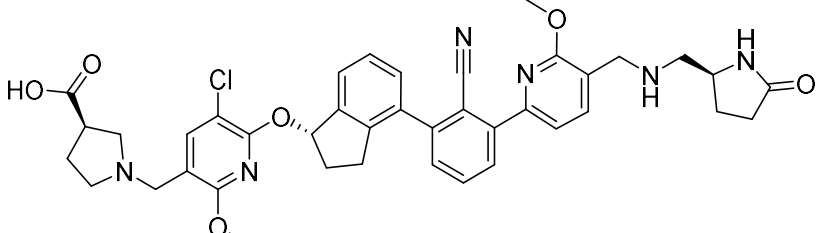
No.	Estructura	LCMS
B-44		734,2
B-45		788,3
B-46		801,8
B-47		761,7
B-48		899,3

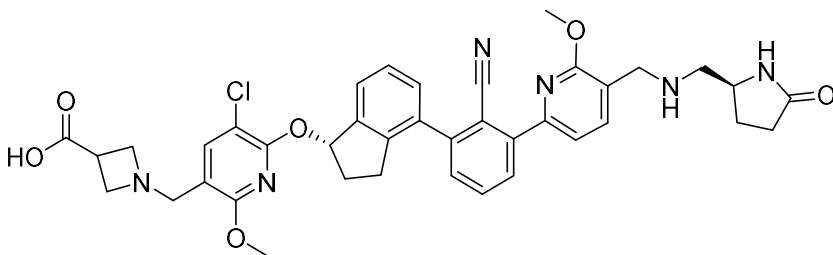
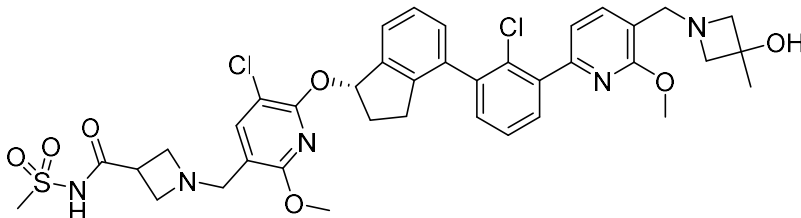
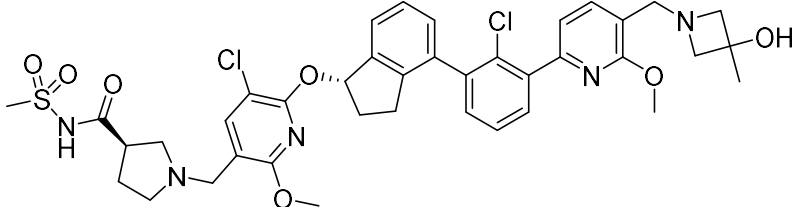
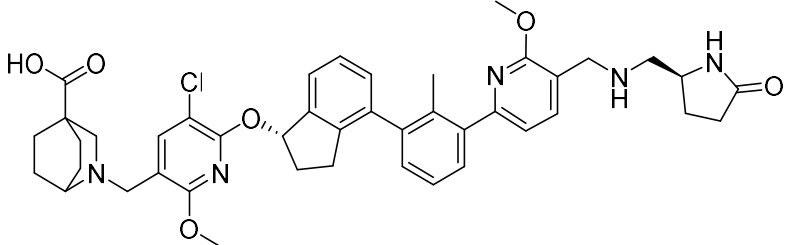
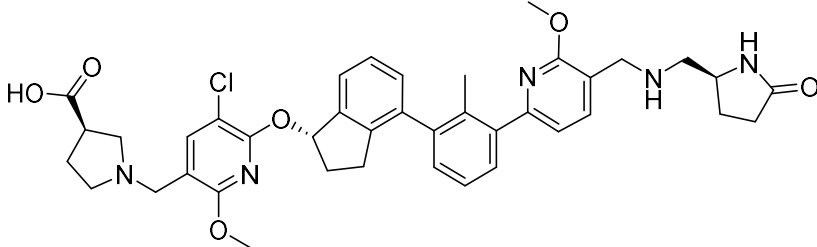
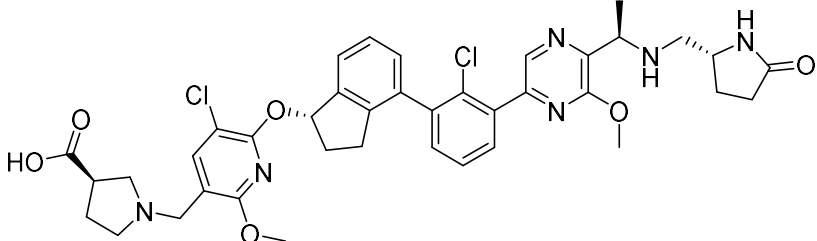
No.	Estructura	LCMS
B-49		859,2
B-50		787,3
B-51		759,29
B-52		773,29
B-53		761,7

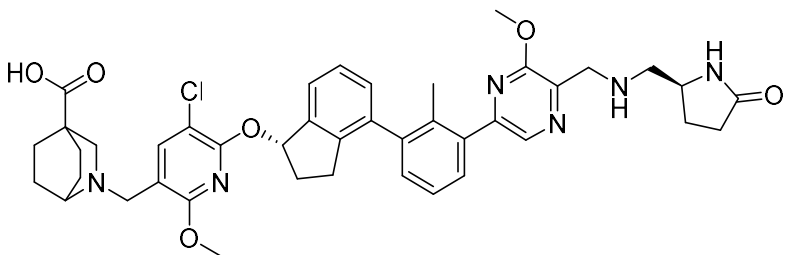
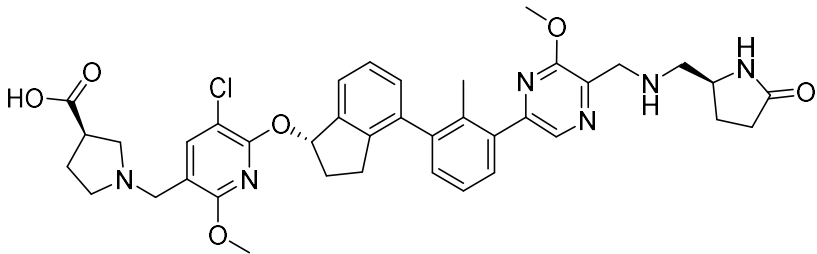
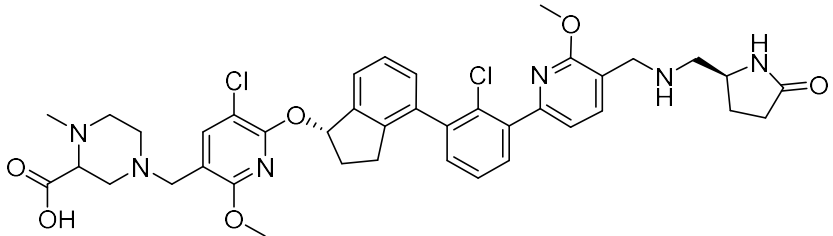
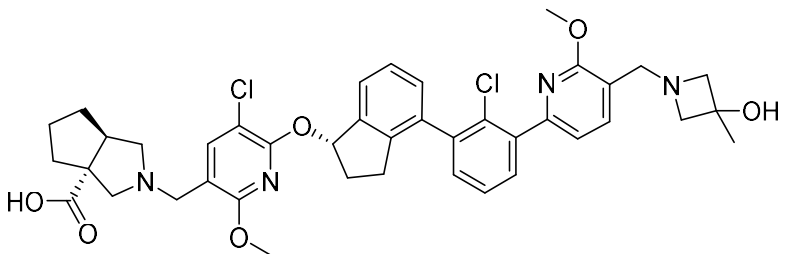
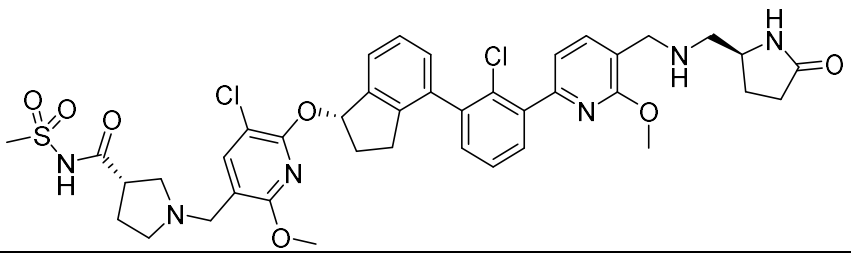
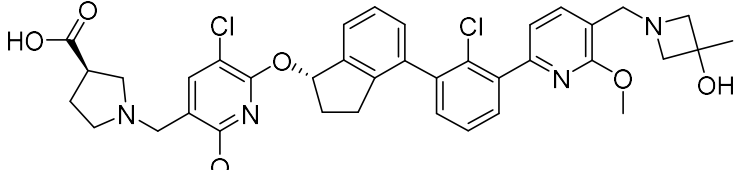
No.	Estructura	LCMS
B-54		733,7
B-55		812,8
B-56		930,9
B-57		772,942
B-58		732,979

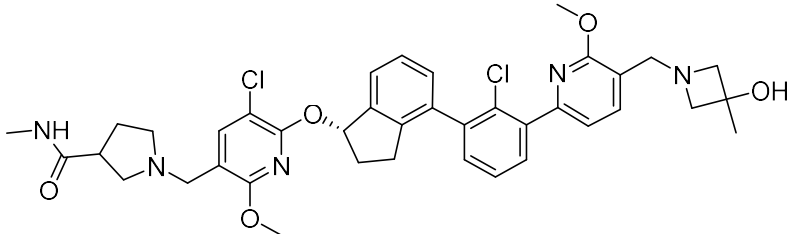
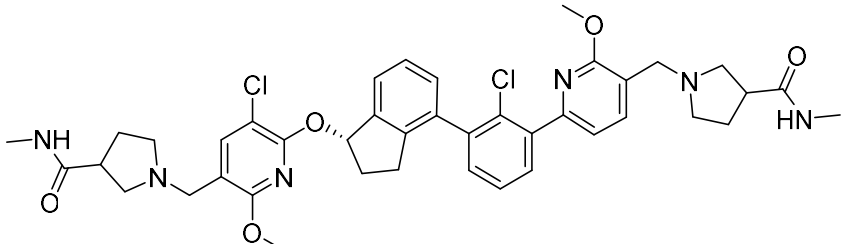
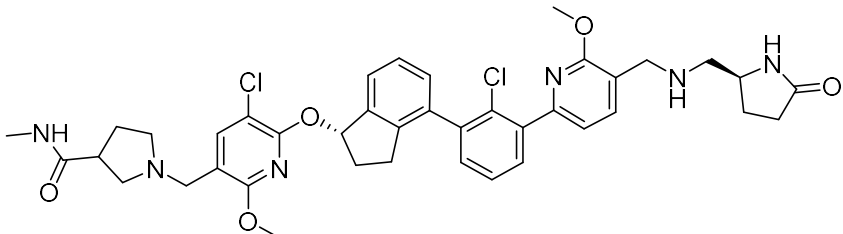
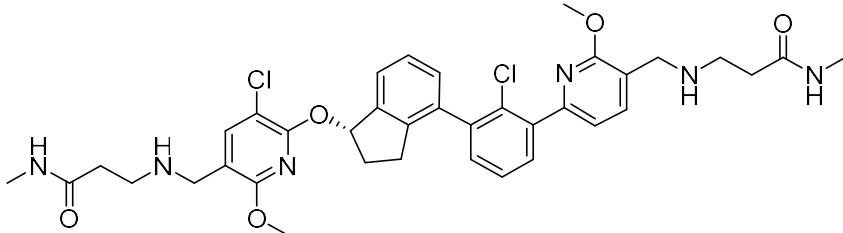
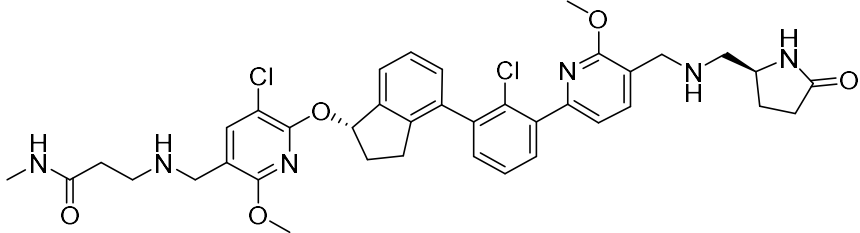
No.	Estructura	LCMS
B-59		718,984
B-60		732,981
B-61		820,31
B-62		780,28
B-63		766,26
B-64		759

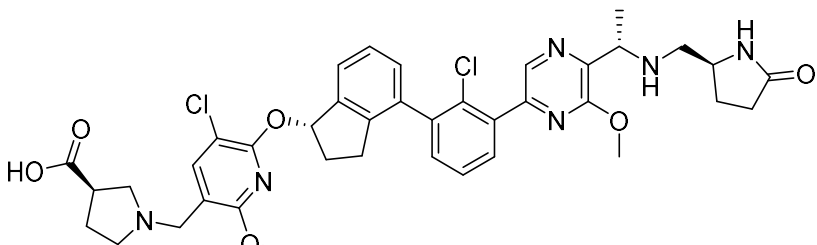
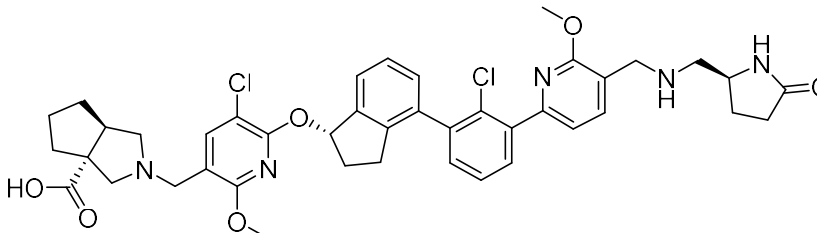
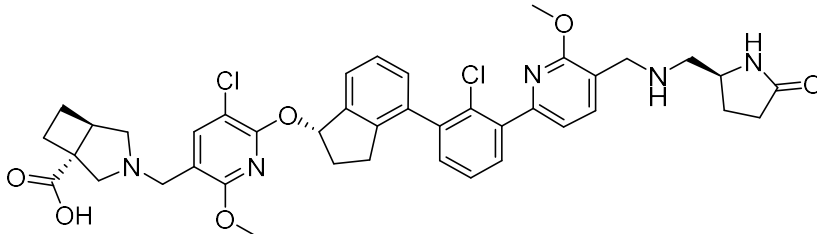
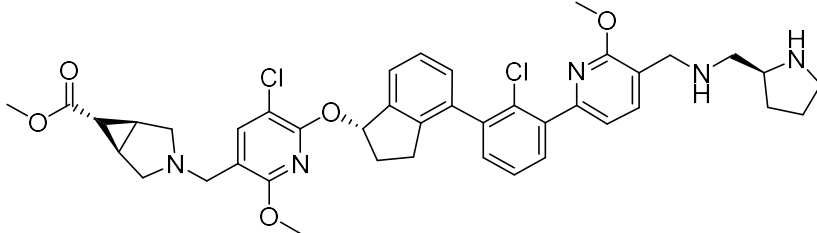
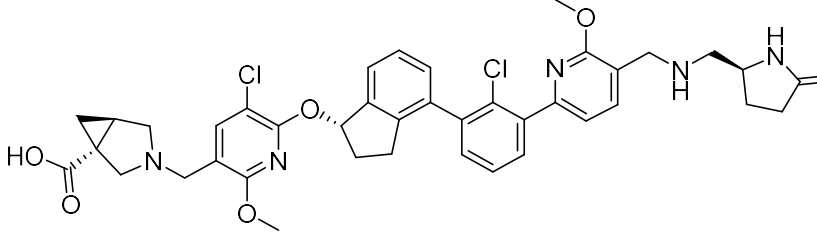
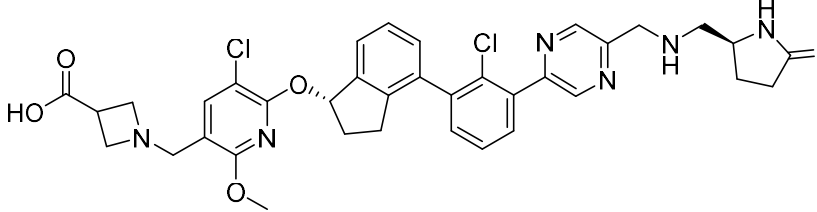
No.	Estructura	LCMS
B-65		849,8
B-66		849,8
B-67		889,8
B-68		777,32

No.	Estructura	LCMS
B-69		738,28
B-70		801,9
B-71		786
B-72		771,9
B-73		737,29

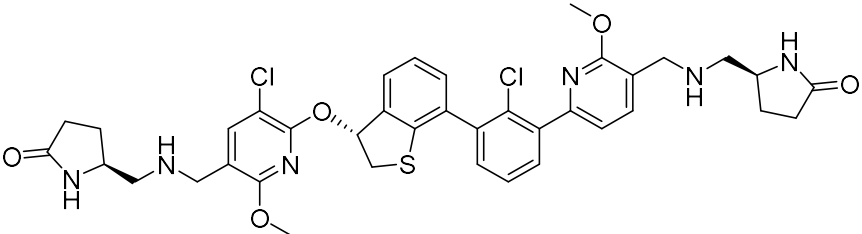
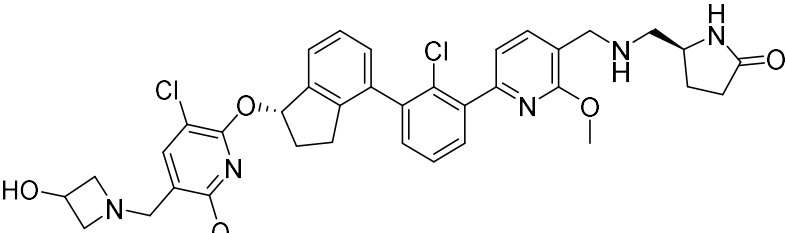
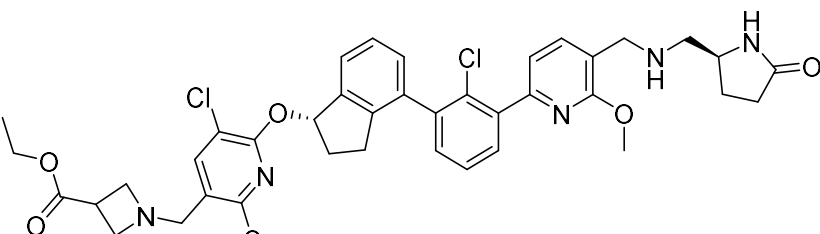
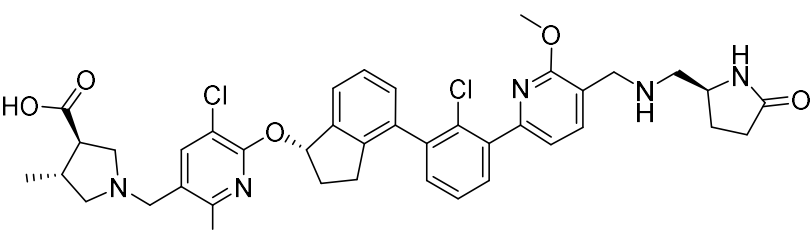
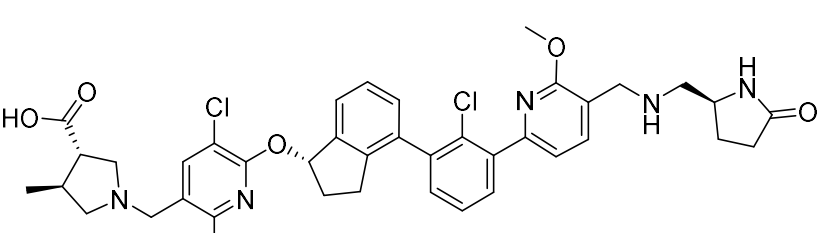
No.	Estructura	LCMS
B-74		723,27
B-75		783,7
B-76		797,8
B-77		766,34
B-78		726,31
B-79		762,7

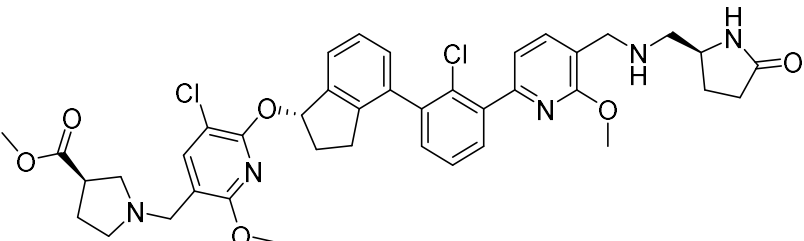
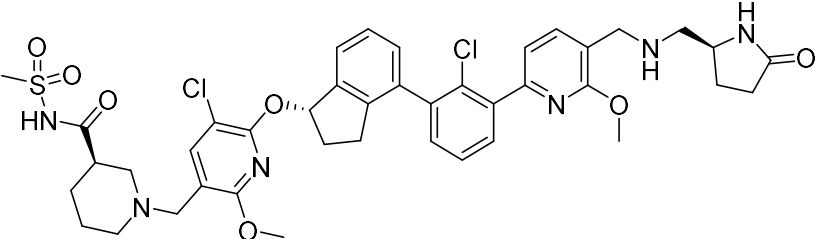
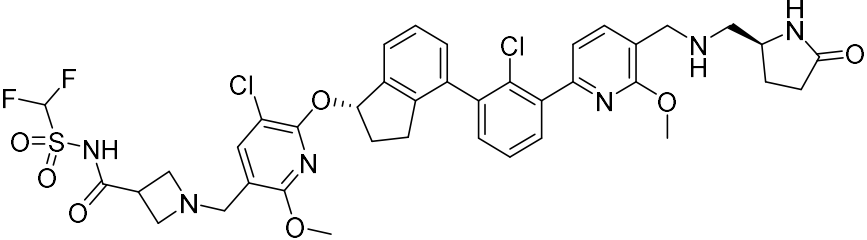
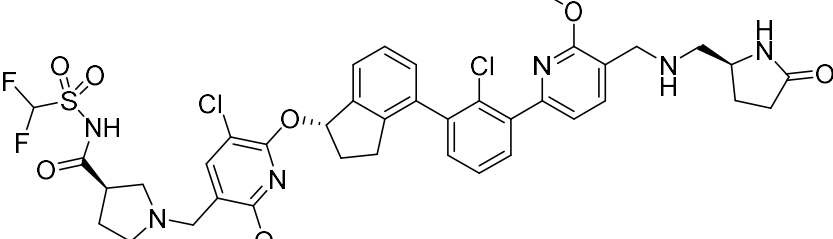
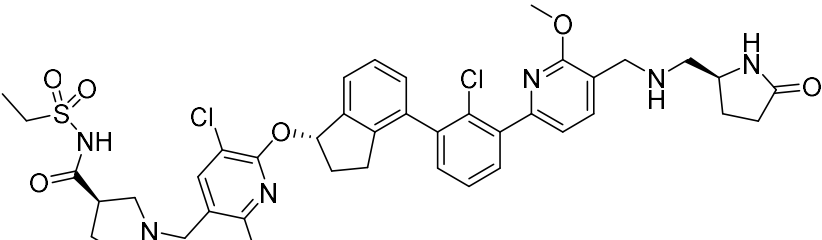
No.	Estructura	LCMS
B-80		767,33
B-81		727,3
B-82		775,28
B-83		758,9
B-84		824,8
B-85		718,955

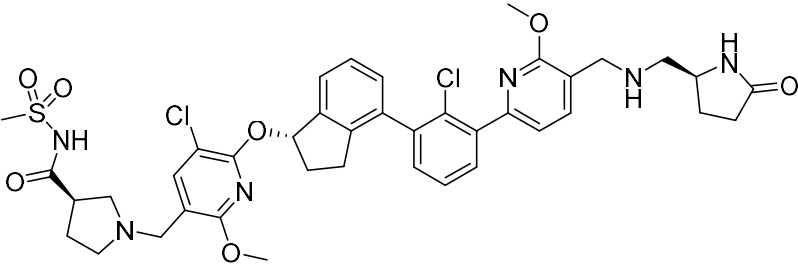
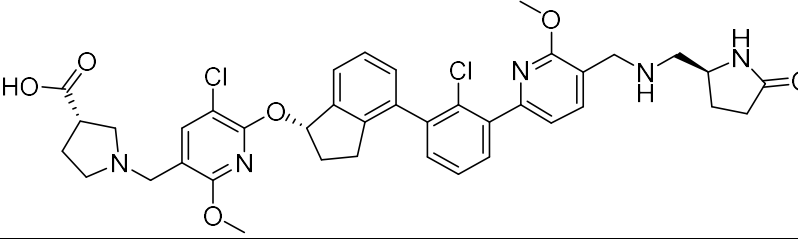
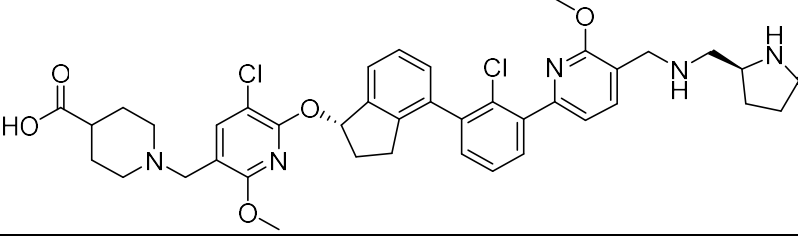
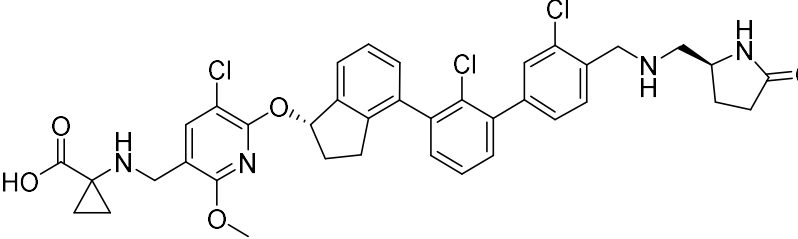
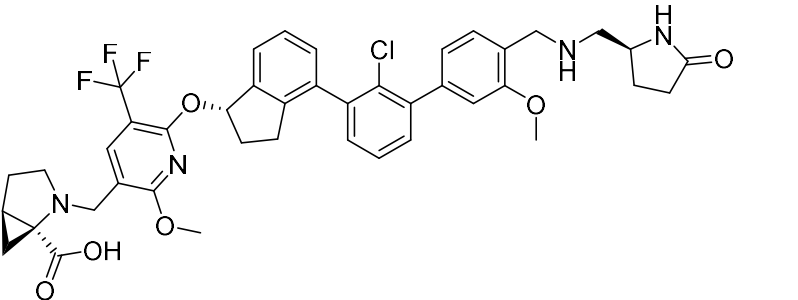
No.	Estructura	LCMS
B-86		731,9
B-87		772,9
B-88		759
B-89		720,9
B-90		733

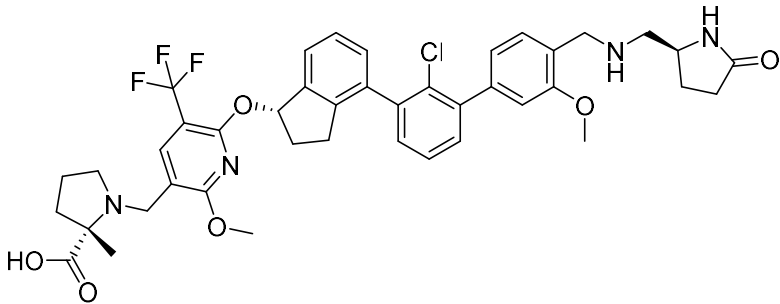
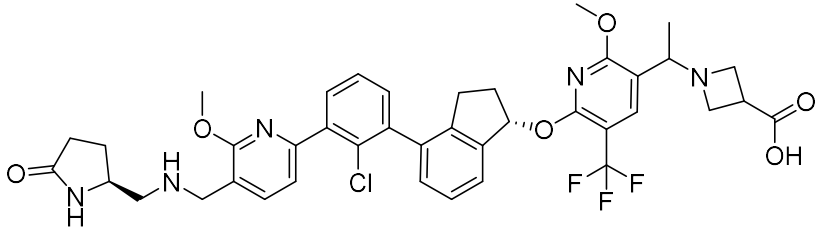
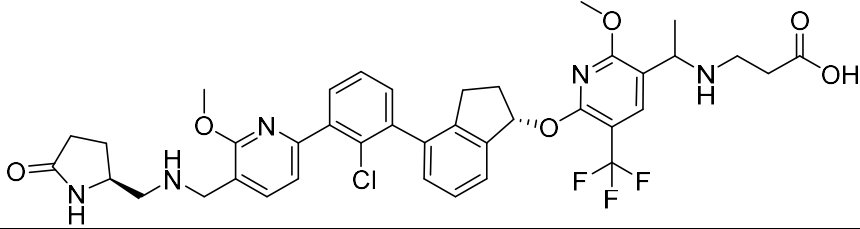
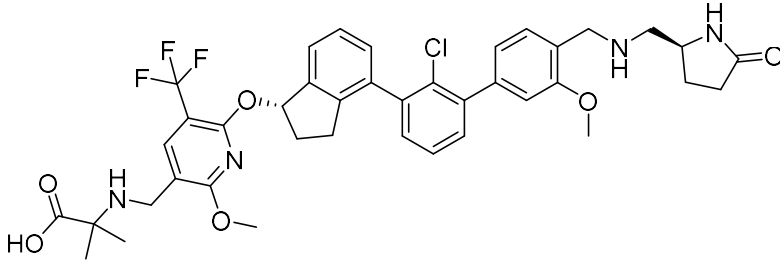
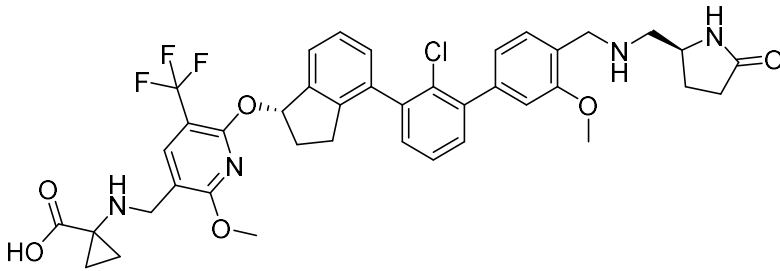
No.	Estructura	LCMS
B-91		762,7
B-92		785,9
B-93		771,9
B-94		770,8
B-95		757,8
B-96		703,22

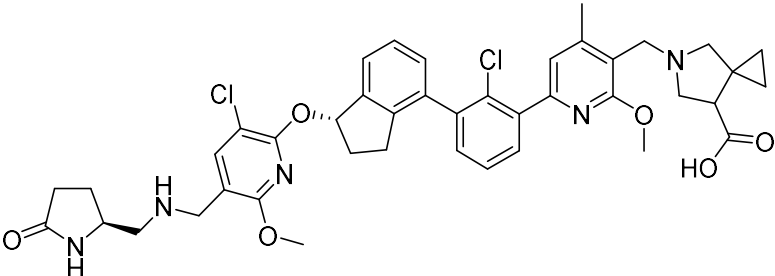
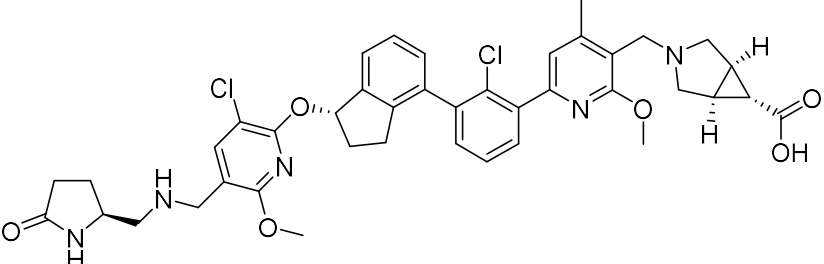
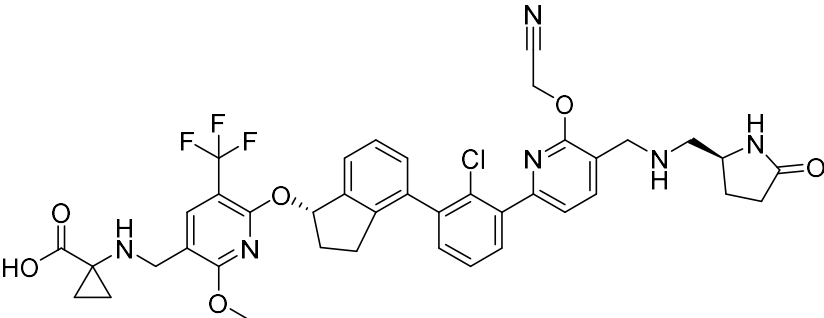
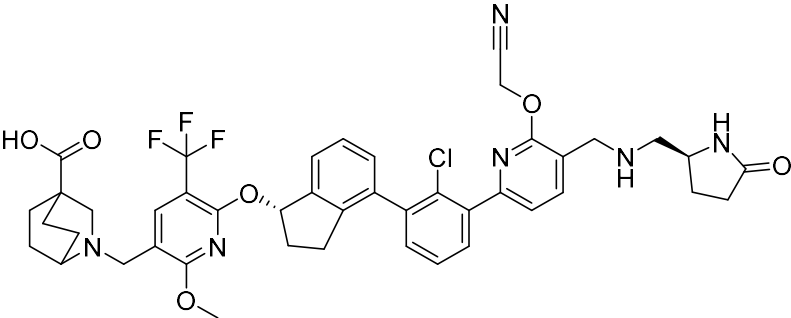
No.	Estructura	LCMS
B-97		717,24
B-98		786,28
B-99		758,2
B-100		706,6
B-101		745,2
B-102		718,3

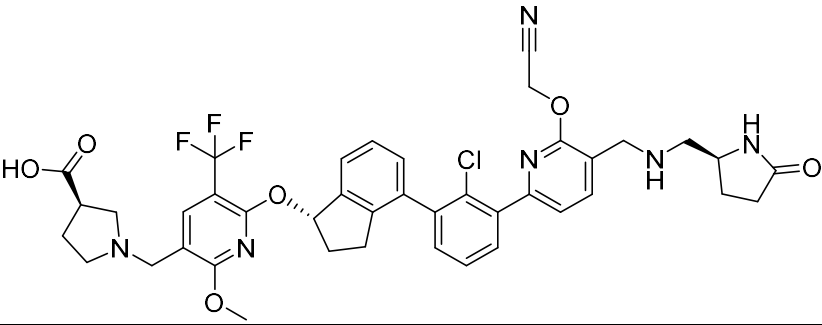
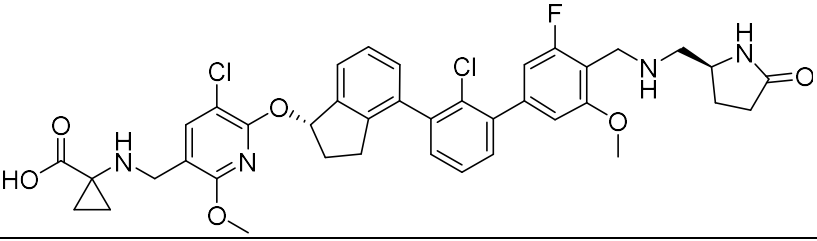
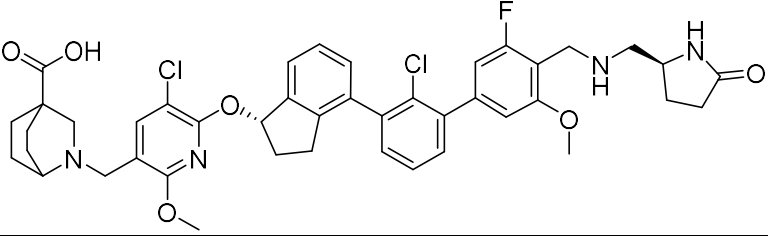
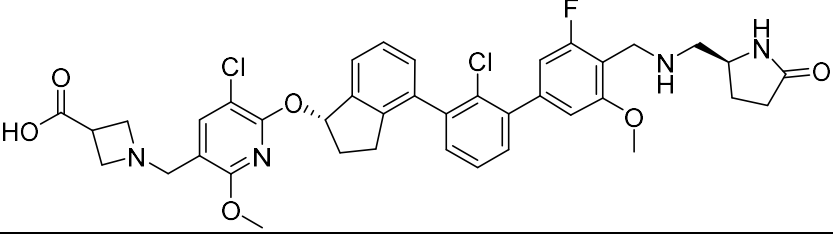
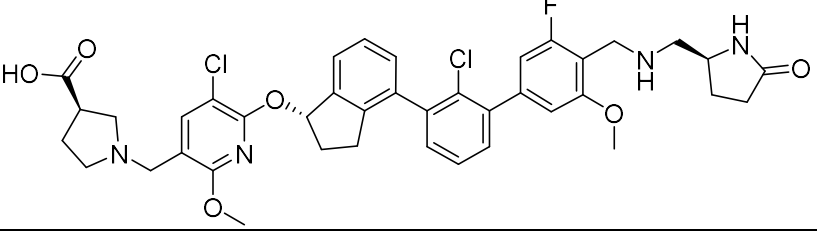
No.	Estructura	LCMS
B-103		763,2
B-104		722,6
B-105		761,7
B-106		760,27
B-107		760,27

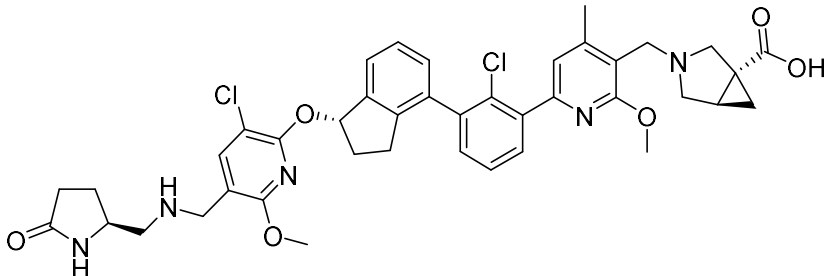
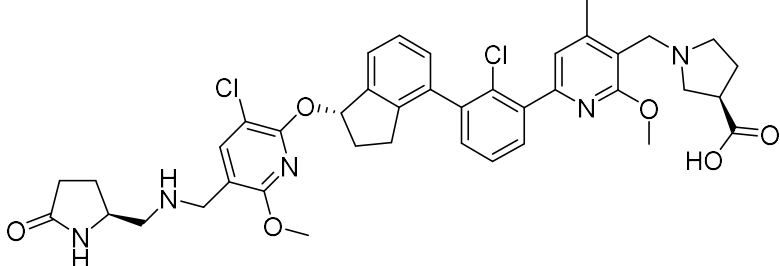
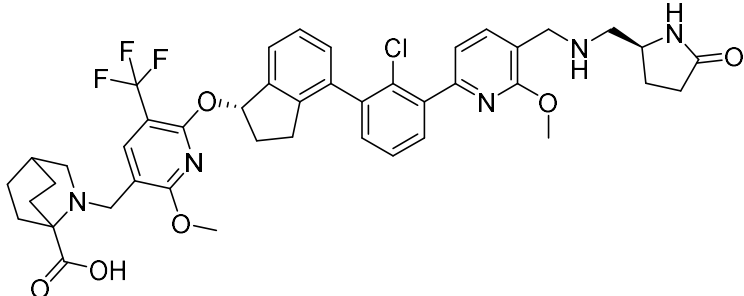
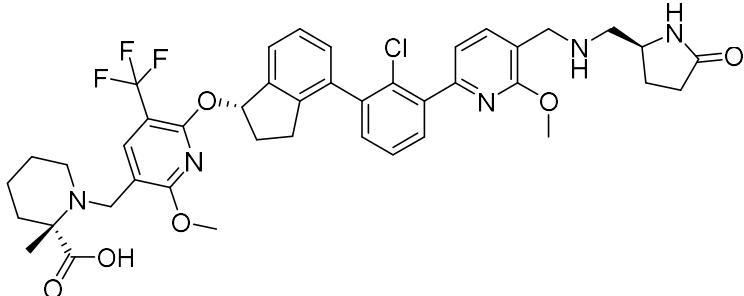
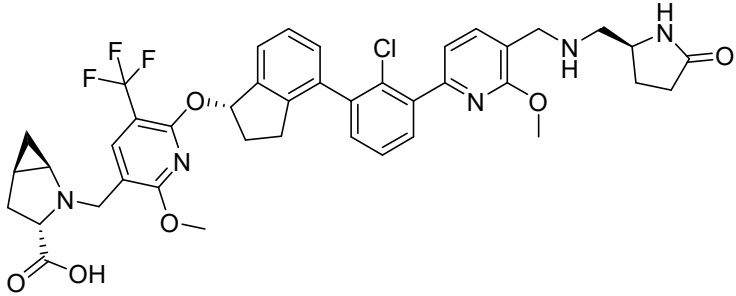
No.	Estructura	LCMS
B-108		761,7
B-109		838,8
B-110		846,7
B-111		860,8
B-112		838,8

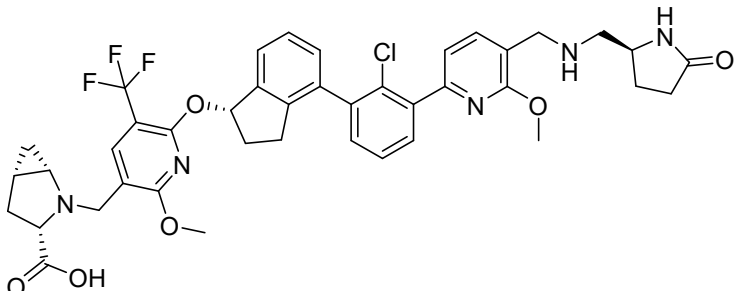
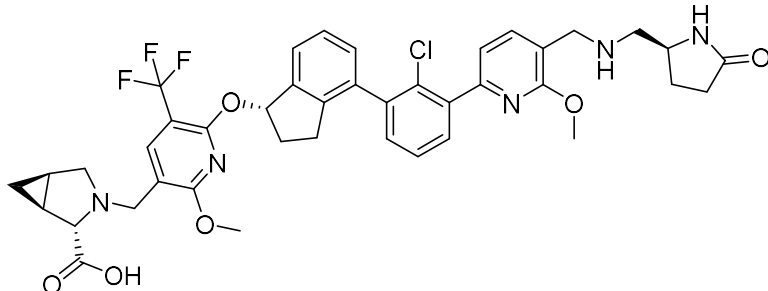
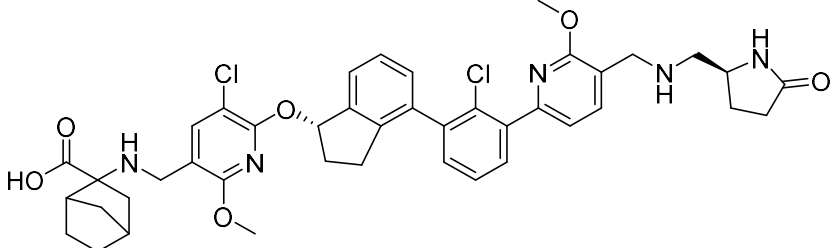
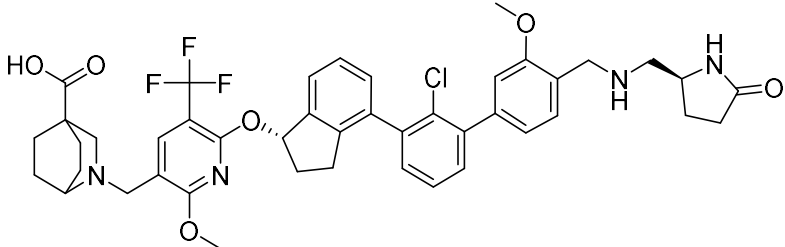
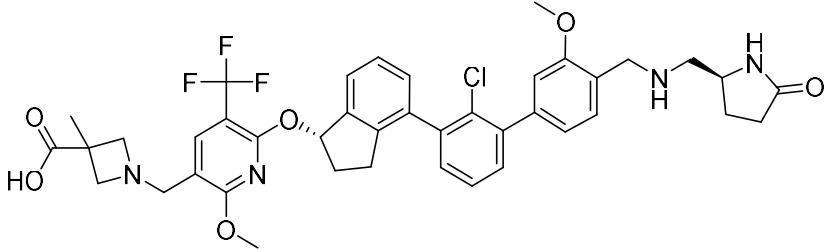
No.	Estructura	LCMS
B-113		824,8
B-114		746,25
B-115		760,27
B-116		734,791
B-117		792,3

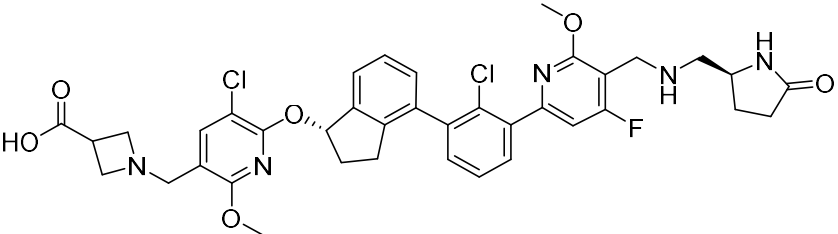
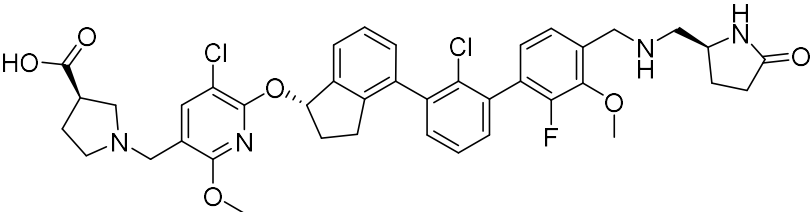
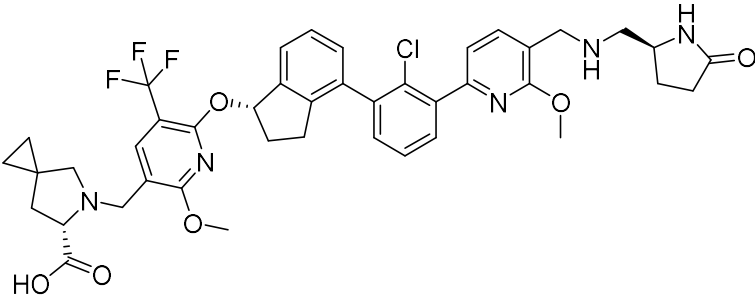
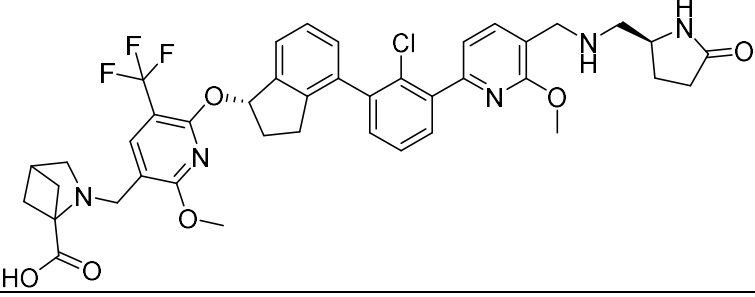
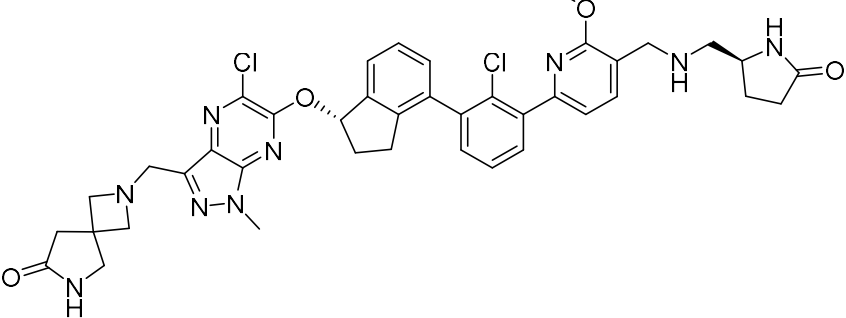
No.	Estructura	LCMS
B-118		794,3
B-119		780,200
B-120		768,200
B-121		768,2
B-122		766,2

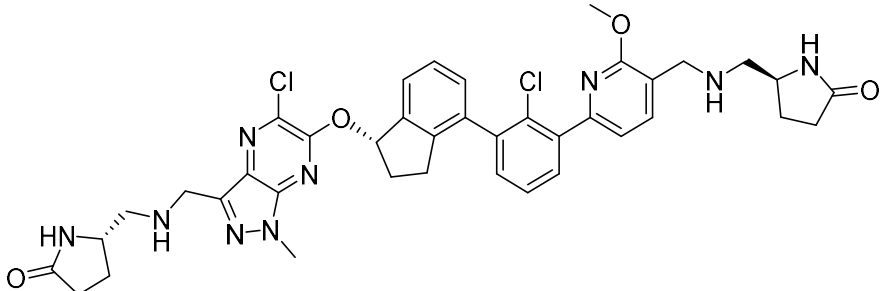
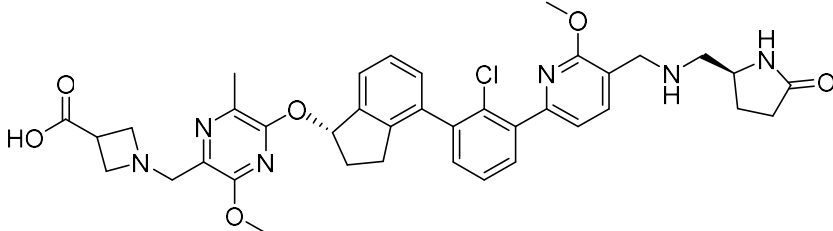
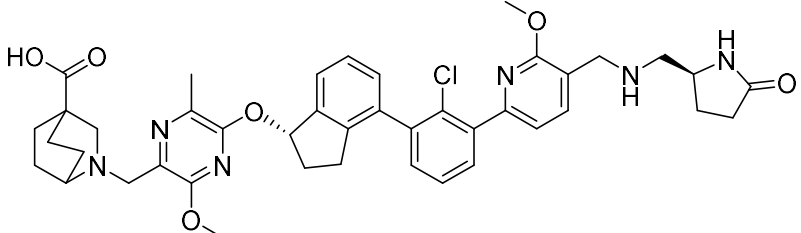
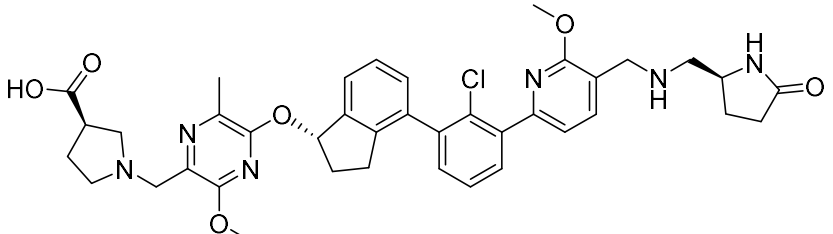
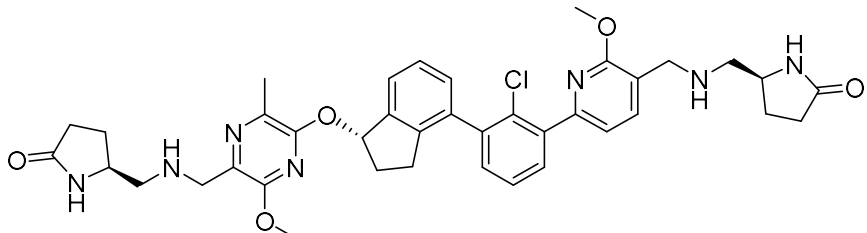
No.	Estructura	LCMS
B-123		786,181
B-124		772,001
B-125		791,2 (M+1)
B-126		845,2 (M+1)

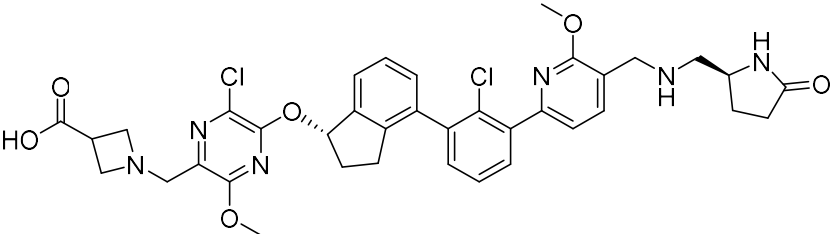
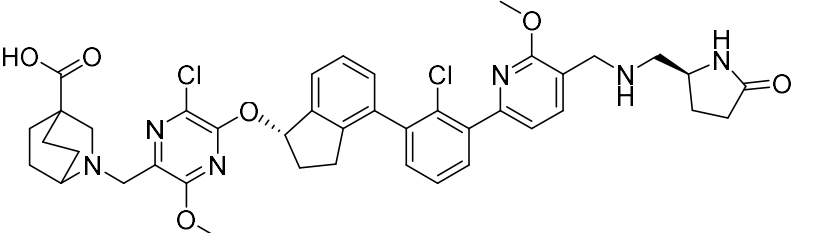
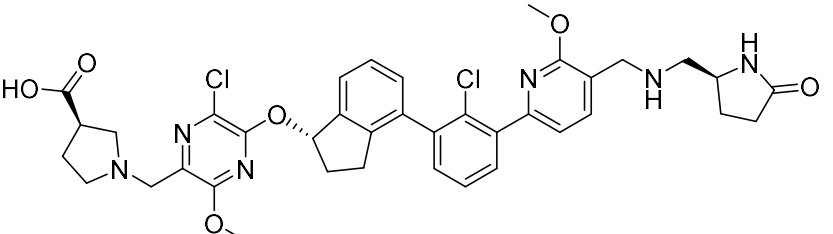
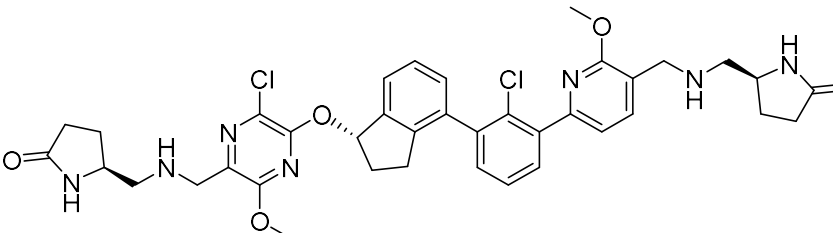
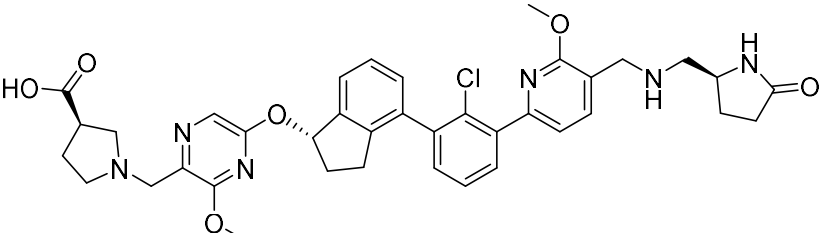
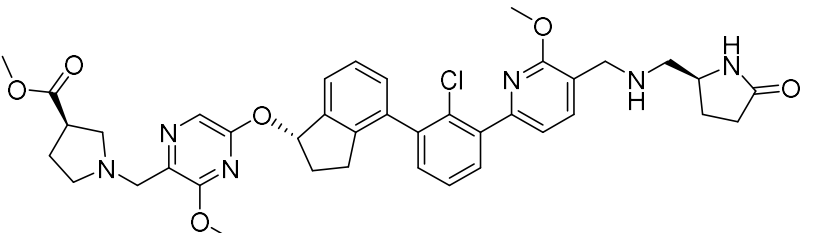
No.	Estructura	LCMS
B-127		805,2 (M+1)
B-128		748,858
B-129		803,003
B-130		748,966
B-131		762,975

