Definite INHIBIDORES DE INTEGRINA ALPHA V BETA 6 Y ALPHA V BETA 1 Y SUS USOS

REFERENCIA CRUZADA A APLICACIONES RELACIONADAS

[0001] Esta solicitud reclama el beneficio de la Solicitud Provisional de EE.UU. No. 63/159,063 presentado el 10 de marzo de 2021, que se incorpora aquí como referencia en su totalidad.

CAMPO

[0002] En el presente documento se proporcionan inhibidores de integrinas αVβ6 y αVβ1, métodos para preparar dichos inhibidores de integrinas αVβ6 y αVβ1, composiciones farmacéuticas de inhibidores de integrinas αVβ6 y αVβ1 y métodos para tratar y/o prevenir diversos trastornos médicos en un sujeto mediante la administración al sujeto que necesita de inhibidores de la integrina αVβ6 e αVβ1.

ANTECEDENTES

[0003] Las integrinas son proteínas transmembrana heterodiméricas α/β implicadas en la adhesión celular a una amplia variedad de proteínas de la matriz extracelular, que median las interacciones célula-célula, la migración celular, la proliferación celular, la supervivencia celular y el mantenimiento de la integridad tisular (Barczyk et al., Cell y Tissue Investigación 2010, 339, 269). En los mamíferos, hay 24 heterodímeros de integrina α/β que se derivan de combinaciones de 18 subunidades alfa y 8 beta. El Factor de Crecimiento Transformante β (TGF β) tiene un papel central en el impulso de una serie de procesos patológicos subyacentes de la fibrosis, el crecimiento celular y las enfermedades autoinmunes. Las integrinas alfa V (αV), que incluyen αVβ1, αVβ3, αVβ5, αVβ6 y αVβ8, están implicadas en una vía crítica que conduce a la conversión del TGF β latente en una forma activa (Henderson, N.C.; Sheppard, D. Biochim, Biophys. Acta 2013, 1832, 891). En consecuencia, el antagonismo de dicha activación mediada por la integrina αV del TGF β latente proporciona un enfoque terapéutico viable para intervenir en estados patológicos impulsados por el TGF β (Sheppard, D. Eur. Resp. Rev. 2008, 17, 157; Goodman, S.L.; Picard, M. Trends Pharmacol. Sciences 2012, 33(7), 405; Hinz, B., Nature Medicine 2013, 19(12), 1567; Pozzi, A.; Zent, R.J. Am. Soc. Nephrol. 2013, 24(7), 1034). Las cinco integrinas αV pertenecen a un pequeño

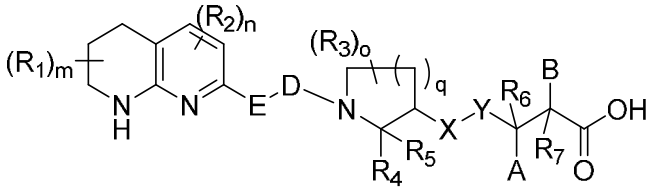
subconjunto (8 de 24) de integrinas que reconocen el motivo del ácido aspártico arginina glicina (RGD) presente en ligandos nativos tales como la fibronectina, la vitronectina y el Péptido Asociado a la Latencia (LAP).

[0004] Las integrinas se expresan en la superficie de la mayoría de las células humanas. Por ejemplo, las integrinas αVβ6 y αVβ1 se expresan en células epiteliales en niveles muy bajos en el tejido sano, pero se regulan significativamente durante la inflamación y la cicatrización de heridas. La patología de la integrina contribuye a un conjunto diverso de enfermedades humanas, entre ellas, por ejemplo, trastornos plaquetarios, aterosclerosis, cáncer, osteoporosis, fibrosis, neuropatía diabética del riñón, degeneración macular y diversas enfermedades autoinmunitarias y de inflamación crónica.

[0005] En consecuencia, se han investigado ampliamente los inhibidores de las integrinas αVβ6 y αVβ1, pero a pesar del inmenso esfuerzo, el éxito terapéutico ha sido difícil de alcanzar. Por consiguiente, existe una necesidad de inhibidores de las integrinas αVβ6 y αVβ1, que en algunas presentaciones se pueden administrar por vía oral y pueden, por ejemplo, tratar y/o prevenir trastornos plaquetarios, aterosclerosis, cáncer, osteoporosis, fibrosis, neuropatía diabética del riñón, degeneración macular y diversas enfermedades autoinmunes y de inflamación crónica.

BREVE RESUMEN

[0006] En un aspecto, en el presente documento se proporciona un compuesto de Fórmula (I) que satisface ésta y otras necesidades:



(I) (I);

o sales, hidratos o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos en los que:

cada R_1 es independientemente hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alqueno, alqueno sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, arilo, arilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, arilalquenilo, arilalquenilo sustituido, arialquinilo, arialquinilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo, cicloalquenilo sustituido, cicloheteroalquilo, cicloheteroalquilo sustituido, cicloheteroalquenilo o cicloheteroalquenilo sustituido, heteroalquilo, heteroalquilo sustituido, heteroalquenilo, heteroalquenilo sustituido, heteroalquinilo, heteroalquinilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heteroarilalquilo, heteroarilalquilo sustituido, heteroarilalquenilo, heteroarilalquenilo sustituido, heteroarialquinilo, heteroarialquinilosustituido, halo, $-C(O)NR_8R_9$, $-C(O)OR_{10}$, $-NR_{11}C(O)OR_{12}$, $-NR_{13}C(O)OR_{14}$, $-OC(O)OR_{15}$, $-CN$, $-CF_3$, $-NR_{16}S$