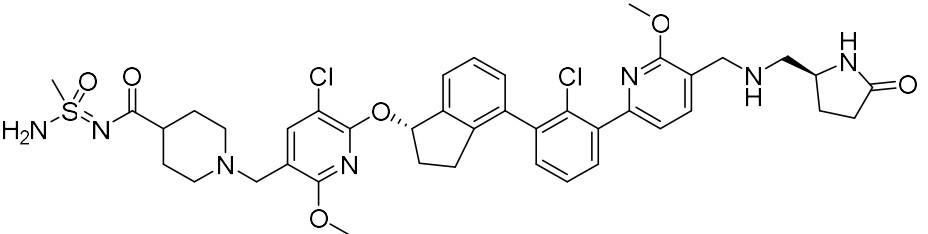
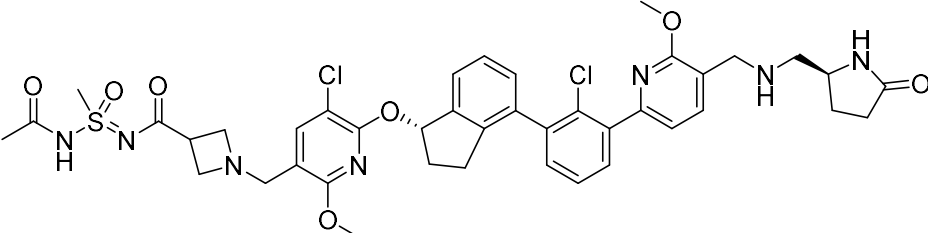
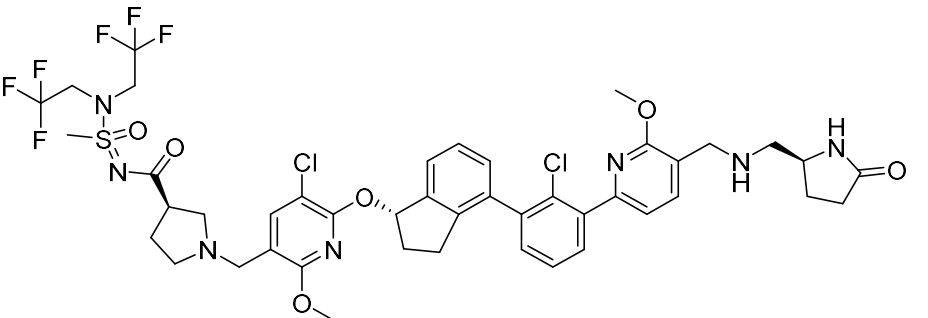
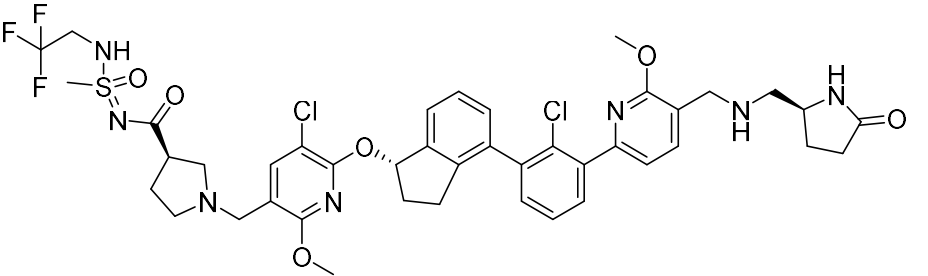
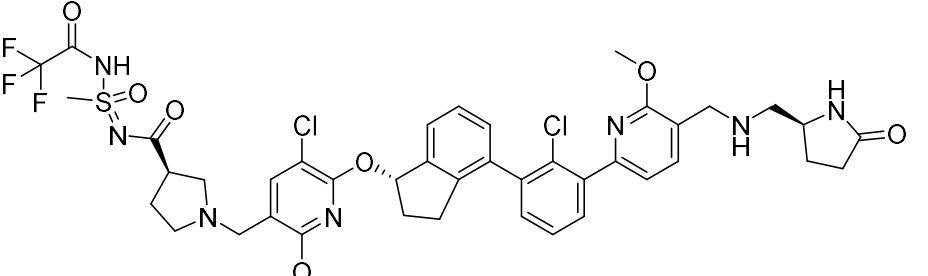
No.	Estructura	LCMS
B-132		772,053
B-133		760,064
B-134		821,3
B-135		809,3
B-136		793,2

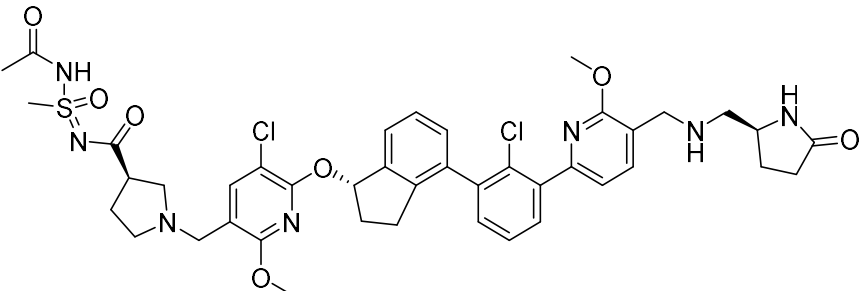
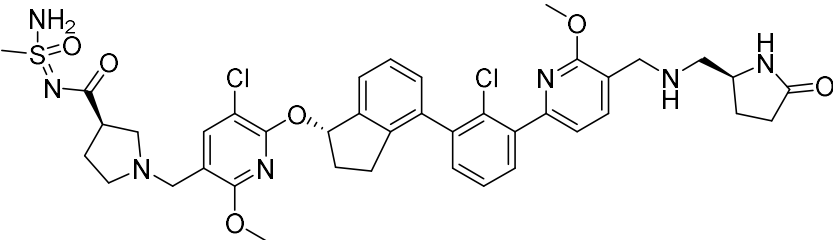
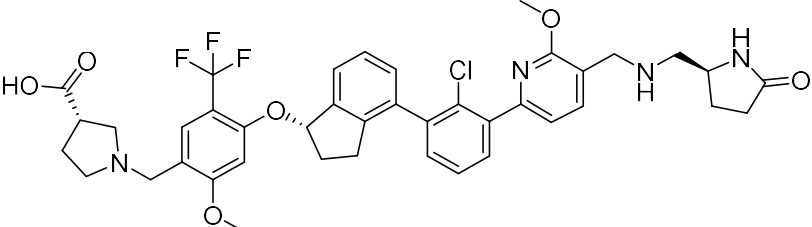
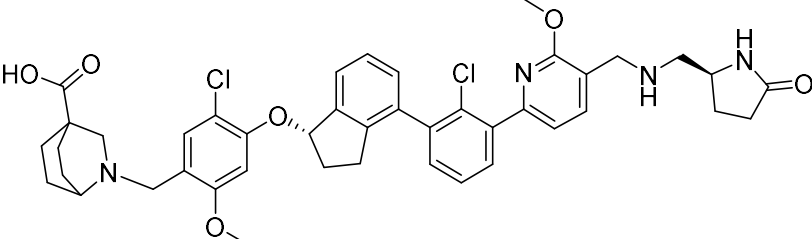
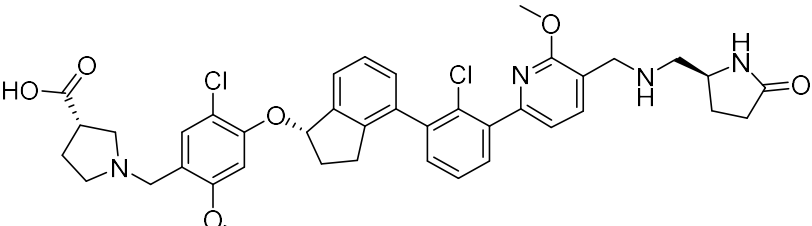
No.	Estructura	LCMS
B-137		793,2
B-138		793,2
B-139		786,2 (M+1)
B-140		819,31
B-141		779,28

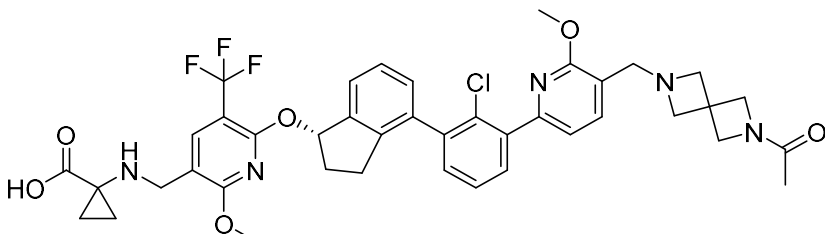
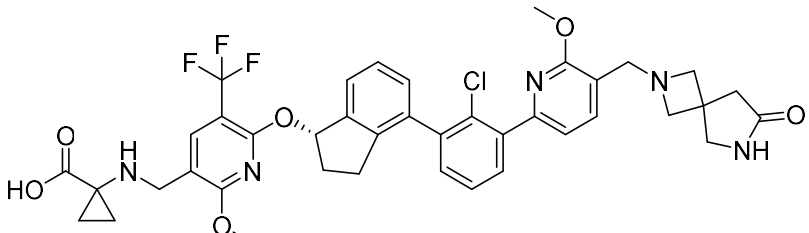
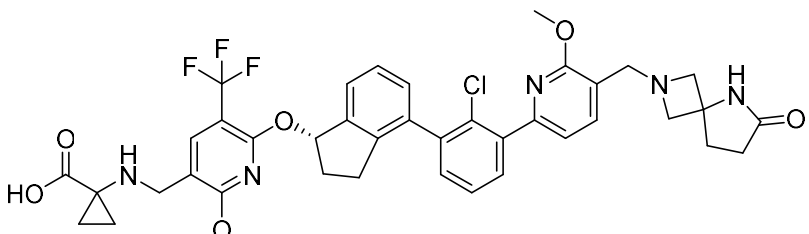
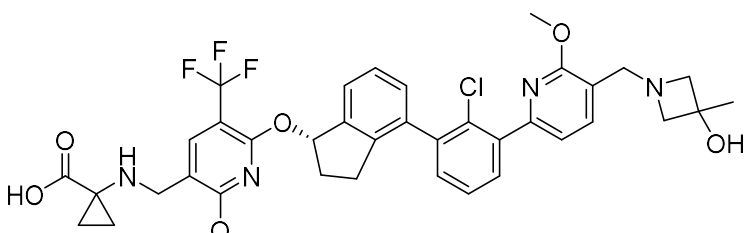
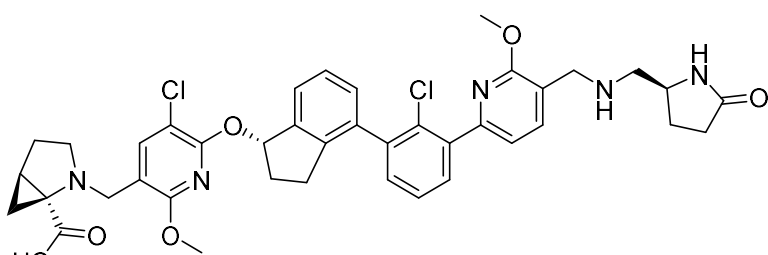
No.	Estructura	LCMS
B-142		749,9
B-143		762,941
B-144		807,3
B-145		793,2
B-146		782,3

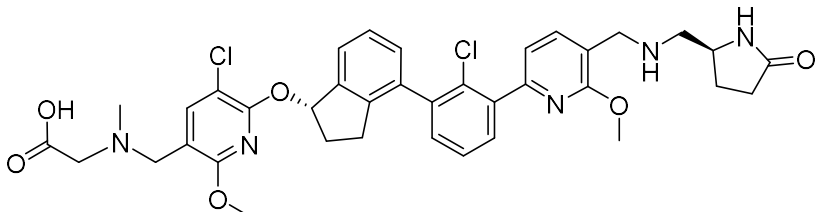
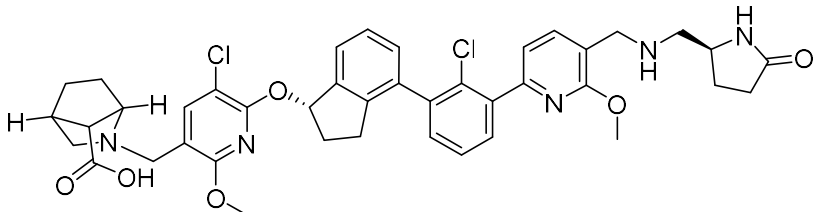
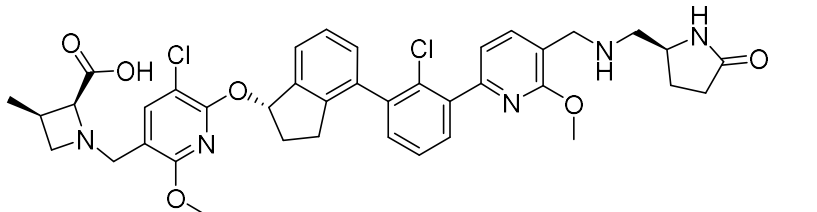
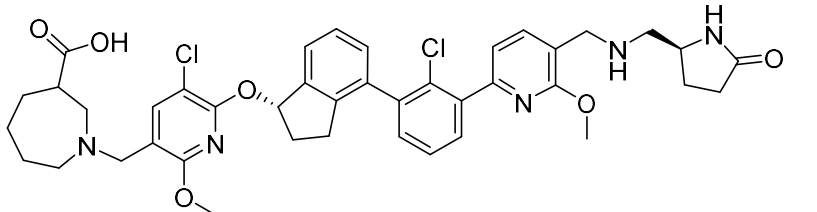
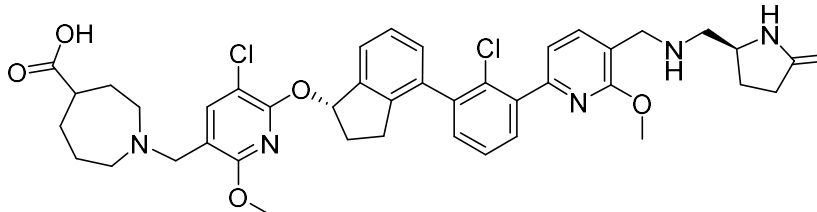
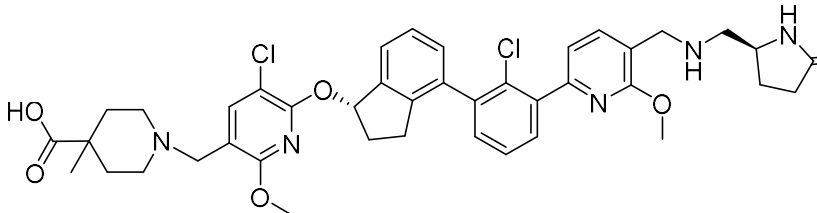
No.	Estructura	LCMS
B-147		770,2
B-148		713,2
B-149		767,3
B-150		727,3
B-151		726,3

No.	Estructura	LCMS
B-152		733,2
B-153		787,3
B-154		747,2
B-155		746,2
B-156		713,2
B-157		727,3

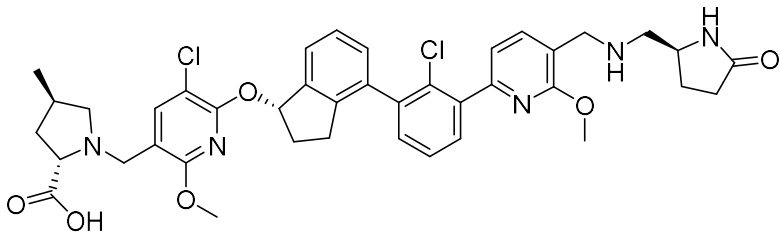
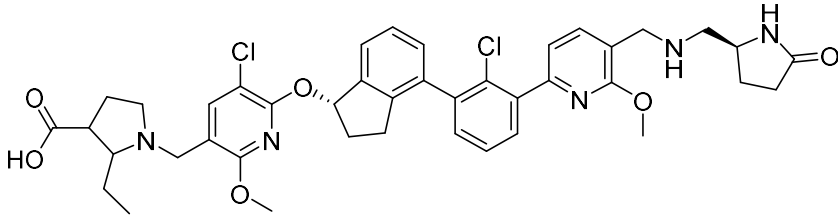
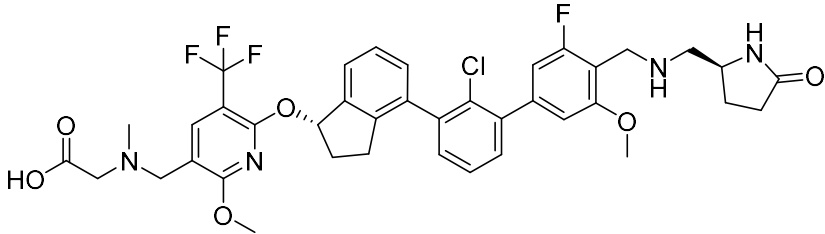
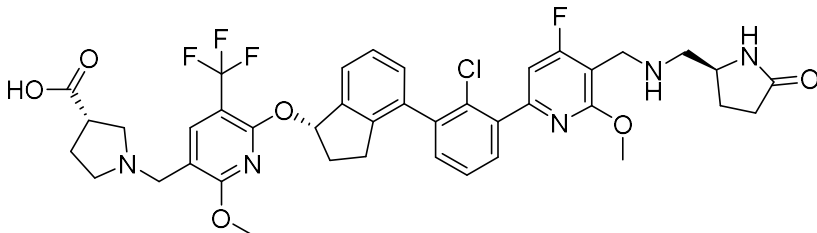
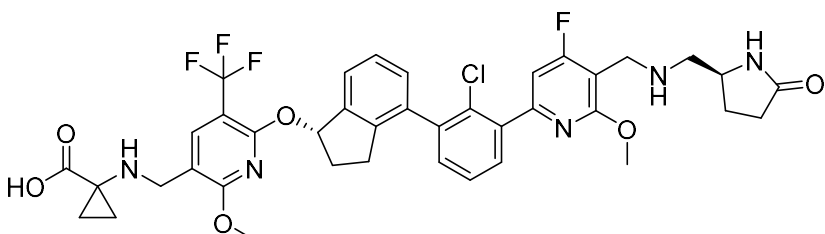
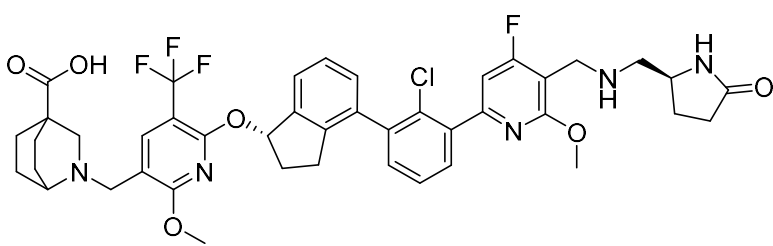
No.	Estructura	LCMS
B-158		836,2
B-159		850,2
B-160		986,2
B-161		904,2
B-162		918,2

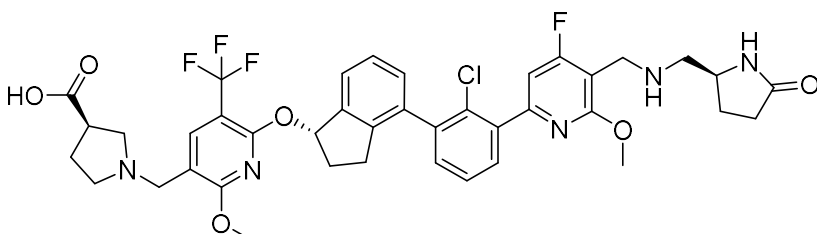
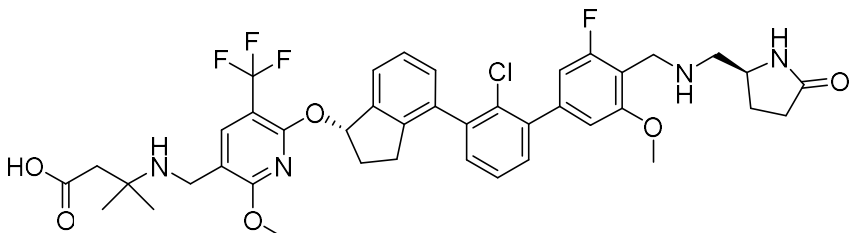
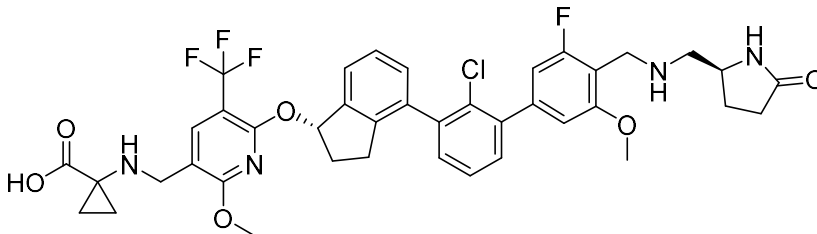
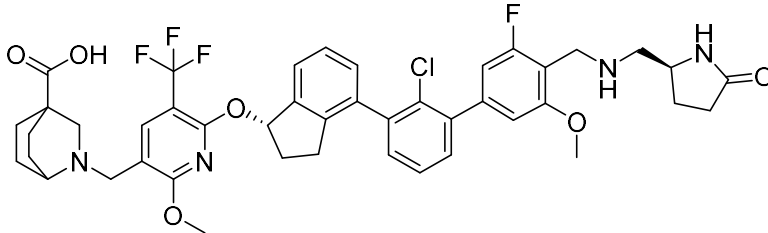
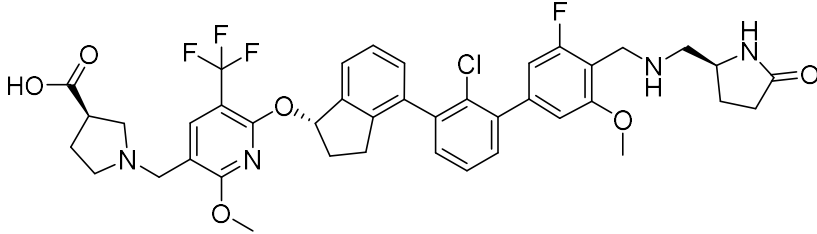
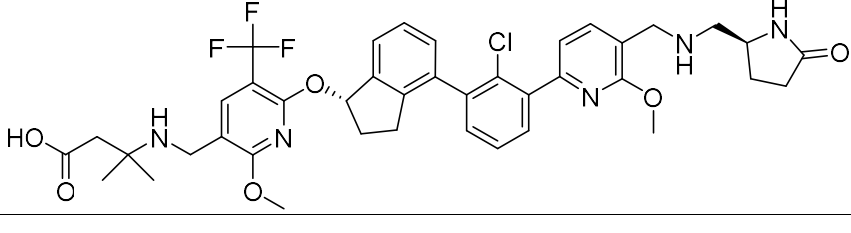
No.	Estructura	LCMS
B-163		864,2
B-164		822,2
B-165		779,12
B-166		785,12
B-167		745,12

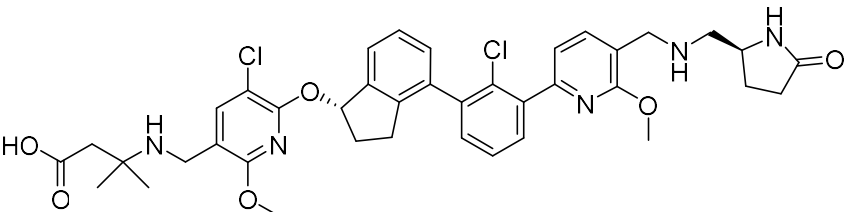
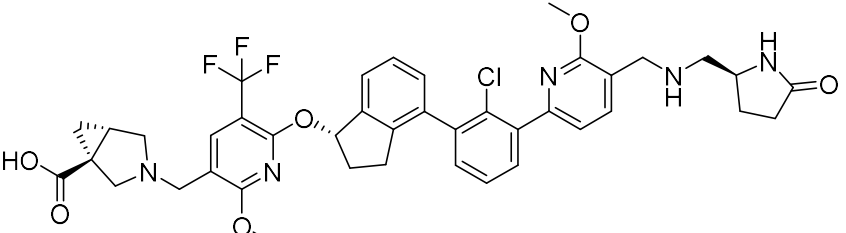
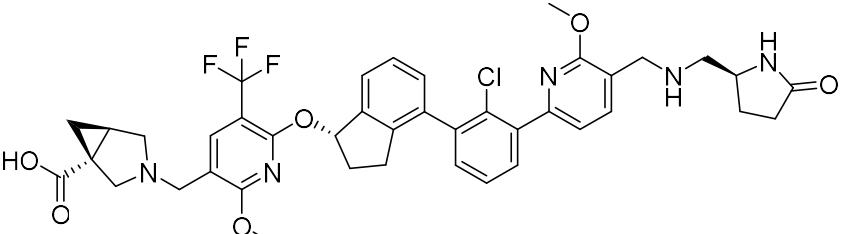
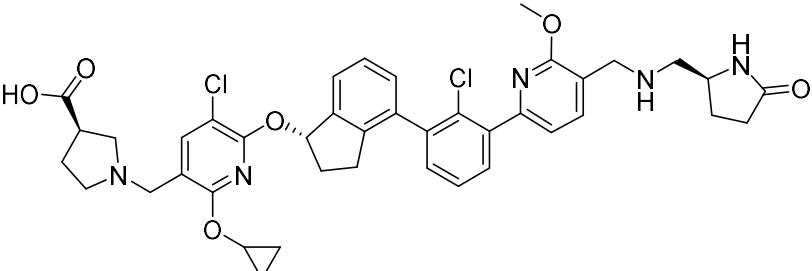
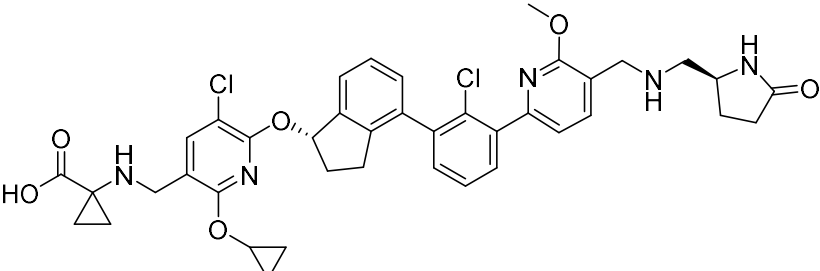
No.	Estructura	LCMS
B-168		792,2
B-169		778,2
B-170		778,2
B-171		739,2
B-172		752,8

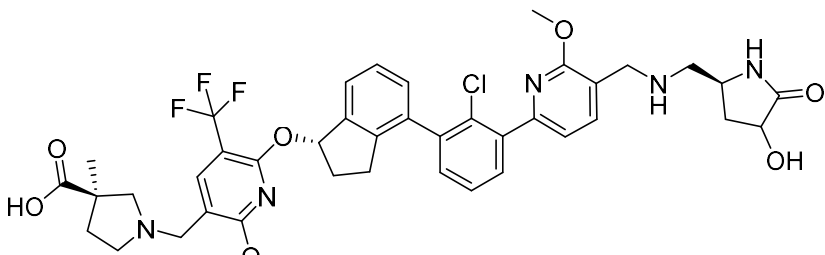
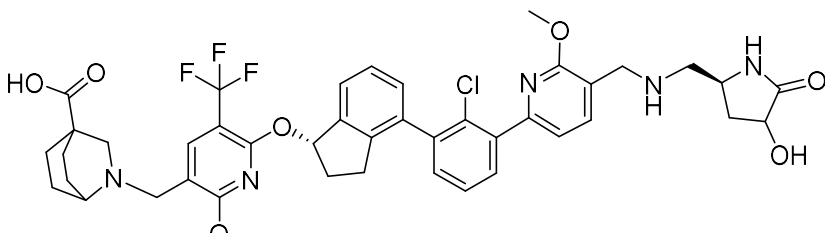
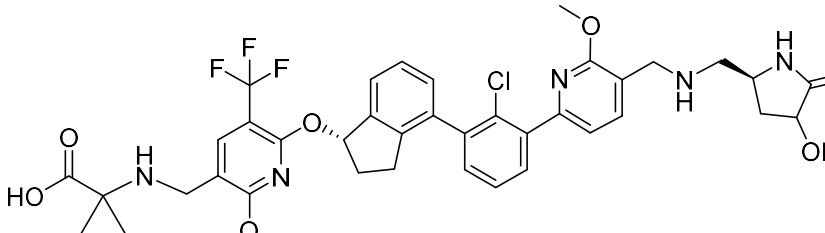
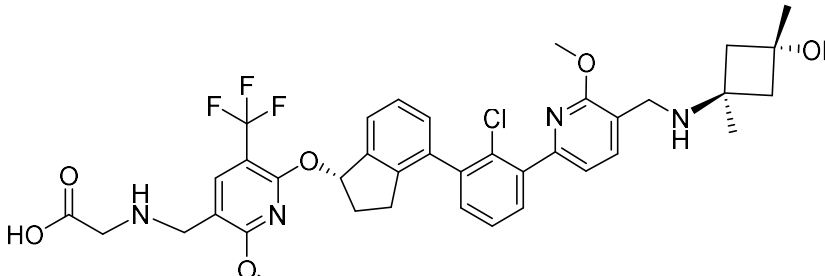
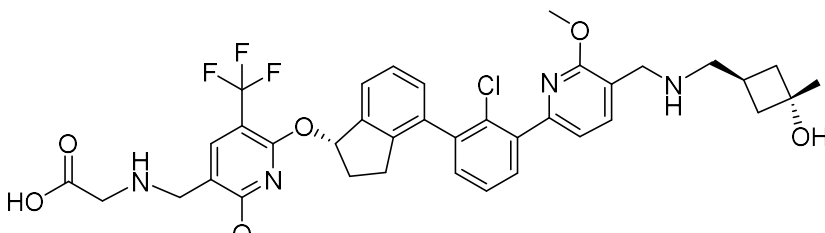
No.	Estructura	LCMS
B-173		719,909
B-174		771,977
B-175		745,897
B-176		774,137
B-177		774,054
B-178		774,083

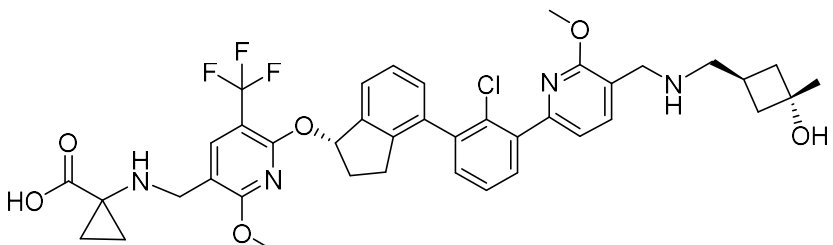
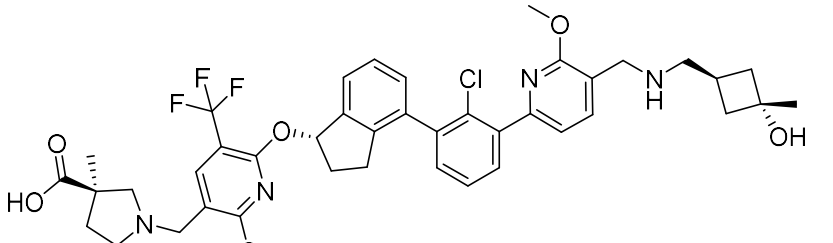
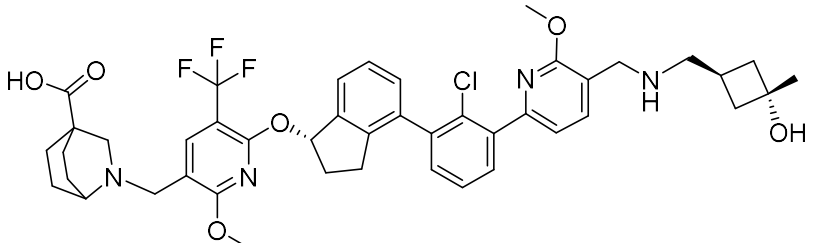
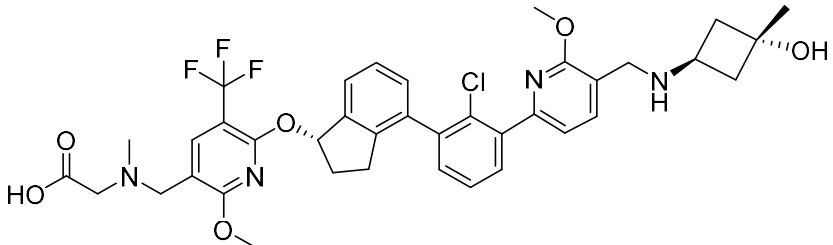
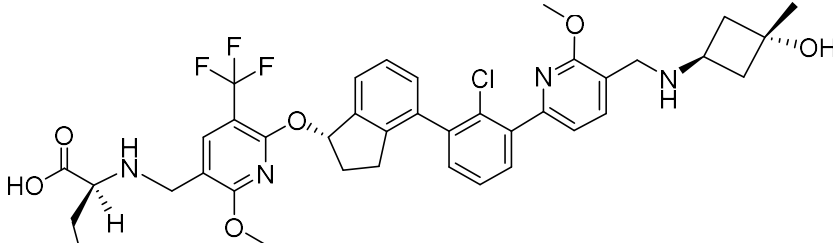
No.	Estructura	LCMS
B-179		784,894
B-180		771,937
B-181		785,952
B-182		785,947
B-183		773,976
B-184		771,972

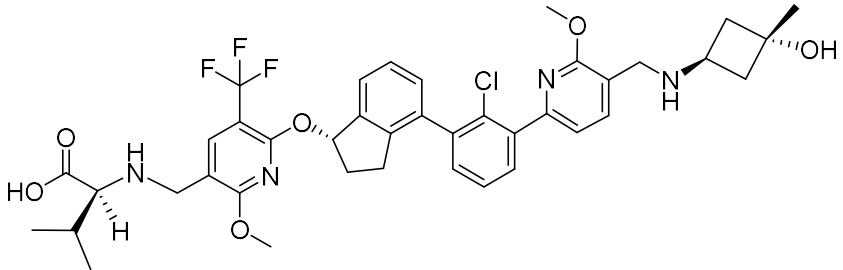
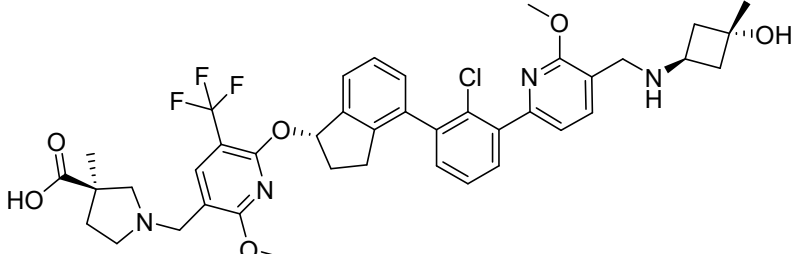
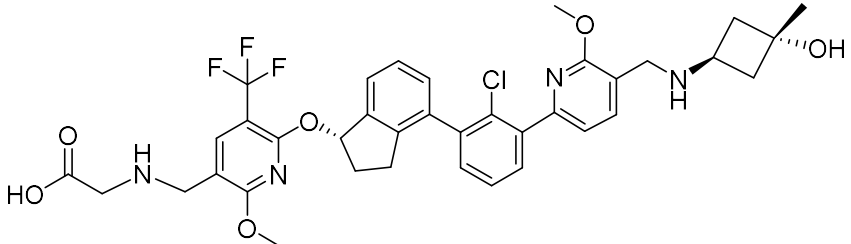
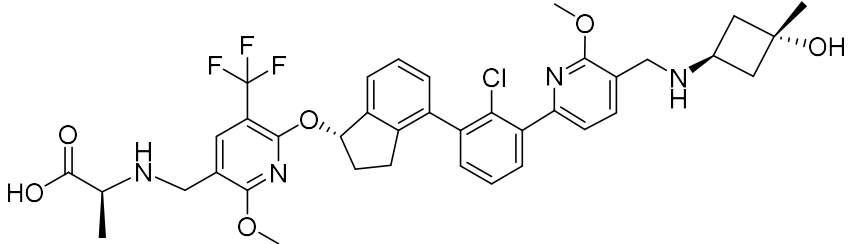
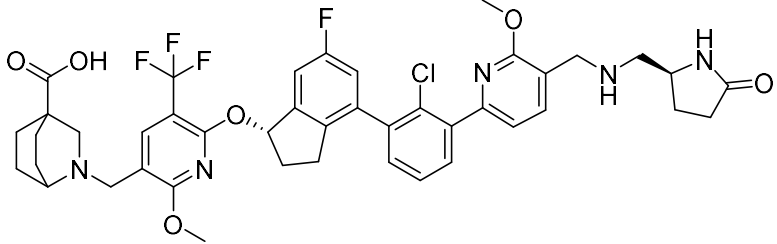
No.	Estructura	LCMS
B-185		759,931
B-186		774,14
B-187		770,89
B-188		798,005
B-189		783,931
B-190		838,02

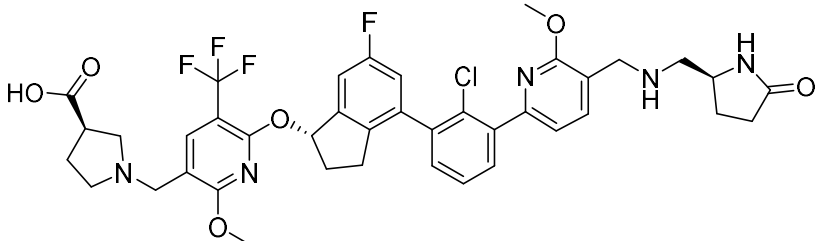
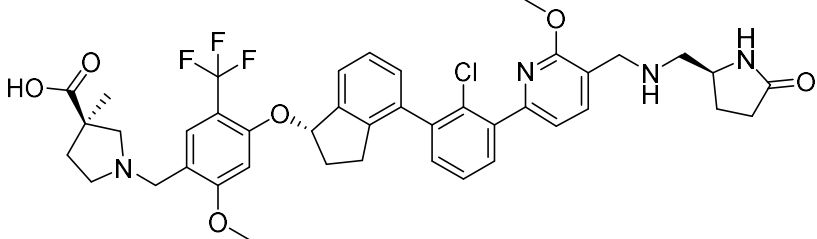
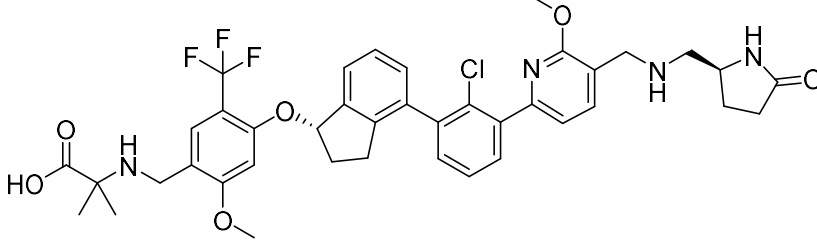
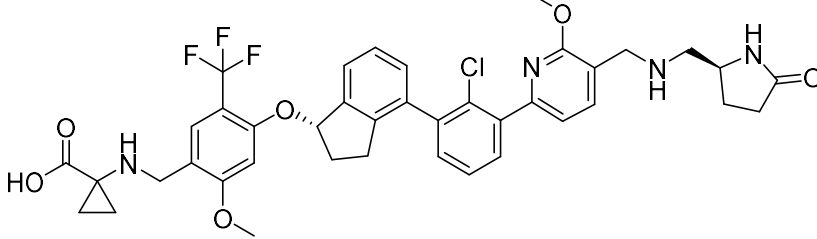
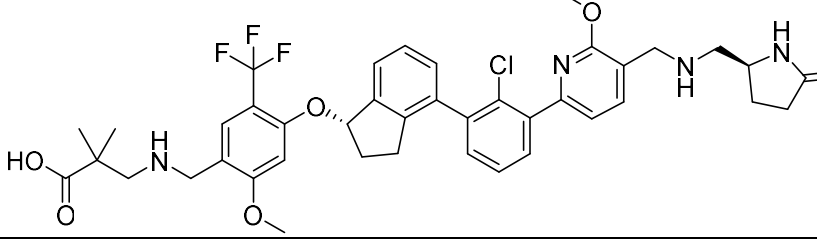
No.	Estructura	LCMS
B-191		797,984
B-192		799,017
B-193		782,902
B-194		837,042
B-195		797,001
B-196		781,986

No.	Estructura	LCMS
B-197		747,985
B-198		792,28
B-199		792,28
B-200		772,27
B-201		758,25

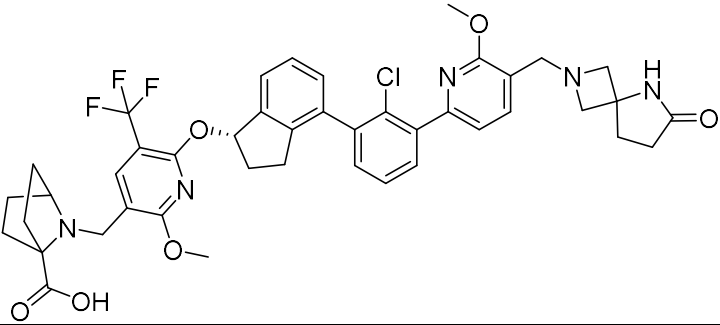
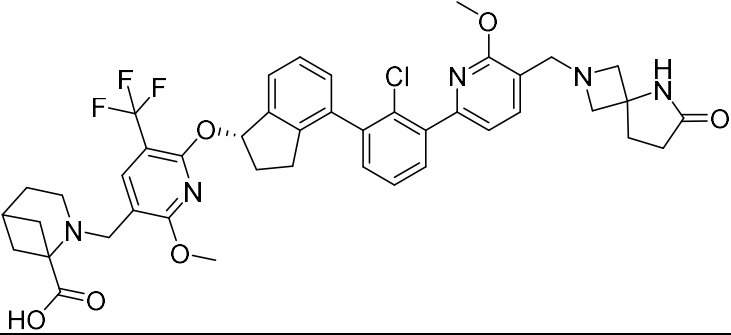
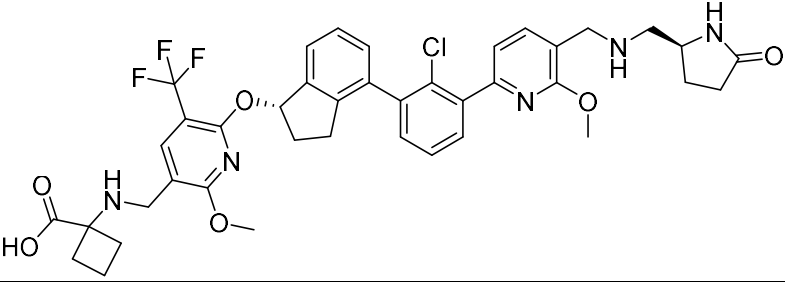
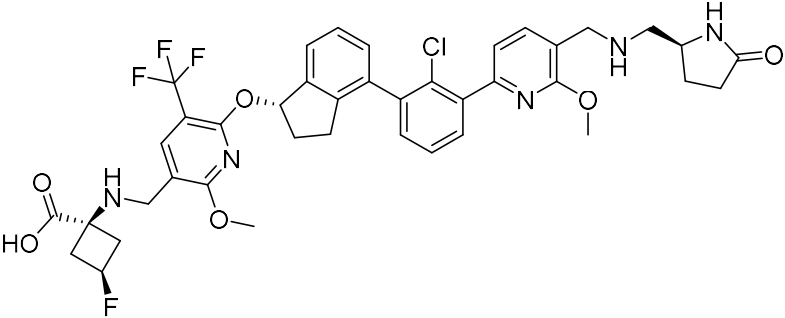
No.	Estructura	LCMS
B-202		810,1
B-203		836,16
B-204		782,06
B-205		741,15
B-206		741,07

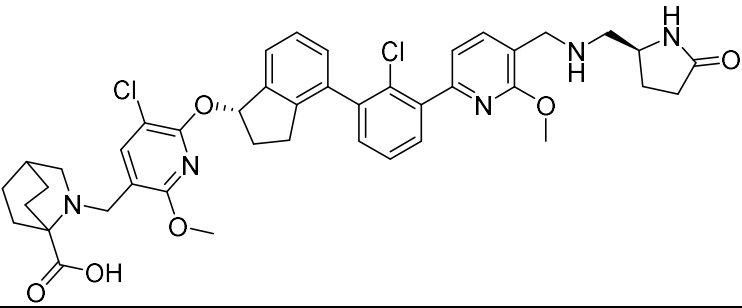
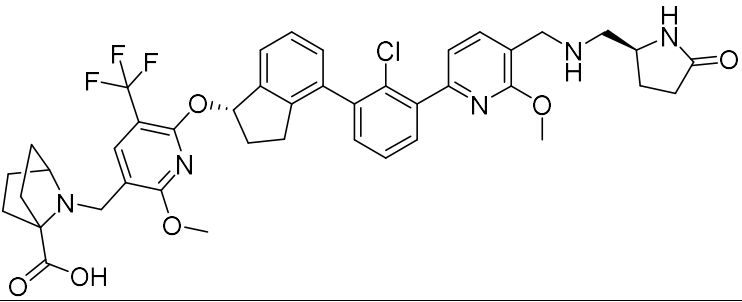
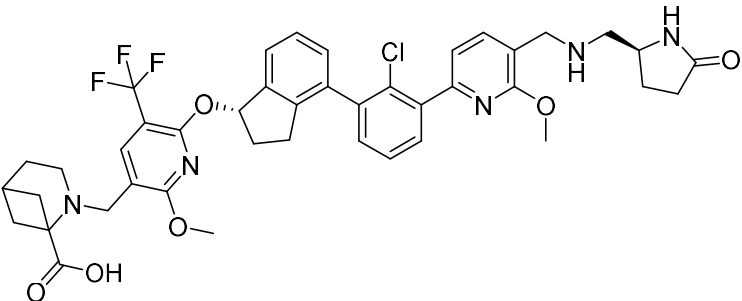
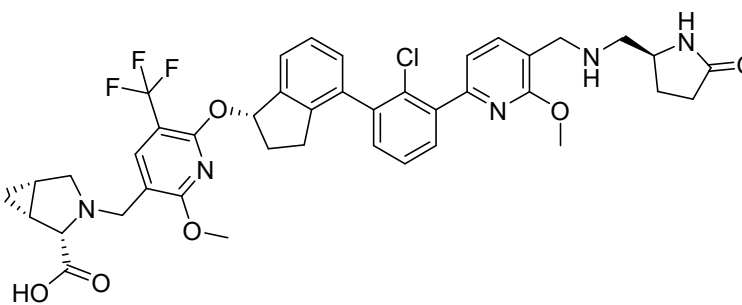
No.	Estructura	LCMS
B-207		767,12
B-208		795,15
B-209		821,09
B-210		741,05
B-211		755,12

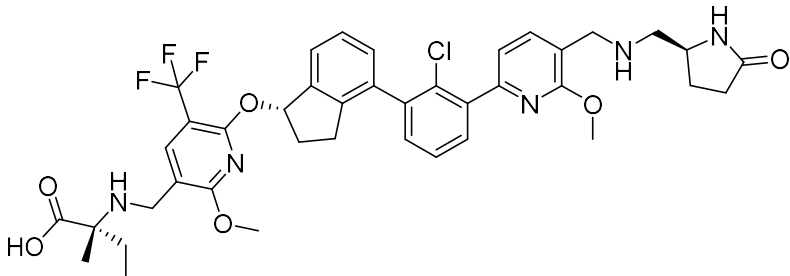
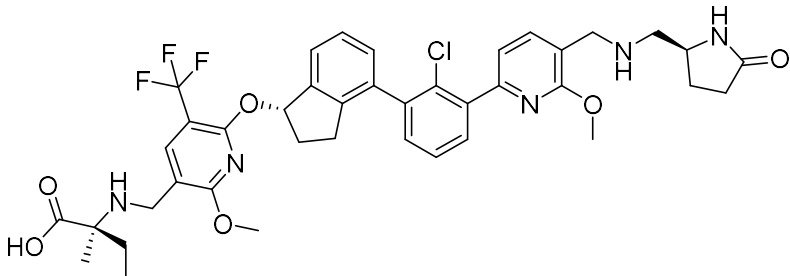
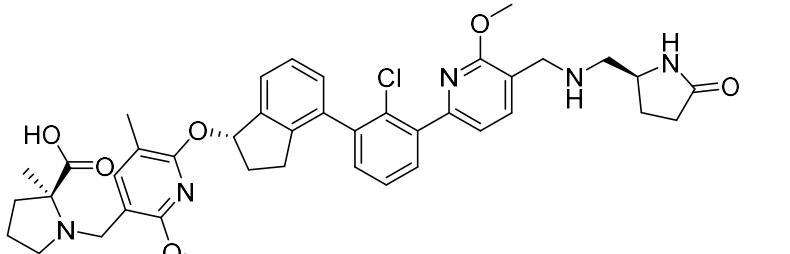
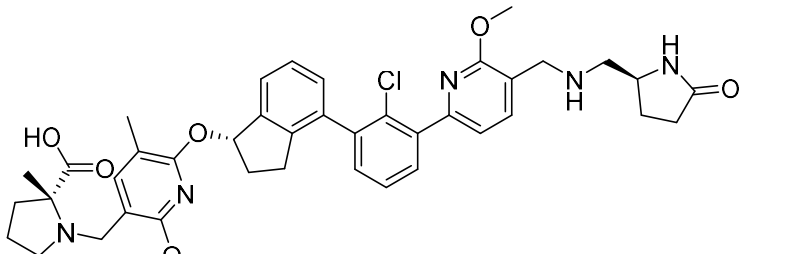
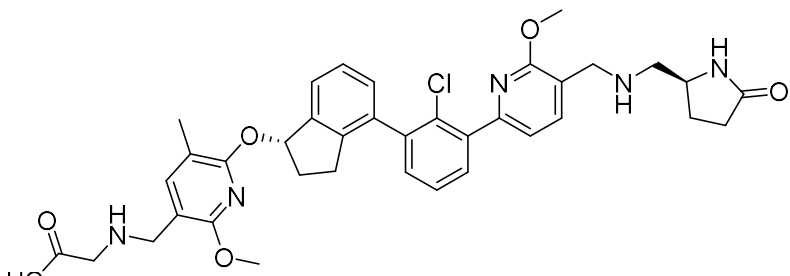
No.	Estructura	LCMS
B-212		769,07
B-213		780,29
B-214		724,03
B-215		741,07
B-216		838,16

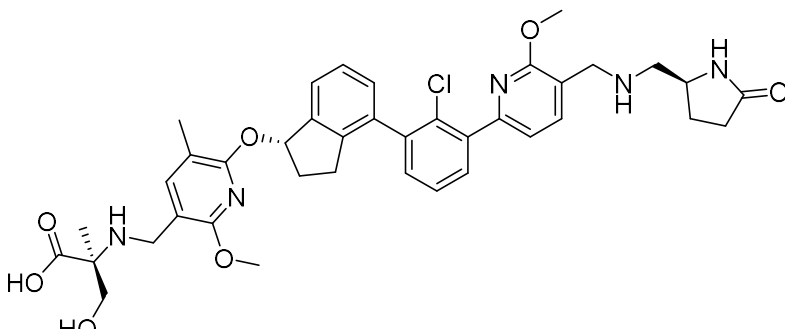
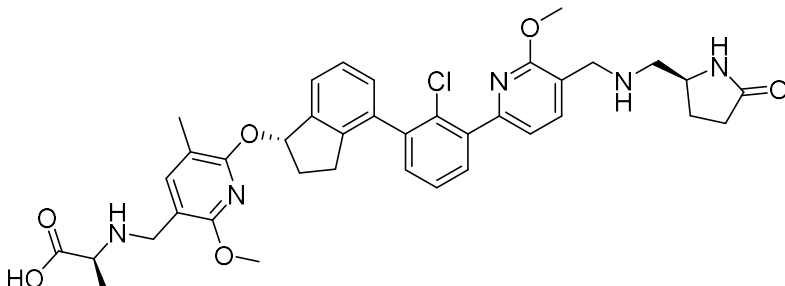
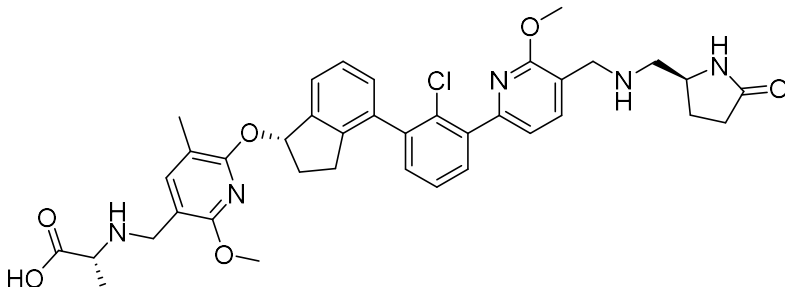
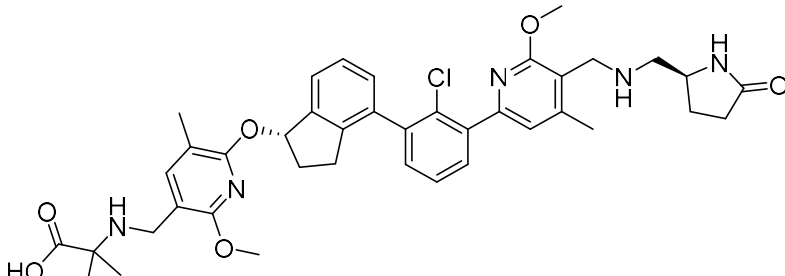
No.	Estructura	LCMS
B-217		798,1
B-218		793,16
B-219		767,05
B-220		765,01
B-221		781,12

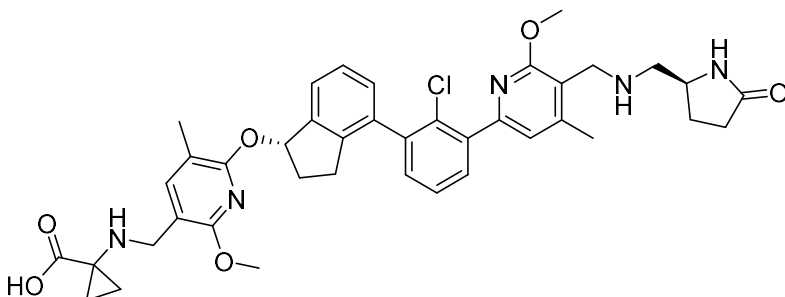
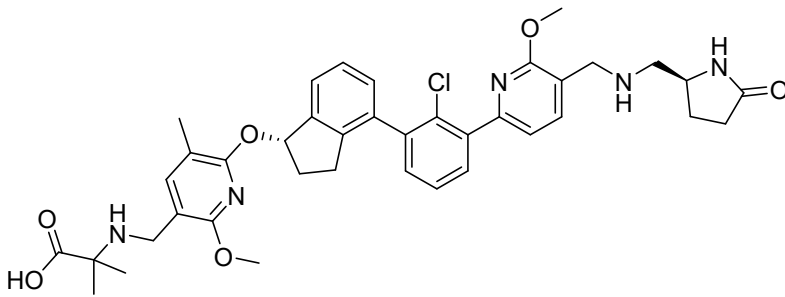
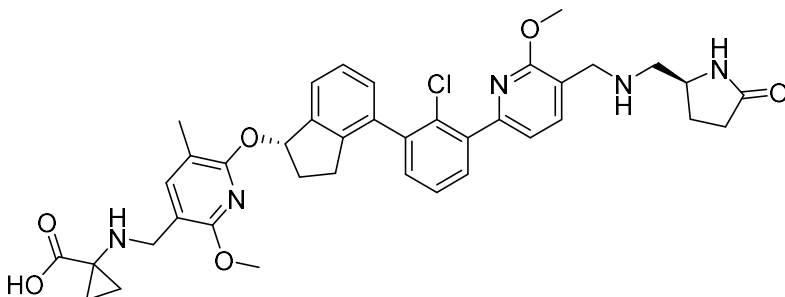
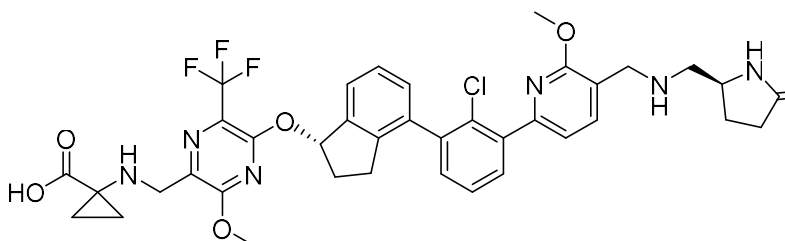
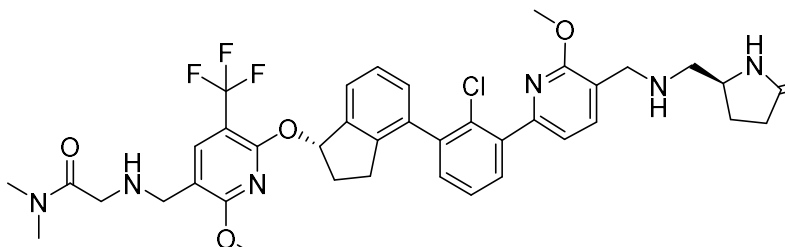
No.	Estructura	LCMS
B-222		783,13
B-223		
B-224		
B-225		767,2
B-226		832,3

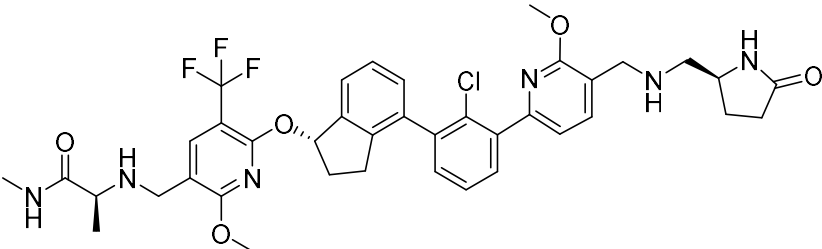
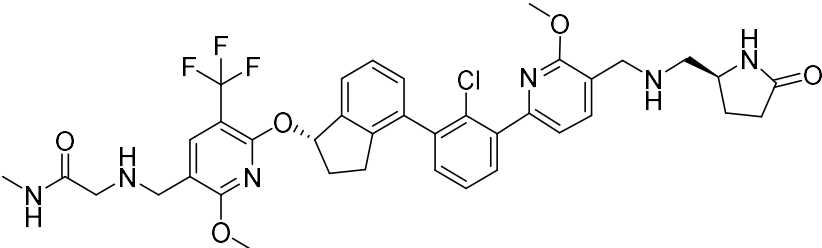
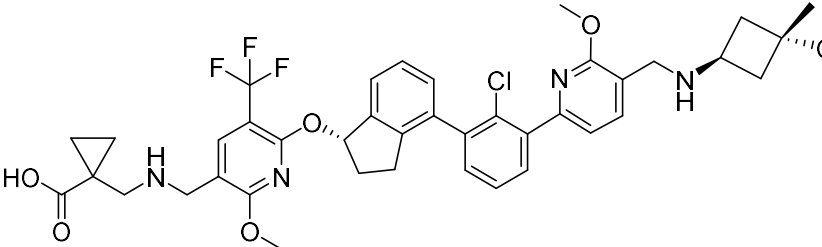
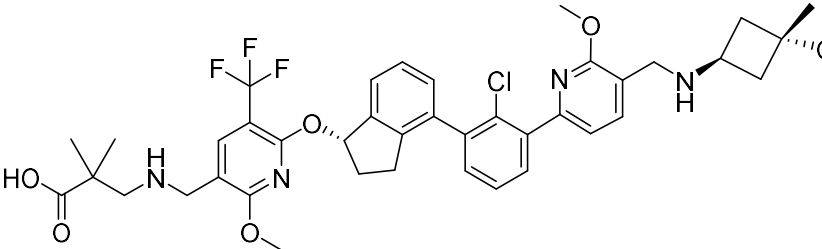
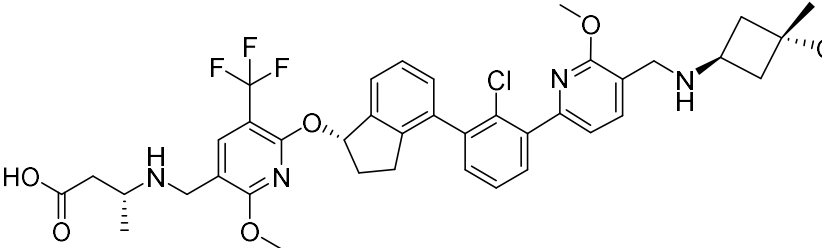
No.	Estructura	LCMS
B-227		818,3
B-228		818,2
B-229		780,2
B-230		798,2

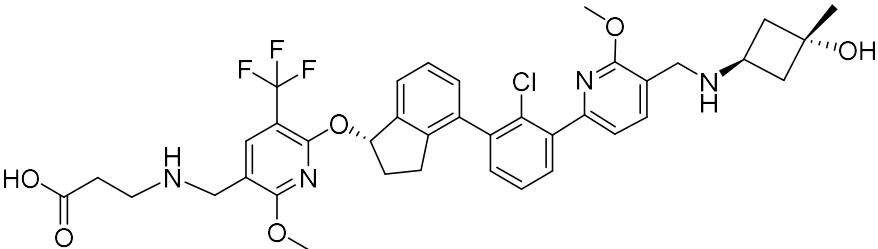
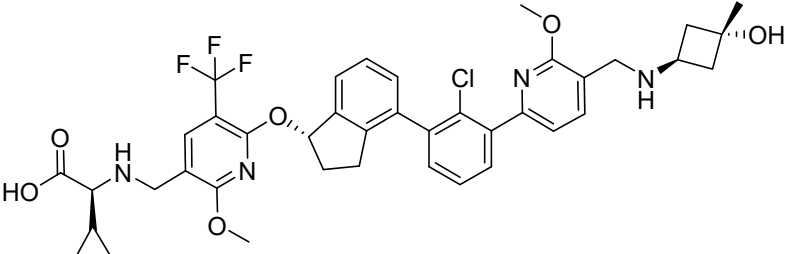
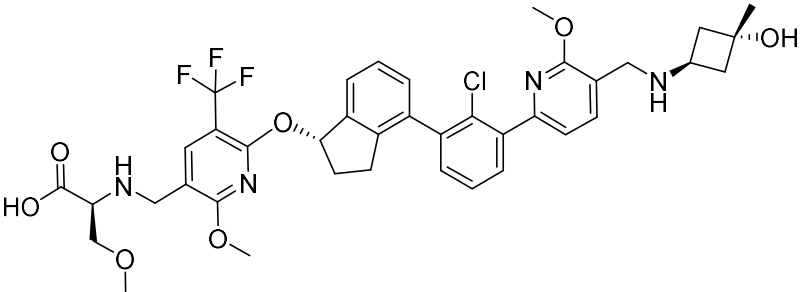
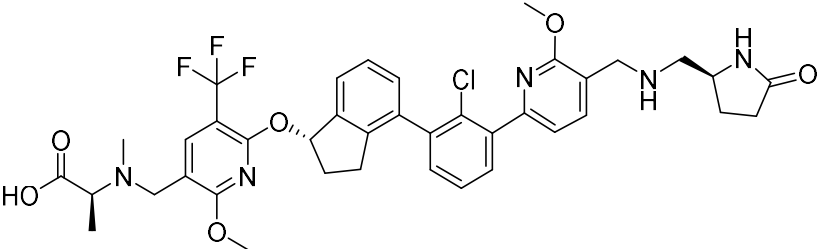
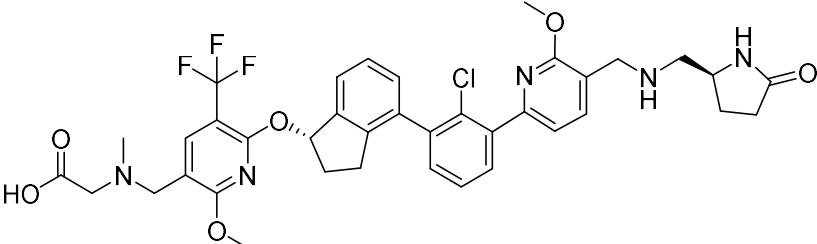
No.	Estructura	LCMS
B-231		786,7
B-232		806,3
B-233		806,3
B-234		792,2

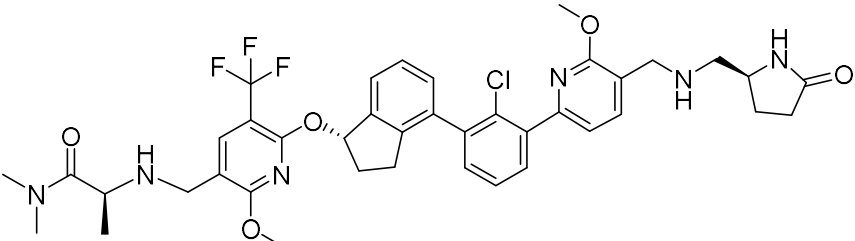
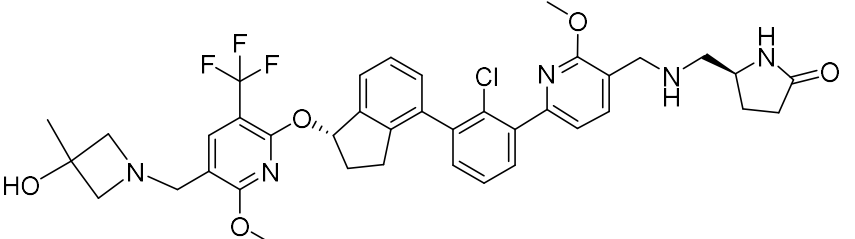
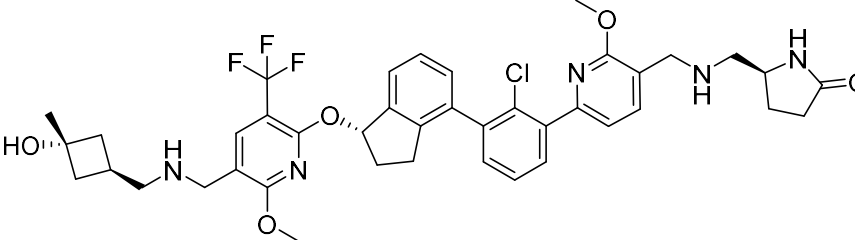
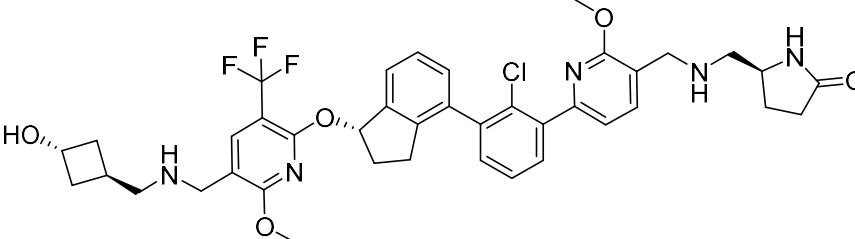
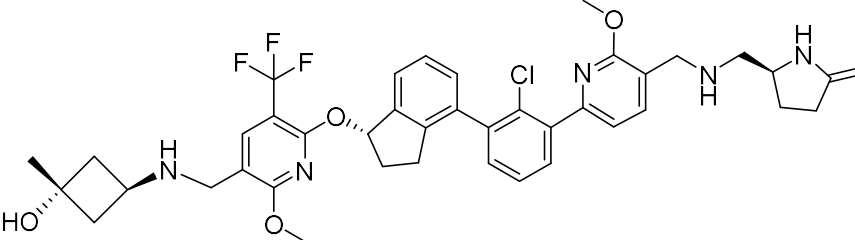
No.	Estructura	LCMS
B-235		782,3
B-236		782,3
B-237		740,2
B-238		740,1
B-239		686

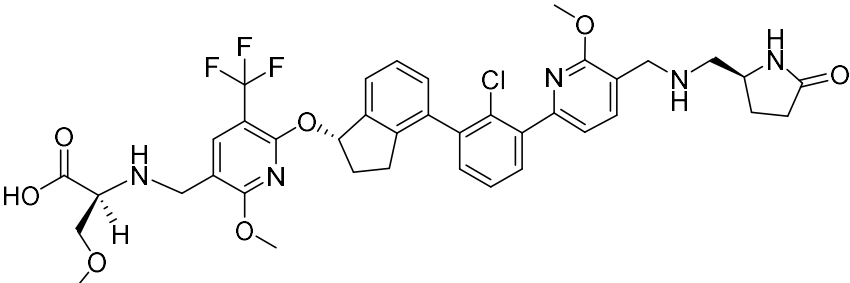
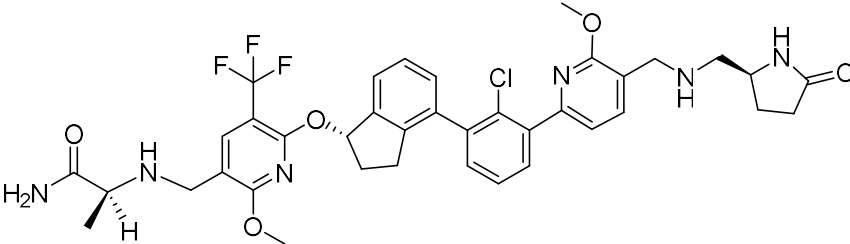
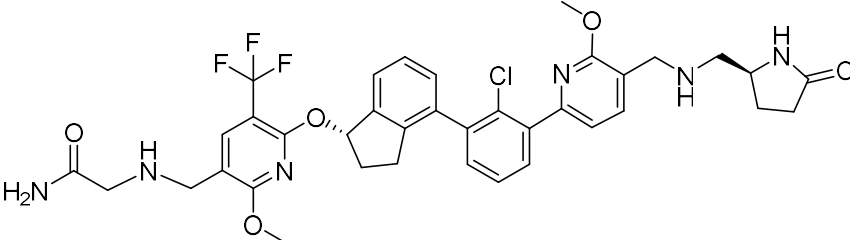
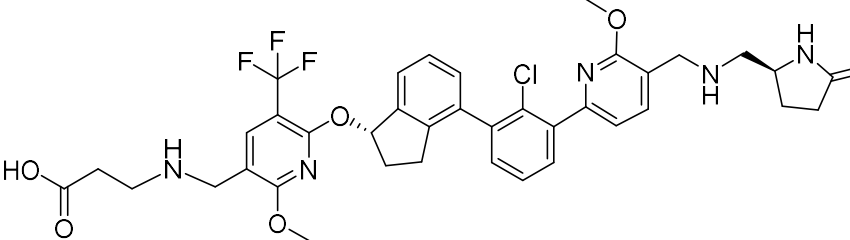
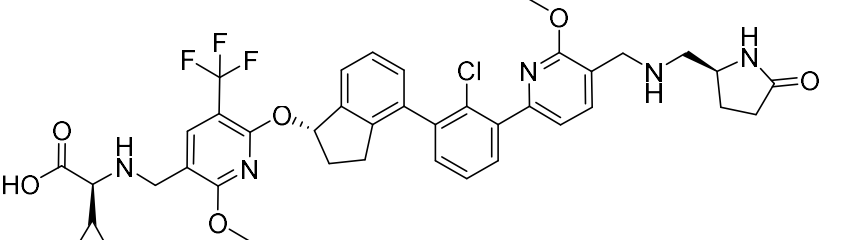
No.	Estructura	LCMS
B-240		730,1
B-241		700
B-242		700
B-243		728

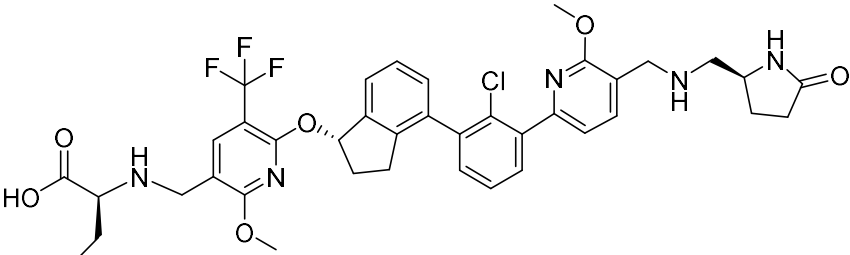
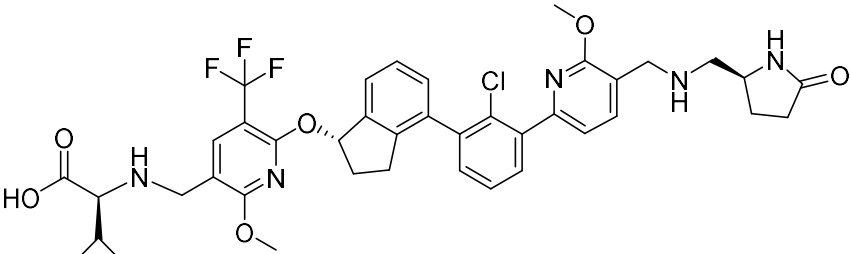
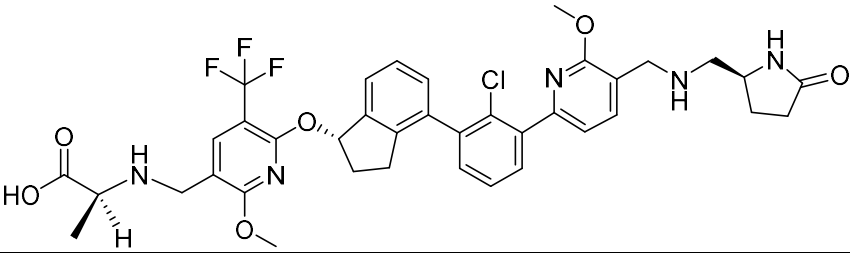
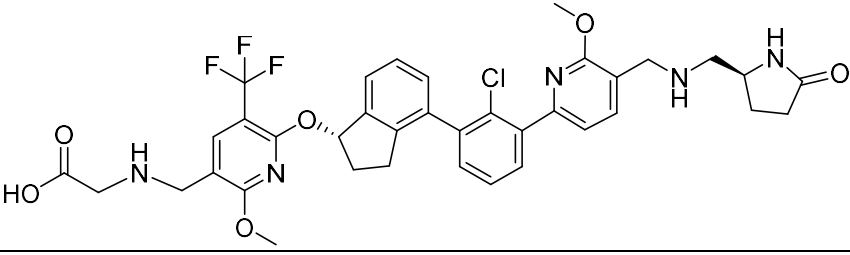
No.	Estructura	LCMS
B-244		725,9
B-245		714
B-246		712
B-247		767,05
B-248		766,89

No.	Estructura	LCMS
B-249		766,94
B-250		752,87
B-251		767,04
B-252		769,01
B-253		754,97

No.	Estructura	LCMS
B-254		740,96
B-255		766,93
B-256		770,97
B-257		767,87
B-258		753,87

No.	Estructura	LCMS
B-259		783,91
B-260		751,99
B-261		779,94
B-262		765,99
B-263		765,95

No.	Estructura	LCMS
B-264		783,88
B-265		752,88
B-266		738,92
B-267		753,93
B-268		779,87

No.	Estructura	LCMS
B-269		767,91
B-270		781,93
B-271		753,98
B-272		739,87

Los datos de RMN para compuestos seleccionados se muestran a continuación en la Tabla 2A y la Tabla 2B.

Tabla 2A

No.	RMN
A-1	¹ H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ 7,99 – 7,84 (m, 2H); 7,59 (d, <i>J</i> = 7,9 Hz, 1H); 7,48 (t, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H); 7,44 – 7,23 (m, 4H); 7,23 – 7,11 (m, 1H); 6,00 – 5,82 (m, 1H); 4,41 – 4,24 (m, 4H); 4,13 – 3,99 (m, 4H); 3,94 (s, 3H); 3,59 (d, <i>J</i> = 12,4 Hz, 1H); 3,46 (s, 1H); 3,28 – 3,18 (m, 2H); 2,80 (s, 2H); 2,67 – 2,55 (m, 1H); 2,49 – 2,30 (m, 4H); 2,20 – 1,74 (m, 9H).
A-2	¹ H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ 7,95 – 7,79 (m, 2H); 7,59 (d, <i>J</i> = 8,1 Hz, 1H); 7,48 (t, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H); 7,41 – 7,21 (m, 4H); 7,21 – 7,12 (m, 1H); 5,99 – 5,80 (m, 1H); 4,41 – 4,23 (m, 4H); 4,10 (s, 3H); 4,08 – 3,80 (m, 5H); 3,61 (s, 1H); 3,44 – 3,33 (m, 1H); 3,28 – 3,19 (m, 2H); 3,13 – 2,72 (m, 3H); 2,69 – 2,25 (m, 5H); 2,25 – 1,83 (m, 3H); 1,46 (d, <i>J</i> = 15,8 Hz, 3H).
A-3	¹ H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ 8,02 – 7,74 (m, 2H); 7,62 (d, <i>J</i> = 8,1 Hz, 1H); 7,51 (t, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H); 7,45 – 7,25 (m, 4H); 7,23 – 7,12 (m, 1H); 5,93 (t, <i>J</i> = 8,2 Hz, 1H); 4,47 – 4,20 (m, 4H); 4,13 (s, 3H); 4,11 – 4,03 (m, 1H); 3,98 (s, 3H); 3,90 – 3,67 (m, 1H); 3,67 – 3,39 (m, 2H); 3,30 – 3,23 (m, 3H); 2,90 – 2,70 (m, 2H); 2,67 – 2,59 (m, 1H); 2,59 – 2,19 (m, 5H); 2,17 – 1,87 (m, 2H).
A-4	¹ H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ 7,94 – 7,82 (m, 2H); 7,59 (d, <i>J</i> = 7,7 Hz, 1H); 7,48 (t, <i>J</i> = 7,7 Hz, 1H); 7,43 – 7,22 (m, 4H); 7,22 – 7,10 (m, 1H); 5,91 (t, <i>J</i> = 8,3 Hz, 1H); 4,45 – 4,18 (m, 4H); 4,15 – 4,08 (m, 3H); 4,08 – 4,01 (m, 1H); 3,96 (s, 3H); 3,89 – 3,65 (m, 1H); 3,61 – 3,46 (m, 2H); 3,28 – 3,19 (m, 3H); 2,81 (d, <i>J</i> = 9,1 Hz, 2H); 2,67 – 1,82 (m, 8H).

No.	RMN
A-5	¹ H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ 8,01 – 7,83 (m, 1H); 7,69 (s, 1H); 7,67 – 7,55 (m, 1H); 7,55 – 7,46 (m, 1H); 7,46 – 7,34 (m, 2H); 7,31 (d, <i>J</i> = 4,9 Hz, 2H); 7,18 (s, 1H); 5,84 (t, <i>J</i> = 8,1 Hz, 1H); 4,52 – 4,22 (m, 4H); 4,17 – 4,00 (m, 4H); 3,93 (s, 3H); 3,61 (d, <i>J</i> = 12,3 Hz, 1H); 3,52 – 3,39 (m, 2H); 3,30 – 3,22 (m, 2H); 2,91 – 2,74 (m, 2H); 2,72 – 2,57 (m, 1H); 2,57 – 2,30 (m, 4H); 2,17 – 1,80 (m, 9H).
A-6	¹ H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ 7,91 (d, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H); 7,67 – 7,56 (m, 2H); 7,51 (t, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H); 7,44 – 7,34 (m, 2H); 7,34 – 7,23 (m, 2H); 7,23 – 7,10 (m, 1H); 5,83 (t, <i>J</i> = 8,1 Hz, 1H); 4,43 – 4,33 (m, 2H); 4,33 – 4,21 (m, 2H); 4,17 – 3,97 (m, 8H); 3,93 (s, 3H); 3,30 – 3,27 (m, 2H); 2,95 – 2,74 (m, 2H); 2,71 – 2,54 (m, 1H); 2,52 – 2,29 (m, 3H); 2,18 – 1,82 (m, 2H); 1,54 (s, 3H).
A-7	¹ H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ 7,91 (d, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H); 7,72 – 7,54 (m, 2H); 7,51 (t, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H); 7,43 – 7,33 (m, 2H); 7,33 – 7,23 (m, 2H); 7,23 – 7,12 (m, 1H); 5,83 (t, <i>J</i> = 8,1 Hz, 1H); 4,47 – 4,17 (m, 8H); 4,17 – 4,00 (m, 4H); 3,93 (s, 3H); 3,30 – 3,26 (m, 2H); 2,99 – 2,71 (m, 2H); 2,70 – 2,30 (m, 8H); 2,25 – 1,83 (m, 2H).
A-8	¹ H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ 7,91 (d, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H); 7,70 – 7,55 (m, 2H); 7,51 (t, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H); 7,44 – 7,35 (m, 2H); 7,31 (d, <i>J</i> = 5,0 Hz, 2H); 7,25 – 7,10 (m, 1H); 5,85 (t, <i>J</i> = 8,2 Hz, 1H); 4,43 – 4,20 (m, 4H); 4,13 (s, 3H); 4,11 – 4,01 (m, 1H); 3,94 (s, 3H); 3,88 – 3,67 (m, 1H); 3,64 – 3,40 (m, 3H); 3,31 – 3,27 (m, 3H); 2,91 – 2,73 (m, 2H); 2,69 – 1,88 (m, 8H).
A-9	¹ H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ 7,92 (d, <i>J</i> = 7,5 Hz, 1H); 7,68 – 7,58 (m, 2H); 7,51 (t, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H); 7,45 – 7,34 (m, 2H); 7,34 – 7,24 (m, 2H); 7,24 – 7,10 (m, 1H); 5,84 (t, <i>J</i> = 8,2 Hz, 1H); 4,44 – 4,28 (m, 2H); 4,20 – 4,11 (m, 5H); 4,11 – 3,98 (m, 2H); 3,94 (s, 3H); 3,30 – 3,25 (m, 3H); 3,19 (dd, <i>J</i> = 6,2, 2,5 Hz, 2H); 2,92 – 2,70 (m, 2H); 2,70 – 2,54 (m, 1H); 2,54 – 2,28 (m, 6H); 2,20 – 2,00 (m, 1H); 2,00 – 1,85 (m, 2H).

No.	RMN
A-10	¹ H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ 7,89 (d, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H); 7,60 (dd, <i>J</i> = 7,7, 1,7 Hz, 1H); 7,55 (s, 1H); 7,49 (t, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H); 7,43 – 7,27 (m, 4H); 7,21 (s, 1H); 6,62 (s, 1H); 5,43 – 5,21 (m, 1H); 4,42 – 4,16 (m, 4H); 4,16 – 3,98 (m, 4H); 3,92 (d, <i>J</i> = 7,8 Hz, 3H); 3,83 – 3,34 (m, 5H); 3,28 – 3,19 (m, 3H); 2,92 – 2,74 (m, 2H); 2,74 – 2,59 (m, 1H); 2,59 – 2,15 (m, 5H); 2,08 – 1,85 (m, 2H).
A-11	¹ H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ 7,89 (d, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H); 7,65 – 7,57 (m, 1H); 7,55 (s, 1H); 7,49 (t, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H); 7,40 – 7,27 (m, 4H); 7,22 (s, 1H); 6,62 (s, 1H); 5,42 – 5,25 (m, 1H); 4,45 – 4,26 (m, 4H); 4,17 – 4,00 (m, 4H); 3,99 – 3,85 (m, 3H); 3,85 – 3,37 (m, 4H); 3,28 – 3,17 (m, 3H); 3,05 – 2,74 (m, 2H); 2,74 – 2,62 (m, 1H); 2,60 – 2,14 (m, 5H); 2,10 – 1,82 (m, 2H).
A-12	¹ H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ 7,91 (dd, <i>J</i> = 22,2, 7,6 Hz, 1H); 7,60 (d, <i>J</i> = 7,6 Hz, 2H); 7,49 (t, <i>J</i> = 7,5 Hz, 1H); 7,44 – 7,26 (m, 4H); 7,22 (s, 1H); 6,61 (s, 1H); 5,35 (s, 1H); 4,56 – 4,18 (m, 4H); 4,18 – 3,96 (m, 4H); 3,91 (d, <i>J</i> = 9,0 Hz, 3H); 3,57 (d, <i>J</i> = 12,4 Hz, 1H); 3,41 (s, 1H); 3,28 – 3,19 (m, 2H); 2,93 – 2,73 (m, 2H); 2,74 – 2,56 (m, 1H); 2,51 – 2,30 (m, 4H); 2,19 – 1,75 (m, 9H).
A-13	¹ H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ 8,04 – 7,82 (m, 1H); 7,70 – 7,58 (m, 1H); 7,57 – 7,44 (m, 1H); 7,44 – 7,27 (m, 5H); 7,20 (s, 1H); 6,57 (d, <i>J</i> = 10,7 Hz, 1H); 5,40 – 5,23 (m, 1H); 4,57 – 4,21 (m, 4H); 4,15 – 4,01 (m, 4H); 3,85 (d, <i>J</i> = 13,7 Hz, 3H); 3,57 (d, <i>J</i> = 12,5 Hz, 1H); 3,41 (s, 2H); 3,28 – 3,22 (m, 2H); 2,91 – 2,72 (m, 2H); 2,72 – 2,53 (m, 1H); 2,52 – 2,27 (m, 4H); 2,26 – 1,71 (m, 9H).
A-14	¹ H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ 7,99 – 7,84 (m, 1H); 7,72 – 7,54 (m, 1H); 7,54 – 7,45 (m, 1H); 7,44 – 7,28 (m, 5H); 7,20 (s, 1H); 6,65 – 6,49 (m, 1H); 5,39 – 5,23 (m, 1H); 4,41 – 4,22 (m, 4H); 4,15 – 4,00 (m, 4H); 4,00 – 3,81 (m, 4H); 3,65 – 3,51 (m, 1H); 3,44 – 3,35 (m, 1H); 3,29 – 3,20 (m, 2H); 3,08 – 2,95 (m, 1H); 2,92 – 2,70 (m, 2H); 2,68 – 2,62 (m, 1H); 2,57 – 2,22 (m, 4H); 2,20 – 1,82 (m, 3H); 1,45 (d, <i>J</i> = 14,6 Hz, 3H).

No.	RMN
A-15	¹ H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ 8,00 – 7,83 (m, 1H); 7,66 – 7,56 (m, 1H); 7,56 – 7,44 (m, 1H); 7,44 – 7,26 (m, 5H); 7,26 – 7,14 (m, 1H); 6,58 (d, <i>J</i> = 9,2 Hz, 1H); 5,40 – 5,20 (m, 1H); 4,42 – 4,18 (m, 4H); 4,15 – 3,97 (m, 4H); 3,86 (d, <i>J</i> = 12,4 Hz, 3H); 3,81 – 3,60 (m, 1H); 3,60 – 3,36 (m, 3H); 3,28 – 3,19 (m, 3H); 2,92 – 2,71 (m, 2H); 2,71 – 2,58 (m, 1H); 2,58 – 2,12 (m, 5H); 2,08 – 1,83 (m, 2H).
A-16	¹ H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ 7,92 – 7,86 (m, 1H); 7,65 – 7,56 (m, 1H); 7,49 (t, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H); 7,44 – 7,26 (m, 5H); 7,25 – 7,14 (m, 1H); 6,58 (d, <i>J</i> = 9,5 Hz, 1H); 5,38 – 5,21 (m, 1H); 4,45 – 4,20 (m, 4H); 4,18 – 3,97 (m, 4H); 3,86 (d, <i>J</i> = 12,5 Hz, 3H); 3,79 – 3,36 (m, 4H); 3,28 – 3,21 (m, 3H); 2,93 – 2,73 (m, 2H); 2,72 – 2,59 (m, 1H); 2,58 – 2,10 (m, 5H); 2,07 – 1,84 (m, 2H).
A-17	¹ H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ 7,89 (d, <i>J</i> = 7,5 Hz, 1H); 7,67 – 7,54 (m, 1H); 7,48 (t, <i>J</i> = 7,5 Hz, 1H); 7,43 – 7,22 (m, 4H); 7,22 – 7,09 (m, 1H); 5,93 – 5,73 (m, 1H); 4,40 – 4,27 (m, 2H); 4,19 – 3,99 (m, 6H); 3,96 (s, 3H); 3,28 – 3,21 (m, 2H); 2,92 – 2,70 (m, 2H); 2,69 – 2,51 (m, 1H); 2,51 – 2,24 (m, 3H); 2,19 – 2,03 (m, 1H); 1,99 – 1,81 (m, 1H).
A-18	¹ H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ 8,00 – 7,87 (m, 1H); 7,70 – 7,56 (m, 1H); 7,56 – 7,47 (m, 1H); 7,46 – 7,26 (m, 4H); 7,24 – 7,13 (m, 1H); 6,00 – 5,79 (m, 1H); 4,60 – 4,29 (m, 4H); 4,16 – 4,02 (m, 4H); 3,99 (s, 3H); 3,77 (d, <i>J</i> = 12,5 Hz, 1H); 3,61 (s, 1H); 3,30 – 3,27 (m, 2H); 2,92 – 2,71 (m, 2H); 2,63 (s, 1H); 2,50 – 2,35 (m, 4H); 2,24 – 1,77 (m, 9H).
A-19	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7,88 (d, <i>J</i> = 7,5 Hz, 1H); 7,59 (d, <i>J</i> = 8,1 Hz, 1H); 7,48 (t, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H); 7,43 – 7,23 (m, 4H); 7,23 – 7,11 (m, 1H); 5,93 – 5,81 (m, 1H); 4,45 (s, 2H); 4,34 (s, 2H); 4,20 – 3,93 (m, 8H); 3,93 – 3,50 (m, 2H); 3,46 – 3,35 (m, 1H); 3,27 – 3,20 (m, 3H); 2,90 – 2,70 (m, 2H); 2,66 – 2,56 (m, 1H); 2,54 – 2,17 (m, 5H); 2,18 – 2,05 (m, 1H); 2,02 – 1,82 (m, 1H).

No.	RMN
A-20	¹ H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ 7,89 (d, <i>J</i> = 7,5 Hz, 1H); 7,59 (d, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H); 7,48 (t, <i>J</i> = 7,8 Hz, 1H); 7,43 – 7,22 (m, 4H); 7,22 – 7,12 (m, 1H); 5,96 – 5,76 (m, 1H); 4,46 (s, 2H); 4,40 – 4,30 (m, 2H); 4,16 – 4,02 (m, 4H); 3,96 (s, 3H); 3,84 – 3,67 (m, 1H); 3,61 – 3,47 (m, 1H); 3,28 – 3,14 (m, 2H); 2,95 – 2,72 (m, 2H); 2,71 – 2,50 (m, 2H); 2,50 – 2,28 (m, 3H); 2,24 – 2,06 (m, 2H); 2,05 – 1,84 (m, 2H); 1,46 (s, 3H).
A-21	¹ H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ 7,91 (d, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H); 7,86 (s, 1H); 7,64 – 7,58 (m, 1H); 7,51 (t, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H); 7,43 – 7,24 (m, 4H); 7,20 (d, <i>J</i> = 8,7 Hz, 1H); 5,92 (s, 1H); 4,36 (t, <i>J</i> = 5,1 Hz, 4H); 4,12 (s, 4H); 3,97 (s, 3H); 3,67 (d, <i>J</i> = 26,1 Hz, 3H); 3,30 – 3,23 (m, 2H); 2,93 – 2,73 (m, 2H); 2,65 (d, <i>J</i> = 18,4 Hz, 2H); 2,50 – 2,32 (m, 4H); 2,12 (q, <i>J</i> = 10,9, 10,1 Hz, 1H); 2,00 – 1,86 (m, 1H); 1,70 (s, 1H); 1,34 (d, <i>J</i> = 21,9 Hz, 1H).
A-22	¹ H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ 7,91 (d, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H); 7,82 (s, 1H); 7,62 (d, <i>J</i> = 7,7 Hz, 1H); 7,51 (t, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H); 7,42 – 7,34 (m, 2H); 7,34 – 7,24 (m, 2H); 7,18 (t, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1H); 5,91 (t, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1H); 4,37 (d, <i>J</i> = 2,7 Hz, 2H); 4,11 (d, <i>J</i> = 13,2 Hz, 6H); 3,97 (s, 3H); 3,28 (dd, <i>J</i> = 6,2, 4,1 Hz, 2H); 2,92 – 2,74 (m, 2H); 2,72 – 2,24 (m, 9H); 2,19 – 2,03 (m, 3H); 2,02 – 1,86 (m, 1H).
A-23	¹ H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ 7,84 (s, 1H); 7,48 (t, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H); 7,42 (dd, <i>J</i> = 7,7, 1,8 Hz, 1H); 7,29 (dq, <i>J</i> = 12,9, 7,6, 6,8 Hz, 3H); 7,23 – 7,11 (m, 3H); 5,90 (t, <i>J</i> = 8,2 Hz, 1H); 4,51 (s, 2H); 4,37 (d, <i>J</i> = 3,0 Hz, 5H); 3,97 (d, <i>J</i> = 16,4 Hz, 6H); 2,82 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 2H); 2,69 – 2,58 (m, 1H); 2,57 – 2,46 (m, 2H); 2,46 – 2,35 (m, 2H); 2,19 – 2,00 (m, 2H); 1,61 (t, <i>J</i> = 4,1 Hz, 2H); 1,48 – 1,40 (m, 2H).
A-24	¹ H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ 7,90 (d, <i>J</i> = 7,4 Hz, 2H); 7,61 (d, <i>J</i> = 7,7 Hz, 1H); 7,51 (t, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H); 7,46 – 7,24 (m, 4H); 7,20 (d, <i>J</i> = 8,5 Hz, 1H); 5,92 (s, 1H); 4,59 – 4,23 (m, 9H); 4,11 (s, 3H); 3,97 (s, 3H); 3,90 – 3,40 (m, 4H); 2,94 – 2,02 (m, 10H).

No.	RMN
A-25	¹ H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ 7,90 (d, <i>J</i> = 7,8 Hz, 2H); 7,61 (d, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H); 7,50 (t, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H); 7,43 – 7,24 (m, 4H); 7,20 (d, <i>J</i> = 8,5 Hz, 1H); 5,92 (d, <i>J</i> = 7,5 Hz, 1H); 4,51 (d, <i>J</i> = 23,8 Hz, 2H); 4,42 – 4,03 (m, 9H); 3,97 (s, 7H); 2,83 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 2H); 2,71 – 2,04 (m, 4H); 1,56 (s, 3H).
A-26	¹ H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ 8,03 (d, <i>J</i> = 7,7 Hz, 1H); 7,69 (d, <i>J</i> = 7,8 Hz, 1H); 7,58 (d, <i>J</i> = 7,7 Hz, 1H); 7,52 (t, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H); 7,38 (t, <i>J</i> = 9,7 Hz, 1H); 7,31 (q, <i>J</i> = 6,0, 4,6 Hz, 2H); 7,19 (d, <i>J</i> = 8,6 Hz, 1H); 5,87 (d, <i>J</i> = 8,6 Hz, 1H); 5,29 (s, 2H); 4,45 (d, <i>J</i> = 7,7 Hz, 2H); 4,40 (d, <i>J</i> = 1,5 Hz, 2H); 4,07 (p, <i>J</i> = 6,5, 6,1 Hz, 1H); 3,97 (d, <i>J</i> = 2,0 Hz, 3H); 3,93 - 3,72 (m, 1H); 2,84 (t, <i>J</i> = 8,8 Hz, 2H); 2,64 (d, <i>J</i> = 14,3 Hz, 1H); 2,49 - 2,35 (m, 3H); 2,16 (s, 1H); 2,01 - 1,89 (m, 1H); 1,47 (s, 3H).
A-27	¹ H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ 8,03 (d, <i>J</i> = 7,7 Hz, 1H); 7,87 (s, 1H); 7,69 (d, <i>J</i> = 7,7 Hz, 1H); 7,58 (d, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H); 7,52 (t, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H); 7,39 (t, <i>J</i> = 8,1 Hz, 1H); 7,34 – 7,24 (m, 2H); 7,18 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1H); 5,90 (d, <i>J</i> = 7,8 Hz, 1H); 5,29 (s, 2H); 4,48 – 4,33 (m, 3H); 4,16 – 4,01 (m, 2H); 3,95 (s, 3H); 3,40 (s, 1H); 2,81 (d, <i>J</i> = 9,2 Hz, 2H); 2,62 (s, 1H); 2,49 – 2,31 (m, 3H); 2,23 (d, <i>J</i> = 11,4 Hz, 1H); 2,11 (d, <i>J</i> = 9,9 Hz, 1H); 2,02 – 1,89 (m, 2H); 1,72 (s, 3H); 1,30 (s, 1H).
A-28	¹ H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ 8,03 (d, <i>J</i> = 7,7 Hz, 1H); 7,87 (s, 1H); 7,69 (d, <i>J</i> = 7,7 Hz, 1H); 7,58 (d, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H); 7,52 (t, <i>J</i> = 7,7 Hz, 1H); 7,40 (d, <i>J</i> = 8,3 Hz, 1H); 7,33 – 7,24 (m, 2H); 7,18 (d, <i>J</i> = 8,3 Hz, 1H); 5,91 (d, <i>J</i> = 8,3 Hz, 1H); 5,29 (s, 2H); 4,48 – 4,33 (m, 3H); 4,16 – 4,01 (m, 2H); 3,96 (s, 3H); 2,81 (d, <i>J</i> = 8,7 Hz, 1H); 2,67 – 2,56 (m, 1H); 2,49 – 2,31 (m, 3H); 2,24 (d, <i>J</i> = 11,9 Hz, 1H); 2,04 – 1,89 (m, 2H); 1,72 (s, 3H).
A-29	¹ H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ 8,03 (d, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H); 7,82 (s, 1H); 7,69 (d, <i>J</i> = 7,7 Hz, 1H); 7,57 (d, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H); 7,51 (t, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H); 7,38 (t, <i>J</i> = 8,2 Hz, 1H); 7,28 (dt, <i>J</i> = 13,9, 7,6 Hz, 2H); 7,17 (t, <i>J</i> = 8,1 Hz, 1H); 5,88 (d, <i>J</i> = 8,2 Hz, 1H); 5,28 (s, 2H); 4,40 (d, <i>J</i> = 1,4 Hz, 2H); 4,36 (s, 2H); 4,13 - 4,02 (m, 1H); 3,93 (s, 3H); 2,92 - 2,71 (m, 2H); 2,69 - 2,54 (m, 1H); 2,50 - 2,30 (m, 3H); 2,06 (d, <i>J</i> = 23,9 Hz, 1H); 2,00 - 1,85 (m, 1H); 1,68 - 1,54 (m, 2H); 1,53 - 1,38 (m, 2H).

No.	RMN
A-30	¹ H RMN (400 MHz, Metanol-d ₄) δ 7,55 - 7,14 (m, 6H); 7,08 (s, 1H); 7,02 (d, J = 10,2 Hz, 1H); 5,96-5,85 (m, 1H); 4,46 (s, 2H); 4,43 (s, 2H); 4,12 - 3,90 (m, 9H); 3,32-3,24 (m, 2H); 3,00 (s, 3H); 2,92 - 1,80 (m, 8H).
A-31	¹ H RMN (400 MHz, Metanol-d ₄) δ 7,58 - 7,12 (m, 6H); 7,08 (s, 1H); 7,02 (dd, J = 9,8, 1,4 Hz, 1H); 5,94-5,83 (m, 1H); 4,57-4,39 (m, 4H); 4,11-4,01 (m, 4H); 3,99 (s, 3H); 3,92-3,44 (m, 5H); 3,32-3,22 (m, 2H); 2,96 - 1,76 (m, 10H).
A-32	¹ H RMN (400 MHz, Metanol-d ₄) δ 7,57 - 7,12 (m, 6H); 7,08 (s, 1H); 7,02 (dd, J = 9,8, 1,4 Hz, 1H); 5,92-5,83 (m, 1H); 4,49 (s, 2H); 4,43 (s, 2H); 4,14 -4,00 (m, 4H); 3,98 (s, 3H); 3,29 (dd, J = 6,2, 2,2 Hz, 2H); 2,98 - 1,82 (m, 8H); 1,63 (t, J = 4,1 Hz, 2H); 1,53 - 1,37 (m, 2H).
A-33	¹ H RMN (400 MHz, Metanol-d ₄) δ 7,57 - 7,12 (m, 6H); 7,08 (s, 1H); 7,02 (dd, J = 9,9, 1,4 Hz, 1H); 5,89 (t, J = 8,3 Hz, 1H); 4,58 - 4,33 (m, 4H); 4,12-4,00 (m, 4H); 3,99 (s, 3H); 3,77 (d, J = 12,6 Hz, 1H); 3,61 (s, 1H); 3,32-3,22(m, 2H); 2,92 - 1,75 (m, 17H).
A-34	¹ H RMN (400 MHz, Metanol-d ₄) δ 7,91 (d, J = 7,6 Hz, 1H); 7,62 (d, J = 7,8 Hz, 1H); 7,51 (t, J = 7,6 Hz, 1H); 7,35 (dd, J = 25,8, 7,2 Hz, 4H); 7,20 (s, 1H); 5,90 (s, 1H); 4,46 (s, 2H); 4,37 (d, J = 2,8 Hz, 2H); 4,15 - 3,91 (m, 9H); 3,3 ₁₋₃ ,21(m, 2H); 3,00 (s, 3H); 2,95 - 1,82 (m, 8H).
A-35	¹ H RMN (400 MHz, Metanol-d ₄) δ 7,95 - 7,84 (m, 2H); 7,69 - 7,57 (m, 1H); 7,51 (t, J = 7,6 Hz, 1H); 7,42 - 7,25 (m, 4H); 7,20 (d, J = 8,3 Hz, 1H); 5,94 (t, J = 8,2 Hz, 1H); 4,40 - 4,27 (m, 4H); 4,15-3,99 (m, 6H); 3,97 (s, 3H); 3,3 ₁₋₃ ,23 (m, 2H); 2,92 (s, 3H); 2,90 - 1,80 (m, 8H).
A-36	¹ H RMN (400 MHz, Metanol-d ₄) δ 7,87 (s, 1H); 7,58 - 7,04 (m, 9H); 6,09 - 5,74 (m, 1H); 4,46 - 4,19 (m, 4H); 4,10 - 4,01 (m, 1H); 3,98 (s, 3H); 3,95 (s, 3H); 3,90 - 3,65 (m, 1H); 3,65 - 3,37 (m, 3H); 3,27 - 3,14 (m, 2H); 2,91 - 2,68 (m, 2H); 2,67 - 2,57 (m, 1H); 2,57 - 2,15 (m, 5H); 2,15 - 1,97 (m, 1H); 1,97 - 1,82 (m, 1H).

No.	RMN
A-37	¹ H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ 7,98 – 7,83 (m, 1H); 7,71 – 7,55 (m, 1H); 7,55 – 7,45 (m, 1H); 7,44 – 7,29 (m, 4H); 7,29 – 7,16 (m, 1H); 6,99 (d, <i>J</i> = 13,3 Hz, 1H); 5,44 – 5,31 (m, 1H); 4,48 (s, 2H); 4,40 – 4,20 (m, 2H); 4,16 – 4,01 (m, 4H); 3,92 (d, <i>J</i> = 14,6 Hz, 3H); 3,29 – 3,20 (m, 2H); 2,93 – 2,75 (m, 2H); 2,75 – 2,56 (m, 1H); 2,53 – 2,28 (m, 3H); 2,11 – 1,81 (m, 2H); 1,67 – 1,56 (m, 2H); 1,51 – 1,35 (m, 2H).
A-38	¹ H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ 8,01 – 7,77 (m, 2H); 7,59 (d, <i>J</i> = 7,9 Hz, 1H); 7,48 (t, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H); 7,44 – 7,23 (m, 4H); 7,23 – 7,07 (m, 1H); 6,03 – 5,69 (m, 1H); 4,55 – 4,21 (m, 3H); 4,19 – 4,02 (m, 5H); 3,96 (s, 3H); 3,28 – 3,22 (m, 2H); 2,91 – 2,70 (m, 2H); 2,68 – 2,52 (m, 2H); 2,51 – 2,28 (m, 4H); 2,26 – 1,82 (m, 5H); 1,80 – 1,43 (m, 3H).
A-39	¹ H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ 7,91 – 7,82 (m, 2H); 7,59 (d, <i>J</i> = 7,9 Hz, 1H); 7,48 (t, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H); 7,44 – 7,22 (m, 4H); 7,22 – 7,11 (m, 1H); 5,97 – 5,82 (m, 1H); 4,54 – 4,24 (m, 3H); 4,21 – 4,00 (m, 5H); 3,95 (s, 3H); 3,28 – 3,21 (m, 2H); 2,89 – 2,70 (m, 2H); 2,68 – 2,54 (m, 2H); 2,51 – 2,27 (m, 4H); 2,25 – 2,04 (m, 3H); 2,01 – 1,84 (m, 2H); 1,81 – 1,43 (m, 3H).
A-40	¹ H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ 7,89 (d, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H); 7,82 (s, 1H); 7,59 (d, <i>J</i> = 7,9 Hz, 1H); 7,48 (t, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H); 7,42 – 7,31 (m, 2H); 7,31 – 7,21 (m, 2H); 7,21 – 7,10 (m, 1H); 5,89 (t, <i>J</i> = 8,1 Hz, 1H); 4,43 – 4,21 (m, 2H); 4,14 – 4,01 (m, 6H); 3,94 (s, 3H); 3,29 – 3,20 (m, 2H); 2,90 – 2,71 (m, 2H); 2,71 – 2,53 (m, 1H); 2,53 – 2,25 (m, 3H); 2,19 – 2,01 (m, 1H); 2,01 – 1,78 (m, 1H); 1,66 (s, 6H).
A-41	¹ H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ 7,92 (d, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H); 7,84 (s, 1H); 7,62 (d, <i>J</i> = 7,7 Hz, 1H); 7,51 (t, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H); 7,43 – 7,23 (m, 4H); 7,19 (t, <i>J</i> = 8,2 Hz, 1H); 6,02 – 5,79 (m, 1H); 4,46 – 4,22 (m, 4H); 4,17 – 4,00 (m, 4H); 3,95 (s, 3H); 3,31 – 3,22 (m, 2H); 2,94 – 2,69 (m, 2H); 2,69 – 2,52 (m, 1H); 2,52 – 2,18 (m, 3H); 2,18 – 2,03 (m, 1H); 2,03 – 1,78 (m, 1H); 1,74 – 1,55 (m, 2H); 1,54 – 1,38 (m, 2H).

No.	RMN
A-42	¹ H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ 7,92 (d, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H); 7,69 – 7,57 (m, 1H); 7,52 (t, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H); 7,47 – 7,30 (m, 4H); 7,30 – 7,18 (m, 1H); 7,03 (d, <i>J</i> = 11,9 Hz, 1H); 5,53 – 5,26 (m, 1H); 4,60 – 4,45 (m, 2H); 4,45 – 4,16 (m, 2H); 4,16 – 4,02 (m, 4H); 4,02 – 3,71 (m, 4H); 3,65 – 3,49 (m, 1H); 3,31 – 3,19 (m, 2H); 3,19 – 3,07 (m, 1H); 2,95 – 2,77 (m, 2H); 2,76 – 2,58 (m, 2H); 2,57 – 2,30 (m, 3H); 2,25 – 1,80 (m, 3H); 1,49 (s, 3H).
A-43	¹ H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ 7,89 (d, <i>J</i> = 7,5 Hz, 1H); 7,66 – 7,57 (m, 1H); 7,50 (t, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H); 7,44 – 7,29 (m, 4H); 7,28 – 7,17 (m, 1H); 7,07 – 6,87 (m, 1H); 5,46 – 5,29 (m, 1H); 4,55 – 4,41 (m, 2H); 4,41 – 4,27 (m, 2H); 4,15 – 3,97 (m, 5H); 3,93 (d, <i>J</i> = 12,3 Hz, 4H); 3,80 – 3,69 (m, 1H); 3,62 – 3,35 (m, 1H); 3,29 – 3,19 (m, 2H); 3,01 – 2,74 (m, 2H); 2,71 – 2,64 (m, 1H); 2,60 – 2,14 (m, 6H); 2,11 – 1,86 (m, 2H).
A-44	¹ H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ 7,80 (d, <i>J</i> = 7,5 Hz, 1H); 7,59 (dd, <i>J</i> = 7,7, 1,7 Hz, 1H); 7,47 (t, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H); 7,42 – 7,11 (m, 5H); 6,99 (d, <i>J</i> = 23,2 Hz, 1H); 5,35 (s, 1H); 4,56 (s, 1H); 4,12 (s, 2H); 4,05 (s, 5H); 3,91 (d, <i>J</i> = 20,6 Hz, 4H); 3,06 – 2,50 (m, 4H); 2,35 (s, 3H); 2,08 – 1,74 (m, 2H).
A-45	¹ H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ 7,91 (dd, 1H); 7,62 (d, 1H); 7,51 (t, 1H); 7,44 – 7,24 (m, 4H); 7,19 (t, 1H); 5,87 (d, , 1H); 4,43 – 4,33 (m, 3H); 4,31 (s, 2H); 4,12 (d, 4H); 3,98 (s, 3H); 3,30 – 3,19 (m, 1H); 2,85 (d, 2H); 2,68 (s, 3H); 2,44 – 2,08 (m, 3H); 1,65 (d, 3H).
A-46	¹ H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ 7,91 (dd, 1H); 7,62 (d, 1H); 7,51 (t, 1H); 7,44 – 7,25 (m, 4H); 7,20 (t, 1H); 5,87 (d, 1H); 4,44 – 4,34 (m, 3H); 4,31 (s, 2H); 4,12 (s, 3H); 3,99 (d, 5H); 3,30 – 3,14 (m, 2H); 2,85 (d, 2H); 2,68 (s, 2H); 2,45 – 2,07 (m, 3H).