O_2R_{17} o -OR_{18}; m es 0, 1, 2 ó 3; cada R_2 es independientemente hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, arilo, arilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, arilalquenilo, arilalquenilo sustituido, arialquinilo, arialquinilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo, cicloalquenilo sustituido, cicloheteroalquilo, cicloheteroalquilo sustituido, cicloheteroalquenilo, cicloheteroalquenilo sustituido, heteroalquilo, heteroalquilo sustituido, heteroalquenilo, heteroalquenilo sustituido, heteroalquinilo, heteroalquinilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heteroarilalquilo, heteroarilalquilo sustituido, heteroarilalquenilo, heteroarilalquenilo sustituido, heteroarialquinilo, heteroarialquinilosustituido, halo, -$C(O)NR_{19}R_{20}$, -$C(O)OR_{21}$, -$NR_{22}C(O)OR_{23}$, -$NR_{24}C(O)OR_{25}$, -$OC(O)OR_{26}$, -CN, -CF_3, -$NR_{27}SO_2R_{28}$ o -OR_{29}; n es 0, 1 ó 2; cada R3 es independientemente hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, arilo, arilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, arilalquenilo, arilalquenilo sustituido, arialquinilo, arialquinilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo, cicloalquenilo sustituido , cicloheteroalquilo, cicloheteroalquilo sustituido, cicloheteroalquenilo, cicloheteroalquenilo sustituido, heteroalquilo, heteroalquilo sustituido, heteroalquenilo, heteroalquenilo sustituido, heteroalquinilo, heteroalquinilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heteroarilalquilo, heteroarilalquilo sustituido, heteroarilalquenilo, heteroarilalquenilo sustituido, heteroarialquinilo, heteroarialquinilosustituido, halo, -$C(O)NR_{30}R_{31}$, -$C(O)OR_{32}$, -$NR_{33}C(O)OR_{34}$, -$NR_{35}C(O)OR_{36}$, -$OC(O)OR_{37}$, -CN, -CF_3, -$NR_{38}SO_2R_{39}$ o -OR_{40}; q es 0, 1, 2 o 3; o es 0, 1 ó 2 cuando q es 0; o es 0, 1, 2 o 3 cuando q es 1; o es 0, 1, 2, 3 ó 4 cuando q es 2; o es 0, 1, 2, 3, 4 ó 5 cuando q es 3; R_4 es hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, arilo, arilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, arilalquenilo, arilalquenilo sustituido, arialquinilo, arialquinilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo, cicloalquenilo sustituido, cicloheteroalquilo. , cicloheteroalquilo sustituido, cicloheteroalquenilo, cicloheteroalquenilo sustituido, heteroalquilo, heteroalquilo sustituido, heteroalquenilo, heteroalquenilo sustituido, heteroalquinilo, heteroalquinilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heteroarilalquilo, heteroarilalquilo sustituido, heteroarilalquenilo, heteroarilalquenilo sustituido, heteroarialquinilo, -F, -$C(O)NR_{41}R_{42}$, -$C(O)R_{43}$, -$C(O)OR_{44}$, -CN, -CF_3 o R_4 y R_5 junto con el átomo al que están unidos forman un C_4-C_8-anillo cicloalquilo; E es -CH2 o -CH_2Z; Z es -NR_{46}-, -S-, -SO_2- o -O-; D es -$(CH_2)_2$-, -$(CH_2)_3$-, -CH=$CHCH_2$-, -C(O)-, -C≡CCH_2-, fenilo, ciclohexilo o ciclopentilo cuando E es -CH_2-; D es -$(CH_2)_2$-, -$(CH_2)_3$-, -C(O), fenilo, ciclohexilo o ciclopentilo cuando Z es NR_{45} u -O-;

D es -$(CH_2)_2$-, -$(CH_2)_3$-, fenilo, ciclohexilo o ciclopentilo cuando Z es -SO_2- o -S-; X-Y es -C(O)NR_{46}-, -NR_{47}C(O)-, -C(O)O, -CH_2CH_2-, -CH=CH-, -C≡C-, -$NR_{48}CH_2$-, -CH_2NR_{49}, -O-CH_2-, -CH_2-O-, -SO_2NR_{50}-, -$NR_{51}SO_2$- o ciclopropilo; A es hidrógeno, -OR_{52}, alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, arilo, arilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, arilalquenilo, arilalquenilo sustituido, arialquinilo, arialquinilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo, cicloalquenilo sustituido, cicloheteroalquilo, sustituido cicloheteroalquilo, cicloheteroalquenilo, cicloheteroalquenilo sustituido, heteroalquilo, heteroalquilo sustituido, heteroalquenilo, heteroalquenilo sustituido, heteroalquinilo, heteroalquinilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heteroarilalquilo, heteroarilalquilo sustituido, heteroarilalquenilo, heteroarilalquenilo sustituido, heteroarialquinilo, heteroarialquinilosustituido o halo; B es hidrógeno, arilo, arilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, arilalquenilo, arilalquenilo sustituido, arialquinilo, -$NR_{53}R_{54}$, -O-R_{55}, -S-R_{56} o- SO_2-R_{57}; R_8R_{53} y R_{58}-R_{64} son independientemente hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, arilo, arilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, arilalquenilo, arilalquenilo sustituido, arialquinilo, arialquinilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo, cicloalquenilo sustituido, cicloheteroalquilo, cicloheteroalquilo sustituido, cicloheteroalquenilo, cicloheteroalquenilo sustituido, heteroalquilo, heteroalquilo sustituido, heteroalquenilo, heteroalquenilo sustituido, heteroalquinilo, heteroalquinilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heteroarilalquilo, heteroarilalquilo sustituido, heteroarilalquenilo, heteroarilalquenilo sustituido, heteroarialquinilo heteroarialquinilosustituido; R_{54} es alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, arilo, arilo sustituido, -C(O)R_{58}, -C(O)OR_{59}, -C(O)$NR_{60}R_{61}$, o -SO_2R_{62};

R_{55}-R_{57} son alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, arilo, arilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, arilalquenilo, arilalquenilo sustituido, arialquinilo, arialquinilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo, cicloalquenilo sustituido, cicloheteroalquilo, sustituto re cicloheteroalquilo, cicloheteroalquenilo, cicloheteroalquenilo sustituido, heteroalquilo, heteroalquilo sustituido, heteroalquenilo, heteroalquenilo sustituido, heteroalquinilo, heteroalquinilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heteroarilalquilo, heteroarilalquilo sustituido, heteroarilalquenilo, heteroarilalquenilo sustituido, heteroarialquinilo heteroarialquinilosustituido; R_5 es hidrógeno o -F; R_6 es hidrógeno, -F u -OR_{63}; y R_7 es hidrógeno, -F u -OR_{64}; siempre que R_5 sea hidrógeno cuando R4 es -C(O)$NR_{41}R_{42}$, -C(O)R_{43}, -C(O)OR_{44} o -CN; siempre que A no sea hidrógeno, halo u -OR_{52} cuando B es hidrógeno o halo; siempre que B no sea hidrógeno o halo cuando A sea hidrógeno, halo u -OR_{52}; siempre que R_7 sea hidrógeno cuando B sea halo, -$NR_{53}R_{54}$, -OR_{55}, -SR_{56} o SO_2R_{57}; siempre que R_6 sea -OR_{63}

sólo cuando XY sea CH_2CH_2-, -CH=CH-, -C≡C- o ciclopropilo; siempre que A no sea $-OR_{52}$ cuando R_6 sea $-OR_{63}$; y siempre que A no sea -Cl, -Br o -I cuando R_6 sea -F.

[0007] En otro aspecto, se proporcionan derivados, que incluyen sales, ésteres, éteres enólicos, ésteres enólicos, solvatos, hidratos, metabolitos y profármacos de los compuestos de Fórmula (I) descritos en el presente documento. Además, se proporcionan composiciones farmacéuticas que incluyen los compuestos de Fórmula (I) proporcionados en el presente documento y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

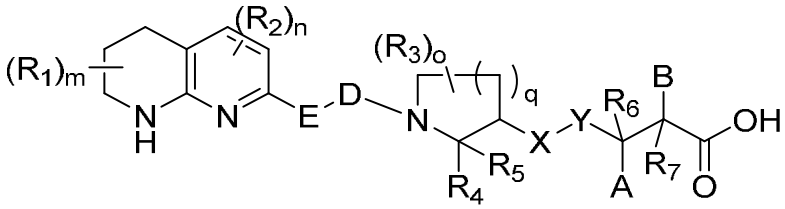
[0008] En el presente documento se proporcionan métodos para tratar, prevenir o mejorar los síntomas de trastornos médicos tales como, por ejemplo, trastornos plaquetarios, aterosclerosis, cáncer, osteoporosis, fibrosis, neuropatía diabética del riñón, degeneración macular y diversas enfermedades autoinmunitarias y de inflamación crónica. Al practicar los métodos, se administran al paciente con el trastorno o afección cantidades terapéuticamente eficaces de los compuestos de Fórmula (I) o composiciones farmacéuticas de los mismos.

[0009] Los métodos para inhibir la integrina αVβ6 en un paciente son descritos aquí. Al practicar los métodos, se administran al paciente cantidades terapéuticamente eficaces de los compuestos de Fórmula (I) o composiciones farmacéuticas de los mismos.

[0010] Los métodos para inhibir la integrina αVβ1 en un paciente son descritos aquí. Al practicar los métodos, se administran al paciente cantidades terapéuticamente eficaces de los compuestos de Fórmula (I) o composiciones farmacéuticas de los mismos.

[0011] En el presente documento se proporcionan métodos para inhibir la activación de TGFβ en una célula. Al practicar los métodos, se administran a la célula cantidades eficaces de los compuestos o de la Fórmula (I) de sus composiciones farmacéuticas.

[0012] En un aspecto, en el presente documento se proporciona un compuesto de Fórmula (Ia) que satisface ésta y otras necesidades:



(Ia)

o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde:

q es 1, 2 o 3;

R^1 y R^3 se seleccionan cada uno independientemente en cada aparición de halógeno, C_{1-4} alquilo, C_{1-4} haloalquilo, $–OR^{11}$, $–SR^{11}$, $–N(R^{11})_2$, $–C(O)N(R^{11})2$, $–C(O)OR^{11}$, =O, =S y –CN;

m se selecciona entre 0, 1, 2, 3, 4, 5 y 6;

o se selecciona entre 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 y 8;

R^2 se selecciona independientemente en cada aparición entre halógeno, C_{1-4} alquilo, C_{1-4} haloalquilo, $–OR^{12}$, $–SR^{12}$, $–N(R^{12})_2$, –CN y $–NO_2$;

n es 0, 1 ó 2;