No.	RMN
A-47	1H RMN (400 MHz, Metanol-d4) δ 7,91 (dd, 1H); 7,62 (d, 1H); 7,51 (t, 1H); 7,43 – 7,25 (m, 4H); 7,25 – 7,14 (m, 1H); 5,89 (d, 1H); 4,59 – 4,35 (m, 4H); 4,34 – 4,22 (m, 1H); 4,12 (s, 3H); 4,07 (m, 1H); 4,03 – 3,94 (m, 3H); 3,78 (d, 1H); 3,61 (s, 1H); 3,38 (d, 1H); 3,31 – 3,19 (m, 2H); 2,85 (d, 2H); 2,68 (m, 3H); 2,50 – 1,84 (m, 7H).
A-48	1H RMN (400 MHz, Metanol-d4) δ 7,89 (td, , 1H); 7,63 (t, 1H); 7,51 (td, 1H); 7,48 – 7,24 (m, 4H); 7,21 (d, 1H); 5,87 (s, 1H); 4,39 (q, J = 6,6 Hz, 1H); 4,30 (d, 2H); 4,17 – 4,06 (m, 6H); 3,98 (d, 3H); 3,24 (m, 2H); 2,85 (m, 3H); 2,68 (s, 3H); 2,33 – 2,11 (m, 2H); 1,65 (d, 2H).
A-49	1H RMN (400 MHz, Metanol-d4) δ 7,89 (d, 1H); 7,61 (d, 1H); 7,51 (t, 1H); 7,44 – 7,25 (m, 4H); 7,25 – 7,14 (m, 1H); 5,87 (d, 1H); 4,44 – 4,35 (m, 1H); 4,30 (d, 4H); 4,11 (s, 3H); 4,03 (s, 2H); 3,98 (s, 3H); 3,24 (d, 2H); 2,84 (t, 2H); 2,76 – 2,55 (m, 3H); 2,22 (m, 4H).
A-50	1H RMN (400 MHz, Metanol-d4) δ 7,89 (d, 1H); 7,61 (d, 1H); 7,50 (t, 1H); 7,43 – 7,24 (m, 4H); 7,24 – 7,11 (m, 1H); 5,87 (d, 1H); 4,31 (s, 2H); 4,20 (s, 2H); 4,11 (s, 4H); 3,97 (d, 3H); 2,84 (d, 2H); 2,68 (s, 2H); 2,42 (m, , 2H); 2,35 – 2,02 (m, 3H); 1,66 (d, 2H); 1,41 (s, 3H).
A-51	1H RMN (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,02 (s, 1H); 7,90 (s, 1H); 7,62 (d, J = 7,8 Hz, 1H); 7,51 (t, J = 7,7 Hz, 1H); 7,35 (dd, J = 28,9, 7,1 Hz, 4H); 7,18 (s, 1H); 5,94 (s, 1H); 5,51 (s, 4H); 4,52 (d, J = 28,0 Hz, 2H); 4,17 (d, J = 47,4 Hz, 8H); 3,95 (s, 3H); 3,25 – 3,11 (m, 1H); 2,83 (s, 1H); 2,68 (s, 1H); 2,06 (s, 5H); 1,73 (d, J = 11,8 Hz, 4H); 1,56 (s, 3H).
A-52	1H RMN (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,02 (s, 1H); 7,90 (s, 1H); 7,62 (d, J = 7,9 Hz, 1H); 7,51 (t, J = 7,6 Hz, 1H); 7,45 – 7,24 (m, 4H); 7,20 (d, J = 9,8 Hz, 1H); 5,92 (s, 1H); 5,51 (s, 2H); 4,52 (d, J = 28,1 Hz, 2H); 4,33 – 3,99 (m, 8H); 3,94 (s, 2H); 3,25 – 3,11 (m, 0H); 2,83 (s, 1H); 2,66 (d, J = 16,5 Hz, 1H); 2,10 (d, J = 11,9 Hz, 1H); 2,05 – 1,66 (m, 4H); 1,56 (s, 3H).

No.	RMN
A-53	1H RMN (400 MHz, Metanol-d₄) δ 7,90 (d, J = 7,6 Hz, 1H); 7,84 (s, 1H); 7,60 (d, J = 7,9 Hz, 1H); 7,49 (t, J = 7,6 Hz, 1H); 7,40 – 7,22 (m, 4H); 7,17 (t, J = 8,4 Hz, 1H); 5,89 (d, J = 7,5 Hz, 1H); 4,45 (d, J = 10,9 Hz, 2H); 4,37 – 4,22 (m, 3H); 4,16 – 3,98 (m, 5H); 3,94 (s, 3H); 2,81 (d, J = 8,4 Hz, 2H); 2,68 – 2,55 (m, 1H); 2,51 – 2,33 (m, 2H); 2,17 – 2,00 (m, 1H); 1,98 – 1,84 (m, 1H); 1,60 (s, 3H).
A-54	1H RMN (400 MHz, Metanol-d₄) δ 7,92 – 7,80 (m, 2H); 7,60 (d, J = 7,7 Hz, 1H); 7,49 (t, J = 7,6 Hz, 1H); 7,40 – 7,22 (m, 4H); 7,16 (t, J = 8,5 Hz, 1H); 5,89 (d, J = 8,0 Hz, 1H); 4,50 (s, 2H); 4,31 (d, J = 8,9 Hz, 6H); 4,21 (d, J = 11,1 Hz, 2H); 4,10 (d, J = 13,5 Hz, 5H); 3,94 (s, 3H); 3,63 (p, J = 8,4 Hz, 1H); 2,80 (d, J = 8,6 Hz, 2H); 2,62 (t, J = 13,1 Hz, 1H); 2,08 (t, J = 10,6 Hz, 1H); 1,54 (s, 3H).
A-55	1H RMN (400 MHz, Metanol-d₄) δ 7,89 (d, J = 7,6 Hz, 1H); 7,84 (s, 1H); 7,60 (d, J = 7,8 Hz, 1H); 7,49 (t, J = 7,6 Hz, 1H); 7,41 – 7,22 (m, 4H); 7,17 (t, J = 8,5 Hz, 1H); 5,89 (d, J = 7,8 Hz, 1H); 4,42 – 4,20 (m, 7H); 4,10 (s, 4H); 3,94 (s, 3H); 3,63 (p, J = 8,4 Hz, 1H); 3,28 – 3,19 (m, 2H); 2,82 (t, J = 11,5 Hz, 2H); 2,70 – 2,54 (m, 1H); 2,51 – 2,30 (m, 3H); 2,18 – 2,01 (m, 1H); 2,01 – 1,84 (m, 1H).
A-56	1H RMN (400 MHz, Metanol-d₄) δ 8,00 (s, 1H); 7,88 (d, J = 7,5 Hz, 1H); 7,60 (d, J = 7,7 Hz, 1H); 7,49 (t, J = 7,6 Hz, 1H); 7,42 – 7,23 (m, 4H); 7,18 (d, J = 9,0 Hz, 1H); 5,91 (s, 1H); 4,50 (d, J = 20,8 Hz, 3H); 4,32 – 4,02 (m, 7H); 3,95 (s, 3H); 3,58 (s, 2H); 2,95 – 2,53 (m, 6H); 2,15 (d, J = 94,3 Hz, 6H); 1,54 (s, 3H).
A-57	1H RMN (400 MHz, Metanol-d₄) δ 7,89 – 7,82 (m, 2H); 7,59 (d, J = 7,6 Hz, 1H); 7,49 (t, J = 7,6 Hz, 1H); 7,41 – 7,22 (m, 4H); 7,17 (t, J = 8,5 Hz, 1H); 5,90 (t, J = 8,2 Hz, 1H); 4,35 – 4,29 (m, 7H); 4,18 (s, 2H); 4,09 (d, J = 3,1 Hz, 3H); 3,95 (s, 4H); 3,69 (dp, J = 16,7, 8,7 Hz, 1H); 2,79 (d, J = 11,1 Hz, 2H); 2,63 (t, J = 12,3 Hz, 1H); 2,41 (ddd, J = 10,7, 8,0, 3,0 Hz, 1H); 2,31 – 2,16 (m, 2H); 2,15 – 2,01 (m, 1H); 1,39 (d, J = 2,7 Hz, 3H).

No.	RMN
A-58	¹H RMN (400 MHz, Metanol-d₄) δ 7,99 (s, 1H); 7,87 (d, J = 7,6 Hz, 1H); 7,59 (d, J = 7,7 Hz, 1H); 7,49 (t, J = 7,6 Hz, 1H); 7,41 – 7,22 (m, 4H); 7,17 (t, J = 8,6 Hz, 1H); 5,91 (s, 1H); 4,69 – 3,83 (m, 11H); 3,60 (d, J = 27,6 Hz, 1H); 2,96 – 2,53 (m, 6H); 2,53 – 1,89 (m, 9H); 1,39 (s, 3H).
A-59	¹H RMN (400 MHz, Metanol-d₄) δ 8,01 (s, 1H); 7,92 (d, J = 7,6 Hz, 1H); 7,62 (d, J = 7,8 Hz, 1H); 7,51 (t, J = 7,6 Hz, 1H); 7,47 – 6,95 (m, 5H); 5,94 (s, 1H); 4,37 (d, J = 2,8 Hz, 2H); 4,11 (d, J = 16,9 Hz, 4H); 3,98 (s, 3H); 3,78 – 3,46 (m, 1H); 3,31 – 3,23 (m, 2H); 2,85 (t, J = 11,6 Hz, 2H); 2,67 (d, J = 28,9 Hz, 2H); 2,52 – 2,21 (m, 3H); 2,11 (dd, J = 12,3, 8,9 Hz, 1H); 2,04 – 1,85 (m, 1H); 1,41 (s, 1H).
A-60	¹H RMN (400 MHz, Metanol-d₄) δ 7,88 (d, J = 10,8 Hz, 2H); 7,60 (d, J = 7,6 Hz, 1H); 7,49 (t, J = 7,6 Hz, 1H); 7,43 – 7,10 (m, 4H); 5,91 (s, 1H); 4,60 – 4,37 (m, 3H); 4,31 – 4,00 (m, 7H); 3,95 (d, J = 1,3 Hz, 3H); 2,94 – 2,72 (m, 2H); 2,53 (td, J = 28,6, 27,0, 11,4 Hz, 2H); 2,25 (dt, J = 13,6, 10,0 Hz, 3H); 2,16 – 1,82 (m, 3H); 1,54 (s, 3H).
A-61	¹H RMN (400 MHz, Metanol-d₄) δ 7,94 – 7,81 (m, 2H); 7,60 (d, J = 7,7 Hz, 1H); 7,49 (t, J = 7,6 Hz, 1H); 7,36 (d, J = 7,5 Hz, 2H); 7,31 – 7,23 (m, 2H); 7,17 (t, J = 8,6 Hz, 1H); 5,91 (s, 1H); 4,48 – 4,29 (m, 3H); 4,25 – 4,01 (m, 6H); 3,95 (d, J = 1,5 Hz, 3H); 3,29 – 3,19 (m, 2H); 2,83 (t, J = 12,3 Hz, 2H); 2,68 – 2,17 (m, 9H); 2,16 – 1,81 (m, 3H).
A-62	¹H RMN (400 MHz, Metanol-d₄) δ 7,90 (d, J = 7,6 Hz, 1H); 7,60 (d, J = 7,8 Hz, 1H); 7,49 (t, J = 7,6 Hz, 1H); 7,43 – 7,07 (m, 5H); 5,86 (d, J = 9,6 Hz, 1H); 4,61 – 4,23 (m, 4H); 4,03 (d, J = 58,6 Hz, 7H); 3,76 (d, J = 12,4 Hz, 1H); 3,59 (s, 1H); 3,36 (d, J = 12,7 Hz, 1H); 3,29 – 3,20 (m, 2H); 2,84 (t, J = 8,7 Hz, 2H); 2,61 (d, J = 9,4 Hz, 1H); 2,51 – 2,29 (m, 3H); 2,23 – 1,82 (m, 7H).

No.	RMN
A-63	¹H RMN (400 MHz, Metanol-d₄) δ 7,90 (s, 1H); 7,84 (s, 1H); 7,62 (d, J = 7,8 Hz, 1H); 7,51 (t, J = 7,6 Hz, 1H); 7,34 (dd, J = 29,2, 7,2 Hz, 3H); 7,20 (d, J = 9,0 Hz, 1H); 5,91 (t, J = 8,2 Hz, 1H); 4,52 (d, J = 27,4 Hz, 2H); 4,31 – 4,06 (m, 9H); 4,07 – 3,88 (m, 4H); 2,83 (d, J = 9,3 Hz, 2H); 2,66 (d, J = 16,7 Hz, 1H); 2,19 – 1,99 (m, 1H); 1,67 – 1,50 (m, 6H).
A-64	¹H RMN (400 MHz, Metanol-d₄) δ 7,90 (d, J = 7,5 Hz, 1H); 7,82 (s, 1H); 7,60 (d, J = 7,9 Hz, 1H); 7,49 (t, J = 7,6 Hz, 1H); 7,41 – 7,22 (m, 3H); 7,17 (s, 1H); 5,90 (t, J = 8,3 Hz, 1H); 4,35 (d, J = 2,8 Hz, 2H); 4,22 – 3,85 (m, 10H); 3,27 (dd, J = 6,2, 3,9 Hz, 1H); 2,81 (d, J = 9,1 Hz, 2H); 2,64 (d, J = 12,4 Hz, 1H); 2,52 – 2,33 (m, 3H); 2,03 (s, 2H); 2,00 – 1,84 (m, 1H); 1,60 (d, J = 7,2 Hz, 3H).
A-65	¹H RMN (400 MHz, Metanol-d₄) δ 7,89 (t, J = 8,0 Hz, 1H); 7,82 (s, 1H); 7,60 (d, J = 8,0 Hz, 1H); 7,49 (t, J = 7,6 Hz, 1H); 7,44 – 7,23 (m, 3H); 7,18 (d, J = 8,7 Hz, 1H); 5,90 (t, J = 8,2 Hz, 1H); 4,40 – 4,30 (m, 2H); 4,17 (s, 2H); 4,11 (s, 4H); 3,95 (d, J = 2,6 Hz, 3H); 3,87 (s, 2H); 3,30 – 3,20 (m, 2H); 2,84 (d, J = 21,5 Hz, 1H); 2,68 – 2,57 (m, 1H); 2,49 – 2,34 (m, 3H); 2,09 (dt, J = 19,9, 9,2 Hz, 1H); 1,97 – 1,87 (m, 1H).
A-66	¹H RMN (400 MHz, Metanol-d₄) δ 7,87 (d, J = 7,5 Hz, 1H); 7,82 (s, 1H); 7,59 (d, J = 7,7 Hz, 1H); 7,49 (t, J = 7,6 Hz, 1H); 7,41 – 7,23 (m, 4H); 7,18 (d, J = 9,2 Hz, 1H); 5,90 (t, J = 8,2 Hz, 1H); 4,17 (d, J = 5,6 Hz, 4H); 4,10 (s, 3H); 4,06 – 3,90 (m, 5H); 2,81 (d, J = 8,8 Hz, 2H); 2,70 – 2,55 (m, 1H); 2,41 (ddd, J = 10,7, 8,0, 3,0 Hz, 1H); 2,28 – 2,16 (m, 1H); 2,15 – 2,01 (m, 2H); 1,60 (d, J = 7,2 Hz, 3H); 1,40 (s, 3H).
A-67	¹H RMN (400 MHz, Metanol-d₄) δ 7,87 (d, J = 7,5 Hz, 1H); 7,82 (s, 1H); 7,59 (d, J = 7,7 Hz, 1H); 7,49 (t, J = 7,6 Hz, 1H); 7,41 – 7,22 (m, 5H); 7,17 (t, J = 8,3 Hz, 1H); 5,90 (t, J = 8,2 Hz, 1H); 4,18 (d, J = 2,8 Hz, 5H); 4,10 (s, 4H); 3,95 (s, 4H); 3,88 (s, 2H); 2,81 (d, J = 9,3 Hz, 2H); 2,67 – 2,57 (m, 1H); 2,41 (ddd, J = 10,7, 8,0, 3,0 Hz, 2H); 2,23 (ddd, J = 11,0, 8,4, 3,0 Hz, 2H); 2,14 – 2,01 (m, 1H); 1,40 (s, 3H).

No.	RMN
A-68	¹H RMN (400 MHz, Metanol-d₄) δ 7,88 (d, J = 7,5 Hz, 1H); 7,60 (d, J = 7,7 Hz, 1H); 7,49 (t, J = 7,6 Hz, 1H); 7,41 – 7,23 (m, 4H); 7,19 (d, J = 9,1 Hz, 1H); 5,87 (d, J = 7,4 Hz, 1H); 4,50 (d, J = 25,2 Hz, 4H); 4,22 (d, J = 11,1 Hz, 3H); 4,10 (d, J = 13,7 Hz, 5H); 3,97 (s, 3H); 3,93 – 3,70 (m, 1H); 3,51 (s, 1H); 2,83 (d, J = 9,5 Hz, 2H); 2,69 – 2,56 (m, 1H); 2,14 (d, J = 10,1 Hz, 1H); 1,54 (s, 3H); 1,47 (s, 3H).
A-69	¹H RMN (400 MHz, Metanol-d₄) δ 7,92 (d, J = 7,6 Hz, 1H); 7,62 (d, J = 7,7 Hz, 1H); 7,51 (t, J = 7,6 Hz, 1H); 7,42 - 7,12 (m, 5H); 5,97-5,82 (m, 1H); 4,81 - 4,66 (m, 1H); 4,43 - 4,27 (m, 3H); 4,20 (d, J = 14,0 Hz, 1H); 4,15-4,04 (m, 4H); 4,03 - 3,92 (m, 3H); 3,3₁₋₃,23 (m, 2H); 2,99 - 1,78 (m, 16H).
A-70	¹H RMN (400 MHz, Metanol-d₄) δ 7,92 (d, J = 7,6 Hz, 1H); 7,62 (d, J = 7,7 Hz, 1H); 7,51 (t, J = 7,6 Hz, 1H); 7,45 - 7,10 (m, 5H); 5,96-5,82 (m, 1H); 4,69 - 4,29 (m, 4H); 4,16-4,03 (m, 4H); 3,98 (s, 3H); 3,92-3,57 (m, 2H); 3,3₁₋₃,23(m, 2H); 3,04 - 1,82 (m, 15H).
A-71	¹H RMN (400 MHz, Metanol-d₄) δ 7,95 (d, J = 7,6 Hz, 1H); 7,64 (d, J = 7,7 Hz, 1H); 7,51 (t, J = 7,6 Hz, 1H); 7,45 - 7,12 (m, 5H); 5,92-5,81 (m, 1H); 4,60-4,41 (m, 4H); 4,36 - 4,02 (m, 7H); 3,98 (s, 3H); 3,87-2,06 (m, 11H); 1,56 (d, J = 13,7 Hz, 3H).
A-72	¹H RMN (400 MHz, Metanol-d₄) δ 7,90 (t, J = 8,1 Hz, 1H); 7,62 (d, J = 7,8 Hz, 1H); 7,51 (t, J = 7,6 Hz, 1H); 7,45 - 7,12 (m, 5H); 5,94-5,83 (m, 1H); 4,60 - 4,34 (m, 5H); 4,31 (s, 2H); 4,22 - 3,88 (m, 10H); 2,96-2,74 (m, 2H); 2,70-2,55 (m, 1H); 2,25-2,09 (m, 1H); 1,66 (d, J = 7,2 Hz, 3H).
A-73	¹H RMN (400 MHz, Metanol-d₄) δ 7,91 (d, J = 7,5 Hz, 1H); 7,62 (d, J = 7,7 Hz, 1H); 7,51 (t, J = 7,6 Hz, 1H); 7,45 - 7,07 (m, 5H); 5,95-5,81 (m, 1H); 4,56 - 4,36 (m, 5H); 4,31 (s, 2H); 4,19 - 3,87 (m, 10H); 2,95-2,75 (m, 2H); 2,70-2,56 (m, 1H); 2,24-2,07 (m, 1H).

No.	RMN
A-74	1H RMN (400 MHz, Metanol-d4) δ 7,91 (d, J = 7,4 Hz, 1H); 7,62 (d, J = 7,7 Hz, 1H); 7,51 (t, J = 7,6 Hz, 1H); 7,44 - 7,07 (m, 5H); 5,93-5,80 (broad, 1H); 4,59-4,45 (m, 2H); 4,35 - 3,83 (m, 13H); 2,93-2,76 (m, 2H); 2,66-2,56 (m, 1H); 2,25-2,08 (m, 1H); 1,64 (d, J = 7,2 Hz, 3H); 1,56 (s, 3H).
A-75	1H RMN (400 MHz, Metanol-d4) δ 7,91 (d, J = 7,5 Hz, 1H); 7,62 (d, J = 7,8 Hz, 1H); 7,51 (t, J = 7,6 Hz, 1H); 7,45 - 7,10 (m, 5H); 5,88 (broad, 1H); 4,51 (d, J = 31,4 Hz, 2H); 4,31 (s, 2H); 4,28 - 4,07 (m, 7H); 4,04-3,95 (m, 5H); 2,93-2,77 (m, 2H); 2,68-2,58 (m, 1H); 2,25-2,09 (m, 1H); 1,56 (s, 3H).
A-76	1H RMN (400 MHz, Metanol-d4) δ 7,92 (d, J = 7,5 Hz, 1H); 7,62 (d, J = 7,9 Hz, 1H); 7,51 (t, J = 7,6 Hz, 1H); 7,45 - 7,09 (m, 5H); 5,96-5,83 (m, 1H); 4,57 - 4,41 (m, 2H); 4,37 (d, J = 2,7 Hz, 2H); 4,17-4,04 (m, 4H); 3,99 (s, 3H); 3,85-3,75 (m, 1H); 3,31 - 3,25 (m, 2H); 3,09 - 1,71 (m, 13H); 1,16 (d, J = 6,2 Hz, 3H).
A-77	1H RMN (400 MHz, Metanol-d4) δ 7,92 (d, J = 7,6 Hz, 1H); 7,62 (d, J = 7,8 Hz, 1H); 7,51 (t, J = 7,6 Hz, 1H); 7,44 - 7,09 (m, 5H); 5,98-5,83 (m, 1H); 4,53 (dd, J = 14,3, 2,6 Hz, 1H); 4,44 - 4,26 (m, 3H); 4,16-4,04 (m, 4H); 4,04 - 3,86 (m, 4H); 3,75 - 3,56 (m, 2H); 3,46-3,38 (m, 1H); 3,31-3,23 (m, 2H); 3,00 - 1,69 (m, 12H); 1,18-1,02 (m, 3H).
A-78	1H RMN (400 MHz, Metanol-d4) δ 7,91 (d, J = 7,6 Hz, 1H); 7,86 (s, 1H); 7,62 (d, J = 7,8 Hz, 1H); 7,51 (t, J = 7,6 Hz, 1H); 7,44 - 7,11 (m, 5H); 5,91 (s, 1H); 4,40 - 4,22 (m, 4H); 4,13 (s, 3H); 4,11-4,02 (m, 1H); 3,97 (s, 3H); 3,72-3,64 (m, 1H); 3,31 - 3,25 (m, 2H); 2,99 - 1,81 (m, 13H); 1,16 (d, J = 6,1 Hz, 3H).
A-79	1H RMN (400 MHz, Metanol-d4) δ 7,92 (d, J = 7,2 Hz, 2H); 7,62 (d, J = 7,9 Hz, 1H); 7,51 (t, J = 7,6 Hz, 1H); 7,45 - 7,11 (m, 5H); 5,93 (d, J = 9,8 Hz, 1H); 4,58 - 4,29 (m, 4H); 4,27-4,03 (m, 5H); 4,02-3,93(m, 3H); 3,92 - 1,66(m, 15H); 3,31 - 3,23 (m, 2H); 1,20 - 1,02 (m, 3H).

No.	RMN
A-80	1H RMN (400 MHz, Metanol-d4) δ 7,92 (d, J = 7,6 Hz, 1H); 7,62 (d, J = 7,7 Hz, 1H); 7,52 (t, J = 7,6 Hz, 1H); 7,43 - 7,13 (m, 5H); 5,94-5,84(s, 1H); 4,54 - 4,22 (m, 4H); 4,16-4,04 (m, 4H); 3,99 (s, 3H); 3,59 - 1,55(m, 17H); 3,31 - 3,25 (m, 2H).
A-81	1H RMN (400 MHz, Metanol-d4) δ 7,92 (d, J = 7,6 Hz, 1H); 7,62 (d, J = 7,8 Hz, 1H); 7,51 (t, J = 7,6 Hz, 1H); 7,46 - 7,12 (m, 5H); 5,95-5,85 (m, 1H); 4,54 - 4,24 (m, 4H); 4,16-4,04 (m, 4H); 3,99 (s, 3H); 3,52 - 3,43 (m, 1H); 3,31 - 3,19 (m, 2H); 3,13 - 1,72 (m, 16H).
A-82	1H RMN (400 MHz, Metanol-d4) δ 7,92 (d, J = 7,6 Hz, 1H); 7,62 (d, J = 7,7 Hz, 1H); 7,51 (t, J = 7,6 Hz, 1H); 7,46 - 7,24 (m, 4H); 7,20 (t, J = 8,7 Hz, 1H); 5,88 (q, J = 9,4 Hz, 1H); 4,53 (d, J = 14,5 Hz, 1H); 4,49 - 4,31 (m, 3H); 4,12 (s, 4H); 3,98 (d, J = 4,8 Hz, 3H); 3,74 (s, 3H); 3,62 (s, 1H); 3,40 (d, J = 12,5 Hz, 4H); 3,32 - 3,19 (m, 3H); 2,85 (d, J = 8,5 Hz, 2H); 2,62 (s, 1H); 2,51 - 2,34 (m, 3H); 2,34 - 1,98 (m, 5H); 1,98 - 1,79 (m, 3H).
A-83	1H RMN (400 MHz, Metanol-d4) δ 7,89 (d, 1H); 7,84 (s, 1H); 7,61 (d, 1H); 7,50 (t, 1H); 7,44 - 7,24 (m, 4H); 7,18 (t, 1H); 5,91 (s, 1H); 4,27 (s, 2H); 4,18 (s, 2H); 4,11 (s, 3H); 3,96 (s, 3H); 3,20 (d, 2H); 2,94 - 2,76 (m, 3H); 2,68 (s, 1H); 2,38 - 2,23 (m, 2H); 2,11 (dd, 1H); 1,98 - 1,84 (m, 2H); 1,61 (dd, 3H); 1,35 (s, 3H).
A-84	1H RMN (400 MHz, Metanol-d4) δ 7,89 (d, 1H); 7,83 (s, 1H); 7,61 (d, 1H); 7,50 (t, 1H); 7,44 - 7,24 (m, 3H); 7,20 (d, 1H); 5,92 (t, 1H); 4,27 (s, 2H); 4,19 (s, 2H); 4,11 (s, 3H); 3,97 (s, 3H); 3,89 (s, 2H); 3,20 (d, 2H); 2,91 - 2,75 (m, 3H); 2,66 (d, 1H); 2,36 - 2,23 (m, 2H); 2,09 (m, 1H); 1,99 - 1,87 (m, 2H); 1,35 (s, 3H).
A-85	1H RMN (400 MHz, Metanol-d4) δ 7,89 (d, 1H); 7,61 (d, 1H); 7,51 (t, 1H); 7,43 - 7,24 (m, 4H); 7,19 (t, 1H); 5,87 (d, 1H); 4,50 (s, 2H); 4,27 (s, 2H); 4,11 (s, 3H); 3,97 (d, 3H); 3,21 (d, 2H); 2,96 - 2,75 (m, 3H); 2,65 (d, 1H); 2,37 - 2,25 (m, 2H); 2,16 (m, 1H); 2,00 - 1,86 (m, 2H); 1,70 - 1,59 (m, 2H); 1,55 - 1,46 (m, 2H); 1,35 (s, 3H).

No.	RMN
A-86	¹H RMN (400 MHz, Metanol-d₄) δ 7,89 (d, 1H); 7,61 (d, 1H); 7,51 (t, 1H); 7,44 – 7,25 (m, 4H); 7,19 (t, 1H); 5,87 (d, J = 8,6 Hz, 1H); 4,31 (s, 2H); 4,20 – 4,07 (m, 4H); 3,98 (s, 2H); 3,21 (d, 2H); 2,96 – 2,75 (m, 3H); 2,68 (m, 6H); 2,40 – 2,25 (m, 2H); 2,15 (d, 1H); 2,00 – 1,86 (m, 2H); 1,66 (d, 2H); 1,35 (s, 3H).
A-87	¹H RMN (400 MHz, Metanol-d₄) δ 7,89 (d, 1H); 7,61 (d, 1H); 7,51 (t, 1H); 7,44 – 7,25 (m, 4H); 7,19 (t, 1H); 5,87 (d, 1H); 4,31 (s, 2H); 4,20 – 4,07 (m, 4H); 3,98 (s, 2H); 3,21 (d, 2H); 2,96 – 2,75 (m, 3H); 2,68 (m, 6H); 2,40 – 2,25 (m, 2H); 2,15 (d, 1H); 2,00 – 1,86 (m, 2H); 1,66 (d, 2H); 1,35 (s, 3H).
A-88	¹H RMN (400 MHz, Metanol-d₄) δ 7,92 (d, 1H); 7,62 (d, 1H); 7,51 (t, 1H); 7,45 – 7,24 (m, 4H); 7,24 – 7,14 (m, 1H); 5,94 – 5,82 (m, 1H); 4,37 (d, 2H); 4,29 (s, 2H); 4,12 (s, 4H); 3,97 (d, 4H); 3,89 (s, 2H); 3,29 (dd, 1H); 2,82 (s, 4H); 2,68 (s, 2H); 2,50 – 2,34 (m, 3H); 2,16 (m, 1H); 1,95 (m, 1H).
A-89	¹H RMN (400 MHz, Metanol-d₄) δ 7,89 (d, 1H); 7,84 (s, 1H); 7,61 (d, 1H); 7,50 (m, 1H); 7,42 – 7,24 (m, 4H); 7,19 (d, 1H); 5,91 (t, 1H); 4,20 (s, 2H); 4,16 (s, 2H); 4,11 (d, 3H); 4,03 – 3,92 (m, 4H); 3,29 (d, 2H); 2,92 – 2,76 (m, 4H); 2,72 – 2,56 (m, 1H); 2,42 (m, , 2H); 2,36 – 2,20 (m, 2H); 2,10 (m, 1H); 1,41 (s, 3H).
A-90	¹H RMN (400 MHz, Metanol-d₄) δ 7,89 (d, 1H); 7,83 (s, 1H); 7,61 (d, 1H); 7,50 (t, 1H); 7,44 – 7,25 (m, 4H); 7,18 (t, 1H); 5,90 (d, 1H); 4,30 – 4,16 (m, 4H); 4,11 (s, 3H); 3,97 (d, 4H); 2,97 – 2,75 (m, 3H); 2,72 – 2,57 (m, 1H); 2,42 (m, 2H); 2,28 (m, 2H); 2,12 (t, 1H); 1,41 (s, 3H); 1,32 – 1,18 (m, 1H); 0,91 – 0,59 (m, 4H).
A-91	¹H RMN (400 MHz, Metanol-d₄) δ 7,89 (d, 1H); 7,84 (s, 1H); 7,61 (d, 1H); 7,50 (m, 1H); 7,43 – 7,24 (m, 4H); 7,19 (d, 1H); 5,90 (d, 1H); 4,32 – 4,17 (m, 4H); 4,16 – 4,08 (m, 4H); 4,04 – 3,85 (m, 6H); 3,43 (s, 3H); 3,00 – 2,74 (m, 2H); 2,65 (d, 1H); 2,42 (m, 2H); 2,34 – 2,22 (m, 2H); 2,18 – 2,01 (m, 1H); 1,41 (s, 3H).

No.	RMN
A-92	¹H RMN (400 MHz, Metanol-d₄) δ 7,89 (dd, 1H); 7,85 (s, 1H); 7,61 (d, 1H); 7,50 (m, 1H); 7,43 – 7,22 (m, 4H); 7,19 (d, 1H); 5,90 (d, 1H); 4,20 (s, 2H); 4,15 (s, 2H); 4,11 (d, 3H); 4,05 – 3,90 (m, 4H); 2,96 – 2,74 (m, 3H); 2,71 – 2,56 (m, 1H); 2,43 (m, 2H); 2,34 – 2,20 (m, 2H); 2,20 – 1,99 (m, 1H); 1,68 (s, 5H); 1,41 (s, 3H).
A-93	¹H RMN (400 MHz, Metanol-d₄) δ 7,89 (d, 1H); 7,61 (d, 1H); 7,50 (t, 1H); 7,43 – 7,26 (m, 4H); 7,19 (t, 1H); 5,87 (m, 1H); 4,29 (s, 2H); 4,20 (s, 2H); 4,11 (s, 3H); 4,04 – 3,92 (m, 4H); 3,40 (t, 2H); 2,84 (t, 4H); 2,65 (d, 2H); 2,42 (m, 2H); 2,35 – 2,05 (m, 3H); 1,41 (s, 3H).
A-94	¹H RMN (400 MHz, Metanol-d₄) δ 7,89 (d, 1H); 7,61 (d, 1H); 7,51 (t, 1H); 7,33 (m, 4H); 7,19 (t, 1H); 5,87 (d, 1H); 4,47 – 4,28 (m, 2H); 4,20 (s, 2H); 4,11 (s, 3H); 4,02 – 3,91 (m, 4H); 3,46 (d, 1H); 2,96 – 2,77 (m, 2H); 2,68 (s, 1H); 2,42 (m, 2H); 2,32 – 2,04 (m, 3H); 1,41 (s, 3H); 1,26 (m, 1H); 0,98 – 0,68 (m, 4H).
A-95	¹H RMN (400 MHz, Metanol-d₄) δ 7,89 (dd, 1H); 7,61 (d, 1H); 7,51 (t, 1H); 7,44 – 7,24 (m, 4H); 7,19 (t, 1H); 5,98 – 5,80 (m, 1H); 4,28 (s, 2H); 4,20 (s, 2H); 4,11 (s, 3H); 4,05 – 3,88 (m, 4H); 2,99 – 2,74 (m, 2H); 2,65 (d, 1H); 2,43 (m, 2H); 2,34 – 2,07 (m, 3H); 1,70 (s, 6H); 1,41 (s, 3H).
A-96	¹H RMN (400 MHz, Metanol-d₄) δ 7,92 (d, 1H); 7,62 (d, 1H); 7,51 (m, 1H); 7,47 – 7,25 (m, 3H); 7,20 (m, 1H); 5,91 (t, 1H); 4,56 – 4,39 (m, 2H); 4,37 (d, 2H); 4,26 (m, 1H); 4,12 (s, 4H); 3,98 (t, 3H); 3,29 (m, 2H); 2,99 (s, 3H); 2,85 (m, 2H); 2,68 (s, 2H); 2,52 – 2,33 (m, 3H); 2,16 (m, 1H); 2,02 – 1,88 (m, 1H); 1,69 (d, 3H).
A-97	¹H RMN (400 MHz, Metanol-d₄) δ 8,00 – 7,87 (m, 1H); 7,62 (d, 1H); 7,51 (t, 1H); 7,45 – 7,24 (m, 4H); 7,19 (t, 1H); 5,95 – 5,80 (m, 1H); 4,55 (m, 1H); 4,37 (d, 2H); 4,23 (m, 2H); 4,12 (d, 4H); 3,98 (d, 3H); 3,31 – 3,23 (m, 2H); 3,09 (s, 3H); 2,98 (d, 3H); 2,87 (m, 2H); 2,68 (m, 1H); 2,54 – 2,31 (m, 3H); 2,16 (m, 1H); 2,04 – 1,88 (m, 1H); 1,53 (d, 3H).

No.	RMN
A-98	¹H RMN (400 MHz, Metanol-d₄) δ 7,92 (d, 1H); 7,82 (s, 1H); 7,62 (d, 1H); 7,51 (t, 1H); 7,45 – 7,23 (m, 4H); 7,19 (t, 1H); 5,91 (s, 1H); 4,37 (d, 2H); 4,12 (d, 6H); 3,96 (s, 3H); 3,91 (t, 1H); 3,31 – 3,23 (m, 2H); 2,82 (d, 2H); 2,68 (s, 2H); 2,52 – 2,32 (m, 3H); 2,20 – 2,04 (m, 1H); 2,02 – 1,87 (m, 1H); 1,58 (d, 3H).
A-99	¹H RMN (400 MHz, Metanol-d₄) δ 7,92 (d, 1H); 7,62 (d, 1H); 7,51 (t, 1H); 7,45 – 7,24 (m, 4H); 7,23 – 7,10 (m, 1H); 5,87 (m, 1H); 4,37 (d, 2H); 4,32 (s, 2H); 4,26 (m, 1H); 4,18 – 4,06 (m, 4H); 3,97 (d, 3H); 3,88 (s, 3H); 3,31 – 3,24 (m, 2H); 2,86 (m, 2H); 2,66 (d, 1H); 2,51 – 2,32 (m, 3H); 2,16 (m, 1H); 2,03 – 1,86 (m, 1H); 1,66 (d, 3H).
A-100	¹H RMN (400 MHz, Metanol-d₄) δ 7,92 (d, 1H); 7,62 (d, 1H); 7,51 (m, 1H); 7,46 – 7,26 (m, 4H); 7,21 (d, 1H); 5,88 (d, 1H); 4,48 – 4,19 (m, 5H); 4,13 (s, 4H); 3,98 (s, 3H); 3,58 – 3,41 (m, 2H); 3,29 (m, 1H); 2,84 (d, 2H); 2,68 (s, 5H); 2,53 – 2,34 (m, 3H); 2,15 (s, 1H); 2,04 – 1,87 (m, 1H).
A-101	¹H RMN (400 MHz, Metanol-d₄) δ 7,95 (dd, 1H); 7,62 (d, 1H); 7,56 – 7,47 (m, 1H); 7,47 – 7,25 (m, 4H); 7,21 (d, 1H); 5,88 (d, 1H); 4,46 – 4,28 (m, 3H); 4,18 – 4,04 (m, 4H); 3,98 (s, 3H); 3,53 – 3,40 (m, 1H); 3,29 (m, 1H); 2,85 (d, 2H); 2,71 – 2,34 (m, 5H); 2,15 (s, 1H); 2,04 – 1,86 (m, 1H); 1,36 – 1,15 (m, 1H); 1,01 – 0,60 (m, 3H).
A-102	¹H RMN (400 MHz, Metanol-d₄) δ 7,92 (d, 1H); 7,62 (d, 1H); 7,51 (m, 1H); 7,33 (m, 4H); 7,20 (m, 1H); 5,87 (d, 1H); 4,37 (d, 2H); 4,25 (s, 2H); 4,18 – 4,01 (m, 4H); 3,97 (d, 3H); 3,32 – 3,22 (m, 2H); 2,85 (d, J = 9,3 Hz, 2H); 2,68 (s, 2H); 2,52 – 2,34 (m, 2H); 2,16 (m, 1H); 2,01 – 1,88 (m, 1H); 1,62 (d, 3H).
A-103	¹H RMN (400 MHz, Metanol-d₄) δ 7,92 (d, 1H); 7,62 (d, 1H); 7,51 (m, 1H); 7,45 – 7,25 (m, 4H); 7,20 (m, 1H); 5,87 (d, 1H); 4,37 (d, 2H); 4,30 (s, 2H); 4,12 (s, 4H); 3,98 (d, 3H); 3,93 (s, 2H); 3,29 (m, 2H); 2,85 (d, 2H); 2,68 (s, 1H); 2,50 – 2,34 (m, 3H); 2,15 (d, 1H); 2,03 – 1,88 (m, 1H).

No.	RMN
A-104	¹ H RMN (400 MHz, Metanol-d ₄) δ 7,95 (dd, 1H); 7,63 (m, 1H); 7,52 (m, 1H); 7,46 – 7,26 (m, 4H); 7,20 (m, 1H); 5,88 (d, 1H); 4,45 – 4,23 (m, 4H); 4,21 – 4,02 (m, 4H); 3,97 (s, 3H); 3,43 (d, 1H); 3,32 – 3,23 (m, 1H); 2,91 (d, 3H); 2,68 (s, 2H); 2,56 – 2,32 (m, 3H); 2,27 – 1,84 (m, 2H); 1,10 (m, 3H).
A-105	¹ H RMN (400 MHz, Metanol-d ₄) δ 7,95 (dd, 1H); 7,63 (m, 1H); 7,52 (m, 1H); 7,47 – 7,24 (m, 4H); 7,20 (m, 1H); 5,88 (d, 1H); 4,37 (d, 1H); 4,31 (s, 2H); 4,13 (d, 3H); 3,98 (d, 4H); 3,42 (d, 1H); 3,29 (m, 1H); 2,91 (m, 4H); 2,70 – 2,36 (m, 5H); 2,16 (s, 1H); 2,02 – 1,86 (m, 1H); 1,15 (m, 6H).
A-106	¹ H RMN (400 MHz, Metanol-d ₄) δ 7,92 (d, 1H); 7,62 (d, 1H); 7,51 (m, 1H); 7,44 – 7,25 (m, 4H); 7,20 (m, 1H); 5,87 (m, 1H); 4,37 (d, 2H); 4,32 (s, 2H); 4,16 (m, 3H); 4,02 – 3,92 (m, 3H); 3,32 – 3,21 (m, 2H); 2,97 – 2,76 (m, 2H); 2,68 (s, 2H); 2,51 – 2,34 (m, 3H); 2,16 (m, 1H); 2,02 – 1,87 (m, 1H); 1,66 (d, 3H).
A-107	¹ H RMN (400 MHz, Metanol-d ₄) δ 7,92 (d, 1H); 7,62 (d, 1H); 7,51 (m, 1H); 7,44 – 7,24 (m, 4H); 7,19 (m, 1H); 5,97 – 5,78 (m, 1H); 4,37 (d, 2H); 4,32 (s, 2H); 4,12 (s, 4H); 4,03 (s, 2H); 3,97 (d, 3H); 3,32 – 3,21 (m, 2H); 2,85 (m, 2H); 2,68 (m, 1H); 2,52 – 2,32 (m, 3H); 2,16 (m, 1H); 2,02 – 1,87 (m, 1H).
A-108	¹ H RMN (400 MHz, Metanol-d ₄) δ 7,53 - 7,38 (m, 3H); 7,38 - 7,23 (m, 3H); 7,24 - 7,10 (m, 3H); 5,88 (s, 2H); 4,42 (s, 1H); 4,30 (d, J = 1,8 Hz, 2H); 4,21 (s, 3H); 3,99 (d, J = 9,3 Hz, 4H); 3,94 (d, J = 5,0 Hz, 2H); 3,55 (t, J = 8,0 Hz, 2H); 2,85 (d, J = 9,8 Hz, 3H); 2,72 - 2,58 (m, 4H); 2,43 (s, 2H); 2,38 - 2,25 (m, 3H); 2,15 (t, J = 10,3 Hz, 2H).
A-109	¹ H RMN (400 MHz, Metanol-d ₄) δ 7,89 (d, J = 7,6 Hz, 1H); 7,62 (d, J = 7,7 Hz, 1H); 7,51 (t, J = 7,6 Hz, 1H); 7,44 – 7,25 (m, 4H); 7,20 (t, J = 8,9 Hz, 1H); 5,88 (d, J = 7,4 Hz, 1H); 4,31 (p, J = 13,3 Hz, 5H); 4,11 (s, 3H); 3,98 (s, 2H); 3,95 (s, 2H); 3,26 (d, J = 7,7 Hz, 2H); 2,85 (m, 3H); 2,63 (d, J = 7,8 Hz, 2H); 2,16 (s, 2H); 2,02 – 1,79 (m, 4H); 1,80 – 1,55 (m, 3H); 1,46 – 1,29 (m, 2H).

Tabla 2B

No.	RMN
B-1	¹ H RMN (400 MHz, Metanol-d ₄) δ 8,07 (s, 1H); 7,88 (d, 1H); 7,62 (dd, 1H); 7,57 – 7,23 (m, 6H); 6,73 (d, 1H); 4,24 (s, 2H); 4,19 (d, 5H); 4,12 (s, 3H); 4,03 – 3,93 (m, 1H); 2,77-2,68 (m, 3H); 2,42 (m, 2H); 2,24 (m, 3H); 1,70 (s, 6H); 1,41 (s, 3H).
B-2	¹ H RMN (400 MHz, Metanol-d ₄) δ 8,13 (s, 1H); 7,89 (d, 1H); 7,62 (dd, 1H); 7,57 – 7,22 (m, 6H); 6,73 (d, 1H); 4,44 (s, 2H); 4,20 (s, 5H); 4,11 (s, 3H); 4,06 – 3,91 (m, 1H); 3,42 (m, 3H); 3,20 – 2,71 (m, 3H); 2,42 (m, 2H); 2,33 – 2,14 (m, 3H); 1,41 (s, 3H).
B-3	¹ H RMN (400 MHz, Metanol-d ₄) δ 8,10 (s, 1H); 7,88 (d, 1H); 7,62 (dd, 1H); 7,57 – 7,22 (m, 5H); 6,73 (d, 1H); 4,43 (s, 2H); 4,29 – 4,15 (m, 4H); 4,11 (s, 2H); 4,06 – 3,91 (m, 1H); 3,90 – 3,44 (m, 3H); 2,77 (m, 3H); 2,68 (s, 2H); 2,42 (m, 2H); 2,32 – 2,15 (m, 3H); 1,41 (s, 3H).
B-4	¹ H RMN (400 MHz, Metanol-d ₄) δ 8,18 (s, 1H); 7,89 (d, 1H); 7,62 (dd, 1H); 7,57 – 7,23 (m, 6H); 6,73 (d, 1H); 4,46 (d, 2H); 4,19 (m, 5H); 4,11 (s, 3H); 4,03 – 3,91 (m, 2H); 3,67 (d, 1H); 3,51 (d, 1H); 3,20 – 2,69 (m, 4H); 2,42 (m, 2H); 2,34 – 2,17 (m, 3H); 1,99 (m, 7H); 1,41 (s, 3H).
B-5	¹ H RMN (400 MHz, Metanol-d ₄) δ 8,10 (s, 1H); 7,82 (d, J = 7,1 Hz, 1H); 7,63 – 7,58 (m, 1H); 7,51 (d, J = 7,3 Hz, 2H); 7,36 (s, 2H); 7,26 (d, J = 7,7 Hz, 1H); 6,71 (s, 1H); 4,60 (s, 2H); 4,20 (s, 2H); 4,08 (s, 2H); 3,95 (s, 2H); 3,25 (d, J = 17,4 Hz, 2H); 3,01 – 2,87 (m, 3H); 2,73 (d, J = 17,6 Hz, 2H); 2,30 – 2,10 (m, 4H); 1,89 (s, 2H); 1,67 (d, J = 22,6 Hz, 3H); 1,50 – 1,37 (m, 2H); 1,31 (s, 3H).
B-6	¹ H RMN (400 MHz, Metanol-d ₄) δ 8,11 (s, 1H); 7,82 (d, J = 7,1 Hz, 1H); 7,63 – 7,58 (m, 1H); 7,49 (d, J = 7,3 Hz, 2H); 7,36 (s, 2H); 7,26 (d, J = 7,7 Hz, 1H); 6,71 (s, 1H); 4,60 (s, 2H); 4,20 (s, 2H); 4,08 (s, 2H); 3,95 (s, 2H); 3,26 (d, J = 17,4 Hz, 2H); 3,01 – 2,87 (m, 3H); 2,73 (d, J = 17,6 Hz, 2H); 2,30 – 2,10 (m, 4H); 1,89 (s, 2H); 1,67 (d, J = 22,6 Hz, 3H); 1,50 – 1,37 (m, 2H); 1,31 (s, 3H).

No.	RMN
B-7	¹H RMN (400 MHz, Metanol-d₄) δ 8,11 (s, 1H); 7,82 (d, J = 7,1 Hz, 1H); 7,63 – 7,58 (m, 1H); 7,49 (d, J = 7,3 Hz, 2H); 7,36 (s, 2H); 7,26 (d, J = 7,7 Hz, 1H); 6,71 (s, 1H); 4,60 (s, 2H); 4,20 (s, 2H); 4,08 (s, 2H); 3,95 (s, 2H); 3,26 (d, J = 17,4 Hz, 2H); 3,01 – 2,87 (m, 3H); 2,73 (d, J = 17,6 Hz, 2H); 2,55 – 2,11 (m, 6H); 1,89 (s, 2H); 1,67 (d, J = 22,6 Hz, 3H); 1,50 – 1,37 (m, 2H); 1,31 (s, 3H).
B-8	¹H RMN (400 MHz, Metanol-d₄) δ 8,10 (s, 1H); 7,82 (d, J = 7,1 Hz, 1H); 7,62 – 7,57 (m, 1H); 7,50 (d, J = 7,2 Hz, 2H); 7,36 (s, 2H); 7,26 (d, J = 7,8 Hz, 1H); 6,67 (s, 1H); 4,61 (s, 2H); 4,20 (s, 2H); 4,12 (s, 2H); 3,97 (s, 2H); 3,26 (d, J = 17,4 Hz, 2H); 3,01 – 2,88 (m, 3H); 2,73 (d, J = 17,6 Hz, 2H); 2,30 – 2,10 (m, 3H); 1,89 (s, 2H); 1,69 (s, 3H); 1,67 (d, J = 22,6 Hz, 3H); 1,50 – 1,37 (m, 2H); 1,31 (s, 3H).
B-9	¹H RMN (400 MHz, Metanol-d₄) δ 7,91 (d, J = 8,1 Hz, 2H); 7,63 (dd, J = 7,7, 1,8 Hz, 1H); 7,56 - 7,43 (m, 3H); 7,42 - 7,32 (m, 2H); 7,27 (d, J = 7,6 Hz, 1H); 6,67 (s, 1H); 4,73 - 4,65 (m, 1H); 4,37 (s, 3H); 4,23 (d, J = 9,3 Hz, 2H); 4,13 (d, J = 5,2 Hz, 8H); 3,44 (t, J = 9,1 Hz, 1H); 3,32 - 3,21 (m, 2H); 3,02 (s, 1H); 2,83 (d, J = 18,1 Hz, 1H); 2,78 - 2,65 (m, 2H); 2,52 - 2,35 (m, 3H); 2,23 (s, 1H); 1,94 (dtd, J = 12,6, 6,8, 5,9, 3,4 Hz, 1H); 1,56 - 1,41 (m, 3H).
B-10	¹H RMN (400 MHz, Metanol-d₄) δ 7,91 (d, J = 7,6 Hz, 1H); 7,86 (s, 1H); 7,63 (dd, J = 7,6, 1,8 Hz, 1H); 7,56 - 7,44 (m, 3H); 7,43 - 7,32 (m, 2H); 7,27 (d, J = 7,5 Hz, 1H); 6,67 (s, 1H); 4,51 (d, J = 10,9 Hz, 2H); 4,42 - 4,28 (m, 4H); 4,13 (d, J = 1,5 Hz, 9H); 3,28 (dd, J = 6,2, 3,7 Hz, 2H); 3,06 - 2,97 (m, 1H); 2,83 (q, J = 5,0 Hz, 1H); 2,79 - 2,65 (m, 1H); 2,52 - 2,35 (m, 3H); 2,29 - 2,15 (m, 1H); 2,00 - 1,88 (m, 1H); 1,63 (s, 3H).

No.	RMN
B-11	¹ H RMN (400 MHz, Metanol-d ₄) δ 7,95 – 7,88 (m, 2H); 7,63 (dd, J = 7,7, 1,8 Hz, 1H); 7,53 (d, J = 7,5 Hz, 2H); 7,37 (dd, J = 9,8, 7,4 Hz, 3H); 7,27 (d, J = 7,5 Hz, 1H); 6,68 (s, 1H); 4,43 – 4,31 (m, 4H); 4,12 (d, J = 1,5 Hz, 7H); 3,63 (d, J = 12,4 Hz, 1H); 3,38 (d, J = 9,4 Hz, 2H); 3,28 (dd, J = 6,2, 4,0 Hz, 2H); 3,26 – 3,13 (m, 1H); 3,13 – 2,89 (m, 1H); 2,90 – 2,79 (m, 1H); 2,78 – 2,70 (m, 1H); 2,65 (d, J = 18,5 Hz, 2H); 2,51 – 2,34 (m, 3H); 2,26 (dt, J = 13,7, 7,1 Hz, 2H); 2,15 – 1,91 (m, 3H); 1,96 – 1,84 (m, 2H).
B-12	¹ H RMN (400 MHz, Metanol-d ₄) δ 8,08 (s, 1H); 7,86 (d, J = 7,7 Hz, 1H); 7,59 (s, 1H); 7,48 (d, J = 7,6 Hz, 2H); 7,34 (d, J = 8,3 Hz, 2H); 7,23 (d, J = 7,4 Hz, 1H); 6,70 (s, 1H); 4,25 (s, 1H); 4,15 (d, J = 4,4 Hz, 3H); 4,09 (s, 2H); 3,48 (d, J = 1,6 Hz, 1H); 3,26 – 3,20 (m, 5H); 3,13 (d, J = 1,9 Hz, 1H); 2,39 (d, J = 6,7 Hz, 2H); 1,66 (t, J = 8,2 Hz, 4H); 1,56 (s, 3H); 1,02 (s, 6H).
B-13	¹ H RMN (400 MHz, Metanol-d ₄) δ 8,09 (s, 1H); 7,86 (d, J = 7,5 Hz, 1H); 7,60 (dd, J = 7,6, 1,8 Hz, 1H); 7,48 (d, J = 7,2 Hz, 2H); 7,34 (d, J = 7,5 Hz, 2H); 7,24 (d, J = 7,5 Hz, 1H); 6,69 (s, 1H); 4,22 (d, J = 24,4 Hz, 4H); 4,09 (s, 4H); 3,48 – 3,38 (m, 2H); 3,27 – 3,11 (m, 5H); 2,72 (s, 1H); 2,44 – 2,32 (m, 3H); 2,06 (s, 2H); 1,93 – 1,82 (m, 2H); 1,66 (d, J = 13,2 Hz, 5H); 1,28 (s, 3H).
B-14	¹ H RMN (400 MHz, Metanol-d ₄) δ 8,03 (d, J = 7,7 Hz, 1H); 7,83 (s, 1H); 7,71 (dd, J = 7,7, 1,8 Hz, 1H); 7,59 (d, J = 7,7 Hz, 1H); 7,56 - 7,38 (m, 3H); 7,34 (t, J = 7,6 Hz, 1H); 7,25 (d, J = 7,3 Hz, 1H); 6,65 (s, 1H); 5,29 (s, 2H); 4,40 (s, 4H); 4,10 (s, 3H); 4,07 (t, J = 6,7 Hz, 1H); 2,71 (dd, J = 13,5, 6,6 Hz, 1H); 2,51 - 2,31 (m, 3H); 2,21 (s, 1H); 2,01 - 1,88 (m, 1H); 1,66 - 1,58 (m, 2H); 1,48 - 1,39 (m, 2H).