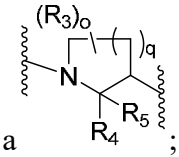
R^4 y R^5 se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, halógeno, C_{1-4} alquilo, C_{1-4} haloalquilo, $–OR^{13}$, $–SR^{13}$, $–N(R^{13})_2$ y –CN; o R^4 y R^5 se toman juntos para formar un sustituyente con doble enlace seleccionado entre =O, =S y $=N(R^{13})$;

D se selecciona entre un enlace, $–C(O)–$, $–C\equiv CCH_2–$ y $–CH=CHCH_2–$;

E se selecciona entre C_{1-4} alquileno y $–(CH_2)Z–$,

en la que Z se selecciona entre –NH–, –S–, $–SO_2–$ y –O–;

X-Y se selecciona entre: $^{\lambda}–C(O)N(R^{14})–$, $^{\lambda}–N(R^{14})C(O)–$, $^{\lambda}–N(R^{14})C(O)C(R^{15})_2–$, $^{\lambda}–C(O)O–$, $^{\lambda}–C(R^{15})_2C(R^{15})_2–$, $^{\lambda}–CH=CH–$, $^{\lambda}–C\equiv C–$, $^{\lambda}–N(R^{14})C(R^{15})_2–$, $^{\lambda}–C(R^{15})_2N(R^{14})–$, $^{\lambda}–O–$, $^{\lambda}–OC(R^{15})_2–$, $^{\lambda}–C(R^{15})_2O–$, $^{\lambda}–SO_2N(R^{14})–$ y $^{\lambda}–N(R^{14})SO_2–$;

donde $^{\lambda}$ denota la unión de X-Y a 

;

R^6 y R^7 se seleccionan cada uno independientemente en cada aparición entre: hidrógeno, halógeno, C_{1-4} alquilo, C_{1-4} haloalquilo, $–OR^{16}$ y –CN;

A se selecciona entre (i) y (ii):

(i) hidrógeno, halógeno y –CN, o A y R^6 se unen para formar un carbociclo C_{3-6} o un heterociclo de 3- a 6- miembros;

(ii) $–OR^{17}$, $–SR^{17}$, $–N(R^{17})_2$, $–N(R^{17})C(O)R^{17}$, $–N(R^{17})C(O)OR^{17}$, $-N(R^{17})C(O)N(R^{17})_2$, $–N(R^{17})C(S)N(R^{17})_2$, $–N(R^{17})S(O)_2(R^{17})$, $–C(O)R^{17}$, $–C(O)OR^{17}$, $–OC(O)R^{17}$, $–OC(O)N(R^{17})_2$, $–C(O)N(R^{17})_2$, $–S(O)R^{17}$, $–S(O)_2R^{17}$, y $–S(O)_2N(R^{17})_2$;

C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre:

halógeno, $–OR^{17}$, $–SR^{17}$, $–N(R^{17})_2$, $–C(O)R^{17}$, $–C(O)OR^{17}$, $–OC(O)R^{17}$, $–OC(O)N(R^{17})_2$, $–C(O)N(R^{17})_2$, $–N(R^{17})C(O)R^{17}$, $–N(R^{17})C(O)OR^{17}$, $–N(R^{17})C(O)N(R^{17})_2$, $–N(R^{17})C(S)N(R^{17})_2$, $–N(R^{17})S(O)_2(R^{17})$, $–S(O)R^{17}$, $–S(O)_2R^{17}$, $–S(O)_2N(R^{17})_2$, $–NO_2$, =O, =S, $=N(R^{17})$, $–N^3$ y –CN, carbociclo C_{3-10} y heterociclo de 3 a 10- miembros,

en el que el carbociclo C_{3-10} y el heterociclo de 3- a 10-miembros están cada uno opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} haloalquilo, $–OR^{17}$, $–SR^{17}$, $–N(R^{17})_2$, $–C(O)R^{17}$, $–C(O)OR^{17}$, $–OC(O)R^{17}$, $–OC(O)N(R^{17})_2$, $–C(O)N(R^{17})_2$, $–N(R^{17})C(O)R^{17}$, $–N(R^{17})C(O)OR^{17}$, $–N(R^{17})C(O)N(R^{17})_2$, $–N(R^{17})C(S)N(R^{17})_2$, $–N(R^{17})S(O)_2(R^{17})$, $–S(O)R^{17}$, $–S(O)_2R^{17}$, $–S(O)_2N(R^{17})_2$, $–NO_2$, =O, =S, $=N(R^{17})$, $–N_3$ y –CN; y

Carbociclo C_{3-12} y heterociclo de -3 a 12-miembros, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre:

halógeno, $–OR^{17}$, $–SR^{17}$, $–N(R^{17})_2$, $–C(O)R^{17}$, $–C(O)OR^{17}$, $–OC(O)R^{17}$, $–OC(O)N(R^{17})_2$, $–C(O)N(R^{17})_2$, $–N(R^{17})C(O)R^{17}$, $–N(R^{17})C(O)OR^{17}$, $–N(R^{17})C(O)N(R^{17})_2$, $–N(R^{17})C(S)N(R^{17})_2$, $–N(R^{17})S(O)_2(R^{17})$, $–(O)R^{17}$, $–S(O)_2R^{17}$, $–S(O)_2N(R^{17})_2$, $–NO_2$, =O, =S, $=N(R^{17})$, $–N_3$ y –CN;

C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, $–OR^{17}$, $–SR^{17}$, $–N(R^{17})_2$, $–C(O)R^{17}$, $–C(O)OR^{17}$, $–OC(O)R^{17}$, $–OC(O)N(R^{17})_2$, $–C(O)N(R^{17})_2$, $–N(R^{17})C(O)R^{17}$, $–N(R^{17})C(O)OR^{17}$, $–N(R^{17})C(O)N(R^{17})_2$, $–N(R^{17})C(S)N(R^{17})_2$, $–N(R^{17})S(O)_2(R^{17})$, $–S(O)R^{17}$, $–S(O)_2R^{17}$, $–S(O)_2N(R^{17})_2$, $–NO_2$, =O, =S, $=N(R^{17})$, $–N_3$,–CN; y

carbociclo C_{3-10} y heterociclo de 3 a 10 miembros, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, C_{1-4} alquilo, C_{1-4} haloalquilo y =O;

B se selecciona de (I) cuando A se selecciona de (ii), o

B se selecciona de (II) cuando A se selecciona de (i):

(I) hidrógeno, halógeno y -CN, o B y R^7se toman juntos para formar un carbociclo C_{3-6} o un heterociclo de 3 a 6 miembros;

(II) $–OR^{18}$, $–SR^{18}$, $–N(R^{18})_2$, $–C(O)R^{18}$, $–C(O)OR^{18}$, $–OC(O)R^{18}$, $OC(O)N(R^{18})_2$, $–C(O)N(R^{18})_2$, $–N(R^{18})C(O)R^{18}$, $–N(R^{18})C(O)OR^{18}$, $–N(R^{18})C(O)N(R^{18})_2$, $–N(R^{18})C(S)N(R^{18})_2$, $–N(R^{18})S(O)_2(R^{18})$, $–S(O)R^{18}$, $–S(O)_2R^{18}$, y $–S(O)_2N(R^{18})_2$;

C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre:

halógeno, $–OR^{18}$, $–SR^{18}$, $–N(R^{18})_2$, $–C(O)R^{18}$, $–C(O)OR^{18}$, $–OC(O)R^{18}$, $–OC(O)N(R^{18})_2$,

−C(O)N(R^{18})$_2$, −N(R^{18})C(O)R^{18}, −N(R^{18})C(O)OR^{18}, −N(R^{18})C(O)N(R^{18})$_2$,
−N(R^{18})C(S)N(R^{18})$_2$, −N(R^{18})S(O)$_2$(R^{18}), −S(O)R^{18}, −S(O)$_2R^{18}$, y
−S(O)$_2$N(R^{18})$_2$; carbociclo C3-10 y heterociclo de 3 a 10 miembros,
en el que el carbociclo C3-10 y el heterociclo de 3 a 10 miembros están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} haloalquilo, –OR^{18}, –SR^{18}, –N(R^{18})$_2$, –C(O)R^{18}, –C(O)OR^{18},
OC(O)R^{18}, −OC(O)N(R^{18})$_2$, −C(O)N(R^{18})$_2$,
−N(R^{18})C(O)R^{18}, −N(R^{18})C(O)OR^{18}, −N(R^{18})C(O)N(R^{18})$_2$,
−N(R^{18})C(S)N(R^{18})$_2$, −N(R^{18})S(O)$_2$(R^{18}), −S(O)R^{18}, −S(O)$_2R^{18}$,
−S(O)$_2$N(R^{18})$_2$, −NO$_2$, =O, =S, =N(R^{18}), −N$_3$,; y

Carbociclo C_{3-12} y heterociclo de 3 a 12 miembros, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre:
halógeno, −OR^{18}, −SR^{18}, −N(R^{18})$_2$, −C(O)R^{18}, −C(O)OR^{18}, −OC(O)R^{18},
−OC(O)N(R^{18})$_2$, −C(O)N(R^{18})$_2$, −N(R^{18})C(O)R^{18}, −N(R^{18})C(O)OR^{18},
−N(R^{18})C(O)N(R^{18})$_2$, −N(R^{18})C(S)N(R^{18})$_2$, −N(R^{18})S(O)$_2$(R^{18}), −S(O)R^{18},
−S(O)$_2R^{18}$, −S(O)$_2$N(R^{18})$_2$, −NO$_2$, =O, =S, =N(R^{18}), −N$_3$, y –CN;
C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre:
halógeno, −OR^{18}, −SR^{18}, −N(R^{18})$_2$, −C(O)R^{18}, −C(O)OR^{18},
−OC(O)R^{18}, −OC(O)N(R^{18})$_2$, −C(O)N(R^{18})$_2$, −N(R^{18})C(O)R^{18},
−N(R^{18})C(O)OR^{18}, −N(R^{18})C(O)N(R^{18})$_2$, −N(R^{18})C(S)N(R^{18})$_2$,
−N(R^{18})S(O)$_2$(R^{18}), −S(O)R^{18}, −S(O)$_2R^{18}$, −S(O)$_2$N(R^{18})$_2$, −NO$_2$, =O, =S, =N(R^{18}), −N$_3$,
−CN, carbociclo C_{3-6} y heterociclo de 3 a 6 miembros,
en el que el carbociclo C_{3-6} y el heterociclo de 3 a 6 miembros están cada uno opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, C_{1-4} alquilo, C_{1-4} haloalquilo y =O; y
carbociclo C3-10 y heterociclo de 3 a 10 miembros, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, C_{1-4} alquilo, C_{1-4} haloalquilo y =O;

R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}, y R^{16} se seleccionan cada uno independientemente en cada aparición entre hidrógeno, C_{1-4} alquilo y C_{1-4} haloalquilo;

R15 se selecciona independientemente en cada aparición entre hidrógeno, halógeno,

C_{1-4} alquilo y C_{1-4} haloalquilo;