No.	RMN
B-15	¹ H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ 7,89 (d, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H); 7,81 (s, 1H); 7,60 (dd, <i>J</i> = 7,7, 1,7 Hz, 1H); 7,48 (d, <i>J</i> = 7,1 Hz, 2H); 7,34 (dd, <i>J</i> = 17,8, 7,7 Hz, 2H); 7,24 (d, <i>J</i> = 7,4 Hz, 1H); 6,63 (s, 1H); 4,34 (d, <i>J</i> = 2,4 Hz, 2H); 3,95 (d, <i>J</i> = 11,4 Hz, 2H); 3,81 (t, <i>J</i> = 11,6 Hz, 2H); 3,28 – 3,15 (m, 8H); 2,46 – 2,34 (m, 3H); 2,28 (d, <i>J</i> = 12,6 Hz, 2H); 1,88 (ddd, <i>J</i> = 24,5, 11,6, 5,5 Hz, 3H); 1,65 (q, <i>J</i> = 8,3 Hz, 6H); 1,28 (s, 2H).
B-16	¹ H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ 7,89 (d, <i>J</i> = 7,5 Hz, 1H); 7,85 (s, 1H); 7,60 (dd, <i>J</i> = 7,7, 1,8 Hz, 2H); 7,49 (d, <i>J</i> = 7,3 Hz, 1H); 7,35 (dd, <i>J</i> = 14,3, 7,3 Hz, 2H); 7,24 (d, <i>J</i> = 7,5 Hz, 1H); 6,63 (s, 1H); 4,35 (d, <i>J</i> = 6,1 Hz, 2H); 4,10 (s, 3H); 4,07 (s, 1H); 3,69 – 3,61 (m, 1H); 3,27 – 3,18 (m, 7H); 2,21 – 2,10 (m, 2H); 1,96 (s, 1H); 1,65 (q, <i>J</i> = 8,2 Hz, 6H); 1,28 (s, 6H).
B-17	¹ H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ 7,86 (d, <i>J</i> = 6,9 Hz, 2H); 7,60 (dd, <i>J</i> = 7,5, 1,8 Hz, 1H); 7,50 (d, <i>J</i> = 7,5 Hz, 2H); 7,34 (t, <i>J</i> = 7,8 Hz, 2H); 7,24 (d, <i>J</i> = 7,5 Hz, 1H); 6,63 (s, 1H); 4,37 (d, <i>J</i> = 12,9 Hz, 1H); 4,27 (s, 1H); 4,11 (d, <i>J</i> = 10,2 Hz, 4H); 4,05 – 3,98 (m, 2H); 3,49 – 3,40 (m, 2H); 3,26 – 3,13 (m, 6H); 2,44 – 2,36 (m, 3H); 2,05 (s, 1H); 1,90 (s, 1H); 1,65 (q, <i>J</i> = 8,6 Hz, 6H); 1,30 (d, <i>J</i> = 9,5 Hz, 4H).
B-18	¹ H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ 7,90 (d, <i>J</i> = 7,5 Hz, 1H); 7,85 (s, 1H); 7,58 (dd, <i>J</i> = 7,7, 1,8 Hz, 2H); 7,49 (d, <i>J</i> = 7,3 Hz, 1H); 7,34 (dd, <i>J</i> = 14,3, 7,3 Hz, 2H); 7,24 (d, <i>J</i> = 7,5 Hz, 1H); 6,63 (s, 1H); 4,34 (d, <i>J</i> = 6,1 Hz, 2H); 4,10 (s, 3H); 4,07 (s, 1H); 3,69 – 3,61 (m, 1H); 3,27 – 3,18 (m, 7H); 2,21 – 2,10 (m, 2H); 1,96 (s, 1H); 1,65 (q, <i>J</i> = 8,2 Hz, 6H); 1,28 (s, 6H).
B-19	¹ H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ 8,03 (d, <i>J</i> = 7,7 Hz, 1H); 7,88 (s, 1H); 7,71 (dd, <i>J</i> = 7,7, 1,8 Hz, 1H); 7,59 (d, <i>J</i> = 7,5 Hz, 1H); 7,52 (dd, <i>J</i> = 11,8, 7,3 Hz, 2H); 7,36 (t, <i>J</i> = 7,7 Hz, 1H); 7,26 (d, <i>J</i> = 7,4 Hz, 1H); 6,66 (s, 1H); 5,29 (s, 2H); 4,38 (d, <i>J</i> = 12,0 Hz, 4H); 4,12 (s, 3H); 4,06 (q, <i>J</i> = 6,7 Hz, 1H); 2,78 - 2,63 (m, 1H); 2,51 - 2,31 (m, 3H); 2,22 (s, 1H); 1,98 - 1,86 (m, 1H).

No.	RMN
B-20	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,83 (s, 1H); 8,61 (s, 1H); 7,99 – 7,90 (m, 2H); 7,61 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H); 7,55 (d, <i>J</i> = 7,5 Hz, 2H); 7,46 (s, 4H); 7,37 (dd, <i>J</i> = 15,9, 7,7 Hz, 2H); 7,28 (d, <i>J</i> = 7,4 Hz, 1H); 6,60 (s, 1H); 4,21 (s, 2H); 3,98 (dd, <i>J</i> = 10,0, 1,8 Hz, 6H); 3,88 (s, 1H); 3,21-2,60 (m, 4H) 2,55 – 2,49 (m, 7H); 2,23 (s, 6H); 2,16 (d, <i>J</i> = 19,1 Hz, 2H); 1,78 (s, 1H).
B-21	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10,37 (s, 1H); 9,91 (s, 1H); 9,81 (s, 1H); 8,99 (s, 1H); 8,05 – 7,91 (m, 2H); 7,59 (d, <i>J</i> = 7,2 Hz, 1H); 7,58 – 7,39 (m, 3H); 7,37 (t, <i>J</i> = 7,5 Hz, 1H); 7,28 (d, <i>J</i> = 7,5 Hz, 1H); 7,02 – 6,90 (m, 1H); 6,61 (d, <i>J</i> = 7,1 Hz, 1H); 4,51 (dd, <i>J</i> = 17,9, 5,2 Hz, 2H); 4,27 (dd, <i>J</i> = 17,1, 10,8 Hz, 3H); 4,26 – 4,13 (m, 1H); 4,00 (s, 4H); 3,65 (s, 3H); 3,18 (s, 1H); 2,87 (d, <i>J</i> = 4,0 Hz, 3H); 2,79 – 2,66 (m, 2H); 2,10 (s, 4H); 2,11 – 2,02 (m, 1H); 1,85 (s, 1H); 1,50 – 1,37 (m, 3H).
B-22	¹ H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ 7,93 (d, <i>J</i> = 7,5 Hz, 1H); 7,87 (s, 1H); 7,59 (dd, <i>J</i> = 7,7, 1,8 Hz, 2H); 7,49 (d, <i>J</i> = 7,3 Hz, 1H); 7,34 (dd, <i>J</i> = 14,3, 7,3 Hz, 2H); 7,24 (d, <i>J</i> = 7,5 Hz, 1H); 6,63 (s, 1H); 4,56 (s, 2H); 4,02 (s, 2H); 3,25 – 3,21 (m, 6H); 1,95 (s, 3H); 1,66 (dt, <i>J</i> = 16,1, 8,0 Hz, 8H); 1,29 - 1,26 (m, 4H).
B-23	¹ H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ 7,93 (d, <i>J</i> = 6,1 Hz, 2H); 7,62 (dd, <i>J</i> = 7,7, 1,8 Hz, 1H); 7,56 - 7,42 (m, 3H); 7,39 (s, 2H); 7,36 (d, <i>J</i> = 7,8 Hz, 1H); 7,27 (d, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H); 6,68 (s, 1H); 4,73 (d, <i>J</i> = 3,6 Hz, 1H); 4,67 (d, <i>J</i> = 5,1 Hz, 1H); 4,51 - 4,31 (m, 5H); 4,13 (s, 6H); 3,93 - 3,82 (m, 1H); 3,72 (dd, <i>J</i> = 10,5, 5,2 Hz, 1H); 3,64 (d, <i>J</i> = 12,5 Hz, 1H); 3,51 (s, 1H); 3,04 - 2,97 (m, 1H); 2,92 - 2,83 (m, 1H); 2,83 - 2,70 (m, 2H); 2,47 (d, <i>J</i> = 14,8 Hz, 3H); 2,30 - 2,19 (m, 2H); 2,14 - 1,98 (m, 5H); 2,00 - 1,85 (m, 2H); 1,81 - 1,67 (m, 1H); 1,65 (td, <i>J</i> = 11,0, 10,6, 4,0 Hz, 1H); 1,58 - 1,41 (m, 1H).

No.	RMN
B-26	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,83 (s, 1H); 8,61 (s, 1H); 7,99 – 7,90 (m, 2H); 7,61 (d, J = 8,0 Hz, 1H); 7,55 (d, J = 7,5 Hz, 2H); 7,46 (s, 4H); 7,37 (dd, J = 15,9, 7,7 Hz, 2H); 7,28 (d, J = 7,4 Hz, 1H); 6,60 (s, 1H); 4,21 (s, 2H); 3,98 (dd, J = 10,0, 1,8 Hz, 6H); 3,88 (s, 1H); 3,21-2,60 (m, 4H) 2,55 – 2,49 (m, 7H); 2,23 (s, 6H); 2,16 (d, J = 19,1 Hz, 2H); 1,78 (s, 1H).
B-28	¹ H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ 8,52 (d, J = 4,1 Hz, 1H); 7,88 (s, 2H); 7,73 – 7,30 (m, 4H); 7,25 (d, J = 7,5 Hz, 1H); 6,65 (s, 1H); 4,65 – 4,46 (m, 3H); 4,39 (s, 3H); 4,12 (q, J = 7,2, 4,4 Hz, 9H); 3,85 – 3,44 (m, 3H); 3,43 – 3,33 (m, 3H); 3,26 – 2,87 (m, 1H); 2,75 (d, J = 4,0 Hz, 5H); 2,58 – 2,07 (m, 4H); 2,03 – 1,83 (m, 1H).
B-29	¹ H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ 8,71 (d, J = 1,8 Hz, 1H); 8,54 (d, J = 2,3 Hz, 1H); 8,17 – 8,08 (m, 2H); 7,91 (d, J = 7,6 Hz, 1H); 7,62 (dd, J = 7,6, 1,8 Hz, 1H); 7,51 (t, J = 7,6 Hz, 1H); 7,40 (dd, J = 17,0, 9,4 Hz, 2H); 7,26 (t, J = 11,7 Hz, 2H); 6,61 (s, 1H); 5,69 (s, 2H); 4,45 (s, 2H); 4,37 (d, J = 2,5 Hz, 2H); 4,12 (s, 3H); 3,30 – 3,23 (m, 4H); 2,57 (s, 1H); 2,49 – 2,34 (m, 3H); 2,10 (s, 1H); 1,98 – 1,90 (m, 1H); 1,68 (p, J = 7,9 Hz, 3H); 1,57 – 1,49 (m, 2H); 1,36 – 1,33 (m, 1H).
B-30	¹ H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ 8,03 (s, 1H); 7,89 – 7,79 (m, 3H); 7,73 (s, 1H); 7,61 (dd, J = 7,7, 1,8 Hz, 1H); 7,47 (d, J = 7,6 Hz, 1H); 7,38 (d, J = 7,6 Hz, 1H); 7,31 – 7,22 (m, 3H); 6,53 (s, 1H); 5,57 (s, 2H); 4,41 (s, 2H); 4,05 (s, 4H); 3,42 (s, 1H); 3,27 – 3,20 (m, 3H); 2,94 (t, J = 6,2 Hz, 2H); 2,39 – 2,31 (m, 3H); 1,87 (d, J = 15,2 Hz, 4H); 1,65 (q, J = 8,4 Hz, 4H); 1,30 - 1,26 (m, 7H).
B-31	¹ H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ 7,97 (s, 1H); 7,88 – 7,78 (m, 3H); 7,73 (s, 1H); 7,59 (dd, J = 7,7, 1,8 Hz, 1H); 7,46 (d, J = 7,6 Hz, 1H); 7,38 (d, J = 7,6 Hz, 1H); 7,30 – 7,22 (m, 3H); 6,53 (s, 1H); 5,56 (s, 2H); 4,41 (s, 2H); 4,05 (s, 4H); 3,42 (s, 1H); 3,27 – 3,20 (m, 3H); 2,94 (t, J = 6,2 Hz, 2H); 2,39 – 2,31 (m, 3H); 1,87 (d, J = 15,2 Hz, 4H); 1,65 (q, J = 8,4 Hz, 4H); 1,30 - 1,26 (m, 7H).

No.	RMN
B-32	¹ H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ 8,67 (s, 1H); 8,51 (d, <i>J</i> = 2,3 Hz, 1H); 8,10 (s, 1H); 7,90 (d, <i>J</i> = 7,6 Hz, 2H); 7,62 (dd, <i>J</i> = 7,6, 1,7 Hz, 1H); 7,51 (t, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H); 7,37 (d, <i>J</i> = 7,5 Hz, 2H); 7,27 (d, <i>J</i> = 17,2 Hz, 2H); 6,49 (s, 1H); 5,60 (s, 2H); 4,33 (s, 2H); 4,12 (s, 3H); 3,27 – 3,23 (m, 4H); 2,44 – 2,38 (m, 2H); 2,07 (dd, <i>J</i> = 15,3, 6,6 Hz, 1H); 1,96 – 1,90 (m, 1H); 1,70 – 1,64 (m, 4H); 1,32 (d, <i>J</i> = 8,6 Hz, 6H).
B-33	¹ H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ 8,60 (s, 1H); 8,47 (s, 1H); 8,00 (s, 1H); 7,87 (dd, <i>J</i> = 14,4, 8,5 Hz, 2H); 7,66 – 7,59 (m, 1H); 7,51 (t, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H); 7,37 (d, <i>J</i> = 7,5 Hz, 3H); 7,27 (d, <i>J</i> = 7,0 Hz, 1H); 6,59 (s, 1H); 5,65 (s, 2H); 4,45 (s, 2H); 4,30 (s, 2H); 4,12 (s, 4H); 3,50 (dd, <i>J</i> = 3,3, 1,7 Hz, 2H); 3,28 – 3,22 (m, 5H); 2,61 (d, <i>J</i> = 20,4 Hz, 2H); 2,43 – 2,38 (m, 2H); 2,18 – 2,09 (m, 2H); 2,01 (s, 1H); 1,90 (s, 3H); 1,68 (t, <i>J</i> = 8,3 Hz, 5H).
B-34	¹ H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ 8,56 (s, 1H); 7,84 (d, <i>J</i> = 2,8 Hz, 1H); 7,68 (dd, <i>J</i> = 7,7, 1,8 Hz, 2H); 7,61 – 7,48 (m, 3H); 7,41 (dt, <i>J</i> = 27,9, 8,1 Hz, 2H); 7,34 – 7,23 (m, 1H); 6,67 (s, 1H); 4,55 (d, <i>J</i> = 3,9 Hz, 2H); 4,25 – 3,97 (m, 11H); 3,70 – 3,47 (m, 1H); 3,45 – 3,36 (m, 2H); 3,01 (s, 1H); 2,92 – 2,56 (m, 2H); 2,54 – 2,35 (m, 3H); 2,20 (qd, <i>J</i> = 8,8, 2,8 Hz, 2H); 1,96 (d, <i>J</i> = 4,9 Hz, 5H).
B-35	¹ H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ 7,89 (d, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H); 7,81 (s, 1H); 7,60 (dd, <i>J</i> = 7,7, 1,8 Hz, 1H); 7,49 (t, <i>J</i> = 6,9 Hz, 2H); 7,39 – 7,31 (m, 2H); 7,25 – 7,21 (m, 1H); 6,63 (s, 1H); 4,34 (d, <i>J</i> = 2,6 Hz, 2H); 4,16 – 3,98 (m, 8H); 3,27 – 3,17 (m, 3H); 2,95 (d, <i>J</i> = 26,1 Hz, 1H); 2,69 (dd, <i>J</i> = 13,9, 7,3 Hz, 2H); 2,62 – 2,53 (m, 2H); 2,45 – 2,37 (m, 3H); 2,28 – 2,15 (m, 2H); 2,03 (dq, <i>J</i> = 9,6, 5,3, 4,2 Hz, 1H); 1,94 – 1,87 (m, 1H); 1,66 (dt, <i>J</i> = 16,1, 7,8 Hz, 2H); 1,28 (s, 1H).

No.	RMN
B-36	¹ H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ 8,03 (s, 1H); 7,88 (d, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H); 7,60 (dd, <i>J</i> = 7,7, 1,8 Hz, 1H); 7,48 (dd, <i>J</i> = 11,8, 7,3 Hz, 2H); 7,34 (dd, <i>J</i> = 17,2, 7,6 Hz, 2H); 7,23 (d, <i>J</i> = 7,5 Hz, 1H); 6,68 (s, 1H); 4,33 (d, <i>J</i> = 3,1 Hz, 2H); 4,15 (s, 2H); 4,10 (s, 4H); 3,27 – 3,19 (m, 4H); 2,71 (s, 2H); 2,47 – 2,36 (m, 3H); 2,19 (s, 1H); 1,94 – 1,88 (m, 1H); 1,69 – 1,63 (m, 1H); 1,47 – 1,39 (m, 3H); 1,28 (s, 1H); 1,26 – 1,19 (m, 2H).
B-37	¹ H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ 8,54 (s, 1H); 7,67 (dd, <i>J</i> = 7,6, 1,8 Hz, 1H); 7,61 - 7,41 (m, 3H); 7,38 (t, <i>J</i> = 7,5 Hz, 1H); 7,28 (d, <i>J</i> = 7,5 Hz, 1H); 6,63 (s, 1H); 4,61 - 4,28 (m, 4H); 4,14 (s, 3H); 4,13 (s, 3H); 4,13 - 4,06 (m, 1H); 4,07 - 2,32 (m, 15H); 2,34 - 2,19 (m, 1H); 2,05 - 1,92 (m, 1H).
B-38	¹ H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ 8,54 (s, 1H); 7,67 (dd, <i>J</i> = 7,6, 1,8 Hz, 1H); 7,61 - 7,40 (m, 3H); 7,37 (t, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H); 7,28 (d, <i>J</i> = 7,5 Hz, 1H); 6,69 - 6,56 (m, 1H); 4,60 - 4,45 (m, 2H); 4,45 - 4,27 (m, 2H); 4,15 (s, 3H); 4,14 - 4,01 (m, 2H); 4,12 (s, 3H); 3,42 - 3,20 (m, 4H); 3,12 - 2,66 (m, 3H); 2,52 - 2,31 (m, 6H); 2,32 - 2,18 (m, 1H); 2,05 - 1,86 (m, 2H).
B-39	¹ H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ 7,94 (s, 1H); 7,55 - 7,45 (m, 3H); 7,48 - 7,36 (m, 2H); 7,36 (t, <i>J</i> = 7,5 Hz, 1H); 7,29 - 7,20 (m, 2H); 7,16 (dd, <i>J</i> = 7,7, 1,5 Hz, 1H); 6,68 (s, 1H); 4,42 (d, <i>J</i> = 7,0 Hz, 2H); 4,37 (d, <i>J</i> = 3,6 Hz, 2H); 4,13 (s, 3H); 4,08 (d, <i>J</i> = 6,6 Hz, 1H); 4,01 (s, 2H); 3,64 (d, <i>J</i> = 12,4 Hz, 1H); 3,51 (s, 1H); 3,39 (d, <i>J</i> = 6,9 Hz, 1H); 3,29 - 3,18 (m, 2H); 3,08 - 2,93 (m, 2H); 2,87 - 2,65 (m, 3H); 2,51 - 2,34 (m, 4H); 2,29 - 2,21 (m, 2H); 2,16 - 2,01 (m, 4H); 2,01 - 1,80 (m, 2H).
B-40	¹ H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ 7,94 – 7,83 (m, 2H); 7,60 (dd, <i>J</i> = 7,6, 1,8 Hz, 1H); 7,48 (d, <i>J</i> = 8,1 Hz, 2H); 7,35 (d, <i>J</i> = 7,8 Hz, 2H); 7,24 (d, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H); 6,61 (s, 1H); 4,55 (d, <i>J</i> = 7,2 Hz, 2H); 4,34 (d, <i>J</i> = 26,8 Hz, 3H); 4,09 (s, 3H); 3,48 (s, 1H); 3,23 (dd, <i>J</i> = 11,0, 6,3 Hz, 5H); 2,74 – 2,61 (m, 2H); 2,46 – 2,35 (m, 3H); 2,20 (d, <i>J</i> = 5,3 Hz, 1H); 2,06 – 1,90 (m, 4H); 1,66 (t, <i>J</i> = 8,5 Hz, 4H); 1,44 – 1,26 (m, 3H).

No.	RMN
B-41	1H RMN (400 MHz, Metanol-d₄) δ 7,90 (s, 1H); 7,50 (t, J = 9,2 Hz, 3H); 7,46 - 7,32 (m, 3H); 7,29 - 7,20 (m, 2H); 7,16 (dd, J = 7,5, 1,5 Hz, 1H); 6,67 (s, 1H); 4,43 - 4,31 (m, 3H); 4,13 (s, 3H); 4,11 - 4,04 (m, 1H); 4,01 (s, 3H); 3,92 - 3,84 (m, 1H); 3,81 - 3,74 (m, 1H); 3,60 (ddd, J = 22,1, 13,3, 5,1 Hz, 3H); 3,31 - 3,18 (m, 3H); 3,07 - 2,92 (m, 2H); 2,91 - 2,69 (m, 2H); 2,57 (s, 1H); 2,50 - 2,34 (m, 3H); 2,30 - 2,21 (m, 2H); 2,01 - 1,87 (m, 1H).
B-42	1H RMN (400 MHz, Metanol-d₄) δ 7,86 (s, 1H); 7,55 - 7,45 (m, 3H); 7,43 (dd, J = 7,7, 1,9 Hz, 1H); 7,41 - 7,29 (m, 2H); 7,29 - 7,20 (m, 2H); 7,16 (dd, J = 7,7, 1,5 Hz, 1H); 6,66 (s, 1H); 4,38 (q, J = 4,9, 3,8 Hz, 7H); 4,12 (s, 3H); 4,13 - 4,05 (m, 1H); 4,01 (s, 3H); 3,72 (p, J = 8,4 Hz, 1H); 3,30 - 3,18 (m, 2H); 3,03 - 2,91 (m, 2H); 2,85 - 2,77 (m, 2H); 2,77 - 2,65 (m, 1H); 2,53 - 2,34 (m, 2H); 2,30 - 2,18 (m, 1H); 2,01 - 1,86 (m, 1H).
B-43	1H RMN (400 MHz, Metanol-d₄) δ 8,56 (s, 1H); 7,86 (s, 1H); 7,68 (dd, J = 7,6, 1,8 Hz, 1H); 7,61 - 7,43 (m, 3H); 7,38 (t, J = 7,6 Hz, 1H); 7,28 (d, J = 7,6 Hz, 1H); 6,67 (s, 1H); 4,62 - 4,48 (m, 2H); 4,39 (d, J = 5,8 Hz, 4H); 4,14 (d, J = 8,3 Hz, 7H); 3,72 (p, J = 8,4 Hz, 1H); 3,45 - 3,34 (m, 2H); 3,05 - 2,93 (m, 2H); 2,85 - 2,76 (m, 2H); 2,78 - 2,65 (m, 1H); 2,54 - 2,34 (m, 2H); 2,31 - 2,17 (m, 2H); 2,08 - 1,93 (m, 1H).
B-44	1H RMN (400 MHz, Metanol-d₄) δ 8,54 (s, 1H); 7,66 (dd, J = 7,7, 1,8 Hz, 1H); 7,58 - 7,40 (m, 3H); 7,37 (t, J = 7,6 Hz, 1H); 7,28 (d, J = 7,5 Hz, 1H); 6,68 - 6,58 (m, 1H); 4,62 - 4,18 (m, 8H); 4,14 (s, 3H); 4,13 - 4,07 (m, 1H); 4,12 (s, 3H); 3,83 - 3,63 (m, 1H); 3,42 - 3,27 (m, 2H); 3,11 - 2,67 (m, 3H); 2,52 - 2,36 (m, 3H); 2,34 - 2,19 (m, 1H); 2,06 - 1,86 (m, 1H).
B-45	1H RMN (400 MHz, Metanol-d₄) δ 8,54 (s, 1H); 7,67 (dd, J = 7,6, 1,8 Hz, 1H); 7,61 - 7,42 (m, 3H); 7,38 (t, J = 7,6 Hz, 1H); 7,28 (d, J = 7,5 Hz, 1H); 6,70 - 6,60 (m, 1H); 4,61 - 4,39 (m, 4H); 4,15 (s, 3H); 4,13 (s, 3H); 4,13 - 4,07 (m, 1H); 3,81 - 3,71 (m, 1H); 3,62 - 1,78 (m, 20H).

No.	RMN
B-46	¹ H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ 7,94 – 7,83 (m, 2H); 7,60 (dd, <i>J</i> = 7,6, 1,8 Hz, 1H); 7,48 (d, <i>J</i> = 8,1 Hz, 2H); 7,35 (d, <i>J</i> = 7,8 Hz, 2H); 7,24 (d, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H); 6,61 (s, 1H); 4,55 (d, <i>J</i> = 7,2 Hz, 2H); 4,34 (d, <i>J</i> = 26,8 Hz, 3H); 4,09 (s, 3H); 3,48 (s, 1H); 3,23 (dd, <i>J</i> = 11,0, 6,3 Hz, 5H); 2,74 – 2,61 (m, 2H); 2,46 – 2,35 (m, 3H); 2,20 (d, <i>J</i> = 5,3 Hz, 1H); 2,06 – 1,90 (m, 5H); 1,66 (t, <i>J</i> = 8,5 Hz, 4H); 1,44 – 1,26 (m, 6H).
B-47	¹ H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ 7,93 – 7,83 (m, 2H); 7,60 (dd, <i>J</i> = 7,6, 1,8 Hz, 1H); 7,49 (d, <i>J</i> = 8,1 Hz, 2H); 7,35 (d, <i>J</i> = 7,8 Hz, 2H); 7,24 (d, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H); 6,60 (s, 1H); 4,55 (d, <i>J</i> = 7,2 Hz, 2H); 4,34 (d, <i>J</i> = 26,8 Hz, 3H); 4,09 (s, 3H); 3,48 (s, 1H); 3,23 (dd, <i>J</i> = 11,0, 6,3 Hz, 4H); 2,74 – 2,61 (m, 2H); 2,46 – 2,35 (m, 2H); 2,20 (d, <i>J</i> = 5,3 Hz, 1H); 2,06 – 1,90 (m, 3H); 1,66 (t, <i>J</i> = 8,5 Hz, 4H); 1,44 – 1,26 (m, 6H).
B-48	¹ H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ 8,58 (s, 1H); 8,46 (s, 1H); 8,00 (s, 1H); 7,82 (dd, <i>J</i> = 14,4, 8,5 Hz, 2H); 7,66 – 7,58 (m, 1H); 7,49 (t, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H); 7,35 (d, <i>J</i> = 7,5 Hz, 3H); 7,27 (d, <i>J</i> = 7,0 Hz, 1H); 6,59 (s, 1H); 5,65 (s, 2H); 4,45 (s, 2H); 4,30 (s, 2H); 4,12 (s, 4H); 3,50 (dd, <i>J</i> = 3,3, 1,7 Hz, 2H); 3,28 – 3,21 (m, 5H); 2,60 (d, <i>J</i> = 20,4 Hz, 2H); 2,43 – 2,38 (m, 2H); 2,18 – 2,09 (m, 2H); 2,01 (s, 1H); 1,90 (s, 3H); 1,68 (t, <i>J</i> = 8,3 Hz, 5H).
B-49	¹ H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ 8,58 (s, 1H); 8,46 (s, 1H); 8,00 (s, 1H); 7,82 (dd, <i>J</i> = 14,4, 8,5 Hz, 2H); 7,66 – 7,58 (m, 1H); 7,49 (t, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H); 7,35 (d, <i>J</i> = 7,5 Hz, 3H); 7,27 (d, <i>J</i> = 7,0 Hz, 1H); 6,59 (s, 1H); 5,65 (s, 2H); 4,45 (s, 2H); 4,30 (s, 2H); 4,12 (s, 4H); 3,50 (dd, <i>J</i> = 3,3, 1,7 Hz, 2H); 3,28 – 3,21 (m, 3H); 2,60 (d, <i>J</i> = 20,4 Hz, 2H); 2,43 – 2,38 (m, 1H); 2,18 – 2,09 (m, 1H); 2,01 (s, 1H); 1,90 (s, 3H); 1,68 (t, <i>J</i> = 8,3 Hz, 5H).

No.	RMN
B-50	¹ H RMN (400 MHz, Metanol-d ₄) δ 7,97 - 7,86 (m, 2H); 7,63 (dd, J = 7,7, 1,8 Hz, 1H); 7,52 (d, J = 7,6 Hz, 2H); 7,49 - 7,34 (m, 3H); 7,27 (d, J = 7,3 Hz, 1H); 6,68 (s, 1H); 4,44 (d, J = 13,5 Hz, 1H); 4,43 - 4,31 (m, 2H); 4,26 (d, J = 13,2 Hz, 2H); 4,12 (d, J = 8,6 Hz, 6H); 3,64 (d, J = 12,3 Hz, 1H); 3,24 (d, J = 9,5 Hz, 3H); 3,04 - 2,93 (m, 2H); 2,89 - 2,79 (m, 2H); 2,75 (d, J = 9,1 Hz, 1H); 2,46 - 2,40 (m, 2H); 2,25 (dd, J = 16,2, 6,2 Hz, 2H); 2,17 - 2,02 (m, 4H); 1,95 (dd, J = 11,0, 5,9 Hz, 2H); 1,92 - 1,80 (m, 2H); 1,72 - 1,36 (m, 4H).
B-51	¹ H RMN (400 MHz, Metanol-d ₄) δ 7,94 (t, J = 3,8 Hz, 2H); 7,65 (dd, J = 7,7, 1,8 Hz, 1H); 7,53 (d, J = 7,3 Hz, 2H); 7,49 - 7,33 (m, 3H); 7,28 (d, J = 7,5 Hz, 1H); 6,68 (s, 1H); 4,59 (d, J = 18,2 Hz, 2H); 4,45 (dd, J = 23,7, 6,0 Hz, 3H); 4,12 (d, J = 5,0 Hz, 6H); 3,74 - 3,60 (m, 3H); 3,51 (s, 1H); 3,38 (s, 1H); 2,99 (d, J = 16,9 Hz, 1H); 2,81 - 2,70 (m, 1H); 2,49 - 2,39 (m, 2H); 2,28 - 2,08 (m, 3H); 2,14 - 1,98 (m, 5H); 2,00 - 1,93 (m, 3H); 1,93 - 1,82 (m, 2H).
B-52	¹ H RMN (400 MHz, Metanol-d ₄) δ 7,97 - 7,86 (m, 2H); 7,63 (dd, J = 7,7, 1,8 Hz, 1H); 7,57 - 7,40 (m, 3H); 7,36 (d, J = 7,0 Hz, 2H); 7,27 (d, J = 7,6 Hz, 1H); 6,68 (s, 1H); 4,48 - 4,34 (m, 3H); 4,36 - 4,24 (m, 2H); 4,12 (d, J = 8,9 Hz, 6H); 3,64 (d, J = 12,6 Hz, 1H); 3,50 (p, J = 4,6 Hz, 2H); 3,46 - 3,33 (m, 2H); 3,07 - 2,96 (m, 2H); 2,90 - 2,81 (m, 1H); 2,83 - 2,65 (m, 2H); 2,52 - 2,35 (m, 2H); 2,28 - 2,18 (m, 2H); 2,21 - 1,98 (m, 3H); 2,00 - 1,78 (m, 3H); 1,79 - 1,66 (m, 1H); 1,37 - 1,28 (m, 1H).
B-53	¹ H RMN (400 MHz, Metanol-d ₄) δ 7,89 (d, J = 7,6 Hz, 1H); 7,82 (s, 1H); 7,60 (dd, J = 7,6, 1,8 Hz, 1H); 7,49 (d, J = 6,0 Hz, 2H); 7,34 (dd, J = 14,2, 7,4 Hz, 2H); 7,24 (d, J = 7,5 Hz, 1H); 6,63 (s, 1H); 4,33 (d, J = 2,4 Hz, 2H); 4,10 (d, J = 4,0 Hz, 6H); 3,64 (q, J = 6,9 Hz, 1H); 3,27 - 3,20 (m, 5H); 3,06 - 3,00 (m, 1H); 2,86 - 2,62 (m, 3H); 2,45 - 2,37 (m, 2H); 2,19 (d, J = 9,4 Hz, 2H); 2,09 - 1,97 (m, 2H); 1,92 (q, J = 5,8 Hz, 2H); 1,66 (p, J = 7,8 Hz, 4H).

No.	RMN
B-54	¹ H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ 7,89 (d, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H); 7,81 (s, 1H); 7,60 (dd, <i>J</i> = 7,6, 1,8 Hz, 1H); 7,48 (d, <i>J</i> = 7,5 Hz, 2H); 7,34 (dd, <i>J</i> = 17,8, 7,6 Hz, 2H); 7,24 (d, <i>J</i> = 7,5 Hz, 1H); 6,63 (s, 1H); 4,36 – 4,27 (m, 3H); 4,09 (d, <i>J</i> = 6,8 Hz, 5H); 3,28 – 3,18 (m, 4H); 2,95 (d, <i>J</i> = 21,7 Hz, 1H); 2,69 (dd, <i>J</i> = 13,5, 6,8 Hz, 1H); 2,49 – 2,34 (m, 3H); 2,24 – 2,15 (m, 1H); 1,95 – 1,87 (m, 1H); 1,70 – 1,61 (m, 3H); 1,54 – 1,46 (m, 2H); 1,33 – 1,26 (m, 2H).
B-55	¹ H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ 8,03 (s, 1H); 7,88 (d, <i>J</i> = 7,5 Hz, 1H); 7,60 (dd, <i>J</i> = 7,6, 1,8 Hz, 1H); 7,50 (t, <i>J</i> = 7,9 Hz, 2H); 7,37 (t, <i>J</i> = 6,8 Hz, 2H); 7,29 – 7,24 (m, 1H); 6,69 (s, 1H); 5,35 – 5,24 (m, 2H); 4,42 (s, 2H); 4,32 (d, <i>J</i> = 2,6 Hz, 2H); 4,10 (s, 4H); 3,50 – 3,42 (m, 2H); 3,25 – 3,21 (m, 5H); 2,79 (s, 2H); 2,42 – 2,37 (m, 2H); 2,22 (s, 1H); 2,05 (d, <i>J</i> = 12,7 Hz, 2H); 1,97 – 1,90 (m, 4H); 1,69 – 1,63 (m, 4H).
B-56	¹ H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ 8,59 (d, <i>J</i> = 6,9 Hz, 2H); 8,14 – 8,06 (m, 1H); 7,88 (d, <i>J</i> = 7,5 Hz, 1H); 7,77 (s, 1H); 7,60 (dd, <i>J</i> = 7,7, 1,8 Hz, 1H); 7,49 (t, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H); 7,43 – 7,19 (m, 4H); 6,64 (s, 1H); 6,54 (s, 1H); 5,62 (s, 2H); 4,42 (s, 2H); 4,30 (d, <i>J</i> = 2,8 Hz, 2H); 4,09 (s, 3H); 3,53 – 3,42 (m, 2H); 3,27 – 3,11 (m, 3H); 2,65 (d, <i>J</i> = 7,7 Hz, 4H); 2,46 – 2,30 (m, 3H); 2,20 – 1,77 (m, 8H); 1,66 (dt, <i>J</i> = 16,1, 7,9 Hz, 2H); 1,30 (d, <i>J</i> = 11,3 Hz, 3H).
B-57	¹ H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ 7,94 (s, 1H); 7,66 – 7,19 (m, 7H); 6,68 (s, 1H); 4,71 – 3,44 (m, 16H); 3,15 – 1,75 (m, 16H); 1,57 (d, <i>J</i> = 14,9 Hz, 3H).
B-58	¹ H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ 7,90 (s, 1H); 7,60 (dd, <i>J</i> = 7,7, 1,8 Hz, 1H); 7,56 – 7,19 (m, 6H); 6,68 (s, 1H); 4,68 – 3,41 (m, 16H); 3,12 – 2,11 (m, 12H); 1,57 (d, <i>J</i> = 14,9 Hz, 3H).
B-59	¹ H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ 7,86 (s, 1H); 7,60 (dd, <i>J</i> = 7,6, 1,8 Hz, 1H); 7,43 (dt, <i>J</i> = 57,1, 7,5 Hz, 4H); 7,26 (d, <i>J</i> = 6,9 Hz, 2H); 6,66 (s, 1H); 4,70 – 3,55 (m, 21H); 3,11 – 2,12 (m, 5H); 1,57 (d, <i>J</i> = 14,6 Hz, 3H).

No.	RMN
B-60	¹H RMN (400 MHz, Metanol-d₄) δ 7,90 (s, 1H); 7,60 (dd, J = 7,7, 1,8 Hz, 1H); 7,44 (dt, J = 56,4, 7,8 Hz, 4H); 7,27 (d, J = 6,9 Hz, 2H); 6,68 (s, 1H); 4,71 - 4,01 (m, 14H); 3,99- 2,12 (m, 14H); 1,57 (d, J = 14,8 Hz, 3H).
B-61	¹H RMN (400 MHz, Metanol-d₄) δ 8,18 (s, 1H); 7,91 (d, J = 7,6 Hz, 1H); 7,63 (dd, J = 7,7, 1,8 Hz, 1H); 7,51 (d, J = 7,5 Hz, 2H); 7,49 - 7,33 (m, 3H); 7,27 (d, J = 7,4 Hz, 1H); 6,74 (s, 1H); 4,54 - 4,40 (m, 2H); 4,37 (d, J = 2,7 Hz, 2H); 4,20 (s, 3H); 4,13 (s, 3H); 4,07 (q, J = 6,7 Hz, 1H); 3,65 (d, J = 12,3 Hz, 1H); 3,52 (s, 1H); 3,39 (s, 1H); 3,32 - 3,21 (m, 2H); 3,03 (s, 1H); 2,95 (d, J = 13,8 Hz, 1H); 2,93 - 2,83 (m, 1H); 2,76 (s, 3H); 2,52 - 2,35 (m, 4H); 2,28 - 2,16 (m, 1H); 2,08 (dd, J = 16,0, 8,4 Hz, 3H); 2,00 - 1,89 (m, 2H); 1,87 (s, 1H).
B-62	¹H RMN (400 MHz, Metanol-d₄) δ 8,13 (s, 1H); 7,91 (d, J = 7,6 Hz, 1H); 7,63 (dd, J = 7,6, 1,8 Hz, 1H); 7,51 (d, J = 7,5 Hz, 2H); 7,49 - 7,32 (m, 3H); 7,27 (d, J = 7,4 Hz, 1H); 6,73 (s, 1H); 4,46 - 4,31 (m, 4H); 4,21 (s, 4H); 4,13 (s, 3H); 4,07 (q, J = 6,6 Hz, 1H); 3,89 (s, 1H); 3,78 (s, 1H); 3,62 (s, 2H); 3,32 - 3,21 (m, 2H); 3,07 - 3,00 (m, 1H); 3,01 - 2,82 (m, 1H); 2,76 (s, 2H); 2,63 - 2,51 (m, 1H); 2,52 - 2,35 (m, 3H); 2,28 - 2,16 (m, 1H); 2,02 - 1,88 (m, 1H).
B-63	¹H RMN (400 MHz, Metanol-d₄) δ 8,09 (s, 1H); 7,91 (d, J = 7,6 Hz, 1H); 7,63 (dd, J = 7,6, 1,8 Hz, 1H); 7,52 (dd, J = 11,4, 7,4 Hz, 2H); 7,48 - 7,32 (m, 3H); 7,27 (d, J = 7,5 Hz, 1H); 6,72 (s, 1H); 4,46 - 4,28 (m, 7H); 4,20 (s, 3H); 4,13 (s, 3H); 4,12 - 4,02 (m, 1H); 3,72 (p, J = 8,4 Hz, 1H); 3,28 (dd, J = 6,2, 3,8 Hz, 2H); 3,02 (s, 1H); 2,86 (s, 1H); 2,75 (s, 2H); 2,52 - 2,35 (m, 3H); 2,27 - 2,15 (m, 1H); 1,94 (tdd, J = 9,3, 6,7, 3,2 Hz, 1H).
B-64	¹H RMN (400 MHz, Metanol-d₄) δ 7,93 – 7,79 (m, 2H); 7,60 (dd, J = 7,6, 1,8 Hz, 1H); 7,49 (s, 2H); 7,44 – 7,30 (m, 4H); 7,25 (d, J = 7,5 Hz, 1H); 6,65 (s, 1H); 4,47 – 4,24 (m, 5H); 4,11 (d, J = 5,2 Hz, 8H); 3,47 (s, 2H); 3,27 – 3,21 (m, 2H); 3,08 – 2,51 (m, 3H); 2,49 – 2,30 (m, 3H); 2,15 (d, J = 46,8 Hz, 2H); 1,93 (d, J = 19,4 Hz, 5H).

No.	RMN
B-65	¹ H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ 8,99 (s, 1H); 8,87 (s, 1H); 8,39 (s, 1H); 7,97 (s, 1H); 7,91 (d, <i>J</i> = 7,5 Hz, 1H); 7,63 (dd, <i>J</i> = 7,6, 1,8 Hz, 1H); 7,52 (t, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H); 7,41 (dd, <i>J</i> = 19,8, 7,5 Hz, 2H); 7,35 – 7,23 (m, 2H); 6,56 (s, 1H); 5,68 (s, 2H); 4,46 (s, 2H); 4,36 (d, <i>J</i> = 2,6 Hz, 2H); 4,12 (s, 3H); 3,74 – 3,43 (m, 4H); 3,25 (dd, <i>J</i> = 8,0, 4,1 Hz, 5H); 2,58 (s, 1H); 2,45 – 2,39 (m, 2H); 2,16 – 2,07 (m, 1H); 1,94 (q, <i>J</i> = 6,9, 6,4 Hz, 1H); 1,69 (dd, <i>J</i> = 10,4, 6,2 Hz, 5H).
B-66	¹ H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ 8,99 (s, 1H); 8,87 (s, 1H); 8,39 (s, 1H); 7,97 (s, 1H); 7,91 (d, <i>J</i> = 7,5 Hz, 1H); 7,63 (dd, <i>J</i> = 7,6, 1,8 Hz, 1H); 7,52 (t, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H); 7,41 (dd, <i>J</i> = 19,8, 7,5 Hz, 2H); 7,35 – 7,23 (m, 2H); 6,56 (s, 1H); 5,68 (s, 2H); 4,46 (s, 2H); 4,36 (d, <i>J</i> = 2,6 Hz, 2H); 4,12 (s, 3H); 3,73 – 3,43 (m, 4H); 3,24 (dd, <i>J</i> = 8,0, 4,1 Hz, 5H); 2,58 (s, 1H); 2,45 – 2,39 (m, 2H); 2,16 – 2,07 (m, 1H); 1,94 (q, <i>J</i> = 6,7, 6,4 Hz, 1H); 1,71 (dd, <i>J</i> = 10,4, 6,2 Hz, 5H).
B-67	¹ H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ 8,56 (s, 1H); 8,47 (s, 1H); 8,00 (s, 1H); 7,82 (dd, <i>J</i> = 14,2, 8,5 Hz, 2H); 7,63 – 7,57 (m, 1H); 7,49 (t, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H); 7,35 (d, <i>J</i> = 7,5 Hz, 3H); 7,27 (d, <i>J</i> = 7,0 Hz, 1H); 6,59 (s, 1H); 5,64 (s, 2H); 4,45 (s, 2H); 4,30 (s, 2H); 4,12 (s, 4H); 3,50 (dd, <i>J</i> = 3,3, 1,7 Hz, 2H); 3,28 – 3,21 (m, 5H); 2,60 (d, <i>J</i> = 20,4 Hz, 2H); 2,43 – 2,38 (m, 2H); 2,18 – 2,09 (m, 2H); 2,01 (s, 1H); 1,90 (s, 3H); 1,68 (t, <i>J</i> = 8,3 Hz, 5H).
B-68	¹ H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ 8,00 (d, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H); 7,97 - 7,81 (m, 3H); 7,67 - 7,55 (m, 3H); 7,48 - 7,36 (m, 2H); 6,70 (t, <i>J</i> = 5,9 Hz, 1H); 4,49 - 4,33 (m, 4H); 4,21 (s, 3H); 4,13 (s, 4H); 3,64 (d, <i>J</i> = 12,4 Hz, 1H); 3,51 (s, 1H); 3,43 - 3,36 (m, 1H); 3,34 - 3,22 (m, 3H); 3,08 (ddd, <i>J</i> = 14,0, 8,5, 5,1 Hz, 1H); 3,00 - 2,87 (m, 1H); 2,78 (dq, <i>J</i> = 13,6, 7,4 Hz, 1H); 2,55 - 2,33 (m, 4H); 2,34 - 2,19 (m, 1H); 2,06 (ddt, <i>J</i> = 12,3, 8,5, 3,6 Hz, 4H); 2,00 - 1,82 (m, 2H).

No.	RMN
B-69	¹ H RMN (400 MHz, Metanol-d ₄) δ 8,74 (s, 1H); 8,00 (dd, J = 7,9, 1,2 Hz, 1H); 7,97 - 7,85 (m, 2H); 7,74 - 7,64 (m, 1H); 7,61 (dd, J = 6,8, 1,8 Hz, 1H); 7,49 - 7,38 (m, 2H); 6,71 (dd, J = 6,8, 4,8 Hz, 1H); 4,58 (d, J = 3,7 Hz, 2H); 4,39 (s, 2H); 4,22 (s, 3H); 4,14 (s, 4H); 3,82 - 3,72 (m, 1H); 3,65 - 3,57 (m, 2H); 3,45 - 3,34 (m, 4H); 3,09 (ddd, J = 14,1, 8,5, 5,1 Hz, 1H); 2,94 (dt, J = 15,7, 7,3 Hz, 1H); 2,78 (dq, J = 13,5, 7,4 Hz, 1H); 2,55 - 2,34 (m, 4H); 2,34 - 2,21 (m, 2H); 2,06 - 1,93 (m, 1H).
B-70	¹ H RMN (400 MHz, Metanol-d ₄) δ 7,89 (d, J = 7,1 Hz, 2H); 7,60 (dd, J = 7,6, 1,8 Hz, 1H); 7,55 - 7,30 (m, 4H); 7,25 (d, J = 7,5 Hz, 1H); 6,65 (s, 1H); 4,44 (s, 2H); 4,34 (d, J = 2,6 Hz, 2H); 4,11 (dd, J = 4,4, 1,5 Hz, 7H); 3,99 - 3,57 (m, 4H); 3,26 (dd, J = 6,0, 3,7 Hz, 4H); 3,13 - 2,62 (m, 4H); 2,56 - 2,29 (m, 4H); 2,29 - 1,82 (m, 4H).
B-71	¹ H RMN (400 MHz, Metanol-d ₄) δ 8,01 - 7,79 (m, 3H); 7,60 (dd, J = 7,6, 1,8 Hz, 1H); 7,50 (d, J = 7,0 Hz, 2H); 7,35 (dd, J = 11,9, 7,4 Hz, 2H); 7,25 (d, J = 7,5 Hz, 1H); 6,66 (s, 1H); 4,55 - 4,25 (m, 4H); 4,10 (d, J = 3,0 Hz, 7H); 3,74 (s, 1H); 3,28 - 3,10 (m, 2H); 2,69 (d, J = 31,8 Hz, 2H); 2,55 - 2,30 (m, 3H); 2,20 (s, 4H); 2,13 - 1,82 (m, 8H).
B-72	¹ H RMN (400 MHz, Metanol-d ₄) δ 8,02 - 7,80 (m, 2H); 7,60 (dd, J = 7,6, 1,8 Hz, 1H); 7,56 - 7,30 (m, 7H); 7,24 (d, J = 7,6 Hz, 1H); 6,65 (s, 1H); 4,64 - 4,25 (m, 4H); 4,10 (s, 7H); 4,10 - 3,43 (m, 2H); 3,26 (dd, J = 6,2, 3,9 Hz, 2H); 2,65 (s, 4H); 2,55 - 2,30 (m, 4H); 2,21 (s, 1H); 2,04 - 1,83 (m, 1H); 0,95 (d, J = 64,2 Hz, 6H).
B-73	¹ H RMN (400 MHz, Metanol-d ₄) δ 8,00 (d, J = 7,6 Hz, 1H); 7,97 - 7,83 (m, 3H); 7,69 - 7,55 (m, 3H); 7,48 - 7,36 (m, 2H); 6,74 - 6,66 (m, 1H); 4,39 (d, J = 1,9 Hz, 3H); 4,21 (s, 4H); 4,14 (s, 3H); 4,07 (q, J = 6,6 Hz, 1H); 3,77 (s, 1H); 3,65 - 3,55 (m, 3H); 3,29 (dd, J = 6,2, 3,6 Hz, 2H); 3,08 (ddd, J = 14,2, 8,5, 5,0 Hz, 1H); 3,00 - 2,87 (m, 1H); 2,78 (dq, J = 13,6, 7,2 Hz, 1H); 2,58 (s, 1H); 2,51 - 2,34 (m, 3H); 2,33 - 2,22 (m, 3H); 2,02 - 1,85 (m, 1H).

No.	RMN
B-74	¹H RMN (400 MHz, Metanol-d₄) δ 8,00 (d, J = 7,6 Hz, 1H); 7,97 - 7,83 (m, 3H); 7,61 (ddd, J = 21,9, 7,5, 2,2 Hz, 3H); 7,48 - 7,36 (m, 2H); 6,69 (dd, J = 6,9, 4,8 Hz, 1H); 4,39 (t, J = 4,0 Hz, 8H); 4,21 (s, 3H); 4,13 (s, 4H); 3,72 (p, J = 8,4 Hz, 1H); 3,32 - 3,22 (m, 2H); 3,08 (ddd, J = 14,1, 8,5, 5,1 Hz, 1H); 2,99 - 2,86 (m, 1H); 2,77 (dq, J = 13,4, 7,3 Hz, 1H); 2,51 - 2,32 (m, 3H); 2,26 (ddt, J = 13,6, 8,6, 5,6 Hz, 1H); 2,05 (s, 1H); 2,02 - 1,85 (m, 1H).
B-75	¹H RMN (400 MHz, Metanol-d₄) δ 7,92 - 7,82 (m, 2H); 7,63 - 7,57 (m, 1H); 7,50 (d, J = 7,7 Hz, 2H); 7,35 (t, J = 8,5 Hz, 2H); 7,24 (d, J = 7,6 Hz, 1H); 6,65 (s, 1H); 4,47 (s, 3H); 4,36 (d, J = 18,2 Hz, 2H); 4,19 (d, J = 11,1 Hz, 2H); 4,13 - 4,02 (m, 4H); 3,50 - 3,42 (m, 3H); 3,20 - 3,01 (m, 4H); 2,92 (s, 3H); 2,67 (s, 2H); 2,21 (s, 2H); 1,55 - 1,52 (s, 5H).
B-76	¹H RMN (400 MHz, Metanol-d₄) δ 7,93 - 7,82 (m, 2H); 7,63 - 7,57 (m, 1H); 7,50 (d, J = 7,7 Hz, 2H); 7,35 (t, J = 8,5 Hz, 2H); 7,24 (d, J = 7,6 Hz, 1H); 6,65 (s, 1H); 4,48 (s, 3H); 4,36 (d, J = 18,2 Hz, 2H); 4,19 (d, J = 11,1 Hz, 2H); 4,13 - 4,02 (m, 4H); 3,50 - 3,42 (m, 4H); 3,20 - 3,01 (m, 5H); 2,92 (s, 3H); 2,67 (s, 2H); 2,21 (s, 2H); 1,55 - 1,52 (s, 5H).
B-77	¹H RMN (400 MHz, Metanol-d₄) δ 7,97 - 7,87 (m, 2H); 7,54 - 7,19 (m, 7H); 6,69 (t, J = 5,7 Hz, 1H); 4,42 (d, J = 7,3 Hz, 2H); 4,36 (d, J = 2,6 Hz, 2H); 4,12 (d, J = 11,7 Hz, 7H); 3,64 (d, J = 12,4 Hz, 1H); 3,43 - 3,36 (m, 1H); 3,32 - 3,22 (m, 3H); 3,03 - 2,94 (m, 1H); 2,88 - 2,78 (m, 1H); 2,77 - 2,61 (m, 2H); 2,51 - 2,35 (m, 4H); 2,28 - 2,15 (m, 3H); 2,15 - 1,98 (m, 4H); 2,00 - 1,82 (m, 3H).
B-78	¹H RMN (400 MHz, Metanol-d₄) δ 7,94 - 7,87 (m, 2H); 7,53 - 7,27 (m, 5H); 7,27 - 7,19 (m, 2H); 6,68 (t, J = 5,6 Hz, 1H); 4,42 - 4,30 (m, 2H); 4,12 (d, J = 14,6 Hz, 7H); 3,88 (s, 1H); 3,77 (s, 1H); 3,61 (s, 3H); 3,39 - 3,34 (m, 1H); 3,29 (dt, J = 6,8, 4,4 Hz, 4H); 3,04 - 2,92 (m, 1H); 2,91 - 2,65 (m, 3H); 2,49 - 2,35 (m, 3H); 2,26 - 2,20 (m, 1H); 2,15 (d, J = 18,8 Hz, 3H); 2,02 - 1,88 (m, 1H).