R^{17} se selecciona independientemente en cada aparición de:

hidrógeno;

C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de: halógeno, $-OR^{21}$, $-SR^{21}$, $-N(R^{21})_2$, $-C(O)R^{21}$, $-C(O)OR^{21}$, $-OC(O)R^{21}$, $-OC(O)N(R^{21})_2$, $-C(O)N(R^{21})_2$, $-N(R^{21})C(O)R^{21}$, $-NO_2$, =O, =S, $=N(R^{21})$, $-N_3$, y –CN; y

Carbociclo C_{3-6} y heterociclo de 3 a 6 miembros, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre: halógeno, C_{1-4} alquilo, C_{1-4} haloalquilo, $-OR^{21}$, $-SR^{21}$, $-N(R^{21})_2$, $-C(O)R^{21}$, $-C(O)OR^{21}$, $-OC(O)R^{21}$, $-OC(O)N(R^{21})_2$, $-C(O)N(R^{21})_2$, $-N(R^{21})C(O)R^{21}$, $-N(R^{21})C(O)OR^{21}$, $-N(R^{21})C(O)N(R^{21})_2$, $-N(R^{21})C(S)N(R^{21})_2$, $-N(R^{21})S(O)_2(R^{21})$, $-S(O)R^{21}$, $-S(O)_2R^{21}$, $-S(O)_2N(R^{21})_2$, $-NO_2$, =O, =S, $=N(R^{21})$, $-N_3$, y –CN;

R^{18} se selecciona independientemente en cada aparición entre:

hidrógeno;

C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de:

halógeno, $-OR^{22}$, $-SR^{22}$, $-N(R^{22})_2$, $-C(O)R^{22}$, $-C(O)OR^{22}$, $-OC(O)R^{22}$, $-OC(O)N(R^{22})_2$, $-C(O)N(R^{22})_2$, $-N(R^{22})C(O)R^{22}$, $-NO_2$, =O, =S, $=N(R^{22})$, $-N_3$, –CN, carbociclo C_{3-10} y heterociclo de 3 a 10 miembros,

en el que el carbociclo C_{3-10} y el heterociclo de 3 a 10 miembros están cada uno opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} haloalquilo, $-OR^{22}$, $-SR^{22}$ y $-N(R^{22})_2$; y

Carbociclo C_{3-10} y heterociclo de 3 a 10 miembros, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre:

halógeno, alquilo OR^{22}, $-SR^{22}$, $-N(R^{22})_2$, $-C(O)R^{22}$, $-C(O)OR^{22}$, $-OC(O)R^{22}$, $-OC(O)N(R^{22})_2$, $-C(O)N(R^{22})_2$, $-N(R^{22})C(O)R^{22}$, $-N(R^{22})C(O)OR^{22}$, $-N(R^{22})C(O)N(R^{22})_2$, $-N(R^{22})C(S)N(R^{22})_2$, $-N(R^{22})S(O)_2(R^{22})$, $-S(O)R^{22}$, $-S(O)_2R^{22}$, $-S(O)_2N(R^{22})_2$, $-NO_2$, =O, =S, $=N(R^{22})$, $-N_3$,–CN, carbociclo C_{3-6}, y heterociclo de 3 a 6 miembros;

en el que el carbociclo C_{3-6} y el heterociclo de 3 a 6 miembros están cada uno opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, C_{1-4} alquilo y C_{1-4} haloalquilo;

Cada uno de R^{21} y R^{22} se selecciona independientemente en cada aparición entre:

hidrógeno;

C_{1-4} alquilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, hidroxilo, carbociclo C_{3-6} y heterociclo de 3 a 6 miembros, en donde cada carbociclo C_{3-6} y heterociclo de 3 a 6 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre C_{1-4} alquilo, $-N(R^{23})_2$, y

$-C(O)N(R^{23})_2$; y

carbociclo C_{3-6} y heterociclo de 3 a 12 miembros, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, C_{1-4} alquilo, C_{1-4} haloalquilo, C_{1-4} alcoxi y =O; y

R^{23} se selecciona independientemente en cada aparición entre hidrógeno y alquilo C_{1-4}.

[0013] En un aspecto, la presente divulgación proporciona una composición farmacéutica que comprende un excipiente farmacéuticamente aceptable y un compuesto o sal de Fórmula (Ia).

[0014] En un aspecto, la presente divulgación proporciona un método para modular una integrina alfa V en un sujeto que lo necesita, que comprende administrar al sujeto un compuesto o sal de Fórmula (Ia) o una composición farmacéutica de Fórmula (Ia).

[0015] En algunas presentaciones, la integrina alfa V es una integrina alfa V beta 1.

[0016] En algunas presentaciones, la integrina alfa V es una integrina alfa V beta 6.

[0017] En un aspecto, la presente divulgación proporciona un método para tratar una enfermedad o afección que comprende administrar a un sujeto que lo necesita un compuesto o sal de Fórmula (Ia) o una composición farmacéutica que comprende un compuesto o sal de Fórmula (Ia).

[0018] En algunas presentaciones, la enfermedad o afección se selecciona de: fibrosis pulmonar idiopática, lupus eritematoso sistémico asociado a enfermedad pulmonar intersticial, artritis reumatoide, nefropatía diabética, glomeruloesclerosis focal y segmentaria, enfermedad renal crónica, esteatohepatitis no alcohólica, colangitis biliar primaria, colangitis esclerosante primaria, tumores sólidos, tumores hematológicos, trasplante de órganos, síndrome de Alport, enfermedad pulmonar intersticial, inducida por radiación fibrosis, fibrosis inducida por bleomicina, fibrosis inducida por asbesto, fibrosis inducida por gripe, fibrosis inducida por coagulación, fibrosis inducida por lesión vascular, estenosis aórtica y fibrosis cardíaca.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS ILUSTRACIONES

[0019] FIGURA 1 ilustra el Esquema 1 que describe la síntesis del intermedio 10.

[0020] FIGURA 2 ilustra el Esquema 2 que describe una síntesis de compuestos de Fórmula (VII).

[0021] FIGURA 3 ilustra el Esquema 4 que describe otra síntesis de compuestos de Fórmula (VII).

[0022] FIGURA 4 ilustra el Esquema 6 que describe la síntesis de compuestos de Fórmula (VIII).

[0023] FIGURA 5 ilustra el Esquema 10 que describe otra síntesis de compuestos de Fórmula (VIII).

[0024] FIGURA 6 ilustra el Esquema 12 que describe la síntesis de amidas y sulfonamidas de Fórmula (VIII).

[0025] FIGURA 7 ilustra el Esquema 14 que describe la síntesis de compuestos en los que el anillo central de piperidina está sustituido y/o los E-D no son propilo.

INCORPORACIÓN POR REFERENCIA

[0026] Todas las publicaciones, patentes y solicitudes de patente mencionadas en esta especificación se incorporan aquí como referencia en la misma medida como si cada publicación, patente o solicitud de patente individual estuviera específica e individualmente indicada para incorporarse como referencia.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE L INVENTO

Definiciones

[0027] A menos que se defina lo contrario, todos los términos técnicos y científicos utilizados en el presente documento tienen el mismo significado que entiende comúnmente un experto en la técnica a la que pertenece esta invención. Si en el presente documento existe una pluralidad de definiciones para un término, prevalecerán las de esta sección, a menos que se indique lo contrario.

[0028] Como usado en este documento, y a menos que se especifique lo contrario, los términos "cerca de" y "aproximadamente", cuando se usan en relación con una propiedad con un valor numérico o rango de valores, indican que el valor o rango de valores puede desviarse en un grado que se considere razonable para uno de habilidad ordinaria en la técnica sin dejar de describir la propiedad particular. Específicamente, los términos "cerca de" y "aproximadamente", cuando se usan en este contexto, indican que el valor numérico o rango de valores puede variar en un 5%, 4%, 3%, 2%, 1%, 0.9%, 0.8%, 0.7%, 0.6%, 0.5%, 0.4%, 0.3%, 0.2% o 0.1% 5%, 4%, 3%, 2%, 1%, 0.9%, 0.8%, 0.7%, 0.6%, 0.5%, 0.4%, 0.3%, 0.2% or 0.1% del valor o rango de valores mencionado.

[0029] "Alquilo", por sí mismo o como parte de otro sustituyente, se refiere a un radical hidrocarburo monovalente, de cadena lineal o ramificada, saturado, derivado de la eliminación de

un átomo de hidrógeno de un único átomo de carbono de un alcano original. Los grupos alquilo típicos incluyen, entre otros, metilo; etilos; propilos como propano-1-ilo, propano-2-ilo, etc.; butilos como el butano-1-ilo, butano-2-años, 2-metilo-propano-1-años, 2-metilo-propano-2-ilo, *etc*.; y similares. En algunas presentaciones, un grupo alquilo comprende de 1 a 20 átomos de carbono (C_1- C_{20} alquilo). En otras presentaciones, un grupo alquilo comprende de 1 a 10 átomos de carbono (C_1- C_{10} alquilo). En otras presentaciones más, un grupo alquilo comprende de 1 a 6 átomos de carbono (C_1- C_6 alquilo).

[0030] "Alquenilo", por sí mismo o como parte de otro sustituyente, se refiere a un compuesto ramificado o lineal -radical alquilo de cadena que tiene al menos un carbono-doble enlace de carbono. El radical se deriva de la eliminación de un átomo de hidrógeno de un único átomo de carbono de un alqueno original. El grupo puede estar en conformación *cis* o *trans* alrededor del doble enlace(s). Los grupos alquenilo típicos incluyen, entre otros, etenilo; propenilos como prop-1-en-1-ilo, prop-1-es-2-ilo, prop-2-es-1-ilo (alilo), prop-2-es-2-ilo, cicloprop-1-es-1-ilo; cicloprop-2-es-1-ilo; butenilos tales como prop 1 en 1 ilo, prop 1 en 2 ilo, prop 2 en 1 ilo (alilo), prop 2 en 2 ilo, cicloprop 1 en 1 ilo; cicloprop 2 en 1 ilo; butenilos tales como pero 1 en 1 ilo, pero 1 en 2 ilo, 2 metil prop 1 en 1 ilo, pero 2 en 1 ilo, pero 2 en 1 ilo, pero 2 en 2 ilo, buta 1,3 dien 1 ilo, buta 1,3 dien 2 ilo, ciclobut 1 en 1 ilo, ciclobut 1 en 3 ilo, ciclobuta 1,3 dien 1 ilo, *etc*.; y similares. En algunas presentaciones, un grupo alquenilo comprende de 1 a 20 átomos de carbono (C_1- C_{20} alquenilo). En otras presentaciones, un grupo alquenilo comprende de 1 a 10 átomos de carbono (C_1- C_{10} alquenilo). En otras presentaciones más, un grupo alquenilo comprende de 1 a 6 átomos de carbono (C_1- C_6 alquenilo).