No.	RMN
B-79	¹ H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ 8,57 (s, 1H); 7,88 (s, 1H); 7,68 (dd, <i>J</i> = 7,6, 1,8 Hz, 1H); 7,59 – 7,46 (m, 3H); 7,35 (t, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H); 7,28 – 7,23 (m, 1H); 6,66 (s, 1H); 4,35 (s, 2H); 4,12 (d, <i>J</i> = 7,5 Hz, 6H); 4,04 (t, <i>J</i> = 6,8 Hz, 1H); 3,72 – 3,38 (m, 6H); 3,27 – 3,08 (m, 3H); 3,02 – 2,93 (m, 1H); 2,72 (dd, <i>J</i> = 13,8, 6,7 Hz, 1H); 2,49 – 2,31 (m, 5H); 2,23 (d, <i>J</i> = 7,5 Hz, 1H); 1,94 (dd, <i>J</i> = 8,5, 4,6 Hz, 1H); 1,67 (d, <i>J</i> = 6,8 Hz, 3H).
B-80	¹ H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ 8,41 (s, 1H); 7,94 (s, 1H); 7,50 (dd, <i>J</i> = 7,6, 1,5 Hz, 2H); 7,47 - 7,26 (m, 3H); 7,23 (d, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H); 6,69 (t, <i>J</i> = 5,7 Hz, 1H); 4,54 (d, <i>J</i> = 3,7 Hz, 2H); 4,49 - 4,35 (m, 2H); 4,13 (d, <i>J</i> = 4,6 Hz, 9H); 3,64 (d, <i>J</i> = 12,4 Hz, 1H); 3,51 (s, 1H); 3,45 - 3,34 (m, 4H); 2,99 (d, <i>J</i> = 11,4 Hz, 1H); 2,89 - 2,65 (m, 3H); 2,55 - 2,36 (m, 3H); 2,19 (dd, <i>J</i> = 19,4, 6,6 Hz, 4H); 2,17 - 2,04 (m, 3H); 2,03 - 1,83 (m, 2H).
B-81	¹ H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ 8,41 (s, 1H); 7,90 (s, 1H); 7,55 - 7,46 (m, 2H); 7,46 - 7,34 (m, 2H); 7,37 - 7,26 (m, 1H); 7,23 (d, <i>J</i> = 7,5 Hz, 1H); 6,69 (t, <i>J</i> = 5,7 Hz, 1H); 4,54 (d, <i>J</i> = 3,7 Hz, 2H); 4,39 (d, <i>J</i> = 9,8 Hz, 2H); 4,13 (d, <i>J</i> = 7,3 Hz, 7H); 3,82 - 3,73 (m, 1H); 3,62 (s, 2H); 3,45 - 3,31 (m, 5H); 3,05 - 2,93 (m, 1H); 2,89 - 2,70 (m, 1H); 2,69 (d, <i>J</i> = 9,3 Hz, 2H); 2,55 - 2,34 (m, 3H); 2,28 - 2,10 (m, 4H); 2,06 - 1,93 (m, 1H).
B-82	¹ H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ 7,91 (d, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H); 7,75 (s, 1H); 7,62 (dd, <i>J</i> = 7,6, 1,8 Hz, 1H); 7,51 (d, <i>J</i> = 7,7 Hz, 2H); 7,46 - 7,31 (m, 3H); 7,26 (d, <i>J</i> = 7,3 Hz, 1H); 6,63 (s, 1H); 4,37 (d, <i>J</i> = 2,6 Hz, 2H); 4,09 (d, <i>J</i> = 33,8 Hz, 6H); 3,97 (s, 1H); 3,75 (s, 2H); 3,37 (s, 1H); 3,29 (dd, <i>J</i> = 6,2, 3,7 Hz, 2H); 3,24 - 3,14 (m, 1H); 3,06 (d, <i>J</i> = 13,0 Hz, 1H); 2,92 (s, 4H); 2,80 (s, 1H); 2,74 (s, 3H); 2,52 - 2,35 (m, 3H); 2,20 (dd, <i>J</i> = 13,6, 9,0 Hz, 2H); 2,00 - 1,88 (m, 1H).
B-84	HPLC retention time = 4,85 min,

No.	RMN
B-85	¹ H RMN (400 MHz, Metanol-d ₄) δ 7,91 (s, 1H); 7,63 (dd, <i>J</i> = 7,6, 1,8 Hz, 1H); 7,58 - 7,32 (m, 6H); 7,28 (d, <i>J</i> = 7,4 Hz, 1H); 6,69 (s, 1H); 4,60 - 4,16 (m, 7H); 4,13 (d, <i>J</i> = 12,5 Hz, 7H); 4,01 - 2,10 (m, 11H); 1,56 (s, 3H).
B-86	¹ H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ 7,93 – 7,79 (m, 2H); 7,60 (dd, <i>J</i> = 7,6, 1,8 Hz, 1H); 7,49 (s, 2H); 7,44 – 7,30 (m, 4H); 7,25 (d, <i>J</i> = 7,5 Hz, 1H); 6,65 (s, 1H); 4,47 – 4,24 (m, 5H); 4,11 (d, <i>J</i> = 5,2 Hz, 8H); 3,47 (s, 2H); 3,27 – 3,21 (m, 2H); 3,08 – 2,51 (m, 3H); 2,49 – 2,30 (m, 3H); 2,15 (d, <i>J</i> = 46,8 Hz, 2H); 1,93 (d, <i>J</i> = 19,4 Hz, 5H).
B-87	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9,89 (d, <i>J</i> = 55,9 Hz, 2H); 8,09 (s, 1H); 8,00 (s, 1H); 7,90 (dd, <i>J</i> = 12,4, 7,2 Hz, 1H); 7,62 (d, <i>J</i> = 7,4 Hz, 1H); 7,57 – 7,43 (m, 3H); 7,37 (t, <i>J</i> = 7,6 Hz, 2H); 7,28 (d, <i>J</i> = 7,7 Hz, 1H); 6,61 (s, 1H); 4,43 (d, <i>J</i> = 5,3 Hz, 2H); 4,28 (d, <i>J</i> = 23,4 Hz, 2H); 4,09 (d, <i>J</i> = 24,2 Hz, 3H); 3,98 (d, <i>J</i> = 12,5 Hz, 6H); 3,04 (s, 2H); 2,96 – 2,67 (m, 2H); 2,64 – 2,51 (m, 8H); 2,38 – 1,83 (m, 4H); 1,42 (d, <i>J</i> = 9,7 Hz, 3H).
B-88	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9,84 (s, 2H); 8,09 (s, 2H); 8,00 (d, <i>J</i> = 9,3 Hz, 2H); 7,64 (d, <i>J</i> = 7,5 Hz, 1H); 7,59 – 7,33 (m, 5H); 7,28 (d, <i>J</i> = 7,4 Hz, 1H); 6,61 (s, 1H); 4,51 – 4,35 (m, 2H); 4,28 (d, <i>J</i> = 24,4 Hz, 2H); 3,99 (d, <i>J</i> = 10,6 Hz, 6H); 3,60 (s, 4H); 3,29 – 2,96 (m, 4H); 2,95 – 2,63 (m, 3H); 2,60 (t, <i>J</i> = 5,0 Hz, 7H); 2,31 (s, 1H); 2,12 (s, 4H); 1,91 (s, 1H).
B-89	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,76 (s, 2H); 8,64 (s, 3H); 8,06 (s, 2H); 7,96 (s, 1H); 7,95 – 7,88 (m, 1H); 7,62 (dd, <i>J</i> = 7,6, 1,8 Hz, 1H); 7,53 (t, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H); 7,46 (s, 2H); 7,36 (t, <i>J</i> = 7,2 Hz, 2H); 7,28 (d, <i>J</i> = 7,5 Hz, 1H); 6,61 (s, 1H); 4,18 (d, <i>J</i> = 6,2 Hz, 2H); 4,07 (s, 2H); 4,03 – 3,89 (m, 6H); 3,15 (d, <i>J</i> = 29,7 Hz, 4H); 2,98 – 2,63 (m, 2H); 2,64 – 2,51 (m, 7H); 2,30 – 1,93 (m, 1H).

No.	RMN
B-90	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,86 (s, 1H); 8,63 (s, 4H); 8,18 – 7,84 (m, 3H); 7,70 – 7,34 (m, 7H); 7,28 (d, <i>J</i> = 7,4 Hz, 1H); 6,61 (s, 1H); 4,21 (s, 3H); 4,07 (s, 4H); 3,98 (d, <i>J</i> = 9,6 Hz, 6H); 3,89 (s, 1H); 3,12 (s, 4H); 2,95 – 2,57 (m, 6H); 2,35 – 2,00 (m, 4H); 1,78 (s, 1H).
B-91	¹ H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ 8,57 (s, 1H); 7,88 (s, 1H); 7,68 (dd, <i>J</i> = 7,6, 1,8 Hz, 1H); 7,59 – 7,46 (m, 3H); 7,35 (t, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H); 7,28 – 7,23 (m, 1H); 6,66 (s, 1H); 4,35 (s, 2H); 4,12 (d, <i>J</i> = 7,5 Hz, 6H); 4,04 (t, <i>J</i> = 6,8 Hz, 1H); 3,72 – 3,38 (m, 6H); 3,27 – 3,08 (m, 3H); 3,02 – 2,93 (m, 1H); 2,72 (dd, <i>J</i> = 13,8, 6,7 Hz, 1H); 2,49 – 2,31 (m, 5H); 2,23 (d, <i>J</i> = 7,5 Hz, 1H); 1,94 (dd, <i>J</i> = 8,5, 4,6 Hz, 1H); 1,67 (d, <i>J</i> = 6,8 Hz, 3H).
B-92	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9,72 (s, 1H); 8,87 (s, 1H); 8,64 (s, 1H); 8,06 – 7,85 (m, 2H); 7,67 – 7,33 (m, 8H); 7,28 (d, <i>J</i> = 7,5 Hz, 1H); 6,61 (s, 1H); 4,38 – 4,13 (m, 4H); 3,99 (d, <i>J</i> = 14,1 Hz, 7H); 3,88 (d, <i>J</i> = 6,3 Hz, 1H); 3,65 (s, 1H); 3,22 – 2,91 (m, 2H); 2,95 – 2,60 (m, 3H); 2,37 – 1,98 (m, 5H); 2,01 – 1,45 (m, 8H).
B-93	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10,41 (s, 1H); 8,86 (s, 1H); 8,64 (s, 1H); 8,10 – 7,85 (m, 2H); 7,68 – 7,32 (m, 8H); 7,28 (d, <i>J</i> = 7,5 Hz, 1H); 6,62 (s, 1H); 4,37 (s, 2H); 4,21 (s, 2H); 3,98 (d, <i>J</i> = 9,6 Hz, 6H); 3,88 (d, <i>J</i> = 6,9 Hz, 1H); 3,62 (d, <i>J</i> = 48,6 Hz, 1H); 3,25 – 2,96 (m, 4H); 2,97 – 2,58 (m, 3H); 2,47 (s, 3H); 2,32 – 2,00 (m, 6H); 1,96 – 1,62 (m, 3H).
B-95	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9,70-9,58 (m, 1H); 8,83 (s, 1H); 8,62 (s, 1H); 7,94 (d, <i>J</i> = 7,6 Hz, 2H); 7,70 – 7,15 (m, 9H); 6,61 (s, 1H); 4,32 (s, 2H); 4,21 (s, 2H); 3,98 (d, <i>J</i> = 9,4 Hz, 6H); 3,88-3,50 (m, 4H); 3,14 (s, 4H); 2,95 – 2,60 (m, 3H); 2,33 – 2,02 (m, 6H); 1,75 (d, <i>J</i> = 15,6 Hz, 1H); 1,40 (d, <i>J</i> = 25,9 Hz, 2H).

No.	RMN
B-96	¹H RMN (400 MHz, Metanol-d₄) δ 9,07 (s, 1H); 8,87 (d, J = 1,5 Hz, 1H); 7,86 (s, 1H); 7,67 (dd, J = 7,6, 1,9 Hz, 1H); 7,59 (dd, J = 15,1, 7,5 Hz, 2H); 7,53 (d, J = 8,0 Hz, 1H); 7,38 (t, J = 7,5 Hz, 1H); 7,29 (d, J = 7,6 Hz, 1H); 6,67 (s, 1H); 4,71 - 4,58 (m, 2H); 4,39 (s, 7H); 4,13 (s, 3H); 3,72 (q, J = 8,3 Hz, 1H); 3,37 (d, J = 5,3 Hz, 1H); 3,01 (s, 1H); 2,83 - 2,75 (m, 3H); 2,54 - 2,36 (m, 3H); 2,23 (s, 1H); 2,08 - 1,93 (m, 1H).
B-97	¹H RMN (400 MHz, Metanol-d₄) δ 9,06 (s, 1H); 8,87 (d, J = 1,5 Hz, 1H); 7,90 (s, 1H); 7,67 (dd, J = 7,6, 1,9 Hz, 1H); 7,66 - 7,56 (m, 1H); 7,59 - 7,45 (m, 2H); 7,38 (t, J = 7,6 Hz, 1H); 7,38 - 7,26 (m, 1H); 6,68 (s, 1H); 4,71 - 4,58 (m, 2H); 4,39 (s, 2H); 4,14 (s, 4H); 4,02 - 3,97 (m, 1H); 3,93 - 3,83 (m, 1H); 3,78 (s, 1H); 3,61 (s, 2H); 3,43 - 3,34 (m, 2H); 3,09 - 2,94 (m, 1H); 2,79 - 2,71 (m, 1H); 2,72 - 2,65 (m, 1H); 2,57 (s, 1H); 2,54 - 2,33 (m, 3H); 2,24 (s, 2H); 2,04 - 1,92 (m, 1H).
B-98	¹H RMN (400 MHz, Metanol-d₄) δ 7,96 - 7,87 (m, 2H); 7,63 (dd, J = 7,7, 1,8 Hz, 1H); 7,56 - 7,41 (m, 3H); 7,37 (t, J = 7,7 Hz, 2H); 7,31 - 7,23 (m, 1H); 6,67 (s, 1H); 4,46 (d, J = 13,4 Hz, 1H); 4,43 - 4,28 (m, 3H); 4,17 - 4,04 (m, 7H); 3,63 (dd, J = 24,1, 9,3 Hz, 2H); 3,34 - 3,21 (m, 3H); 3,17 - 3,09 (m, 1H); 3,06 - 2,92 (m, 2H); 2,88 - 2,68 (m, 2H); 2,51 - 2,34 (m, 4H); 2,33 - 2,19 (m, 2H); 2,14 (s, 1H); 2,02 - 1,81 (m, 3H); 1,79 - 1,69 (m, 1H).
B-99	¹H RMN (400 MHz, Metanol-d₄) δ 7,90 (d, J = 7,6 Hz, 1H); 7,85 (s, 1H); 7,61 (dd, J = 7,6, 1,8 Hz, 1H); 7,50 (d, J = 6,9 Hz, 2H); 7,46 - 7,31 (m, 3H); 7,26 (d, J = 7,4 Hz, 1H); 6,66 (s, 1H); 4,35 (d, J = 2,7 Hz, 4H); 4,11 (d, J = 1,2 Hz, 6H); 4,09 - 4,01 (m, 1H); 3,27 (dd, J = 6,2, 3,9 Hz, 2H); 3,07 - 2,65 (m, 2H); 2,49 - 2,31 (m, 4H); 2,21 (s, 1H); 2,01 - 1,83 (m, 1H).
B-100	¹H RMN (400 MHz, Metanol-d₄) δ 7,93 - 7,81 (m, 2H); 7,67 - 7,58 (m, 1H); 7,51 (d, J = 7,3 Hz, 2H); 7,38 (q, J = 10,1, 7,8 Hz, 2H); 7,27 (d, J = 7,5 Hz, 1H); 6,66 (s, 1H); 4,46 (d, J = 43,4 Hz, 2H); 4,37 - 4,27 (m, 4H); 4,22 (d, J = 11,1 Hz, 2H); 4,14 - 4,07 (m, 5H); 3,64 - 3,44 (m, 2H); 3,18 - 2,58 (m, 7H); 2,22 (s, 2H); 1,56 (s, 2H).

No.	RMN
B-101	¹ H RMN (400 MHz, Metanol-d ₄) δ 7,90 (d, J = 7,6 Hz, 1H); 7,86 (s, 1H); 7,61 (dd, J = 7,6, 1,8 Hz, 1H); 7,49 (d, J = 7,5 Hz, 2H); 7,46 - 7,30 (m, 3H); 7,25 (d, J = 7,3 Hz, 1H); 6,64 (s, 1H); 4,42 - 4,19 (m, 8H); 4,10 (d, J = 1,8 Hz, 6H); 4,06 (q, J = 6,8 Hz, 1H); 3,58 (p, J = 8,1 Hz, 1H); 2,98 (dd, J = 29,6, 12,1 Hz, 1H); 2,88 - 2,64 (m, 5H); 2,49 - 2,31 (m, 3H); 2,20 (s, 1H); 2,00 - 1,84 (m, 1H).
B-102	¹ H RMN (400 MHz, Metanol-d ₄) δ 7,90 (d, J = 7,6 Hz, 1H); 7,84 (s, 1H); 7,61 (dd, J = 7,7, 1,8 Hz, 1H); 7,49 (d, J = 7,6 Hz, 2H); 7,46 - 7,29 (m, 3H); 7,28 - 7,21 (m, 1H); 6,64 (s, 1H); 4,42 - 4,27 (m, 4H); 4,21 - 3,98 (m, 11H); 3,06 - 2,64 (m, 3H); 2,50 - 2,31 (m, 3H); 2,20 (s, 1H); 2,00 - 1,82 (m, 1H); 1,53 (s, 3H).
B-103	¹ H RMN (400 MHz, Metanol-d ₄) δ 7,72 (d, J = 7,6 Hz, 1H); 7,70 (s, 1H); 7,65 - 7,56 (m, 1H); 7,53 - 7,31 (m, 3H); 7,32 - 7,17 (m, 3H); 6,78 (t, J = 6,0 Hz, 1H); 4,03 (s, 3H); 4,02 (s, 3H); 3,93 - 3,77 (m, 5H); 3,76 - 3,65 (m, 2H); 3,45 (d, J = 13,9 Hz, 1H); 2,77 - 2,57 (m, 4H); 2,43 - 2,19 (m, 6H); 1,93 - 1,72 (m, 2H).
B-104	¹ H RMN (400 MHz, Metanol-d ₄) δ 7,93 - 7,81 (m, 2H); 7,63 (dd, J = 7,6, 1,8 Hz, 1H); 7,51 (d, J = 7,3 Hz, 2H); 7,36 (t, J = 7,2 Hz, 2H); 7,27 (d, J = 7,4 Hz, 1H); 6,66 (s, 1H); 4,65 (s, 2H); 4,41 - 4,24 (m, 4H); 4,15 - 3,94 (m, 6H); 3,56 - 3,46 (m, 1H); 3,25 - 3,12 (m, 2H); 3,09 - 2,64 (m, 5H); 2,53 - 2,31 (m, 3H); 2,22 (s, 1H); 2,07 - 1,89 (m, 2H).
B-105	¹ H RMN (400 MHz, Metanol-d ₄) δ 7,92 - 7,83 (m, 2H); 7,65 (dd, J = 7,6, 1,8 Hz, 1H); 7,54 (d, J = 7,3 Hz, 2H); 7,37 (t, J = 7,2 Hz, 2H); 7,27 (d, J = 7,4 Hz, 1H); 6,66 (s, 1H); 4,65 (s, 2H); 4,41 - 4,24 (m, 4H); 4,15 - 3,94 (m, 6H); 3,56 - 3,46 (m, 1H); 3,25 - 3,12 (m, 2H); 3,09 - 2,64 (m, 5H); 2,53 - 2,31 (m, 4H); 2,22 (s, 1H); 2,17 - 1,04 (m, 7H).

No.	RMN
B-106	¹ H RMN (400 MHz, Metanol-d ₄) δ 7,95 - 7,87 (m, 2H); 7,63 (dd, J = 7,6, 1,8 Hz, 1H); 7,52 (d, J = 7,3 Hz, 2H); 7,37 (dd, J = 10,2, 7,5 Hz, 3H); 7,27 (dd, J = 7,6, 1,2 Hz, 1H); 6,68 (d, J = 5,8 Hz, 1H); 4,44 - 4,29 (m, 4H); 4,13 (d, J = 3,3 Hz, 7H); 3,68 (s, 1H); 3,60 (s, 1H); 3,32 - 3,21 (m, 2H); 3,01 (s, 3H); 2,86 - 2,64 (m, 3H); 2,57 (s, 1H); 2,51 - 2,34 (m, 3H); 2,23 (s, 1H); 2,02 - 1,88 (m, 1H); 1,31 (d, J = 6,3 Hz, 3H).
B-107	¹ H RMN (400 MHz, Metanol-d ₄) δ 7,95 - 7,86 (m, 2H); 7,63 (dd, J = 7,6, 1,8 Hz, 1H); 7,52 (s, 2H); 7,43 - 7,33 (m, 3H); 7,28 (d, J = 8,0 Hz, 1H); 6,68 (s, 1H); 4,43 - 4,29 (m, 4H); 4,13 (d, J = 3,0 Hz, 7H); 3,69 (s, 1H); 3,61 (d, J = 11,3 Hz, 1H); 3,29 (dd, J = 6,2, 3,8 Hz, 2H); 3,05 - 2,94 (m, 3H); 2,84 (s, 2H); 2,74 (d, J = 12,7 Hz, 1H); 2,56 (s, 1H); 2,51 - 2,35 (m, 3H); 2,23 (s, 2H); 1,99 - 1,89 (m, 1H); 1,32 (d, J = 6,8 Hz, 2H).
B-108	¹ H RMN (400 MHz, Metanol-d ₄) δ 7,96 - 7,87 (m, 2H); 7,63 (dd, J = 7,7, 1,8 Hz, 1H); 7,52 (d, J = 7,4 Hz, 2H); 7,37 (t, J = 8,0 Hz, 2H); 7,27 (d, J = 7,5 Hz, 1H); 6,67 (s, 1H); 4,43 - 4,28 (m, 4H); 4,13 (d, J = 3,1 Hz, 6H); 3,78 (s, 2H); 3,31 - 3,25 (m, 8H); 2,73 (dd, J = 13,7, 6,7 Hz, 1H); 2,45 - 2,34 (m, 3H); 2,23 (s, 1H); 1,99 - 1,87 (m, 1H); 1,68 (s, 8H).
B-109	HPLC retention time = 4,87 min,
B-110	HPLC retention time = 5,00 min,
B-111	¹ H RMN (400 MHz, Metanol-d ₄) δ 7,95 - 7,87 (m, 2H); 7,63 (dd, J = 7,7, 1,8 Hz, 1H); 7,53 (d, J = 7,5 Hz, 2H); 7,37 (dd, J = 10,2, 7,5 Hz, 2H); 7,27 (d, J = 7,4 Hz, 1H); 6,68 (s, 1H); 4,43 - 4,34 (m, 3H); 4,13 (d, J = 4,5 Hz, 5H); 4,06 (t, 1H) 3,26 (q, J = 2,6 Hz, 8H); 2,77 - 2,69 (m, 1H); 2,48 - 2,34 (m, 3H); 2,24 (s, 1H); 1,98 - 1,90 (m, 1H); 1,75 - 1,60 (m, 7H).

No.	RMN
B-112	¹ H RMN (400 MHz, Metanol-d ₄) δ 7,94 – 7,87 (m, 2H); 7,63 (dd, J = 7,5, 1,8 Hz, 1H); 7,53 (d, J = 7,5 Hz, 2H); 7,39 (dd, J = 10,2, 7,5 Hz, 2H); 7,27 (d, J = 7,4 Hz, 1H); 6,69 (s, 1H); 4,43 – 4,34 (m, 3H); 4,13 (d, J = 4,5 Hz, 5H); 3,26 (q, J = 2,6 Hz, 8H); 2,77 – 2,68 (m, 1H); 2,48 – 2,34 (m, 3H); 2,24 (s, 1H); 1,98 – 1,90 (m, 1H); 1,69 (dq, J = 11,9, 8,2, 7,8 Hz, 9H); 1,44 (3H, t).
B-113	¹ H RMN (400 MHz, Metanol-d ₄) δ 7,95 – 7,87 (m, 2H); 7,63 (dd, J = 7,7, 1,8 Hz, 1H); 7,53 (d, J = 7,5 Hz, 2H); 7,37 (dd, J = 10,2, 7,5 Hz, 2H); 7,27 (d, J = 7,4 Hz, 1H); 6,68 (s, 1H); 4,43 – 4,34 (m, 3H); 4,13 (d, J = 4,5 Hz, 5H); 3,26 (q, J = 2,6 Hz, 8H); 2,77 – 2,69 (m, 1H); 2,48 – 2,34 (m, 3H); 2,24 (s, 1H); 1,98 – 1,90 (m, 1H); 1,69 (dq, J = 11,9, 8,2, 7,8 Hz, 10H).
B-114	¹ H RMN (400 MHz, Metanol-d ₄) δ 7,92 (d, J = 8,0 Hz, 2H); 7,63 (dd, J = 7,7, 1,8 Hz, 1H); 7,53 (d, J = 7,6 Hz, 2H); 7,49 - 7,33 (m, 3H); 7,27 (d, J = 7,5 Hz, 1H); 6,68 (s, 1H); 4,43 - 4,31 (m, 4H); 4,13 (d, J = 3,7 Hz, 7H); 3,88 (s, 1H); 3,81 - 3,74 (m, 1H); 3,62 (s, 2H); 3,32 - 3,21 (m, 2H); 3,01 (s, 1H); 3,01 - 2,91 (m, 1H); 2,89 - 2,79 (m, 1H); 2,72 (d, J = 33,0 Hz, 2H); 2,58 (s, 1H); 2,52 - 2,35 (m, 3H); 2,24 (s, 2H); 2,02 - 1,88 (m, 1H).
B-115	¹ H RMN (400 MHz, Metanol-d ₄) δ 7,95 - 7,86 (m, 2H); 7,63 (dd, J = 7,6, 1,8 Hz, 1H); 7,52 (d, J = 7,3 Hz, 2H); 7,37 (dd, J = 12,5, 7,3 Hz, 3H); 7,27 (d, J = 7,3 Hz, 1H); 6,68 (s, 1H); 4,37 (d, J = 2,7 Hz, 2H); 4,28 (d, J = 7,6 Hz, 2H); 4,13 (d, J = 1,2 Hz, 7H); 3,60 (d, J = 12,8 Hz, 2H); 3,45 (d, J = 12,7 Hz, 1H); 3,32 - 3,21 (m, 2H); 3,10 (d, J = 12,9 Hz, 1H); 2,99 (d, J = 18,4 Hz, 1H); 2,87 - 2,80 (m, 1H); 2,78 - 2,60 (m, 2H); 2,52 - 2,35 (m, 3H); 2,27 (d, J = 15,9 Hz, 3H); 2,02 - 1,89 (m, 1H); 1,92 - 1,81 (m, 2H).
B-116	¹ H RMN (400 MHz, Metanol-d ₄) δ 7,85 (s, 1H); 7,76 - 7,67 (m, 2H); 7,64 - 7,30 (m, 6H); 7,26 (d, J = 7,5 Hz, 1H); 6,67 (s, 1H); 4,53 (d, J = 2,4 Hz, 2H); 4,41 (s, 2H); 4,16-4,04 (m, 4H); 3,4 ₁₋₃ ,32 (m, 2H); 3,09 - 1,82 (m, 8H); 1,68 - 1,53 (m, 2H); 1,49 - 1,37 (m, 2H).

No.	RMN
B-117	¹ H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ 8,11 (s, 1H); 7,48 (d, <i>J</i> = 9,4 Hz, 2H); 7,43 – 7,32 (m, 3H); 7,25 – 7,19 (m, 2H); 7,15 – 7,11 (m, 1H); 6,70 (s, 1H); 4,33 (s, 2H); 4,19 – 4,11 (m, 3H); 3,98 (s, 2H); 3,47 (d, <i>J</i> = 1,7 Hz, 2H); 3,24 – 3,17 (m, 2H); 3,13 (s, 2H); 2,45 – 2,34 (m, 4H); 2,25 – 2,16 (m, 3H); 2,09 (d, <i>J</i> = 8,1 Hz, 2H); 1,94 – 1,83 (m, 3H); 1,64 – 1,58 (m, 2H); 1,55 – 1,46 (m, 2H); 1,27 (s, 1H).
B-118	¹ H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ 8,09 (s, 1H); 7,47 – 7,32 (m, 4H); 7,25 – 7,07 (m, 4H); 6,70 (d, <i>J</i> = 8,1 Hz, 1H); 4,56 (s, 2H); 4,19 (s, 2H); 3,96 (s, 2H); 3,48 (d, <i>J</i> = 1,7 Hz, 2H); 3,12 (d, <i>J</i> = 2,1 Hz, 2H); 2,43 – 2,31 (m, 3H); 2,24 – 1,82 (m, 10H); 1,65 (s, 2H); 1,40 – 1,25 (m, 4H); 0,90 (s, 2H).
B-119	¹ H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ 8,03 (s, 1H); 7,91 (d, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H); 7,63 (dd, <i>J</i> = 7,6, 1,8 Hz, 1H); 7,56 – 7,47 (m, 2H); 7,47 – 7,31 (m, 3H); 7,27 (d, <i>J</i> = 7,5 Hz, 1H); 6,80 – 6,64 (m, 1H); 4,83 – 4,71 (m, 1H); 4,62 – 3,95 (m, 13H); 3,79 – 3,53 (m, 1H); 3,31 – 3,20 (m, 2H); 3,12 – 2,67 (m, 3H); 2,53 – 2,29 (m, 3H); 2,29 – 2,12 (m, 1H); 2,02 – 1,86 (m, 1H); 1,59 (d, <i>J</i> = 6,8 Hz, 3H).
B-120	¹ H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ 8,04 (s, 1H); 7,91 (d, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H); 7,63 (dd, <i>J</i> = 7,6, 1,8 Hz, 1H); 7,56 – 7,48 (m, 2H); 7,48 – 7,31 (m, 3H); 7,27 (d, <i>J</i> = 7,5 Hz, 1H); 6,79 – 6,66 (m, 1H); 4,71 – 4,49 (m, 1H); 4,43 – 4,30 (m, 2H); 4,21 (s, 3H); 4,13 (s, 3H); 4,11 – 4,04 (m, 1H); 3,30 – 3,17 (m, 6H); 2,87 – 2,69 (m, 3H); 2,53 – 2,34 (m, 3H); 2,33 – 2,12 (m, 1H); 2,05 – 1,87 (m, 1H); 1,72 (d, <i>J</i> = 6,9 Hz, 3H).
B-121	¹ H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ 8,08 (d, <i>J</i> = 5,4 Hz, 1H); 7,45 – 7,22 (m, 6H); 7,09 – 7,00 (m, 2H); 6,69 (d, <i>J</i> = 5,5 Hz, 1H); 4,56 (s, 2H); 4,15 (d, <i>J</i> = 4,8 Hz, 2H); 3,91 (s, 3H); 3,48 – 3,45 (m, 1H); 3,12 (d, <i>J</i> = 1,8 Hz, 1H); 2,75 (s, 3H); 2,39 – 2,11 (m, 7H); 1,81 (d, <i>J</i> = 13,0 Hz, 2H); 1,55 (s, 3H); 1,29 (s, 3H); 0,90 (s, 1H).

No.	RMN
B-122	¹ H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ 8,03 (s, 1H); 7,47 – 7,33 (m, 4H); 7,24 – 7,07 (m, 4H); 6,69 (d, <i>J</i> = 8,9 Hz, 1H); 4,56 (s, 2H); 4,30 (s, 2H); 4,17 (d, <i>J</i> = 16,4 Hz, 3H); 3,95 (s, 3H); 3,48 (s, 1H); 3,13 (s, 1H); 3,04 (d, <i>J</i> = 16,0 Hz, 2H); 2,93 (s, 2H); 2,37 (d, <i>J</i> = 10,4 Hz, 3H); 1,87 (d, <i>J</i> = 8,7 Hz, 1H); 1,37 (d, <i>J</i> = 7,1 Hz, 2H); 1,28 (d, <i>J</i> = 3,9 Hz, 2H); 1,18 – 1,12 (m, 2H).
B-123	¹ H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ 7,87 (s, 1H); 7,62 (dd, <i>J</i> = 7,9, 1,6 Hz, 1H); 7,52 (d, <i>J</i> = 7,4 Hz, 2H); 7,36 (t, <i>J</i> = 7,5 Hz, 1H); 7,27 (d, <i>J</i> = 7,5 Hz, 2H); 6,68 (s, 1H); 4,76 – 4,53 (m, 3H); 4,25 (d, <i>J</i> = 2,6 Hz, 2H); 4,15 (s, 3H); 4,12 (s, 3H); 4,05 (t, <i>J</i> = 6,2 Hz, 1H); 3,61 (s, 1H); 3,23 (dd, <i>J</i> = 6,2, 3,5 Hz, 2H); 2,96 (s, 1H); 2,90 – 2,66 (m, 1H); 2,58 (s, 3H); 2,51 – 2,32 (m, 3H); 2,23 (s, 1H); 2,05 – 1,83 (m, 2H); 1,31 (s, 1H); 1,10 (s, 1H); 0,91 (s, 5H).
B-124	¹ H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ 7,87 (s, 1H); 7,62 (d, <i>J</i> = 1,8 Hz, 1H); 7,60 (d, <i>J</i> = 1,8 Hz, 1H); 7,52 (d, <i>J</i> = 7,4 Hz, 2H); 7,36 (t, <i>J</i> = 7,5 Hz, 1H); 7,27 (d, <i>J</i> = 5,7 Hz, 2H); 6,68 (s, 1H); 4,59 (s, 2H); 4,25 (d, <i>J</i> = 2,6 Hz, 2H); 4,15 (s, 3H); 4,10 (s, 3H); 4,05 (t, <i>J</i> = 6,4 Hz, 1H); 3,82 (q, <i>J</i> = 11,9 Hz, 4H); 3,23 (dd, <i>J</i> = 6,2, 3,5 Hz, 2H); 2,91 – 2,66 (m, 2H); 2,54 (s, 3H); 2,49 – 2,36 (m, 5H); 2,23 (s, 1H); 2,08 (s, 1H); 2,03 – 1,89 (m, 1H); 1,31 (s, 1H).
B-125	¹ H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ 8,08 - 7,99 (m, 2H); 7,71 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H); 7,59 (s, 1H); 7,56 - 7,31 (m, 3H); 7,25 (d, <i>J</i> = 7,4 Hz, 1H); 6,71 (s, 1H); 5,29 (s, 2H); 4,44 (s, 2H); 4,40 (d, <i>J</i> = 1,5 Hz, 2H); 4,17 (s, 3H); 4,06 (q, <i>J</i> = 6,6 Hz, 1H); 2,73 (s, 1H); 2,49 - 2,34 (m, 3H); 2,18 (dd, <i>J</i> = 13,7, 5,6 Hz, 1H); 2,00 - 1,89 (m, 1H); 1,64 - 1,57 (m, 2H); 1,46 - 1,38 (m, 2H).
B-126	¹ H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ 8,16 (s, 1H); 8,03 (d, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H); 7,71 (d, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H); 7,59 (s, 1H); 7,51 (p, <i>J</i> = 7,8 Hz, 3H); 7,36 (t, <i>J</i> = 7,7 Hz, 1H); 7,26 (d, <i>J</i> = 7,5 Hz, 1H); 6,73 (s, 1H); 5,49 (s, 1H); 5,29 (s, 2H); 4,45 (d, <i>J</i> = 8,3 Hz, 2H); 4,40 (s, 2H); 4,18 (s, 3H); 4,06 (q, <i>J</i> = 6,8 Hz, 1H); 3,62 (d, <i>J</i> = 12,3 Hz, 1H); 2,74 (s, 5H); 2,49 - 2,31 (m, 5H); 2,28 - 1,79 (m, 11H).

No.	RMN
B-127	1H RMN (400 MHz, Metanol-d₄) δ 8,11 (s, 1H); 8,03 (d, J = 7,6 Hz, 1H); 7,71 (d, J = 7,1 Hz, 1H); 7,59 (s, 1H); 7,56 - 7,32 (m, 3H); 7,26 (d, J = 7,4 Hz, 1H); 6,72 (s, 1H); 5,29 (s, 2H); 4,47 - 4,34 (m, 4H); 4,19 (s, 3H); 4,07 (p, J = 6,0 Hz, 1H); 2,74 (s, 1H); 2,49 - 2,31 (m, 3H); 2,20 (dt, J = 13,4, 6,7 Hz, 1H); 2,00 - 1,86 (m, 1H).
B-128	1H RMN (400 MHz, Metanol-d₄) δ 7,85 (s, 1H); 7,60 - 7,29 (m, 5H); 7,25 (d, J = 7,5 Hz, 1H); 7,08 (s, 1H); 7,02 (d, J = 9,9 Hz, 1H); 6,67 (s, 1H); 4,43 (d, J = 5,7 Hz, 4H); 4,12 (s, 3H); 4,09 - 3,97 (m, 4H); 3,3₁₋₃,18 (m, 2H); 3,14-2,33 (m, 6H); 2,22 (s, 1H); 2,01 - 1,86 (m, 1H); 1,68 - 1,58 (m, 2H); 1,53 - 1,40 (m, 2H).
B-129	1H RMN (400 MHz, Metanol-d₄) δ 7,94 (s, 1H); 7,58 - 7,18 (m, 6H); 7,08 (s, 1H); 7,02 (d, J = 9,9 Hz, 1H); 6,68 (s, 1H); 4,50-4,35 (m, 4H); 4,13 (s, 3H); 4,1₁₋₃,98 (m, 4H); 3,63 (d, J = 12,4 Hz, 1H); 3,50 (dd, J = 3,3, 1,7 Hz, 1H); 3,30-3,22 (m, 2H); 3,10 - 1,69 (m, 17H).
B-130	1H RMN (400 MHz, Metanol-d₄) δ 7,86 (s, 1H); 7,57 - 7,19 (m, 6H); 7,11 - 6,96 (m, 2H); 6,66 (s, 1H); 4,50 - 4,29 (m, 8H); 4,13 (s, 3H); 4,1₁₋₃,98 (m, 4H); 3,71 (t, J = 8,4 Hz, 1H); 3,30-3,19 (m, 2H); 3,08 - 1,80 (m, 8H).
B-131	1H RMN (400 MHz, Metanol-d₄) δ 7,90 (s, 1H); 7,59 - 7,19 (m, 6H); 7,08 (s, 1H); 7,02 (d, J = 10,0 Hz, 1H); 6,68 (s, 1H); 4,47 - 4,28 (m, 4H); 4,14 (s, 3H); 4,10-3,99 (m, 4H); 3,97 - 1,81 (m, 17H).
B-132	1H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,98 (s, 1H); 9,30 (s, 1H); 8,79 (s, 1H); 8,59 (s, 1H); 8,01 (s, 1H); 7,66 - 7,60 (m, 1H); 7,56 (d, J = 6,6 Hz, 2H); 7,54 (s, 1H); 7,49 (s, 2H); 7,40 (t, J = 7,5 Hz, 1H); 7,32 (s, 1H); 7,31 - 7,26 (m, 1H); 6,64 (s, 1H); 4,52 (s, 1H); 4,36 (d, J = 6,1 Hz, 1H); 4,13 (d, J = 5,2 Hz, 2H); 4,03 (s, 3H); 3,98 (d, J = 4,5 Hz, 3H); 3,16 - 2,97 (m, 2H); 2,97 - 2,86 (m, 1H); 2,84 - 2,66 (m, 2H); 2,48 (m, 2H); 2,31 - 2,11 (m, 3H); 2,08 (s, 1H); 1,90 (d, J = 10,0 Hz, 1H); 1,86 - 1,73 (m, 2H); 1,47 (d, J = 16,1 Hz, 2H).

No.	RMN
B-133	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12,93 (s, 1H); 9,55 (s, 1H); 8,77 (s, 1H); 8,57 (s, 1H); 8,01 (s, 1H); 7,63 (dt, <i>J</i> = 7,7, 2,0 Hz, 1H); 7,57 (t, <i>J</i> = 3,8 Hz, 2H); 7,49 (d, <i>J</i> = 7,8 Hz, 2H); 7,40 (t, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H); 7,32 (d, <i>J</i> = 1,2 Hz, 1H); 7,29 (d, <i>J</i> = 3,7 Hz, 2H); 6,64 (s, 1H); 4,47 (d, <i>J</i> = 15,1 Hz, 2H); 4,12 (d, <i>J</i> = 5,1 Hz, 2H); 4,03 (s, 3H); 3,98 (s, 3H); 3,86 (d, <i>J</i> = 6,4 Hz, 1H); 3,76 (s, 1H); 3,6 (m, 2H); 3,2 (m, 2H) 3,14 – 2,98 (m, 2H); 2,96 – 2,85 (m, 1H); 2,84 – 2,77 (m, 1H); 2,77 – 2,66 (m, 2H); 2,31 – 2,04 (m, 3H); 1,87 – 1,70 (m, 1H); 1,24 (s, 1H).
B-134	¹ H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ 8,26 (s, 1H); 7,86 (d, <i>J</i> = 7,5 Hz, 1H); 7,60 (dd, <i>J</i> = 7,6, 1,7 Hz, 1H); 7,52 – 7,45 (m, 2H); 7,35 (d, <i>J</i> = 6,6 Hz, 2H); 7,24 (d, <i>J</i> = 7,5 Hz, 1H); 6,70 (s, 1H); 4,35 (s, 2H); 4,24 (s, 1H); 4,16 (s, 2H); 4,09 (s, 2H); 4,01 (s, 1H); 3,50 – 3,46 (m, 1H); 3,25 – 3,11 (m, 3H); 2,71 (d, <i>J</i> = 13,9 Hz, 1H); 2,45 – 2,34 (m, 3H); 2,29 – 2,12 (m, 4H); 2,03 (d, <i>J</i> = 2,3 Hz, 1H); 1,94 – 1,78 (m, 4H); 1,72 – 1,63 (m, 2H); 1,57 – 1,50 (m, 1H); 1,47 – 1,37 (m, 2H); 1,28 (s, 1H); 1,02 (t, <i>J</i> = 7,3 Hz, 2H).
B-135	HPLC retention time = 5,11 min,
B-136	¹ H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ 8,17 (s, 1H); 7,84 (d, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H); 7,60 (dd, <i>J</i> = 7,7, 1,7 Hz, 1H); 7,47 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 2H); 7,33 (d, <i>J</i> = 7,4 Hz, 2H); 7,23 (d, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H); 6,69 (s, 1H); 4,51 (s, 1H); 4,41 (d, <i>J</i> = 13,4 Hz, 1H); 4,22 (d, <i>J</i> = 15,7 Hz, 3H); 4,10 – 3,97 (m, 4H); 3,47 (d, <i>J</i> = 2,1 Hz, 1H); 3,24 – 3,12 (m, 4H); 2,73 (s, 1H); 2,59 – 2,45 (m, 2H); 2,40 – 2,33 (m, 2H); 2,22 (d, <i>J</i> = 11,2 Hz, 1H); 1,94 (d, <i>J</i> = 1,6 Hz, 2H); 1,70 – 1,62 (m, 2H); 1,41 (q, <i>J</i> = 7,3 Hz, 2H); 1,31 (d, <i>J</i> = 2,0 Hz, 1H); 0,98 – 0,91 (m, 1H); 0,81 (s, 1H).

No.	RMN
B-137	¹ H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ 8,17 (s, 1H); 7,85 (d, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H); 7,60 (dd, <i>J</i> = 7,7, 1,7 Hz, 1H); 7,47 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 2H); 7,33 (d, <i>J</i> = 7,4 Hz, 2H); 7,23 (d, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H); 6,69 (s, 1H); 4,51 (s, 1H); 4,41 (d, <i>J</i> = 13,4 Hz, 1H); 4,22 (d, <i>J</i> = 15,7 Hz, 3H); 4,10 – 3,98 (m, 4H); 3,47 (d, <i>J</i> = 2,1 Hz, 1H); 3,24 – 3,11 (m, 4H); 2,73 (s, 1H); 2,59 – 2,48 (m, 2H); 2,40 – 2,34 (m, 2H); 2,22 (d, <i>J</i> = 11,2 Hz, 1H); 1,94 (d, <i>J</i> = 1,6 Hz, 2H); 1,70 – 1,62 (m, 2H); 1,41 (q, <i>J</i> = 7,4 Hz, 2H); 1,29 (d, <i>J</i> = 2,0 Hz, 1H); 0,98 – 0,91 (m, 1H); 0,81 (s, 1H).
B-138	¹ H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ 8,01 (s, 1H); 7,86 (d, <i>J</i> = 7,7 Hz, 1H); 7,60 (dd, <i>J</i> = 7,7, 1,8 Hz, 1H); 7,48 (d, <i>J</i> = 7,2 Hz, 2H); 7,38 – 7,31 (m, 2H); 7,23 (d, <i>J</i> = 7,5 Hz, 1H); 6,68 (s, 1H); 4,26 (s, 2H); 4,11 (d, <i>J</i> = 17,4 Hz, 4H); 3,52 – 3,45 (m, 2H); 3,26 – 3,20 (m, 4H); 2,72 (s, 1H); 2,42 – 2,36 (m, 2H); 2,17 (d, <i>J</i> = 26,5 Hz, 3H); 1,91 (d, <i>J</i> = 15,6 Hz, 1H); 1,79 (d, <i>J</i> = 11,4 Hz, 1H); 1,66 (dt, <i>J</i> = 16,0, 7,8 Hz, 5H); 1,29 (d, <i>J</i> = 3,9 Hz, 1H); 0,81 – 0,70 (m, 3H).
B-139	¹ H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ 7,89 (d, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H); 7,82 (d, <i>J</i> = 10,9 Hz, 1H); 7,61 (dd, <i>J</i> = 7,7, 1,8 Hz, 1H); 7,49 (d, <i>J</i> = 7,0 Hz, 2H); 7,35 (dd, <i>J</i> = 18,9, 7,5 Hz, 2H); 7,25 (d, <i>J</i> = 7,5 Hz, 1H); 6,65 (s, 1H); 4,35 (d, <i>J</i> = 2,6 Hz, 2H); 4,15 – 4,02 (m, 9H); 2,86 (s, 1H); 2,75 – 2,65 (m, 1H); 2,52 – 2,30 (m, 5H); 2,24 – 1,39 (m, 4H).
B-140	¹ H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ 8,18 (s, 1H); 7,55 – 7,32 (m, 6H); 7,29 – 7,20 (m, 2H); 7,19 – 7,12 (m, 1H); 6,74 (s, 1H); 4,44 (dd, <i>J</i> = 21,2, 7,8 Hz, 2H); 4,37 (d, <i>J</i> = 3,6 Hz, 2H); 4,20 (s, 4H); 4,14 – 4,00 (m, 1H); 4,01 (s, 3H); 3,70 – 3,60 (m, 1H); 3,52 (s, 1H); 3,45 – 3,35 (m, 1H); 3,29 – 3,18 (m, 2H); 3,00 (s, 1H); 2,83 – 2,69 (m, 3H); 2,68 (s, 1H); 2,50 – 2,34 (m, 3H); 2,29 – 2,16 (m, 1H); 2,16 – 2,01 (m, 4H); 2,01 – 1,83 (m, 2H).

No.	RMN
B-141	¹ H RMN (400 MHz, Metanol-d ₄) δ 8,09 (s, 1H); 7,55 - 7,42 (m, 3H); 7,49 - 7,35 (m, 2H); 7,35 (d, <i>J</i> = 7,5 Hz, 1H); 7,29 - 7,20 (m, 2H); 7,16 (dd, <i>J</i> = 7,6, 1,5 Hz, 1H); 6,72 (s, 1H); 4,52 (d, <i>J</i> = 10,9 Hz, 2H); 4,45 (s, 2H); 4,43 - 4,31 (m, 2H); 4,19 (s, 3H); 4,15 - 4,00 (m, 1H); 4,01 (s, 3H); 3,29 - 3,18 (m, 2H); 3,01 (s, 1H); 3,01 - 2,89 (m, 1H); 2,91 - 2,80 (m, 1H); 2,75 (s, 2H); 2,51 - 2,34 (m, 3H); 2,21 (ddd, <i>J</i> = 13,6, 9,1, 4,8 Hz, 1H); 2,01 - 1,87 (m, 1H); 1,63 (s, 3H).
B-142	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10,08 (d, <i>J</i> = 19,9 Hz, 1H); 8,91 (s, 1H); 8,69 (s, 1H); 7,95 (s, 1H); 7,70 - 7,60 (m, 1H); 7,60 - 7,32 (m, 6H); 7,28 (d, <i>J</i> = 7,5 Hz, 1H); 6,64 (d, <i>J</i> = 33,3 Hz, 1H); 4,25 (d, <i>J</i> = 21,9 Hz, 7H); 4,00 (dd, <i>J</i> = 5,2, 1,4 Hz, 6H); 3,93 - 3,63 (m, 3H); 3,14 (d, <i>J</i> = 20,6 Hz, 1H); 2,99 - 2,61 (m, 3H); 2,33 - 1,98 (m, 5H); 1,79 (d, <i>J</i> = 5,0 Hz, 1H).
B-143	¹ H RMN (400 MHz, Metanol-d ₄) δ 7,90 (s, 1H); 7,60 - 7,10 (m, 8H); 6,68 (s, 1H); 4,45-4,31 (m, 4H); 4,17 - 3,98 (m, 7H); 3,95 -1,82 (m, 17H).
B-144	¹ H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ 8,09 (s, 1H); 7,72 (d, <i>J</i> = 7,5 Hz, 1H); 7,58 (dd, <i>J</i> = 7,7, 1,8 Hz, 1H); 7,49 - 7,41 (m, 2H); 7,38 - 7,29 (m, 2H); 7,23 (d, <i>J</i> = 7,2 Hz, 1H); 6,67 (s, 1H); 4,16 (s, 2H); 4,01 (s, 2H); 3,82 (d, <i>J</i> = 3,5 Hz, 2H); 3,48 (dt, <i>J</i> = 3,3, 1,7 Hz, 1H); 3,13 (dt, <i>J</i> = 3,3, 1,6 Hz, 3H); 2,75 - 2,63 (m, 3H); 2,39 - 2,27 (m, 3H); 2,17 (s, 1H); 2,00 (d, <i>J</i> = 14,2 Hz, 1H); 1,82 (d, <i>J</i> = 21,4 Hz, 2H); 1,65 (d, <i>J</i> = 22,7 Hz, 2H); 1,41 (d, <i>J</i> = 7,3 Hz, 1H); 1,31 (d, <i>J</i> = 18,7 Hz, 4H); 0,87 (d, <i>J</i> = 10,6 Hz, 1H); 0,77 - 0,64 (m, 3H).
B-145	¹ H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ 8,18 (s, 1H); 7,80 (d, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H); 7,62 - 7,56 (m, 1H); 7,51 - 7,43 (m, 2H); 7,34 - 7,22 (m, 3H); 6,73 - 6,67 (m, 1H); 4,18 (s, 2H); 4,07 (d, <i>J</i> = 10,2 Hz, 4H); 3,49 (d, <i>J</i> = 8,7 Hz, 2H); 3,27 - 3,20 (m, 3H); 3,13 (s, 1H); 2,95 (s, 1H); 2,87 (s, 1H); 2,78 - 2,69 (m, 2H); 2,44 - 2,32 (m, 4H); 2,21 (s, 1H); 1,69 - 1,61 (m, 3H); 1,41 (q, <i>J</i> = 7,4 Hz, 3H); 1,28 (s, 2H).

No.	RMN
B-146	1H RMN (400 MHz, Metanol-d4) δ 7,89 (d, J = 7,3 Hz, 1H); 7,66 - 7,25 (m, 7H); 6,76 (s, 1H); 4,79 (s, 2H); 4,53 - 4,23 (m, 6H); 4,13 (s, 3H); 4,10 (s, 3H); 4,11 - 4,00 (m, 1H); 3,77 - 3,59 (m, 2H); 3,45 - 3,22 (m, 2H); 3,24 - 2,52 (m, 5H); 2,52 - 2,22 (m, 4H); 2,03 - 1,83 (m, 1H).
B-147	1H RMN (400 MHz, Metanol-d4) δ 7,89 (d, J = 7,2 Hz, 1H); 7,69 - 7,25 (m, 7H); 6,80 - 6,74 (m, 1H); 4,63 (s, 2H); 4,41 - 4,31 (m, 2H); 4,14 (s, 3H); 4,10 (s, 3H); 4,10 - 4,01 (m, 2H); 3,43 - 3,19 (m, 4H); 3,21 - 2,69 (m, 3H); 2,55 - 2,23 (m, 7H); 2,02 - 1,80 (m, 2H).
B-148	1H RMN (400 MHz, Metanol-d4) δ 7,89 (d, J = 7,5 Hz, 1H); 7,60 (dd, J = 7,7, 1,7 Hz, 1H); 7,54 - 7,31 (m, 5H); 7,24 (d, J = 7,5 Hz, 1H); 6,63 - 6,53 (m, 1H); 4,61 - 4,24 (m, 8H); 4,10 (s, 3H); 4,09 (s, 3H); 4,09 - 4,00 (m, 1H); 3,72 (p, J = 8,2 Hz, 1H); 3,41 - 3,18 (m, 2H); 3,09 - 2,67 (m, 3H); 2,46 - 2,33 (m, 3H); 2,35 (s, 3H); 2,28 - 2,10 (m, 1H); 2,02 - 1,85 (m, 1H).
B-149	1H RMN (400 MHz, Metanol-d4) δ 7,89 (d, J = 7,5 Hz, 1H); 7,60 (d, J = 7,7 Hz, 1H); 7,57 - 7,30 (m, 5H); 7,25 (d, J = 7,5 Hz, 1H); 6,67 - 6,55 (m, 1H); 4,55 (d, J = 14,9 Hz, 1H); 4,45 (d, J = 14,2 Hz, 1H); 4,42 - 4,27 (m, 2H); 4,10 (s, 3H); 4,10 (s, 3H); 4,11 - 3,97 (m, 1H); 3,74 (d, J = 12,4 Hz, 1H); 3,68 - 2,52 (m, 7H); 2,52 - 2,34 (m, 3H); 2,38 (s, 3H); 2,32 - 1,80 (m, 9H).
B-150	1H RMN (400 MHz, Metanol-d4) δ 7,89 (d, J = 7,6 Hz, 1H); 7,64 - 7,58 (m, 1H); 7,55 - 7,31 (m, 5H); 7,25 (d, J = 7,5 Hz, 1H); 6,67 - 6,53 (m, 1H); 4,59 - 4,43 (m, 2H); 4,40 - 4,29 (m, 2H); 4,10 (s, 3H); 4,10 (s, 3H); 4,11 - 3,98 (m, 1H); 3,97 - 2,30 (m, 15H); 2,28 - 2,14 (m, 1H); 2,03 - 1,84 (m, 1H).
B-151	1H RMN (400 MHz, Metanol-d4) δ 7,89 (d, J = 7,6 Hz, 1H); 7,64 - 7,56 (m, 1H); 7,56 - 7,29 (m, 5H); 7,25 (d, J = 7,5 Hz, 1H); 6,66 - 6,54 (m, 1H); 4,38 - 4,28 (m, 4H); 4,10 (s, 3H); 4,10 (s, 3H); 4,10 - 3,97 (m, 2H); 3,35 - 3,18 (m, 4H); 3,15 - 2,59 (m, 3H); 2,49 - 2,29 (m, 6H); 2,38 (s, 3H); 2,31 - 2,10 (m, 1H); 2,03 - 1,81 (m, 2H).

No.	RMN
B-152	1H RMN (400 MHz, Metanol-d₄) δ 7,89 (d, J = 7,5 Hz, 1H); 7,60 (dd, J = 7,6, 1,9 Hz, 1H); 7,56 – 7,32 (m, 5H); 7,27 (d, J = 7,5 Hz, 1H); 6,68 – 6,56 (m, 1H); 4,64 – 4,23 (m, 8H); 4,14 (s, 3H); 4,10 (s, 3H); 4,10 – 3,95 (m, 1H); 3,73 (p, J = 8,3 Hz, 1H); 3,33 – 3,19 (m, 2H); 3,10 – 2,66 (m, 3H); 2,50 – 2,31 (m, 3H); 2,34 – 2,17 (m, 1H); 2,01 – 1,84 (m, 1H).
B-153	1H RMN (400 MHz, Metanol-d₄) δ 7,89 (d, J = 7,7 Hz, 1H); 7,61 (dd, J = 7,6, 1,8 Hz, 1H); 7,58 – 7,32 (m, 5H); 7,27 (d, J = 7,6 Hz, 1H); 6,72 – 6,59 (m, 1H); 4,57 (d, J = 14,9 Hz, 1H); 4,47 (d, J = 14,7 Hz, 1H); 4,40 – 4,30 (m, 2H); 4,15 (s, 3H); 4,10 (s, 3H); 4,09 – 4,02 (m, 1H); 3,75 (d, J = 12,4 Hz, 1H); 3,59 – 3,51 (m, 1H); 3,39 – 3,22 (m, 3H); 3,11 – 2,67 (m, 3H); 2,49 – 2,30 (m, 3H); 2,32 – 2,19 (m, 1H); 2,20 – 1,84 (m, 8H).
B-154	1H RMN (400 MHz, Metanol-d₄) δ 7,89 (d, J = 7,4 Hz, 1H); 7,60 (dd, J = 7,6, 1,8 Hz, 1H); 7,57 – 7,32 (m, 5H); 7,27 (d, J = 7,5 Hz, 1H); 6,70 – 6,58 (m, 1H); 4,60 – 4,43 (m, 2H); 4,40 – 4,28 (m, 2H); 4,15 (s, 3H); 4,10 (s, 3H); 4,09 – 4,00 (m, 1H); 4,00 – 2,48 (m, 12H); 2,47 – 2,33 (m, 3H); 2,33 – 2,17 (m, 1H); 1,97 – 1,85 (m, 1H).
B-155	1H RMN (400 MHz, Metanol-d₄) δ 7,89 (d, J = 7,5 Hz, 1H); 7,63 - 7,57 (m, 1H); 7,57 - 7,32 (m, 5H); 7,27 (d, J = 7,6 Hz, 1H); 6,71 - 6,58 (m, 1H); 4,42 - 4,25 (m, 4H); 4,15 (s, 3H); 4,10 (s, 3H); 4,11 - 4,01 (m, 2H); 3,34 - 3,18 (m, 4H); 3,09 - 2,65 (m, 3H); 2,49 - 2,30 (m, 6H); 2,32 - 2,17 (m, 1H); 2,01 - 1,86 (m, 2H).
B-156	1H RMN (400 MHz, Metanol-d₄) δ 7,89 (d, J = 7,6 Hz, 1H); 7,85 (s, 1H); 7,60 (dd, J = 7,6, 1,9 Hz, 1H); 7,54 - 7,44 (m, 2H); 7,45 - 7,30 (m, 3H); 7,25 (d, J = 7,6 Hz, 1H); 6,66 - 6,56 (m, 1H); 4,63 - 4,47 (m, 2H); 4,40 - 4,28 (m, 2H); 4,13 (s, 3H); 4,10 (s, 3H); 4,10 - 4,01 (m, 1H); 4,00 - 2,47 (m, 12H); 2,47 - 2,33 (m, 3H); 2,29 - 2,15 (m, 1H); 1,99 - 1,82 (m, 1H).

No.	RMN
B-157	¹ H RMN (400 MHz, Metanol-d ₄) δ 7,89 (d, J = 7,5 Hz, 1H); 7,85 (s, 1H); 7,66 - 7,57 (m, 1H); 7,54 - 7,44 (m, 2H); 7,45 - 7,30 (m, 3H); 7,25 (d, J = 7,5 Hz, 1H); 6,65 - 6,56 (m, 1H); 4,64 - 4,48 (m, 2H); 4,41 - 4,28 (m, 2H); 4,13 (s, 3H); 4,10 (s, 3H); 4,10 - 4,01 (m, 1H); 3,96 - 2,47 (m, 12H); 3,76 (s, 3H); 2,47 - 2,31 (m, 3H); 2,29 - 2,12 (m, 1H); 2,02 - 1,81 (m, 1H).
B-158	¹ H RMN (400 MHz, Metanol-d ₄) δ 7,93 – 7,82 (m, 2H); 7,61 (dd, J = 7,6, 1,8 Hz, 1H); 7,51 (d, J = 7,5 Hz, 2H); 7,46 – 7,30 (m, 3H); 7,26 (d, J = 7,3 Hz, 1H); 6,66 (s, 1H); 4,35 (d, J = 2,6 Hz, 2H); 4,25 (d, J = 5,8 Hz, 2H); 4,11 (d, J = 2,1 Hz, 6H); 4,06 (q, J = 6,7 Hz, 1H); 3,57 (d, J = 12,5 Hz, 1H); 3,27 (dd, J = 6,2, 3,8 Hz, 2H); 3,07 (t, J = 12,2 Hz, 1H); 2,71 (dd, J = 13,7, 6,3 Hz, 1H); 2,57 – 2,31 (m, 4H); 2,21 (d, J = 13,5 Hz, 2H); 2,02 – 1,76 (m, 3H).
B-159	¹ H RMN (400 MHz, Metanol-d ₄) δ 7,93 – 7,81 (m, 2H); 7,61 (dd, J = 7,6, 1,8 Hz, 1H); 7,50 (d, J = 6,8 Hz, 2H); 7,41 – 7,30 (m, 2H); 7,25 (d, J = 7,6 Hz, 1H); 6,65 (s, 1H); 4,42 – 4,22 (m, 7H); 4,11 (s, 6H); 4,05 (q, J = 6,7 Hz, 1H); 3,45 (s, 2H); 2,89 (s, 1H); 2,72 (d, J = 14,1 Hz, 1H); 2,50 – 2,29 (m, 3H); 2,07 (s, 2H); 1,98 – 1,85 (m, 1H).
B-160	¹ H RMN (400 MHz, Metanol-d ₄) δ 7,90 (d, J = 7,7 Hz, 2H); 7,61 (dd, J = 7,6, 1,8 Hz, 1H); 7,50 (d, J = 6,3 Hz, 2H); 7,47 - 7,30 (m, 3H); 7,26 (d, J = 7,3 Hz, 1H); 6,66 (s, 1H); 4,42 - 4,15 (m, 8H); 4,11 (d, J = 3,1 Hz, 6H); 4,06 (q, J = 6,6 Hz, 1H); 3,90 - 3,52 (m, 3H); 3,44 - 3,34 (m, 4H); 3,27 (dd, J = 6,2, 3,9 Hz, 3H); 2,62 - 2,14 (m, 6H); 2,01 - 1,83 (m, 1H).
B-161	¹ H RMN (400 MHz, Metanol-d ₄) δ 7,90 (d, J = 7,6 Hz, 2H); 7,61 (dd, J = 7,6, 1,8 Hz, 1H); 7,50 (s, 2H); 7,47 - 7,31 (m, 3H); 7,26 (d, J = 7,4 Hz, 1H); 6,66 (s, 1H); 4,37 (dd, J = 12,9, 3,1 Hz, 4H); 4,11 (d, J = 3,8 Hz, 6H); 4,06 (q, J = 6,6 Hz, 1H); 3,89 (dd, J = 29,5, 8,1 Hz, 3H); 3,64 (dd, J = 36,6, 9,4 Hz, 2H); 3,36 (d, J = 6,4 Hz, 4H); 3,27 (dd, J = 6,2, 3,9 Hz, 3H); 3,07 - 2,65 (m, 3H); 2,62 - 2,15 (m, 6H); 2,02 - 1,84 (m, 1H).

No.	RMN
B-162	¹ H RMN (400 MHz, Metanol-d ₄) δ 7,91 (dd, J = 14,5, 7,0 Hz, 2H); 7,61 (dd, J = 7,6, 1,8 Hz, 1H); 7,51 (d, J = 7,6 Hz, 2H); 7,47 - 7,31 (m, 3H); 7,25 (d, J = 7,5 Hz, 1H); 6,65 (d, J = 5,9 Hz, 1H); 4,43 - 4,28 (m, 4H); 4,11 (d, J = 1,3 Hz, 6H); 4,05 (q, J = 6,7 Hz, 1H); 3,88 - 3,49 (m, 2H); 3,36 (s, 4H); 3,27 (dd, J = 6,2, 3,5 Hz, 3H); 3,20 (d, J = 15,9 Hz, 1H); 3,08 - 2,65 (m, 2H); 2,55 - 2,13 (m, 5H); 2,00 - 1,85 (m, 1H).
B-163	¹ H RMN (400 MHz, Metanol-d ₄) δ 7,90 (d, J = 7,6 Hz, 2H); 7,61 (dd, J = 7,7, 1,8 Hz, 1H); 7,51 (d, J = 7,4 Hz, 2H); 7,47 - 7,31 (m, 3H); 7,26 (d, J = 7,3 Hz, 1H); 6,65 (s, 1H); 4,43 - 4,28 (m, 4H); 4,11 (d, J = 4,6 Hz, 6H); 4,09 - 4,02 (m, 1H); 3,49 (s, 3H); 3,27 (dd, J = 6,2, 3,9 Hz, 3H); 3,07 - 2,89 (m, 1H); 2,89 - 2,65 (m, 2H); 2,55 - 2,16 (m, 5H); 2,10 (d, J = 8,0 Hz, 3H); 2,01 - 1,85 (m, 1H).
B-164	¹ H RMN (400 MHz, Metanol-d ₄) δ 7,89 (dd, J = 7,8, 3,5 Hz, 2H); 7,61 (dd, J = 7,6, 1,8 Hz, 1H); 7,51 (d, J = 7,4 Hz, 2H); 7,47 - 7,31 (m, 3H); 7,26 (d, J = 7,4 Hz, 1H); 6,66 (d, J = 5,9 Hz, 1H); 4,43 - 4,28 (m, 4H); 4,11 (d, J = 5,1 Hz, 6H); 4,06 (q, J = 6,8 Hz, 1H); 3,73 - 3,52 (m, 2H); 3,36 (d, J = 10,5 Hz, 4H); 3,27 (dd, J = 6,2, 4,0 Hz, 3H); 3,10 - 2,66 (m, 2H); 2,57 - 2,31 (m, 3H); 2,23 (d, J = 12,8 Hz, 1H); 2,00 - 1,85 (m, 1H).
B-165	¹ H RMN (400 MHz, Metanol-d ₄) δ 7,89 (d, J = 7,6 Hz, 2H); 7,70 (s, 2H); 7,60 (dd, J = 7,7, 1,8 Hz, 2H); 7,46 (tt, J = 15,1, 8,0 Hz, 6H); 7,35 (t, J = 7,3 Hz, 5H); 7,25 (dd, J = 7,6, 1,1 Hz, 2H); 7,12 (s, 2H); 6,17 (s, 2H); 4,42 (s, 3H); 4,40 - 4,28 (m, 6H); 4,08 (d, J = 11,7 Hz, 13H); 3,81 (s, 1H); 3,71 (s, 1H); 3,56 (s, 2H); 3,33 (s, 5H); 3,30 - 3,19 (m, 7H); 3,02 (s, 1H); 2,93 (d, J = 10,4 Hz, 2H); 2,86 (s, 1H); 2,71 (s, 2H); 2,65 (s, 1H); 2,54 (s, 1H); 2,49 - 2,32 (m, 2H); 2,24 - 2,14 (m, 3H); 2,00 - 1,86 (m, 3H); 1,39 (s, 1H); 1,25 (d, J = 6,3 Hz, 2H, ¹⁹ F RMN (376 MHz, Metanol-d ₄) δ -63,10 (d, J = 14,5 Hz); -77,

No.	RMN
B-166	¹ H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ 7,98 – 7,80 (m, 1H); 7,60 (dd, <i>J</i> = 7,6, 1,8 Hz, 1H); 7,55 – 7,40 (m, 2H); 7,36 (d, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H); 7,31 – 7,19 (m, 1H); 7,10 – 6,93 (m, 1H); 6,07 (s, 1H); 4,53 – 4,27 (m, 2H); 4,21 – 4,01 (m, 2H); 3,99 (s, 1H); 3,59 (d, <i>J</i> = 12,6 Hz, 1H); 3,29 – 3,15 (m, 1H); 3,10 – 2,54 (m, 3H); 2,54 – 2,28 (m, 2H); 2,19 (ddt, <i>J</i> = 13,3, 8,9, 5,0 Hz, 1H); 2,09 – 1,75 (m, 4H). ¹⁹ F RMN (376 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ -77,60,
B-167	¹ H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ 7,89 (d, <i>J</i> = 7,5 Hz, 1H); 7,60 (dd, <i>J</i> = 7,7, 1,8 Hz, 1H); 7,46 (d, <i>J</i> = 21,8 Hz, 2H); 7,40 – 7,20 (m, 3H); 7,07 – 6,92 (m, 1H); 6,06 (s, 1H); 4,44 – 4,27 (m, 3H); 4,10 (s, 3H); 4,05 – 3,87 (m, 3H); 3,80 – 3,49 (m, 3H); 3,45 (s, 1H); 3,28 – 3,13 (m, 2H); 3,04 – 2,51 (m, 4H); 2,51 – 2,32 (m, 3H); 2,31 – 2,11 (m, 2H); 1,98 (s, 2H); 1,94 – 1,75 (m, 1H). ¹⁹ F RMN (376 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ -77,56,
B-168	¹ H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ 8,05 (s, 1H); 7,87 (d, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H); 7,60 (dd, <i>J</i> = 7,7, 1,8 Hz, 1H); 7,49 (dd, <i>J</i> = 11,2, 7,5 Hz, 2H); 7,45 – 7,30 (m, 3H); 7,25 (d, <i>J</i> = 7,4 Hz, 1H); 6,71 (d, <i>J</i> = 6,0 Hz, 1H); 4,43 (d, <i>J</i> = 17,3 Hz, 10H); 4,17 (s, 5H); 4,09 (s, 3H); 3,07 – 2,64 (m, 3H); 2,26 – 2,11 (m, 1H); 1,85 (s, 3H); 1,71 – 1,57 (m, 2H); 1,55 – 1,41 (m, 2H).
B-169	¹ H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ 8,05 (s, 1H); 7,89 (d, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H); 7,60 (dd, <i>J</i> = 7,7, 1,8 Hz, 1H); 7,49 (dd, <i>J</i> = 11,2, 7,4 Hz, 2H); 7,45 – 7,29 (m, 3H); 7,25 (d, <i>J</i> = 7,5 Hz, 1H); 6,70 (s, 1H); 4,48 (d, <i>J</i> = 15,4 Hz, 4H); 4,32 (d, <i>J</i> = 9,7 Hz, 4H); 4,17 (s, 3H); 4,09 (s, 3H); 3,70 (s, 2H); 2,75 (s, 3H); 2,28 – 2,10 (m, 1H); 1,64 (t, <i>J</i> = 4,1 Hz, 2H); 1,56 – 1,40 (m, 2H).
B-170	¹ H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ 8,05 (s, 1H); 7,88 (d, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H); 7,61 (dd, <i>J</i> = 7,7, 1,8 Hz, 1H); 7,50 (dd, <i>J</i> = 11,9, 7,4 Hz, 2H); 7,46 – 7,29 (m, 3H); 7,25 (d, <i>J</i> = 7,4 Hz, 1H); 6,71 (s, 1H); 4,50 (s, 2H); 4,47 – 4,29 (m, 6H); 4,17 (s, 3H); 4,10 (s, 3H); 2,81 (d, <i>J</i> = 67,5 Hz, 2H); 2,50 (d, <i>J</i> = 7,5 Hz, 2H); 2,46 – 2,35 (m, 2H); 2,19 (ddd, <i>J</i> = 13,6, 9,1, 4,5 Hz, 1H); 1,64 (t, <i>J</i> = 4,1 Hz, 2H); 1,56 – 1,41 (m, 2H).

No.	RMN
B-171	¹H RMN (400 MHz, Metanol-d₄) δ 8,05 (s, 1H); 7,88 (d, J = 7,5 Hz, 1H); 7,61 (dd, J = 7,7, 1,8 Hz, 1H); 7,49 (dd, J = 11,1, 7,4 Hz, 2H); 7,46 - 7,29 (m, 3H); 7,25 (d, J = 7,4 Hz, 1H); 6,71 (d, J = 6,0 Hz, 1H); 4,49 (d, J = 28,7 Hz, 4H); 4,19 (d, J = 14,5 Hz, 5H); 4,10 (d, J = 13,3 Hz, 5H); 3,07 - 2,63 (m, 2H); 2,26 - 2,12 (m, 1H); 1,68 - 1,60 (m, 2H); 1,54 (s, 3H); 1,51 - 1,44 (m, 2H).
B-172	¹H RMN (400 MHz, Metanol-d₄) δ 7,93 - 7,84 (m, 2H); 7,61 (dd, J = 7,7, 1,8 Hz, 1H); 7,50 (d, J = 6,1 Hz, 2H); 7,47 - 7,31 (m, 3H); 7,29 - 7,21 (m, 1H); 6,65 (s, 1H); 4,65 (d, J = 13,1 Hz, 1H); 4,35 (d, J = 2,6 Hz, 2H); 4,28 (d, J = 13,1 Hz, 1H); 4,11 (d, J = 3,5 Hz, 6H); 4,09 - 4,03 (m, 1H); 3,48 (d, J = 20,2 Hz, 1H); 3,27 (dd, J = 6,2, 3,7 Hz, 2H); 3,12 - 3,04 (m, 1H); 2,71 (dd, J = 13,6, 6,8 Hz, 1H); 2,49 - 2,31 (m, 4H); 2,31 - 2,12 (m, 3H); 2,01 - 1,85 (m, 1H); 1,84 - 1,70 (m, 2H).
B-173	¹H RMN (400 MHz, Metanol-d₄) δ 7,94 - 7,87 (m, 2H); 7,63 (dd, J = 7,7, 1,8 Hz, 1H); 7,57 - 7,30 (m, 5H); 7,27 (d, J = 7,5 Hz, 1H); 6,68 (s, 1H); 4,43 - 4,28 (m, 4H); 4,22 - 4,02 (m, 7H); 3,97 (s, 2H); 3,30 - 3,13 (m, 2H); 3,10 - 2,63 (m, 4H); 2,52 - 1,88 (m, 7H).
B-174	¹H RMN (400 MHz, Metanol-d₄) δ 7,91 (d, J = 7,1 Hz, 2H); 7,63 (dd, J = 7,6, 1,8 Hz, 1H); 7,58 - 7,32 (m, 5H); 7,27 (d, J = 7,5 Hz, 1H); 6,68 (s, 1H); 4,46 - 4,30 (m, 3H); 4,30 - 4,20 (m, 1H); 4,19 - 3,98 (m, 7H); 3,60 (s, 1H); 3,39 (s, 2H); 3,28 - 3,18 (m, 2H); 3,16 - 2,68 (m, 2H); 2,50 - 1,81 (m, 11H); 1,62 (s, 1H).
B-175	¹H RMN (400 MHz, Metanol-d₄) δ 7,91 (d, J = 7,5 Hz, 1H); 7,83 (s, 1H); 7,63 (dd, J = 7,6, 1,8 Hz, 1H); 7,58 - 7,33 (m, 5H); 7,30 - 7,24 (m, 1H); 6,65 (s, 1H); 5,11 (d, J = 9,4 Hz, 1H); 4,45 - 4,18 (m, 5H); 4,17 - 4,03 (m, 7H); 3,68 (dd, J = 10,2, 3,9 Hz, 1H); 3,31 - 3,18 (m, 2H); 3,18 - 1,83 (m, 12H).
B-176	¹H RMN (400 MHz, Metanol-d₄) δ 7,94 - 7,88 (m, 2H); 7,63 (dd, J = 7,7, 1,8 Hz, 1H); 7,55 - 7,33 (m, 5H); 7,27 (d, J = 7,5 Hz, 1H); 6,68 (s, 1H); 4,43 - 4,28 (m, 3H); 4,13 (m, J = 0,8 Hz, 7H); 3,50 (dt, J = 3,3, 1,6 Hz, 1H); 3,29 - 3,12 (m, 2H); 3,08 - 1,73 (m, 19H).

No.	RMN
B-177	1H RMN (400 MHz, Metanol-d4) δ 7,92 (d, J = 7,3 Hz, 2H); 7,62 (dd, J = 7,7, 1,8 Hz, 1H); 7,57 - 7,32 (m, 5H); 7,32 - 7,23 (d, 1H); 6,68 (s, 1H); 4,45 - 4,27 (m, 4H); 4,19 - 4,01 (m, 6H); 3,53 - 3,42 (m, 1H); 3,29 - 3,14 (m, 2H); 3,07 - 1,81 (m, 19H).
B-178	1H RMN (400 MHz, Metanol-d4) δ 7,95 - 7,85 (m, 2H); 7,63 (dd, J = 7,6, 1,8 Hz, 1H); 7,58 - 7,32 (m, 5H); 7,28 (d, J = 7,6 Hz, 1H); 6,69 (s, 1H); 4,44 - 4,30 (m, 2H); 4,26 (s, 2H); 4,18 - 4,04 (m, 8H); 3,55 - 3,44 (m, 2H); 3,32 - 3,17 (m, 2H); 3,17 - 1,83 (m, 12H); 1,69 (t, J = 14,1 Hz, 1H); 1,31 (s, 3H).
B-179	1H RMN (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,13 (s, 1H); 7,60 - 7,30 (m, 5H); 7,30 - 7,20 (m, 1H); 7,08 (s, 1H); 7,02 (dd, J = 9,9, 1,4 Hz, 1H); 6,74 (s, 1H); 4,47 (s, 2H); 4,43 (s, 2H); 4,19 (s, 3H); 4,12-3,98 (m, 6H); 3,39 - 3,34 (m, 2H); 3,31-3,24 (m, 2H); 3,12 - 1,85 (m, 8H); 1,44 (t, J = 7,2 Hz, 3H).
B-180	1H RMN (400 MHz, Metanol-d4) δ 7,98 - 7,83 (m, 2H); 7,63 (dd, J = 7,6, 1,8 Hz, 1H); 7,58 - 7,31 (m, 5H); 7,27 (d, J = 7,4 Hz, 1H); 6,68 (s, 1H); 4,62 (d, J = 13,1 Hz, 1H); 4,46 - 4,30 (m, 3H); 4,21-4,01 (m, 7H); 3,76 (d, J = 10,5 Hz, 1H); 3,69-3,56 (m, 1H); 3,30 - 3,24 (m, 2H); 3,14 - 1,81 (m, 12H); 1,05 (d, J = 6,6 Hz, 3H).
B-181	1H RMN (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,02 - 7,82 (m, 2H); 7,63 (dd, J = 7,7, 1,8 Hz, 1H); 7,57 - 7,29 (m, 5H); 7,28 (d, J = 7,4 Hz, 1H); 6,68 (s, 1H); 4,60 - 4,42 (m, 2H); 4,37 (d, J = 2,6 Hz, 2H); 4,20 - 4,00 (m, 7H); 3,72-3,62 (m, 1H); 3,52-3,40 (m, 1H); 3,30-3,22(m, 2H); 3,19 - 1,66 (m, 17H).
B-182	1H RMN (400 MHz, Metanol-d4) δ 7,97 - 7,80 (m, 2H); 7,63 (dd, J = 7,6, 1,8 Hz, 1H); 7,58 - 7,30 (m, 5H); 7,27 (d, J = 7,4 Hz, 1H); 6,66 (s, 1H); 4,42 - 4,21 (m, 4H); 4,17-4,02 (m, 7H); 3,98 (d, J = 3,7 Hz, 1H); 3,87 (dd, J = 12,6, 6,9 Hz, 1H); 3,33-3,22 (m, 2H); 3,19 - 1,77 (m, 11H); 1,27 (s, 3H); 1,16 (s, 3H).

No.	RMN
B-183	1H RMN (400 MHz, Metanol-d₄) δ 7,98 - 7,81 (m, 2H); 7,63 (dd, J = 7,6, 1,8 Hz, 1H); 7,59 - 7,31 (m, 5H); 7,27 (d, J = 7,1 Hz, 1H); 6,66 (s, 1H); 4,49 - 4,25 (m, 4H); 4,16-4,03 (m, 7H); 3,76-3,65 (m, 1H); 3,55 - 3,39 (m, 1H); 3,3₁₋₃,21 (m, 2H); 3,11 - 1,81 (m, 11H); 1,40 (s, 3H); 1,11 (s, 3H).
B-184	1H RMN (400 MHz, Metanol-d₄) δ 7,99 - 7,86 (m, 2H); 7,63 (dd, J = 7,7, 1,8 Hz, 1H); 7,56 - 7,31 (m, 5H); 7,27 (d, J = 7,4 Hz, 1H); 6,68 (s, 1H); 4,62 - 3,92 (m, 11H); 3,65 - 3,44 (m, 1H); 3,3₁₋₃,20 (m, 2H); 3,11 - 1,75 (m, 16H).
B-185	1H RMN (400 MHz, Metanol-d₄) δ 7,91 (d, J = 7,6 Hz, 1H); 7,87 (s, 1H); 7,63 (dd, J = 7,6, 1,8 Hz, 1H); 7,57 - 7,32 (m, 5H); 7,27 (d, J = 7,6 Hz, 1H); 6,66 (s, 1H); 4,47 - 4,29 (m, 4H); 4,13 (d, J = 2,0 Hz, 7H); 3,71 (dd, J = 10,8, 6,4 Hz, 1H); 3,32-3,23 (m, 2H); 3,13 - 1,80 (m, 13H); 1,17 (d, J = 6,2 Hz, 3H).
B-186	1H RMN (400 MHz, Metanol-d₄) δ 7,98 - 7,85 (m, 2H); 7,63 (dd, J = 7,7, 1,8 Hz, 1H); 7,60 - 7,32 (m, 5H); 7,28 (d, J = 7,3 Hz, 1H); 6,69 (s, 1H); 4,55 (dd, J = 23,5, 13,4 Hz, 1H); 4,37 (d, J = 2,7 Hz, 2H); 4,26 (d, J = 13,5 Hz, 1H); 4,19 - 4,00 (m, 7H); 3,97 - 1,73 (m, 16H); 3,29 (dd, J = 6,2, 3,8 Hz, 2H); 1,20 - 0,99 (m, 3H).
B-187	1H RMN (400 MHz, Metanol-d₄) δ 8,12 (s, 1H); 7,57 - 7,31 (m, 5H); 7,26 (d, J = 7,5 Hz, 1H); 7,08 (s, 1H); 7,02 (dd, J = 9,9, 1,4 Hz, 1H); 6,74 (s, 1H); 4,44 (d, J = 8,1 Hz, 4H); 4,23-4,01 (m, 10H); 3,32 - 3,26 (m, 2H) ,3,11-1,89 (m, 10H).
B-188	1H RMN (400 MHz, Metanol-d₄) δ 8,13 (s, 1H); 7,66 (dd, J = 7,7, 1,8 Hz, 1H); 7,58 - 7,19 (m, 6H); 6,74 (s, 1H); 4,43 (d, J = 8,0 Hz, 4H); 4,21 (s, 3H); 4,15 (s, 3H); 4,13 - 4,01 (m, 1H); 3,95-1,82 (m, 17H).
B-189	1H RMN (400 MHz, Metanol-d₄) δ 8,07 (s, 1H); 7,66 (dd, J = 7,7, 1,8 Hz, 1H); 7,60 - 7,18 (m, 6H); 6,72 (s, 1H); 4,45 (s, 2H); 4,42 (s, 2H); 4,19 (s, 3H); 4,15 (s, 3H); 4,12 - 4,02 (m, 1H); 3,3₁₋₃,25 (m, 2H); 3,11 -1,84 (m, 8H); 1,66 - 1,55 (m, 2H); 1,52 - 1,40 (m, 2H).

No.	RMN
B-190	1H RMN (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,18 (s, 1H); 7,66 (dd, J = 7,6, 1,8 Hz, 1H); 7,60 - 7,19 (m, 6H); 6,74 (s, 1H); 4,55 - 4,33 (m, 4H); 4,20 (s, 3H); 4,16 (s, 3H); 4,11 - 3,99 (m, 1H); 3,65 (d, J = 12,1 Hz, 1H); 3,54-3,48 (m, 1H); 3,30-3,26(m, 2H); 3,15 - 1,72 (m, 17H).
B-191	1H RMN (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,13 (s, 1H); 7,66 (dd, J = 7,6, 1,8 Hz, 1H); 7,60 - 7,16 (m, 6H); 6,73 (s, 1H); 4,49-4,36 (m, 4H); 4,20 (s, 3H); 4,15 (s, 3H); 4,12 - 3,99 (m, 1H); 4,02- 1,85 (m, 17H).
B-192	1H RMN (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,08 (s, 1H); 7,59 - 7,30 (m, 5H); 7,26 (d, J = 7,5 Hz, 1H); 7,17 - 6,95 (m, 2H); 6,73 (s, 1H); 4,43 (s, 2H); 4,25 (s, 2H); 4,20 (s, 3H); 4,15 - 3,94 (m, 4H); 3,32 - 3,24 (m, 2H); 3,11 - 1,81 (m, 10H); 1,55 (s, 6H).
B-193	1H RMN (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,07 (s, 1H); 7,57 - 7,30 (m, 4H); 7,25 (d, J = 7,5 Hz, 1H); 7,08 (s, 1H); 7,02 (dd, J = 9,9, 1,4 Hz, 1H); 6,73 (s, 1H); 4,47 (s, 2H); 4,43 (s, 2H); 4,19 (s, 3H); 4,14-3,96(m, 4H); 3,31-3,23 (m, 2H); 3,15 - 1,78 (m, 8H); 1,71 - 1,59 (m, 2H); 1,55 - 1,39 (m, 2H).
B-194	1H RMN (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,18 (s, 1H); 7,58 - 7,32 (m, 5H); 7,26 (d, J = 7,5 Hz, 1H); 7,08 (s, 1H); 7,02 (d, J = 9,9 Hz, 1H); 6,74 (s, 1H); 4,55-4,38 (m, 4H); 4,20 (s, 3H); 4,14-3,99 (m, 4H); 3,65 (d, J = 12,5 Hz, 1H); 3,57 - 3,45 (m, 1H); 3,30-3,22(m, 2H); 3,18 - 1,72 (m, 17H).
B-195	1H RMN (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,13 (s, 1H); 7,58 - 7,31 (m, 4H); 7,26 (d, J = 7,5 Hz, 1H); 7,08 (s, 1H); 7,02 (dd, J = 9,9, 1,4 Hz, 1H); 6,74 (s, 1H); 4,50-4,39 (m, 4H); 4,21 (s, 3H); 4,17 - 3,97 (m, 4H); 3,97- 1,83 (m, 17H).
B-196	1H RMN (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,08 (s, 1H); 7,92 (d, J = 7,6 Hz, 1H); 7,63 (dd, J = 7,6, 1,8 Hz, 1H); 7,60 - 7,31 (m, 5H); 7,27 (d, J = 7,5 Hz, 1H); 6,73 (s, 1H); 4,37 (d, J = 2,7 Hz, 2H); 4,25 (s, 2H); 4,20 (s, 3H); 4,17 - 4,05 (m, 4H); 3,31 - 3,25 (m, 2H); 3,13 - 1,83 (m, 10H); 1,56 (s, 6H).

No.	RMN
B-197	¹H RMN (400 MHz, Metanol-d₄) δ 7,92 (d, J = 7,6 Hz, 1H); 7,86 (s, 1H); 7,63 (dd, J = 7,7, 1,8 Hz, 1H); 7,58 - 7,32 (m, 5H); 7,27 (d, J = 7,5 Hz, 1H); 6,67 (s, 1H); 4,37 (d, J = 2,7 Hz, 2H); 4,19 (s, 2H); 4,17 - 3,99 (m, 7H); 3,31 - 3,25 (m, 2H); 3,13 - 1,83 (m, 10H); 1,55 (s, 6H).
B-198	¹H RMN (400 MHz, Metanol-d₄) δ 8,10 (s, 1H); 7,92 (d, J = 7,6 Hz, 1H); 7,63 (dd, J = 7,6, 1,8 Hz, 1H); 7,57 - 7,33 (m, 5H); 7,27 (d, J = 7,5 Hz, 1H); 6,74 (s, 1H); 4,46 - 4,31 (m, 4H); 4,20 (s, 3H); 4,13 (s, 4H); 3,76 (s, 2H); 3,32 - 3,22 (m, 2H); 3,03 (s, 1H); 2,98 - 2,85 (m, 1H); 2,76 (s, 2H); 2,68 (s, 1H); 2,51 - 2,32 (m, 4H); 2,21 (dt, J = 13,7, 4,7 Hz, 1H); 2,04 - 1,89 (m, 1H); 1,73 (s, 1H); 1,38 (s, 1H).
B-199	¹H RMN (400 MHz, Metanol-d₄) δ 8,10 (s, 1H); 7,91 (d, J = 7,5 Hz, 1H); 7,63 (dd, J = 7,6, 1,8 Hz, 1H); 7,51 (d, J = 7,7 Hz, 2H); 7,48 - 7,32 (m, 3H); 7,27 (d, J = 7,4 Hz, 1H); 6,73 (s, 1H); 4,46 - 4,28 (m, 4H); 4,20 (s, 3H); 4,13 (s, 3H); 4,12 - 3,97 (m, 1H); 3,76 (dd, J = 14,5, 7,8 Hz, 2H); 3,32 - 3,21 (m, 2H); 3,03 (s, 1H); 2,94 (s, 1H); 2,91 - 2,83 (m, 1H); 2,76 (s, 2H); 2,68 (s, 1H); 2,52 - 2,32 (m, 3H); 2,22 (dq, J = 13,7, 5,5, 4,6 Hz, 1H); 2,00 - 1,88 (m, 1H); 1,75 - 1,70 (m, 1H); 1,44 - 1,30 (m, 1H).
B-200	¹H RMN (400 MHz, Metanol-d₄) δ 7,95 - 7,87 (m, 2H); 7,66 - 7,55 (m, 2H); 7,56 - 7,44 (m, 1H); 7,37 (dd, J = 12,5, 5,7 Hz, 3H); 7,27 (d, J = 7,6 Hz, 1H); 6,70 (s, 1H); 4,49 (dq, J = 9,2, 4,2 Hz, 1H); 4,43 - 4,30 (m, 4H); 4,13 (s, 4H); 3,86 (s, 1H); 3,74 (s, 1H); 3,60 (s, 2H); 3,46 (s, 2H); 3,32 - 3,21 (m, 2H); 3,05 - 2,94 (m, 1H); 2,72 (d, J = 38,1 Hz, 2H); 2,51 - 2,34 (m, 3H); 2,25 (s, 2H); 2,02 - 1,88 (m, 1H); 0,95 - 0,87 (m, 4H).

No.	RMN
B-201	¹H RMN (400 MHz, Metanol-d₄) δ 7,91 (d, J = 7,6 Hz, 1H); 7,84 (s, 1H); 7,66 - 7,55 (m, 2H); 7,52 (t, J = 7,5 Hz, 1H); 7,49 - 7,31 (m, 3H); 7,27 (d, J = 7,4 Hz, 1H); 6,69 (s, 1H); 4,47 (tt, J = 6,1, 3,2 Hz, 1H); 4,43 - 4,27 (m, 4H); 4,13 (s, 3H); 4,08 (q, J = 6,8 Hz, 1H); 3,32 - 3,21 (m, 2H); 3,02 (s, 1H); 2,84 (s, 1H); 2,75 (s, 2H); 2,54 - 2,32 (m, 3H); 2,25 (s, 1H); 2,02 - 1,88 (m, 1H); 1,69 - 1,56 (m, 2H); 1,46 (t, J = 4,0 Hz, 2H); 0,99 - 0,84 (m, 3H).
B-202	¹H RMN (400 MHz, Metanol-d₄) δ 8,13 (s, 1H); 7,91 (d, 1H); 7,63 (dd, 1H); 7,57 - 7,32 (m, 5H); 7,27 (d, 1H); 6,73 (s, 1H); 4,52 - 4,34 (m, 5H); 4,34 - 4,23 (m, 1H); 4,21 (s, 3H); 4,13 (s, 3H); 4,11 - 4,01 (m, 2H); 3,97 - 3,40 (m, 3H); 3,29 - 3,12 (m, 2H); 3,10 - 2,70 (m, 2H); 2,43 - 2,13 (m, 3H); 1,50 (m, 4H).
B-203	¹H RMN (400 MHz, Metanol-d₄) δ 8,18 (s, 1H); 7,91 (d, 1H); 7,63 (dd, 1H); 7,58 - 7,32 (m, 5H); 7,27 (d, 1H); 6,74 (d, 1H); 4,57 - 4,29 (m, 5H); 4,19 (s, 3H); 4,12 (s, 3H); 4,10 - 3,97 (m, 1H); 3,66 (d, 1H); 3,51 (d, 1H); 3,38 (s, 1H); 3,32 - 3,14 (m, 2H); 3,15 - 2,65 (m, 4H); 2,57 - 2,16 (m, 3H); 2,17 - 1,75 (m, 7H).
B-204	¹H RMN (400 MHz, Metanol-d₄) δ 8,07 (s, 1H); 7,91 (d, 1H); 7,62 (dd, 1H); 7,58 - 7,30 (m, 5H); 7,26 (d, 1H); 6,72 (d, 1H); 4,47 (s, 2H); 4,43 - 4,30 (m, 3H); 4,19 (s, 3H); 4,12 (s, 3H); 4,10 - 3,93 (m, 1H); 3,31 - 3,15 (m, 2H); 2,72 (d, 2H); 2,68 (s, 3H); 2,42 - 2,10 (m, 3H); 1,70 - 1,61 (m, 2H); 1,56 - 1,43 (m, 2H).
B-205	¹H RMN (400 MHz, Metanol-d₄) δ 8,07 (s, 1H); 7,91 (d, 1H); 7,61 (dd, 1H); 7,44 (dt, 5H); 7,31 - 7,22 (m, 1H); 6,73 (d, 1H); 4,30 (s, 2H); 4,18 (d, 5H); 4,12 (s, 3H); 3,96 (s, 2H); 3,19 - 2,70 (m, 2H); 2,54 - 2,42 (m, 2H); 2,30 - 2,17 (m, 3H); 1,81 (s, 3H); 1,44 (s, 3H).
B-206	¹H RMN (400 MHz, Metanol-d₄) δ 8,06 (s, 1H); 7,89 (d, 1H); 7,62 (dd, 1H); 7,56 - 7,31 (m, 5H); 7,26 (d, 1H); 6,73 (d, 1H); 4,28 (d, 4H); 4,19 (s, 4H); 4,11 (s, 3H); 3,92 (s, 2H); 3,20 (d, 2H); 3,10 - 2,70 (m, 2H); 2,37 - 2,15 (m, 3H); 1,99 - 1,86 (m, 2H); 1,40 (d, 1H); 1,35 (s, 3H).

No.	RMN
B-207	1H RMN (400 MHz, Metanol-d₄) δ 8,07 (s, 1H); 7,89 (d, 1H); 7,62 (dd, , 1H); 7,56 – 7,31 (m, 5H); 7,26 (d, 1H); 6,72 (d, 1H); 4,47 (s, 2H); 4,27 (s, 2H); 4,19 (s, 3H); 4,11 (s, 3H); 3,20 (d, 2H); 3,11 – 2,71 (m, 3H); 2,38 – 2,14 (m, 3H); 2,05 (s, 1H); 1,99 – 1,87 (m, 2H); 1,69 – 1,61 (m, 2H); 1,50 (q, 2H); 1,35 (s, 3H).
B-208	1H RMN (400 MHz, Metanol-d₄) δ 8,13 (s, 1H); 7,89 (d, 1H); 7,62 (dd, 1H); 7,57 – 7,33 (m, 5H); 7,27 (d, 1H); 6,73 (d, 1H); 4,45 (s, 2H); 4,27 (s, 2H); 4,20 (s, 4H); 4,11 (s, 3H); 3,21 (d, 2H); 3,08 – 2,62 (m, 4H); 2,37 – 2,14 (m, 4H); 2,00 – 1,85 (m, 2H); 1,50 (s, 4H); 1,35 (s, 3H).
B-209	1H RMN (400 MHz, Metanol-d₄) δ 8,18 (s, 1H); 7,89 (d, 1H); 7,62 (dd, 1H); 7,57 – 7,32 (m, 5H); 7,27 (d, 1H); 6,74 (s, 1H); 4,54 – 4,40 (m, 2H); 4,27 (s, 3H); 4,25 – 4,16 (m, 4H); 4,11 (s, 4H); 3,66 (d, 1H); 3,51 (dd, 1H); 3,26 – 3,13 (m, 3H); 3,12 – 2,65 (m, 3H); 2,45 (s, 1H); 2,37 – 1,78 (m, 10H); 1,35 (s, 3H).
B-210	1H RMN (400 MHz, Metanol-d₄) δ 8,12 (s, 1H); 7,89 (d, 1H); 7,62 (dd, 1H); 7,58 – 7,32 (m, 5H); 7,27 (d, 1H); 6,74 (s, 1H); 4,46 (s, 2H); 4,19 (m, 6H); 4,12 (s, 3H); 4,09 (s, 2H); 3,98 (m, 1H); 2,96 (m, 4H); 2,68 (s, 2H); 2,43 (m, 2H); 2,34 – 2,16 (m, 3H); 1,42 (s, 3H).
B-211	1H RMN (400 MHz, Metanol-d₄) δ 8,06 (s, 1H); 7,89 (d, 1H); 7,62 (dd, 1H); 7,57 – 7,31 (m, 5H); 7,27 (d, 1H); 6,72 (d, 1H); 4,34 – 4,23 (m, 2H); 4,19 (d, 5H); 4,11 (s, 3H); 4,04 – 3,93 (m, 2H); 2,68 (s, 4H); 2,49 – 2,36 (m, 2H); 2,33 – 1,94 (m, 4H); 1,41 (s, 3H); 1,09 (t, 3H)
B-212	1H RMN (400 MHz, Metanol-d₄) δ 8,07 (s, 1H); 7,89 (d, 1H); 7,62 (dd, 1H); 7,44 (m, , 5H); 7,27 (d, 1H); 6,72 (d, 1H); 4,38 – 4,24 (m, 2H); 4,19 (d, 5H); 4,12 (s, 3H); 3,98 (m, 1H); 3,88 (d, 1H); 2,68 (s, 4H); 2,48 – 2,15 (m, 5H); 1,41 (s, 3H); 1,19 (d, 3H); 1,08 (d, 3H).

No.	RMN
B-213	¹H RMN (400 MHz, Metanol-d₄) δ 8,13 (s, 1H); 7,89 (d, 1H); 7,62 (dd, 1H); 7,44 (m, 5H); 7,27 (d, 1H); 6,73 (d, 1H); 4,44 (s, 2H); 4,19 (d, 6H); 4,11 (s, 3H); 3,98 (m, 2H); 3,50 (m, 2H); 3,22 – 2,50 (m, 4H); 2,42 (m, 2H); 2,24 (m, 3H); 1,49 (s, 3H); 1,41 (s, 3H).
B-214	¹H RMN (400 MHz, Metanol-d₄) δ 8,06 (s, 1H); 7,88 (d, 1H); 7,62 (dd, 1H); 7,58 – 7,32 (m, 5H); 7,27 (d, 1H); 6,72 (d, 1H); 4,29 (s, 2H); 4,19 (d, 5H); 4,11 (s, 3H); 3,96 (d, 3H); 3,15 – 2,65 (m, 3H); 2,42 (m, 2H); 2,33 – 2,15 (m, 3H); 1,41 (s, 3H).
B-215	¹H RMN (400 MHz, Metanol-d₄) δ 8,06 (s, 1H); 7,91 (dd, 1H); 7,68 – 7,31 (m, 6H); 7,27 (d, 1H); 6,72 (d, 1H); 4,29 (s, 2H); 4,19 (d, 5H); 4,16 – 3,93 (m, 6H); 2,77 (d, 2H); 2,43 (m, 3H); 2,34 – 2,15 (m, 2H); 1,65 (d, 3H); 1,42 (d, 3H).
B-216	No RMN, poor resolution
B-217	¹H RMN (400 MHz, Metanol-d₄) δ 8,12 (s, 2H); 7,90 (d, J = 7,6 Hz, 2H); 7,63 (dd, J = 7,6, 1,7 Hz, 2H); 7,51 (t, J = 7,6 Hz, 2H); 7,38 (t, J = 11,1 Hz, 3H); 7,22 – 7,15 (m, 2H); 7,03 (dd, J = 9,5, 2,5 Hz, 2H); 6,68 (s, 2H); 4,44 – 4,28 (m, 2H); 4,17 (s, 3H); 4,10 (s, 3H); 3,64 – 3,58 (m, 1H); 3,34 (s, 2H); 3,30 – 3,19 (m, 2H); 2,89 (s, 1H); 2,77 (s, 2H); 2,65 (s, 1H); 2,53 (s, 1H); 2,49 – 2,32 (m, 2H); 2,23 (dt, J = 13,1, 6,0 Hz, 2H); 2,00 – 1,86 (m, 2H). ¹⁹F RMN (376 MHz, Metanol-d₄) δ -63,89, -77,69, -118,78
B-218	¹H RMN (400 MHz, Metanol-d₄) δ 7,89 (d, J = 7,6 Hz, 1H); 7,70 (s, 1H); 7,60 (dd, J = 7,7, 1,8 Hz, 1H); 7,54 – 7,30 (m, 4H); 7,25 (d, J = 7,3 Hz, 2H); 7,12 (s, 2H); 6,17 (s, 1H); 4,42 (s, 1H); 4,34 (d, J = 2,7 Hz, 2H); 4,09 (d, J = 11,3 Hz, 5H); 3,98 – 3,84 (m, 2H); 3,60 (s, 2H); 3,34 (s, 1H); 3,30 – 3,19 (m, 3H); 3,06 (d, J = 12,5 Hz, 1H); 2,69 (s, 1H); 2,49 – 2,32 (m, 3H); 2,18 (tt, J = 13,4, 5,9 Hz, 3H); 2,00 – 1,85 (m, 4H); 1,46 (d, J = 12,2 Hz, 2H). ¹⁹F RMN (376 MHz, Metanol-d₄) δ -63,10 (d, J = 15,1 Hz); -77,54

No.	RMN
B-219	¹H RMN (400 MHz, Metanol-d₄) δ 7,89 (d, J = 7,6 Hz, 2H); 7,67 (s, 1H); 7,60 (dd, J = 7,7, 1,8 Hz, 2H); 7,48 (dd, J = 22,4, 7,5 Hz, 3H); 7,35 (dd, J = 15,0, 7,6 Hz, 3H); 7,25 (d, J = 7,4 Hz, 2H); 7,10 (s, 1H); 6,15 (s, 1H); 4,34 (d, J = 2,6 Hz, 3H); 4,20 (s, 2H); 4,08 (d, J = 19,8 Hz, 5H); 3,92 (s, 1H); 3,30 – 3,19 (m, 5H); 2,99 (s, 1H); 2,86 (d, J = 0,7 Hz, 1H); 2,49 – 2,32 (m, 4H); 1,97 – 1,87 (m, 2H); 1,65 (s, 2H). ¹⁹F RMN (376 MHz, Metanol-d₄) δ -62,93, -62,98, -77,51,
B-220	¹H RMN (400 MHz, Metanol-d₄) δ 7,89 (d, J = 7,6 Hz, 1H); 7,68 – 7,56 (m, 2H); 7,47 (dd, J = 24,6, 7,6 Hz, 2H); 7,40 – 7,29 (m, 2H); 7,25 (d, J = 7,5 Hz, 1H); 7,10 (s, 1H); 6,16 (s, 1H); 4,45 (s, 2H); 4,34 (d, J = 2,7 Hz, 2H); 4,08 (d, J = 18,5 Hz, 5H); 3,63 (s, 3H); 3,30 – 3,19 (m, 4H); 2,68 (s, 1H); 2,49 – 2,32 (m, 3H); 2,18 (dd, J = 8,8, 4,6 Hz, 1H); 2,03 (s, 1H); 1,97 – 1,87 (m, 1H); 1,65 – 1,56 (m, 2H); 1,47 – 1,38 (m, 2H). ¹⁹F RMN (376 MHz, Metanol-d₄) δ -62,98, -63,03, -77,62,
B-221	¹H RMN (400 MHz, Metanol-d₄) δ 7,89 (d, J = 7,5 Hz, 1H); 7,66 – 7,57 (m, 2H); 7,48 (dd, J = 22,0, 7,6 Hz, 2H); 7,39 – 7,30 (m, 2H); 7,25 (d, J = 7,5 Hz, 1H); 7,12 (s, 1H); 6,15 (s, 1H); 4,34 (d, J = 2,7 Hz, 2H); 4,25 (s, 2H); 4,14 – 4,00 (m, 5H); 3,30 – 3,19 (m, 3H); 3,10 (s, 2H); 2,94 (s, 1H); 2,86 (s, 1H); 2,67 (d, J = 13,3 Hz, 1H); 2,49 – 2,32 (m, 3H); 2,24 – 2,11 (m, 1H); 1,98 – 1,85 (m, 1H); 1,32 (s, 4H); 1,25 (d, J = 6,3 Hz, 2H); 0,09 (s, 0H).
B-222	¹H RMN (400 MHz, Metanol-d₄) δ 7,98 – 7,84 (m, 1H); 7,73 – 7,53 (m, 2H); 7,53 – 7,31 (m, 3H); 7,25 (dd, J = 7,4, 1,0 Hz, 1H); 7,10 (s, 1H); 6,15 (s, 1H); 4,47 – 4,21 (m, 3H); 4,14 – 4,00 (m, 4H); 3,31 – 3,15 (m, 7H); 3,01 (dd, J = 12,8, 9,8 Hz, 2H); 2,65 (s, 2H); 2,56 (d, J = 6,3 Hz, 1H); 2,51 – 2,31 (m, 2H); 2,17 (dq, J = 13,6, 6,6 Hz, 1H); 2,02 – 1,79 (m, 1H); 1,25 (d, J = 6,2 Hz, 1H).
B-223	¹⁹F RMN (376 MHz, Metanol-d₄) δ -63,01 (d, J = 17,7 Hz); -77,61, ¹⁹F RMN (376 MHz, Metanol-d₄) δ -62,98, -63,03, -77,72,

No.	RMN
B-225	¹H RMN (400 MHz, Metanol-d₄) δ 8,03 (s, 1H); 7,88 (s, J = 7,6 Hz, 1H); 7,48 (dd, J = 11,8, 7,3 Hz, 2H); 7,34 (dd, J = 17,2, 7,6 Hz, 2H); 7,23 (d, J = 7,5 Hz, 1H); 6,68 (s, 1H); 4,32 (d, J = 3,1 Hz, 2H); 4,17 (s, 2H); 4,10 (s, 4H); 3,27 – 3,19 (m, 4H); 2,71 (s, 2H); 2,47 – 2,36 (m, 3H); 2,19 (s, 1H); 1,94 – 1,88 (m, 1H); 1,69 – 1,63 (m, 1H); 1,47 – 1,40 (m, 3H); 1,28 (s, 1H); 1,26 – 1,19 (m, 2H).
B-226	¹H RMN (400 MHz, Metanol-d₄) δ 8,03 (s, 1H); 7,92 (d, J = 7,6 Hz, 1H); 7,63 (dd, J = 7,6, 1,8 Hz, 1H); 7,56 – 7,46 (m, 2H); 7,38 (dd, J = 15,4, 7,6 Hz, 2H); 7,27 (d, J = 7,5 Hz, 1H); 6,68 (s, 1H); 4,43 – 4,30 (m, 3H); 4,13 (d, J = 3,5 Hz, 5H); 3,50 (t, J = 1,7 Hz, 1H); 3,31 – 3,10 (m, 5H); 3,05 - 2,75 (d, 5H); 2,51 – 2,32 (m, 4H); 2,28 – 1,63 (m, 11H).
B-227	¹H RMN (400 MHz, Metanol-d₄) δ 8,02 (s, 1H); 7,92 (d, J = 7,6 Hz, 1H); 7,66 (dd, J = 7,6, 1,8 Hz, 1H); 7,56 – 7,46 (m, 2H); 7,38 (dd, J = 15,4, 7,6 Hz, 2H); 7,27 (d, J = 7,6 Hz, 1H); 6,64 (s, 1H); 4,43 – 4,30 (m, 3H); 4,16 (d, J = 3,5 Hz, 5H); 3,50 (t, J = 1,7 Hz, 1H); 3,31 – 3,10 (m, 4H); 3,05 - 2,75 (d, 4H); 2,51 – 2,32 (m, 4H); 2,28 – 1,63 (m, 11H).
B-228	¹H RMN (400 MHz, Metanol-d₄) δ 8,03 (s, 1H); 7,94 (d, J = 7,6 Hz, 1H); 7,63 (dd, J = 7,6, 1,7 Hz, 1H); 7,56 – 7,46 (m, 2H); 7,37 (dd, J = 15,4, 7,6 Hz, 2H); 7,27 (d, J = 7,5 Hz, 1H); 6,68 (s, 1H); 4,42 – 4,30 (m, 3H); 4,13 (d, J = 3,4 Hz, 5H); 3,50 (t, J = 1,6 Hz, 1H); 3,31 – 3,10 (m, 4H); 3,05 - 2,75 (d, 4H); 2,50 – 2,32 (m, 4H); 2,30 – 1,60 (m, 11H).
B-229	¹H RMN (400 MHz, Metanol-d₄) δ 8,03 (s, 1H); 7,90 (d, J = 7,5 Hz, 1H); 7,59 (dd, J = 7,7, 1,8 Hz, 1H); 7,49 (dd, J = 11,8, 7,3 Hz, 2H); 7,34 (dd, J = 17,2, 7,6 Hz, 2H); 7,23 (d, J = 7,5 Hz, 1H); 6,68 (s, 1H); 4,31 (d, J = 3,1 Hz, 2H); 4,15 (s, 2H); 4,10 (s, 4H); 3,27 – 3,20 (m, 4H); 2,71 (s, 2H); 2,47 – 2,36 (m, 3H); 2,19 (s, 1H); 1,95 – 1,88 (m, 1H); 1,69 – 1,60 (m, 2H); 1,47 – 1,39 (m, 4H); 1,28 (s, 1H); 1,26 – 1,15 (m, 2H).

No.	RMN
B-230	¹H RMN (400 MHz, Metanol-d₄) δ 8,04 (s, 1H); 7,92 (d, J = 7,5 Hz, 1H); 7,59 (dd, J = 7,7, 1,8 Hz, 1H); 7,49 (dd, J = 11,8, 7,3 Hz, 2H); 7,34 (dd, J = 17,2, 7,6 Hz, 2H); 7,23 (d, J = 7,5 Hz, 1H); 6,68 (s, 1H); 4,31 (d, J = 3,1 Hz, 2H); 4,15 (s, 2H); 4,10 (s, 4H); 3,27 – 3,20 (m, 4H); 2,71 (s, 2H); 2,48 – 2,36 (m, 3H); 2,19 (s, 1H); 1,97 – 1,88 (m, 1H); 1,73 – 1,70 (m, 1H); 1,47 – 1,39 (m, 4H); 1,28 (s, 1H); 1,26 – 1,15 (m, 2H).
B-231	¹H RMN (400 MHz, Metanol-d₄) δ 8,03 (s, 1H); 7,92 (d, J = 7,6 Hz, 1H); 7,63 (dd, J = 7,6, 1,8 Hz, 1H); 7,56 – 7,46 (m, 2H); 7,38 (dd, J = 15,4, 7,6 Hz, 2H); 7,27 (d, J = 7,5 Hz, 1H); 6,68 (s, 1H); 4,43 – 4,30 (m, 3H); 4,13 (d, J = 3,5 Hz, 5H); 3,50 (t, J = 1,7 Hz, 1H); 3,29 (d, J = 2,4 Hz, 3H); 3,18 – 3,11 (m, 1H); 3,01 (d, J = 14,4 Hz, 2H); 2,78 (d, J = 34,1 Hz, 3H); 2,51 – 2,32 (m, 4H); 2,28 – 1,63 (m, 11H).
B-232	¹H RMN (400 MHz, Metanol-d₄) δ 8,00 (s, 1H); 7,92 (d, J = 7,4 Hz, 1H); 7,62 (dd, J = 7,4, 1,8 Hz, 1H); 7,56 – 7,46 (m, 2H); 7,38 (dd, J = 15,4, 7,5 Hz, 2H); 7,28 (d, J = 7,5 Hz, 1H); 6,68 (s, 1H); 4,43 – 4,30 (m, 3H); 4,13 (d, J = 3,5 Hz, 5H); 3,50 (t, J = 1,7 Hz, 1H); 3,29 (d, J = 2,4 Hz, 2H); 3,18 – 3,11 (m, 1H); 3,02 (d, J = 14,4 Hz, 2H); 2,78 (d, J = 34,1 Hz, 2H); 2,51 – 2,32 (m, 4H); 2,29 – 1,63 (m, 11H).
B-233	¹H RMN (400 MHz, Metanol-d₄) δ 8,00 (s, 1H); 7,92 (d, J = 7,4 Hz, 1H); 7,62 (dd, J = 7,4, 1,8 Hz, 1H); 7,56 – 7,46 (m, 2H); 7,38 (dd, J = 15,4, 7,5 Hz, 2H); 7,27 (d, J = 7,5 Hz, 1H); 6,68 (s, 1H); 4,43 – 4,30 (m, 3H); 4,13 (d, J = 3,5 Hz, 5H); 3,50 (t, J = 1,7 Hz, 1H); 3,29 (d, J = 2,2 Hz, 2H); 3,18 – 3,11 (m, 1H); 3,02 (d, J = 14,1 Hz, 2H); 2,77 (d, J = 34,1 Hz, 2H); 2,51 – 2,31 (m, 4H); 2,30 – 1,61 (m, 11H).

No.	RMN
B-234	¹ H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ 8,02 (s, 1H); 7,89 (d, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H); 7,60 (dd, <i>J</i> = 7,5, 1,7 Hz, 1H); 7,49 (t, <i>J</i> = 8,6 Hz, 2H); 7,35 (dd, <i>J</i> = 13,6, 7,4 Hz, 2H); 7,24 (d, <i>J</i> = 7,5 Hz, 1H); 6,69 (s, 1H); 4,32 (d, <i>J</i> = 13,7 Hz, 4H); 4,12 (d, <i>J</i> = 13,1 Hz, 6H); 3,67 – 3,56 (m, 2H); 3,26 (dd, <i>J</i> = 6,2, 3,5 Hz, 2H); 2,71 (s, 3H); 2,45 – 2,29 (m, 3H); 2,26 – 2,07 (m, 3H); 1,97 – 1,78 (m, 3H); 0,84 – 0,72 (m, 2H).
B-235	¹ H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ 8,05 (s, 1H); 7,92 (d, <i>J</i> = 7,5 Hz, 1H); 7,59 (dd, <i>J</i> = 7,7, 1,8 Hz, 1H); 7,49 (dd, <i>J</i> = 11,8, 7,3 Hz, 2H); 7,34 (dd, <i>J</i> = 17,2, 7,6 Hz, 2H); 7,23 (d, <i>J</i> = 7,5 Hz, 1H); 6,68 (s, 1H); 4,32 (d, <i>J</i> = 3,1 Hz, 2H); 4,15 (s, 2H); 4,10 (s, 4H); 3,27 – 3,20 (m, 4H); 2,71 (s, 2H); 2,47 – 2,36 (m, 3H); 2,19 (s, 1H); 1,95 – 1,88 (m, 1H); 1,69 – 1,60 (m, 3H); 1,47 – 1,39 (m, 5H); 1,28 (s, 1H); 1,26 – 1,15 (m, 2H).
B-236	¹ H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ 8,04 (s, 1H); 7,91 (d, <i>J</i> = 7,5 Hz, 1H); 7,57 (dd, <i>J</i> = 7,7, 1,8 Hz, 1H); 7,49 (dd, <i>J</i> = 11,8, 7,3 Hz, 2H); 7,34 (dd, <i>J</i> = 17,2, 7,6 Hz, 2H); 7,24 (d, <i>J</i> = 7,5 Hz, 1H); 6,68 (s, 1H); 4,32 (d, <i>J</i> = 3,1 Hz, 2H); 4,15 (s, 2H); 4,10 (s, 4H); 3,27 – 3,20 (m, 4H); 2,71 (s, 2H); 2,49 – 2,34 (m, 3H); 2,19 (s, 1H); 1,95 – 1,88 (m, 1H); 1,69 – 1,60 (m, 3H); 1,47 – 1,39 (m, 5H); 1,28 (s, 1H); 1,26 – 1,15 (m, 2H).
B-237	¹ H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ 7,89 (d, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H); 7,63 – 7,56 (m, 2H); 7,49 (dd, <i>J</i> = 12,0, 7,4 Hz, 2H); 7,36 (h, <i>J</i> = 8,4, 7,6 Hz, 3H); 7,22 (dd, <i>J</i> = 7,6, 1,1 Hz, 1H); 6,61 (s, 1H); 4,49 – 4,37 (m, 1H); 4,34 (d, <i>J</i> = 2,5 Hz, 2H); 4,10 (s, 3H); 4,07 (s, 3H); 3,48 (d, <i>J</i> = 69,8 Hz, 3H); 3,28 – 3,18 (m, 2H); 3,04 – 2,67 (m, 4H); 2,48 – 2,31 (m, 4H); 2,18 (d, <i>J</i> = 15,1 Hz, 3H); 2,11 (s, 3H); 2,02 – 1,85 (m, 2H); 1,73 (s, 3H).
B-238	¹ H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ 7,89 (d, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H); 7,66 – 7,56 (m, 2H); 7,54 – 7,44 (m, 2H); 7,34 (dd, <i>J</i> = 20,4, 7,5 Hz, 3H); 7,26 – 7,17 (m, 1H); 6,62 (s, 1H); 4,48 – 4,37 (m, 1H); 4,34 (d, <i>J</i> = 2,5 Hz, 2H); 4,10 (s, 3H); 4,07 (s, 3H); 3,57 (s, 2H); 3,28 – 3,18 (m, 2H); 3,04 – 2,67 (m, 4H); 2,65 (s, 1H); 2,50 – 2,29 (m, 3H); 2,17 (d, <i>J</i> = 9,9 Hz, 3H); 2,11 (s, 3H); 2,03 – 1,84 (m, 3H); 1,72 (s, 3H).

No.	RMN
B-239	¹H RMN (400 MHz, Metanol-d₄) δ 7,89 (d, J = 7,6 Hz, 1H); 7,68 – 7,54 (m, 2H); 7,52 (s, 1H); 7,50 – 7,44 (m, 1H); 7,43 – 7,27 (m, 3H); 7,22 (d, J = 7,3 Hz, 1H); 6,61 (s, 1H); 4,34 (d, J = 2,5 Hz, 2H); 4,20 (s, 2H); 4,10 (s, 3H); 4,06 (s, 3H); 3,84 (s, 2H); 3,26 (dd, J = 6,2, 3,9 Hz, 1H); 3,00 – 2,68 (m, 3H); 2,65 (s, 2H); 2,49 – 2,30 (m, 3H); 2,22 – 2,12 (m, 1H); 2,12 – 2,06 (m, 3H); 1,98 – 1,87 (m, 1H).
B-240	¹H RMN (400 MHz, Metanol-d₄) δ 7,89 (d, J = 7,6 Hz, 1H); 7,60 (dd, J = 7,6, 1,8 Hz, 1H); 7,57 (s, 1H); 7,53 – 7,44 (m, 2H); 7,44 – 7,27 (m, 3H); 7,22 (dd, J = 7,5, 1,2 Hz, 1H); 6,62 (s, 1H); 4,34 (d, J = 2,5 Hz, 2H); 4,22 (d, J = 3,5 Hz, 2H); 4,10 (s, 3H); 4,09 – 4,02 (m, 4H); 3,94 – 3,85 (m, 1H); 3,26 (dd, J = 6,2, 4,2 Hz, 2H); 3,01 – 2,65 (m, 4H); 2,49 – 2,33 (m, 3H); 2,21 – 2,12 (m, 1H); 2,10 (d, J = 1,5 Hz, 3H); 1,98 – 1,86 (m, 1H); 1,62 (s, 3H).
B-241	¹H RMN (400 MHz, Metanol-d₄) δ 7,89 (d, J = 7,5 Hz, 1H); 7,60 (dd, J = 7,6, 1,8 Hz, 1H); 7,53 (s, 1H); 7,52 – 7,44 (m, 2H); 7,35 (tt, J = 15,1, 8,2 Hz, 3H); 7,25 – 7,19 (m, 1H); 6,61 (s, 1H); 4,34 (d, J = 2,6 Hz, 2H); 4,19 (d, J = 1,5 Hz, 2H); 4,10 (s, 3H); 4,05 (s, 3H); 4,00 (q, J = 7,2 Hz, 1H); 3,26 (dd, J = 6,2, 4,0 Hz, 2H); 3,01 – 2,65 (m, 4H); 2,49 – 2,32 (m, 3H); 2,16 (t, J = 11,0 Hz, 1H); 2,10 (s, 3H); 1,98 – 1,86 (m, 1H); 1,61 (d, J = 7,2 Hz, 3H).
B-242	¹H RMN (400 MHz, Metanol-d₄) δ 7,89 (d, J = 7,6 Hz, 1H); 7,60 (dd, J = 7,7, 1,8 Hz, 1H); 7,53 (s, 1H); 7,48 (q, J = 6,9, 6,3 Hz, 2H); 7,35 (tt, J = 15,1, 8,1 Hz, 3H); 7,24 – 7,19 (m, 1H); 6,61 (s, 1H); 4,34 (d, J = 2,5 Hz, 2H); 4,20 (s, 2H); 4,10 (s, 3H); 4,05 (s, 3H); 4,01 (q, J = 7,3 Hz, 1H); 3,26 (dd, J = 6,2, 4,0 Hz, 2H); 3,03 – 2,66 (m, 4H); 2,49 – 2,31 (m, 3H); 2,17 (d, J = 16,2 Hz, 1H); 2,13 – 2,07 (m, 3H); 1,98 – 1,86 (m, 1H); 1,61 (d, J = 7,2 Hz, 3H).
B-243	¹H RMN (400 MHz, Metanol-d₄) δ 7,60 – 7,53 (m, 2H); 7,48 (t, J = 7,9 Hz, 2H); 7,43 – 7,34 (m, 1H); 7,31 (t, J = 7,6 Hz, 1H); 7,22 (d, J = 9,6 Hz, 2H); 6,62 (s, 1H); 4,39 (s, 2H); 4,15 (s, 2H); 4,09 (s, 3H); 4,06 (s, 3H); 2,89 (d, J = 48,1 Hz, 3H); 2,70 (dd, J = 13,3, 6,0 Hz, 1H); 2,52 (s, 3H); 2,49 – 2,33 (m, 4H); 2,15 (s, 1H); 2,11 (d, J = 0,8 Hz, 3H); 1,99 – 1,87 (m, 2H); 1,67 (s, 6H).

No.	RMN
B-244	¹H RMN (400 MHz, Metanol-d₄) δ 7,57 (dd, J = 7,6, 1,8 Hz, 1H); 7,53 (s, 1H); 7,46 (q, J = 9,3, 8,6 Hz, 2H); 7,42 – 7,34 (m, 1H); 7,31 (t, J = 7,5 Hz, 1H); 7,24 – 7,19 (m, 2H); 6,61 (s, 1H); 4,39 (d, J = 2,5 Hz, 4H); 4,08 (s, 3H); 4,05 (s, 3H); 2,87 (dd, J = 38,5, 17,3 Hz, 2H); 2,76 – 2,62 (m, 2H); 2,51 (s, 3H); 2,48 – 2,31 (m, 4H); 2,16 (dd, J = 13,6, 6,3 Hz, 1H); 2,09 (d, J = 1,4 Hz, 3H); 1,99 – 1,85 (m, 2H); 1,66 – 1,54 (m, 2H); 1,50 – 1,36 (m, 2H).
B-245	¹H RMN (400 MHz, Metanol-d₄) δ 7,89 (d, J = 7,6 Hz, 1H); 7,60 (dd, J = 7,6, 1,7 Hz, 1H); 7,55 (s, 1H); 7,48 (q, J = 6,8, 5,9 Hz, 2H); 7,36 (d, J = 7,5 Hz, 2H); 7,31 (t, J = 7,6 Hz, 1H); 7,22 (dd, J = 7,2, 0,9 Hz, 1H); 6,62 (s, 1H); 4,34 (d, J = 2,7 Hz, 2H); 4,15 (s, 2H); 4,10 (s, 3H); 4,06 (s, 3H); 3,26 (dd, J = 6,2, 3,9 Hz, 2H); 2,70 (dd, J = 13,2, 6,0 Hz, 2H); 2,48 – 2,35 (m, 4H); 2,15 (s, 1H); 2,11 (s, 3H); 1,97 – 1,86 (m, 2H); 1,67 (s, 6H).
B-246	¹H RMN (400 MHz, Metanol-d₄) δ 7,89 (d, J = 7,6 Hz, 1H); 7,60 (dd, J = 7,6, 1,8 Hz, 1H); 7,53 (s, 1H); 7,48 (q, J = 7,5 Hz, 2H); 7,37 (t, J = 9,4 Hz, 2H); 7,31 (t, J = 7,6 Hz, 1H); 7,22 (dd, J = 7,5, 1,1 Hz, 1H); 6,61 (d, J = 5,3 Hz, 1H); 4,38 (s, 2H); 4,34 (d, J = 2,6 Hz, 2H); 4,10 (s, 3H); 4,05 (s, 3H); 3,26 (dd, J = 6,2, 4,0 Hz, 2H); 2,99 – 2,66 (m, 4H); 2,48 – 2,33 (m, 3H); 2,17 (d, J = 14,9 Hz, 1H); 2,10 (s, 3H); 1,98 – 1,87 (m, 2H); 1,63 – 1,55 (m, 2H); 1,49 – 1,37 (m, 2H).
B-247	¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,86 (s, 1H); 8,63 (s, 1H); 7,95 (d, J = 7,6 Hz, 1H); 7,66 – 7,43 (m, 4H); 7,40 (d, J = 7,9 Hz, 2H); 7,33 – 7,26 (m, 1H); 6,67 (s, 1H); 4,34 (s, 2H); 4,22 (s, 2H); 4,11 (s, 3H); 3,97 (s, 3H); 3,88 (d, J = 7,5 Hz, 1H); 3,15 (s, 1H); 3,08 (s, 1H); 2,88 (s, 1H); 2,76 (d, J = 13,0 Hz, 1H); 2,26 – 2,10 (m, 2H); 1,84 – 1,75 (m, 1H); 1,36 (d, J = 13,4 Hz, 4H).
B-248	¹H RMN (400 MHz, Metanol-d₄) δ 8,12 – 8,04 (m, 1H); 7,92 (d, 1H); 7,63 (m, 1H); 7,57 – 7,31 (m, 5H); 7,26 (d, 1H); 6,79 – 6,66 (m, 1H); 4,37 (d, 2H); 4,27 (s, 2H); 4,19 (s, 3H); 4,12 (d, J = 5,8 Hz, 6H); 3,29 (m, 2H); 3,03 (d, 6H); 2,96 – 2,65 (m, 3H); 2,51 – 2,34 (m, 3H); 2,21 (m, 1H); 2,00 – 1,87 (m, 1H).

No.	RMN
B-249	¹H RMN (400 MHz, Metanol-d₄) δ 8,07 – 8,00 (m, 1H); 7,92 (d, 1H); 7,63 (dd, 1H); 7,55 – 7,31 (m, 5H); 7,26 (d, J = 7,5 Hz, 1H); 6,80 – 6,67 (m, 1H); 4,37 (d, 2H); 4,20 (d, 5H); 4,12 (s, 4H); 3,93 (q, 1H); 3,29 (dd, 2H); 3,15 – 2,84 (m, 1H); 2,83 – 2,66 (m, 5H); 2,52 – 2,32 (m, 3H); 2,21 (dd, 1H); 2,03 – 1,87 (m, 1H); 1,56 (d, 3H).
B-250	¹H RMN (400 MHz, Metanol-d₄) δ 8,06 (d, 1H); 7,92 (d, 1H); 7,63 (m, 1H); 7,57 – 7,32 (m, 5H); 7,26 (d, 1H); 6,72 (m, 1H); 4,37 (d, 2H); 4,27 (s, 2H); 4,19 (s, 3H); 4,11 (s, 4H); 3,82 (s, 2H); 3,29 (m, 2H); 3,14 – 2,66 (m, 6H); 2,52 – 2,34 (m, 3H); 2,21 (m, 1H); 2,01 – 1,87 (m, 1H).
B-251	¹H RMN (400 MHz, Metanol-d₄) δ 8,06 (d, J = 2,6 Hz, 1H); 7,89 (d, 1H); 7,62 (m, 1H); 7,57 – 7,32 (m, 5H); 7,27 (d, 1H); 6,73 (d, 1H); 4,27 (s, 2H); 4,20 (d, 4H); 4,12 (s, 3H); 3,98 (m, 1H); 3,26 (s, 2H); 3,19 – 2,66 (m, 2H); 2,42 (m, 2H); 2,32 – 2,14 (m, 2H); 1,46 (m, 2H); 1,41 (s, 3H); 1,12 (m, 2H).
B-252	¹H RMN (400 MHz, Metanol-d₄) δ 8,07 (d, 1H); 7,89 (d, 1H); 7,62 (dd, 1H); 7,57 – 7,32 (m, 5H); 7,27 (d, 1H); 6,73 (d, 1H); 4,28 (s, 2H); 4,21 (d, 5H); 4,11 (s, 3H); 3,99 (m, 1H); 3,18 (s, 2H); 3,10 – 2,65 (m, 3H); 2,43 (m, 2H); 2,25 (m, 2H); 1,41 (s, 3H); 1,35 (s, 6H).
B-253	¹H RMN (400 MHz, Metanol-d₄) δ 8,09 (s, 1H); 7,89 (d, 1H); 7,62 (dd, 1H); 7,57 – 7,32 (m, 5H); 7,27 (d, 1H); 6,79 – 6,66 (m, 1H); 4,39 – 4,23 (m, 2H); 4,20 (s, 5H); 4,11 (s, 3H); 3,98 (m, 1H); 3,71 (m, 1H); 3,18 – 2,64 (m, 4H); 2,42 (m, 2H); 2,32 – 2,14 (m, 3H); 1,49 (m, 2H); 1,41 (s, 3H).
B-254	¹H RMN (400 MHz, Metanol-d₄) δ 8,08 (d, 1H); 7,89 (d, 1H); 7,62 (dd, 1H); 7,57 – 7,32 (m, 5H); 7,27 (d, 1H); 6,73 (d, 1H); 4,27 (s, 2H); 4,20 (s, 5H); 4,12 (s, 3H); 3,98 (t, 1H); 3,19 – 2,67 (m, 4H); 2,42 (m, 2H); 2,32 – 2,16 (m, 3H); 1,41 (s, 3H).

No.	RMN
B-255	¹ H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ 8,06 (s, 1H); 7,89 (d, 1H); 7,62 (m, 1H); 7,57 – 7,31 (m, 5H); 7,27 (d, 1H); 6,72 (d, 1H); 4,40 – 4,23 (m, 2H); 4,19 (d, 6H); 4,12 (d, 3H); 4,04 – 3,91 (m, 1H); 3,39 (d, 1H); 3,17 – 2,67 (m, 3H); 2,42 (m, 2H); 2,32 – 2,12 (m, 2H); 1,41 (s, 3H); 1,34 – 1,17 (m, 1H); 0,94 – 0,81 (m, 2H); 0,76 (m, 1H); 0,70 – 0,60 (m, 1H).
B-256	¹ H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ 8,08 (d, 1H); 7,89 (d, 1H); 7,62 (m, 1H); 7,56 – 7,34 (m, 5H); 7,27 (d, 1H); 6,73 (d, 1H); 4,33 (m, 2H); 4,19 (d, 5H); 4,12 (s, 3H); 4,03 – 3,87 (m, 3H); 3,45 (s, 3H); 3,21 – 2,63 (m, 3H); 2,42 (m, 2H); 2,32 – 2,13 (m, 3H); 1,41 (s, 3H).
B-257	¹ H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ 8,16 (s, 1H); 7,92 (d, 1H); 7,63 (m, 1H); 7,57 – 7,33 (m, 5H); 7,27 (d, 1H); 6,74 (d, 1H); 4,53 – 4,31 (m, 4H); 4,19 (s, 4H); 4,12 (d, 4H); 3,31 – 3,22 (m, 2H); 2,91 (d, 3H); 2,76 (d, 1H); 2,53 – 2,33 (m, 3H); 2,30 – 2,16 (m, 1H); 2,03 – 1,87 (m, 1H); 1,70 (d, 3H).
B-258	¹ H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ 8,13 (s, 1H); 7,92 (d, 1H); 7,63 (m, 1H); 7,56 – 7,32 (m, 5H); 7,30 – 7,21 (m, 1H); 6,73 (m, 1H); 4,47 (s, 2H); 4,37 (d, 2H); 4,18 (s, 3H); 4,11 (s, 5H); 3,31 – 3,22 (m, 2H); 2,97 (s, 2H); 2,93 – 2,69 (m, 2H); 2,53 – 2,34 (m, 3H); 2,22 (m, 1H); 2,04 – 1,88 (m, 1H).
B-259	¹ H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ 7,92 (d, 1H); 7,62 (d, 1H); 7,51 (t, 1H); 7,46 – 7,26 (m, 4H); 7,21 (d, 1H); 5,88 (d, <i>J</i> = 7,9 Hz, 1H); 4,48 – 4,19 (m, 5H); 4,13 (s, 4H); 3,98 (s, 3H); 3,58 – 3,41 (m, 4H); 3,29 (m, 1H); 2,84 (d, 2H); 2,68 (s, 5H); 2,53 – 2,34 (m, 3H); 2,15 (s, 1H); 2,04 – 1,87 (m, 1H).
B-260	¹ H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ 8,08 (s, 1H); 7,92 (d, 1H); 7,63 (m, 1H); 7,58 – 7,31 (m, 5H); 7,27 (d, 1H); 6,72 (d, 1H); 4,54 – 4,35 (m, 3H); 4,19 (s, 4H); 4,14 – 4,02 (m, 5H); 3,31 – 3,22 (m, 2H); 3,13 – 2,66 (m, 2H); 2,53 – 2,34 (m, 3H); 2,29 – 2,14 (m, 1H); 2,03 – 1,86 (m, 1H); 1,55 (s, 3H).

No.	RMN
B-261	¹ H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ 8,07 (d, 1H); 7,92 (d, 1H); 7,63 (m, 1H); 7,55 – 7,31 (m, 5H); 7,26 (d, 1H); 6,77 – 6,64 (m, 1H); 4,37 (d, 2H); 4,19 (d, 5H); 4,12 (s, 4H); 3,37 – 3,23 (m, 4H); 3,18 (d, 2H); 3,07 – 2,65 (m, 3H); 2,53 – 2,14 (m, 6H); 2,01 – 1,88 (m, 3H); 1,35 (s, 3H).
B-262	¹ H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ 8,13 – 8,03 (m, 1H); 7,92 (d, 1H); 7,63 (m, 1H); 7,56 – 7,31 (m, 5H); 7,26 (d, 1H); 6,79 – 6,62 (m, 1H); 4,46 – 4,32 (m, 3H); 4,20 (d, 5H); 4,12 (s, 4H); 3,29 (m, 2H); 3,21 (m, 2H); 3,11 – 2,60 (m, 4H); 2,51 – 2,32 (m, 3H); 2,30 – 2,14 (m, 5H); 2,02 – 1,87 (m, 1H).
B-263	¹ H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ 8,07 (d, 1H); 7,92 (d, 1H); 7,63 (m, 1H); 7,57 – 7,32 (m, 5H); 7,27 (d, 1H); 6,73 (m, 1H); 4,37 (d, 2H); 4,19 (s, 3H); 4,13 (d, 6H); 3,96 (t, 1H); 3,31 – 3,23 (m, 2H); 3,11 – 2,65 (m, 3H); 2,42 (m, 4H); 2,32 – 2,14 (m, 3H); 2,03 – 1,85 (m, 1H); 1,41 (s, 3H).
B-264	¹ H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ 8,08 (d, 1H); 7,92 (d, 1H); 7,63 (m, 1H); 7,58 – 7,32 (m, 5H); 7,27 (d, 1H); 6,73 (d, 1H); 4,43 – 4,26 (m, 4H); 4,23 (t, 1H); 4,18 (s, 3H); 4,12 (s, 4H); 4,01 – 3,89 (m, 2H); 3,45 (s, 3H); 3,29 (m, 2H); 3,13 – 2,66 (m, 2H); 2,52 – 2,33 (m, 3H); 2,22 (m, 1H); 2,02 – 1,87 (m, 1H).
B-265	¹ H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ 8,05 (s, 1H); 7,92 (d, 1H); 7,63 (m, 1H); 7,57 – 7,31 (m, 5H); 7,27 (d, 1H); 6,72 (d, 1H); 4,37 (d, 2H); 4,20 (d, 5H); 4,12 (s, 4H); 3,98 (q, 1H); 3,31 – 3,23 (m, 2H); 2,76 (d, 2H); 2,52 – 2,34 (m, 3H); 2,29 – 2,13 (m, 1H); 2,03 – 1,88 (m, 1H); 1,60 (d, 3H).
B-266	¹ H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ 8,07 (d, 1H); 7,92 (d, 1H); 7,63 (m, 1H); 7,57 – 7,32 (m, 5H); 7,27 (d, 1H); 6,72 (s, 1H); 4,42 – 4,32 (m, 2H); 4,27 (s, 2H); 4,19 (s, 3H); 4,12 (s, 4H); 3,86 (s, 3H); 3,29 (m, 2H); 3,13 – 2,67 (m, 3H); 2,52 – 2,32 (m, 3H); 2,21 (m, 1H); 2,02 – 1,88 (m, 1H).

No.	RMN
B-267	¹ H RMN (400 MHz, Metanol-d ₄) δ 8,08 (d, 1H); 7,92 (d, 1H); 7,63 (m, 1H); 7,58 – 7,32 (m, 5H); 7,27 (d, 1H); 6,73 (d, 1H); 4,37 (m, 2H); 4,27 (s, 2H); 4,20 (s, 4H); 4,12 (s, 3H); 3,31 – 3,22 (m, 2H); 3,15 – 2,66 (m, 5H); 2,52 – 2,34 (m, 2H); 2,29 – 2,14 (m, 1H); 2,01 – 1,86 (m, 1H).
B-268	¹ H RMN (400 MHz, Metanol-d ₄) δ 8,06 (s, 1H); 7,92 (d, 1H); 7,63 (m, 1H); 7,58 – 7,32 (m, 5H); 7,27 (d, 1H); 6,72 (d, 1H); 4,42 – 4,24 (m, 4H); 4,18 (s, 3H); 4,12 (s, 4H); 3,42 (d, 1H); 3,29 (dd, 2H); 2,71 (d, 1H); 2,52 – 2,34 (m, 3H); 2,29 – 2,15 (m, 1H); 2,04 – 1,87 (m, 1H); 1,34 – 1,19 (m, 2H); 0,93 – 0,60 (m, 3H).
B-269	¹ H RMN (400 MHz, Metanol-d ₄) δ 8,07 (d, 1H); 7,92 (d, 1H); 7,63 (m, 1H); 7,58 – 7,32 (m, 5H); 7,27 (d, 1H); 6,72 (s, 1H); 4,37 (d, 2H); 4,29 (d, 2H); 4,18 (s, 3H); 4,12 (s, 4H); 4,02 (d, 1H); 3,29 (m, 2H); 3,13 – 2,66 (m, 2H); 2,52 – 2,35 (m, 4H); 2,31 – 1,87 (m, 3H); 1,32 (s, 1H); 1,10 (m, 3H).
B-270	¹ H RMN (400 MHz, Metanol-d ₄) δ 8,07 (s, 1H); 7,92 (d, 1H); 7,63 (m, 1H); 7,58 – 7,32 (m, 5H); 7,27 (d, 1H); 6,72 (d, 1H); 4,41 – 4,22 (m, 4H); 4,18 (m, 4H); 4,12 (s, 4H); 3,91 (d, 1H); 3,30 – 3,18 (m, 1H); 2,71 (d, , 3H); 2,53 – 2,32 (m, 4H); 2,28 – 2,17 (m, 1H); 2,02 – 1,90 (m, 1H); 1,32 (s, 1H); 1,19 (d, 3H); 1,08 (d, 3H).
B-271	¹ H RMN (400 MHz, Metanol-d ₄) δ 8,07 (d, 1H); 7,92 (d, 1H); 7,63 (m, 1H); 7,57 – 7,33 (m, 5H); 7,27 (d, 1H); 6,73 (d, 1H); 4,37 (d, 2H); 4,29 (s, 2H); 4,19 (s, 3H); 4,13 (s, 4H); 3,29 (m, 2H); 3,17 – 2,70 (m, 3H); 2,68 (s, 1H); 2,53 – 2,33 (m, 3H); 2,22 (m, 1H); 2,06 – 1,89 (m, 1H); 1,65 (d, 3H).
B-272	¹ H RMN (400 MHz, Metanol-d ₄) δ 8,07 (d, 1H); 7,92 (d, 1H); 7,63 (m, 1H); 7,58 – 7,33 (m, 5H); 7,27 (d, 1H); 6,73 (d, 1H); 4,37 (d, 2H); 4,29 (s, 2H); 4,19 (s, 3H); 4,13 (m, 4H); 3,96 (s, 2H); 3,29 (m, 2H); 3,15 – 2,69 (m, 2H); 2,68 (s, 1H); 2,53 – 2,35 (m, 3H); 2,30 – 2,16 (m, 1H); 2,01 – 1,89 (m, 1H).

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
5 utilizando una plataforma de ensayo homogéneo de proximidad luminiscente amplificada (ALPHA). La unión de cada par de proteínas da como resultado la proximidad de las perlas donante y aceptadora, 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
10 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 de 0,3 nM (PD-L1 etiquetada con His), 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
15 µg/mL de bolas aceptoras de ensayo ALPHA (recubiertas de anti-His) y 20 µg/mL de bolas dadoras de ensayo de ALPHA (recubiertas de estreptavidina). Los valores de CI50 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 3A y la Tabla 3B. Todas las lecturas de IC₅₀ de 0,064 nM son iguales o inferiores a 0,064 nM.

Tabla 3A

No.	IC ₅₀ PD-L1-PD1 (nM)	No.	IC ₅₀ PD-L1-PD1 (nM)	No.	IC ₅₀ PD-L1-PD1 (nM)
A-1	0,064	A-22	0,064	A-43	0,064
A-2	0,064	A-23	0,064	A-44	0,064
A-3	0,064	A-24	0,064	A-45	0,064
A-4	0,064	A-25	0,064	A-46	0,064
A-5	0,064	A-26	0,064	A-47	0,064
A-6	0,67	A-27	0,064	A-48	0,064
A-7	1,178	A-28	0,064	A-49	0,064
A-8	0,064	A-29	0,064	A-50	0,064
A-9	1,659	A-30	0,064	A-51	0,064
A-10	0,064	A-31	0,064	A-52	0,064
A-11	0,064	A-32	0,064	A-53	0,064
A-12	0,064	A-33	0,064	A-54	0,064
A-13	0,065	A-34	0,064	A-55	0,064
A-14	0,064	A-35	0,064	A-56	0,064
A-15	0,064	A-36	0,064	A-57	0,064
A-16	0,064	A-37	0,064	A-58	0,064
A-17	0,077	A-38	0,064	A-59	0,064
A-18	0,064	A-39	0,064	A-60	0,064
A-19	0,064	A-40	0,064	A-61	0,064
A-20	0,064	A-41	0,064	A-62	0,064
A-21	0,064	A-42	0,064	A-63	0,064

No.	IC ₅₀ PD-L1-PD1 (nM)
A-64	0,064
A-65	0,064
A-66	0,064
A-67	0,064
A-68	0,064
A-69	0,064
A-70	0,064
A-71	0,064
A-72	0,064
A-73	0,064
A-74	0,064
A-75	0,064
A-76	0,064
A-77	0,064
A-78	0,064
A-79	0,064

No.	IC ₅₀ PD-L1-PD1 (nM)
A-80	0,064
A-81	0,064
A-82	0,14
A-83	0,064
A-84	0,064
A-85	0,064
A-86	0,064
A-87	0,064
A-88	0,202
A-89	0,072
A-90	0,064
A-91	0,064
A-92	0,064
A-93	0,064
A-94	0,064
A-95	0,064

No.	IC ₅₀ PD-L1-PD1 (nM)
A-96	0,064
A-97	0,064
A-98	0,064
A-99	0,397
A-100	0,064
A-101	0,064
A-102	0,064
A-103	0,064
A-104	0,064
A-105	0,064
A-106	0,064
A-107	0,064
A-108	0,064
A-109	0,064

Tabla 3B

No.	IC ₅₀ PD-L1-PD1 (nM)	No.	IC ₅₀ PD-L1-PD1 (nM)	No.	IC ₅₀ PD-L1-PD1 (nM)
B-1	0,064	B-20	0,064	B-39	0,064
B-2	0,064	B-21	0,064	B-40	0,169
B-3	0,066	B-22	0,074	B-41	0,064
B-4	0,064	B-23	0,064	B-42	0,064
B-5	0,064	B-24	0,064	B-43	0,064
B-6	0,064	B-25	0,064	B-44	0,064
B-7	0,064	B-26	0,064	B-45	0,064
B-8	0,064	B-27	0,064	B-46	0,064
B-9	0,064	B-28	0,088	B-47	0,064
B-10	0,064	B-29	0,101	B-48	0,064
B-11	0,066	B-30	0,158	B-49	0,064
B-12	0,064	B-31	0,085	B-50	0,064
B-13	0,064	B-32	0,095	B-51	0,064
B-14	0,064	B-33	0,064	B-52	0,095
B-15	0,064	B-34	0,111	B-53	0,064
B-16	0,064	B-35	0,064	B-54	0,064
B-17	0,064	B-36	0,064	B-55	0,064
B-18	0,064	B-37	0,064	B-56	0,189
B-19	0,064	B-38	0,095	B-57	0,08

No.	IC ₅₀ PD-L1-PD1 (nM)
B-58	0,064
B-59	0,113
B-60	0,064
B-61	0,064
B-62	0,064
B-63	0,064
B-64	0,076
B-65	0,064
B-66	0,064
B-67	0,064
B-68	0,064
B-69	0,064
B-70	0,064
B-71	0,064
B-72	0,064
B-73	0,064
B-74	0,064
B-75	0,088
B-76	0,064
B-77	0,064
B-78	0,064

No.	IC ₅₀ PD-L1-PD1 (nM)
B-79	0,064
B-80	0,064
B-81	0,064
B-82	0,064
B-83	0,064
B-84	0,064
B-85	0,064
B-86	0,235
B-87	0,064
B-88	0,064
B-89	0,387
B-90	0,111
B-91	0,064
B-92	0,064
B-93	0,064
B-94	0,068
B-95	0,064
B-96	0,064
B-97	0,064
B-98	0,111
B-99	0,086

No.	IC ₅₀ PD-L1-PD1 (nM)
B-100	0,064
B-101	0,201
B-102	0,146
B-103	0,234
B-104	0,308
B-105	1,987
B-106	0,064
B-107	0,064
B-108	3,899
B-109	0,068
B-110	0,199
B-111	0,152
B-112	0,117
B-113	0,064
B-114	0,064
B-115	0,064
B-116	0,064
B-117	0,064
B-118	0,064
B-119	0,064
B-120	0,064

No.	IC ₅₀ PD-L1-PD1 (nM)
B-121	0,064
B-122	0,064
B-123	0,064
B-124	0,084
B-125	0,064
B-126	0,064
B-127	0,064
B-128	0,064
B-129	0,064
B-130	0,064
B-131	0,064
B-132	0,266
B-133	0,064
B-134	0,064
B-135	0,064
B-136	0,064
B-137	0,064
B-138	0,064
B-139	0,064
B-140	0,064
B-141	0,064

No.	IC ₅₀ PD-L1-PD1 (nM)
B-142	0,064
B-143	0,064
B-144	0,064
B-145	0,064
B-146	0,41
B-147	0,351
B-148	0,064
B-149	0,064
B-150	0,064
B-151	0,072
B-152	0,064
B-153	0,064
B-154	0,064
B-155	0,22
B-156	0,076
B-157	0,195
B-158	0,064
B-159	0,064
B-160	0,54
B-161	0,073
B-162	0,082

No.	IC ₅₀ PD-L1-PD1 (nM)
B-163	0,064
B-164	0,27
B-165	0,064
B-166	0,064
B-167	0,064
B-168	0,064
B-169	0,064
B-170	0,064
B-171	0,064
B-172	0,064
B-173	0,064
B-174	0,064
B-175	0,064
B-176	0,064
B-177	0,064
B-178	0,064
B-179	0,064
B-180	0,064
B-181	0,064
B-182	0,064
B-183	0,064

No.	IC ₅₀ PD-L1-PD1 (nM)
B-184	0,064
B-185	0,064
B-186	0,064
B-187	0,064
B-188	0,064
B-189	0,064
B-190	0,064
B-191	0,064
B-192	0,064
B-193	0,064
B-194	0,064
B-195	0,064
B-196	0,064
B-197	0,064
B-198	0,064
B-199	0,064
B-200	0,064
B-201	0,064
B-202	0,064
B-203	0,064
B-204	0,064

No.	IC ₅₀ PD-L1-PD1 (nM)
B-205	0,064
B-206	0,064
B-207	0,064
B-208	0,064
B-209	0,064
B-210	0,064
B-211	0,064
B-212	0,064
B-213	0,064
B-214	0,064
B-215	0,064
B-216	0,064
B-217	0,064
B-218	0,064
B-219	0,064
B-220	0,064
B-221	0,064
B-222	0,064
B-223	0,064
B-224	0,064
B-225	0,064

No.	IC ₅₀ PD-L1-PD1 (nM)
B-226	0,064
B-227	0,064
B-228	0,064
B-229	0,064
B-230	0,064
B-231	0,064
B-232	0,064
B-233	0,064
B-234	0,064
B-235	0,064
B-236	0,064
B-237	0,064
B-238	0,064
B-239	0,064
B-240	0,064
B-241	0,064
B-242	0,064
B-243	0,064
B-244	0,064
B-245	0,064
B-246	0,064

No.	IC ₅₀ PD-L1-PD1 (nM)
B-247	0,064
B-248	0,097
B-249	0,065
B-250	0,237
B-251	0,064
B-252	0,064
B-253	0,064
B-254	0,064
B-255	0,064

No.	IC ₅₀ PD-L1-PD1 (nM)
B-256	0,064
B-257	0,064
B-258	0,064
B-259	0,064
B-260	0,064
B-261	0,076
B-262	0,064
B-263	0,064
B-264	0,064

No.	IC ₅₀ PD-L1-PD1 (nM)
B-265	0,079
B-266	0,251
B-267	0,064
B-268	0,064
B-269	0,064
B-270	0,064
B-271	0,064
B-272	0,064

Los datos anteriores muestran que los compuestos de la presente divulgación son generalmente eficaces para bloquear la interacción PD-1/PD-L1.

Ensayo del Reportero NFAT PD-1/PD-L1:

Los compuestos se probaron en un ensayo reportero 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 (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 se incuba luego durante 6 horas a 37 °C. La actividad de la luciferasa se evalúa 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 Bioquímico de Interacción Proteína-Proteína de Dimerización PD-L1/PD-L1:

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 resultado la proximidad de las perlas donante y aceptora, lo que conduce a un aumento 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 0,5 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 4A y Tabla 4B).

Tabla 4A

No.	AC₅₀ Dímero PDL1 1nM	EC₅₀ NFAT Luciferasa	No.	AC₅₀ Dímero PDL1 1nM	EC₅₀ NFAT Luciferasa
A-1	13,25	40	A-20	29,103	20
A-2	13,473	11	A-21	32,636	19
A-3	13,935	12	A-22	8,168	25
A-4	14,333	19	A-23		22
A-5	113,03	38	A-24	38,849	29
A-6	188,25	165	A-25	28,068	21
A-7	179,65	176	A-26	13,4	27
A-8	79,682	66	A-27	7,771	23
A-9	149,97	152	A-28	18,139	26
A-10	16,711	25	A-29	5,569	27
A-11	34,808	57	A-30	9,895	24
A-12	26,432	56	A-31	6,843	11
A-13	48,819	66	A-32	12,49	26
A-14	30,423	24	A-33	11,699	20
A-15	51,57	35	A-34	8,257	15
A-16	42,079	37	A-35	13,196	6
A-17	13,913	20	A-36	2,054	10
A-18	15,659	9	A-37	6,256	14
A-19	26,091	13	A-38	16,91	8

No.	AC₅₀ Dímero PDL1 1nM	EC₅₀ NFAT Luciferasa
A-39	17,798	16
A-40	6,812	8
A-41	7,6	10
A-42	12,583	9
A-43	9,89	8
A-44	10,636	18
A-45	5,863	13
A-46	7,18	15
A-47	22,336	23
A-48	13,495	15
A-49	10,674	18
A-50	17,611	22
A-51	105,67	44
A-52	15,256	6
A-53	16,195	13
A-54	76,588	25
A-55	13,168	8
A-56	11,786	16
A-57	29,559	29
A-58	9,377	18
A-59	7,753	20

No.	AC₅₀ Dímero PDL1 1nM	EC₅₀ NFAT Luciferasa
A-60	13,905	40
A-61	10,587	40
A-62	45,417	29
A-63	34,356	41
A-64	8,036	13
A-65	14,662	22
A-66	19,646	25
A-67	32,882	43
A-68	83,724	43
A-69	5,266	21
A-70	15,604	12
A-71	52,422	35
A-72	13,392	12
A-73	15,739	29
A-74	9,07	6
A-75	18,124	22
A-76	30,241	22
A-77	26,575	12
A-78	13,484	18
A-79	21,362	36
A-80	19,85	21

No.	AC ₅₀ Dímero PDL1 1nM	EC ₅₀ NFAT Luciferasa
A-81	23,062	32
A-82	84,897	35
A-83	23,635	46
A-84	31,84	48
A-85	42,459	43
A-86	29,217	37
A-87	22,275	19
A-88	60,444	50
A-89	81,847	46
A-90	21,588	31
A-91	42,691	40
A-92	15,139	20
A-93	83,017	35
A-94	20,657	21
A-95	21,155	42

No.	AC ₅₀ Dímero PDL1 1nM	EC ₅₀ NFAT Luciferasa
A-96	3,97	4
A-97	6,279	10
A-98	40,258	33
A-99	110,46	32
A-100	7,109	13
A-101	3,901	9
A-102	43,063	28
A-103	40,246	30
A-104	16,573	29
A-105	40,569	37
A-106	5,04	8
A-107	8,643	15
A-108	6,636	35
A-109	8,976	37

Tabla 4B

No.	AC ₅₀ Dímero PDL1 1nM	EC ₅₀ NFAT Luciferasa
B-1	1,114	3
B-2	17,521	15

No.	AC ₅₀ Dímero PDL1 1nM	EC ₅₀ NFAT Luciferasa
B-3	120,01	123
B-4	20,941	50

No.	AC₅₀ Dímero PDL1 1nM	EC₅₀ NFAT Luciferasa
B-5	2,668	6
B-6	7,959	17
B-7	4,038	8
B-8	13,221	14
B-9	19,184	25
B-10	5,398	10
B-11	71,415	53
B-12	1,118	3
B-13	3,916	5
B-14	15,725	22
B-15	9,548	28
B-16	24,504	34
B-17	4,295	4
B-18	17,548	30
B-19	9,333	22
B-20	33,749	49
B-21	31,212	100
B-22	13,366	26
B-23	62,775	72
B-24	19,378	30
B-25	17,8	29

No.	AC₅₀ Dímero PDL1 1nM	EC₅₀ NFAT Luciferasa
B-26	18,353	17
B-27	11,186	20
B-28	26,935	57
B-29	4,085	7
B-30	58,264	73
B-31	32,28	21
B-32	12,948	22
B-33	14,68	32
B-34	22,287	93
B-35	9,06	19
B-36	3,769	5
B-37	28,041	100
B-38	46,475	42
B-39	3,8	23
B-40	48,571	49
B-41	3,591	7
B-42	12,462	32
B-43	44,269	75
B-44	17,871	43
B-45	20,209	32
B-46	14,723	24

No.	AC ₅₀ Dímero PDL1 1nM	EC ₅₀ NFAT Luciferasa
B-47	27,426	25
B-48	7,117	6
B-49	19,12	19
B-50	26,126	31
B-51	27,527	28
B-52	46,384	33
B-53	31,11	55
B-54	10,193	10
B-55	10,652	20
B-56	41,025	59
B-57	66,522	100
B-58	49,735	24
B-59	106,55	59
B-60	55,623	18
B-61	6,22	13
B-62	9,298	6
B-63	7,821	11
B-64	40,473	73
B-65	15,29	24
B-66	38,136	44
B-67	30,326	37

No.	AC ₅₀ Dímero PDL1 1nM	EC ₅₀ NFAT Luciferasa
B-68	47,954	37
B-69	155,9	57
B-70	31,865	44
B-71	35,688	58
B-72	25,825	38
B-73	81,704	75
B-74	94,116	71
B-75	93,804	124
B-76	83,162	105
B-77	60,397	74
B-78	57,858	61
B-79	70,775	89
B-80	46,943	67
B-81	117,66	58
B-82	37,76	43
B-83	210,51	52
B-84	37,283	41
B-85	50,253	20
B-86	109,12	100
B-87	90,727	59
B-88	26,375	14

No.	AC₅₀ Dímero PDL1 1nM	EC₅₀ NFAT Luciferasa
B-89	85,008	85
B-90	18,696	24
B-91	33,772	24
B-92	54,461	67
B-93	55,041	56
B-94	102,86	48
B-95	36,23	11
B-96	48,686	68
B-97	66,354	64
B-98	54,295	48
B-99	67,917	22
B-100	102,74	29
B-101	64,757	57
B-102	80,57	69
B-103	58,453	39
B-104	88,536	87
B-105	783,36	60
B-106	41,345	34
B-107	20,078	24
B-108	696,16	40
B-109	40,878	68

No.	AC₅₀ Dímero PDL1 1nM	EC₅₀ NFAT Luciferasa
B-110	97,135	100
B-111	138,59	166
B-112	170,01	141
B-113	29,894	25
B-114	20,701	23
B-115	26,346	23
B-116	35,475	41
B-117	0,813	3
B-118	0,988	3
B-119	24,507	13
B-120	18,218	22
B-121	1,625	3
B-122	2,654	6
B-123	132,66	40
B-124	78,506	51
B-125	6,788	13
B-126	3,354	12
B-127	5,462	15
B-128	13,522	7
B-129	16,452	15
B-130	4,867	11

No.	AC ₅₀ Dímero PDL1 1nM	EC ₅₀ NFAT Luciferasa
B-131	10,486	8
B-132	301,27	57
B-133	99,108	70
B-134	0,727	3
B-135	2,764	3
B-136	10,999	8
B-137	6,191	6
B-138	11,603	16
B-139	10,225	7
B-140	2,28	36
B-141	5,835	19
B-142	38,936	35
B-143	42,087	50
B-144	8,979	19
B-145	5,125	35
B-146	297,49	149
B-147	178,18	87
B-148	43,223	29
B-149	32,424	23
B-150	65,144	50
B-151	66,23	43

No.	AC ₅₀ Dímero PDL1 1nM	EC ₅₀ NFAT Luciferasa
B-152	12,674	21
B-153	18,997	23
B-154	31,532	51
B-155	101,51	54
B-156	323,57	113
B-157	1424,5	92
B-158	26,945	29
B-159	24,903	21
B-160	308,92	161
B-161	41,212	112
B-162	133,77	78
B-163	39,114	40
B-164	66,892	56
B-165	24,642	19
B-166	43,707	51
B-167	51,561	56
B-168	11,831	20
B-169	11,14	15
B-170	15,187	18
B-171	15,215	15
B-172	7,634	5

No.	AC ₅₀ Dímero PDL1 1nM	EC ₅₀ NFAT Luciferasa
B-173	9,939	10
B-174	7,967	7
B-175	14,3	28
B-176	52,576	29
B-177	17,873	23
B-178	21,525	26
B-179	3,637	8
B-180	12,528	24
B-181	18,93	21
B-182	31,055	25
B-183	25,108	28
B-184	19,762	24
B-185	10,918	10
B-186	19,669	18
B-187	2,863	4
B-188	12,009	15
B-189	9,848	11
B-190	8,984	14
B-191	12,269	17
B-192	6,796	17
B-193	3,761	6

No.	AC ₅₀ Dímero PDL1 1nM	EC ₅₀ NFAT Luciferasa
B-194	4,545	16
B-195	5,792	9
B-196	6,308	18
B-197	12,528	11
B-198	15,298	7
B-199	17,468	6
B-200	20,059	20
B-201	24,387	16
B-202	3,433	3
B-203	5,214	13
B-204	9,704	17
B-205	7,555	19
B-206	7,775	13
B-207	11,873	14
B-208	23,454	26
B-209	11,664	28
B-210	23,743	17
B-211	9,205	25
B-212	17,55	12
B-213	17,022	20
B-214	3,785	8

No.	AC₅₀ Dímero PDL1 1nM	EC₅₀ NFAT Luciferasa
B-215	8,418	21
B-216	20,068	22
B-217	28,93	18
B-218	17,326	26
B-219	2,562	13
B-220	2,04	5
B-221	17,483	29
B-222	13,541	11
B-223	17,968	13
B-224	10,647	21
B-225	5,321	19
B-226	5,332	14
B-227	3,119	13
B-228	6,431	11
B-229	3,142	13
B-230	27,526	28
B-231	11,968	9
B-232	1,794	9
B-233	0,518	3
B-234	3,176	3
B-235	2,417	5

No.	AC₅₀ Dímero PDL1 1nM	EC₅₀ NFAT Luciferasa
B-236	3,02	4
B-237	20,686	14
B-238	34,934	21
B-239	21,347	28
B-240	12,055	26
B-241	7,579	16
B-242	18,894	25
B-243	15,805	22
B-244	17,953	27
B-245	5,941	8
B-246	14,039	15
B-247	10,357	26
B-248	15,914	16
B-249	35,452	35
B-250	36,375	26
B-251	17,657	32
B-252	17,957	29
B-253	8,728	9
B-254	11,438	10
B-255	7,888	11
B-256	13,105	25

No.	AC ₅₀ Dímero PDL1 1nM	EC ₅₀ NFAT Luciferasa
B-257	8,735	5
B-258	5,904	5
B-259	9,804	17
B-260	18,028	28
B-261	4,632	18
B-262	2,196	7
B-263	4,942	25
B-264	6,553	16

No.	AC ₅₀ Dímero PDL1 1nM	EC ₅₀ NFAT Luciferasa
B-265	14,242	11
B-266	28,536	31
B-267	7,256	9
B-268	3,763	10
B-269	6,132	15
B-270	4,755	11
B-271	1,905	4
B-272	2,26	6

Ejemplo Biológico 2:

Ensayo de GPR40

Los compuestos seleccionados se probaron en un ensayo funcional GRP40 como se describe en Briscoe, C.P. et al. (*Brit. J. Pharmacol.*, (2006), 148: 619-628) para determinar la actividad agonista/antagonista. Se ha demostrado que la activación de GPR40 por los ácidos grasos produce un aumento en los niveles de Ca²⁺ intracelular, una acción mediada a través de Gαq/11. Usando una línea celular HEK-293 transducida de forma transitoria para expresar GPR40, se ha evaluado la actividad agonista/antagonista de compuestos seleccionados.

Resumen de métodos

Ensayo	Fuente	Estímulo	Incubación	Componente medido	Método de detección
FFA1 (h) (GRP40) (Efecto Agonista)	recombinante humana (células HEK-293)	ninguno (ácido linoleico 100 μ M para control)	Temp. Amb.	[Ca ²⁺] Intracelular	Fluorimetría
FFA1 (h) (GPR40) (Efecto Antagonista)	recombinante humana (células HEK-293)	ácido linoleico (20000 nM)	Temp. Amb.	[Ca ²⁺] Intracelular	Fluorimetría

Results**Tabla 5: Efectos agonistas**

No.	Concentración (μM)	% de control de respuesta agonista		
		1^{er}	2^{do}	Promedio
A-18	10	-0,6	-1,9	-1,3
A-41	10	1,1	0,1	0,6
B-36	10	-0,4	-0,5	-0,4
B-149	10	-2,0	-0,5	-1,2

Table 6: Efectos antagonistas

No.	Concentración (μ M)	% inhibición de control de respuesta agonista.		
		1 ^{er}	2 ^{do}	Promedio
A-18	10	8,3	17,4	12,8
A-41	10	23,1	13,1	18,1
B-36	10	30,5	17,0	23,7
B-149	10	8,0	15,0	11,5

Conclusion

Como se muestra en los datos anteriores, seleccione los compuestos probados en el ensayo funcional GRP40 como se describe en Briscoe, C.P. et al. (*Brit. J. Pharmacol.*, (2006), 148: 619-628) no mostraron actividad agonista y actividad antagonista muy débil (0-43% de inhibición a 10 μ M).