[0031] "Alquinilo", por sí mismo o como parte de otro sustituyente se refiere a un compuesto ramificado o lineal -radical alquilo de cadena que tiene al menos un carbono-triple enlace de carbono. El radical se deriva de la eliminación de un átomo de hidrógeno de un único átomo de carbono de un alquino original. Los grupos alquinilo típicos incluyen, entre otros, etinilo; propinilos como prop 1 en 1 ilo, prop 2 en 1 ilo, etc.; butinilos tales como: pero 1 en 1 ilo, pero 1 en 3 ilo, pero 3 en 1 ilo, etc.; y similares. En algunas presentaciones, un grupo alquinilo comprende de 1 a 20 átomos de carbono (C_1- C_{20} alquinilo). En otras presentaciones, un grupo alquinilo comprende de 1 a 10 átomos de carbono (C_1- C_{10} alquinilo). En otras presentaciones más, un grupo alquinilo comprende de 1 a 6 átomos de carbono (C_1-C_6 alquinilo).

[0032] "Arilo", por sí mismo o como parte de otro sustituyente, se refiere a un grupo hidrocarbonado aromático monovalente derivado de la eliminación de un átomo de hidrógeno de un único átomo de carbono de un sistema de anillo aromático original, como se define en el presente documento. Los grupos arilo típicos incluyen, entre otros, grupos derivados de aceantrileno,

acenaftileno, acefenantrileno, antraceno, azuleno, benceno, criseno, coroneno, fluoranteno, fluoreno, hexaceno, hexafeno, hexaleno, como -indaceno, s-indaceno, indano, indeno, naftaleno, octaceno, octafeno, octaleno, ovaleno, penta-2,4-dieno, pentaceno, pentaleno, pentafeno, perileno, felenano, fenantreno, piceno, pleiadeno, pireno, pirantreno, rubiceno, trifenileno, trinaftaleno y similares. En algunas presentaciones, un grupo arilo comprende de 6 a 20 átomos de carbono (C_6- C_{20} arilo). En otras presentaciones, un grupo arilo comprende de 6 a 15 átomos de carbono (C_6- C_{15} arilo). En otras presentaciones más, un grupo arilo comprende de 6 a 10 átomos de carbono (C_6- C_{10} arilo).

[0033] "Arilalquilo", por sí mismo o como parte de otro sustituyente, se refiere a un grupo alquilo acíclico en el que uno de los átomos de hidrógeno unidos a un átomo de carbono, típicamente un átomo de carbono terminal o sp3, se reemplaza con un grupo arilo como, como se define aquí. Los grupos arilalquilo típicos incluyen, entre otros, bencilo, 2-feniletano-1-ilo, 2-fenileteno-1-ilo, naftilmetilo, 2-naftileno-1-ilo, 2-naftileten-1-ilo, naftobencilo, 2-naftofeniletano-1-ilo y similares. En algunas presentaciones, un grupo arilalquilo es (C_6-C_{30}) arilalquilo, por ejemplo, el resto alquilo del grupo arilalquilo es (C_1-C_{10}) alquilo y el resto arilo es (C_6-C_{20}) arilo. En otras presentaciones, un grupo arilalquilo es (C_6-C_{20}) arilalquilo, por ejemplo, el resto alquilo del grupo arilalquilo es (C_1-C_8) alquilo y el resto arilo es (C_6-C_{12}) arilo. En otras presentaciones más, un grupo arilalquilo es (C_6-C_{15}) arilalquilo, por ejemplo, el resto alquilo del grupo arilalquilo es (C_1-C_5) alquilo y el resto arilo es (C_6-C_{10}) arilo.

[0034] "Arilalquenilo", por sí mismo o como parte de otro sustituyente, se refiere a un grupo alquenilo acíclico en el que uno de los átomos de hidrógeno unidos a un átomo de carbono se reemplaza con un grupo arilo como se define en el presente documento. En algunas presentaciones, un grupo arilalquenilo es (C_6-C_{30}) arilalquenilo, por ejemplo, el resto alquenilo del grupo arilalquenilo es (C_1-C_{10}) alquenilo y el resto arilo es (C_6-C_{20}) arilo. En otras presentaciones, un grupo arilalquenilo es (C_6-C_{20}) arilalquenilo, por ejemplo, el resto alquenilo del grupo arilalquenilo es (C_1-C_8) alquenilo y el resto arilo es (C_6)-C_{12}) arilo. En otras presentaciones más, un grupo arilalquenilo es (C_6-C_{15}) arilalquenilo, por ejemplo, el resto alquenilo del grupo arilalquenilo es (C_1-C_5) alquenilo y el resto arilo es (C_6-C_{10}) arilo.

[0035] "Arialquinilo", por sí mismo o como parte de otro sustituyente, se refiere a un grupo alquinilo acíclico en el que uno de los átomos de hidrógeno unidos a un átomo de carbono se reemplaza con un grupo arilo como se define en el presente documento. En algunas presentaciones, un grupo arialquinilo es (C_6-C_{30}) arialquinilo, por ejemplo, el resto alquinilo del grupo arialquinilo es (C_1-C_{10}) alquinilo y el resto arilo es (C_6-C_{20}) arilo. En otras presentaciones, un grupo arialquinilo es (C_6-C_{20}) arialquinilo, por ejemplo, el resto alquinilo del grupo arialquinilo es (C_1-C_8) alquinilo y

el resto arilo es (C_6-C_{12}) arilo. En otras presentaciones más, un grupo arialquinilo es (C6-C15) arialquinilo, por ejemplo, el resto alquinilo del grupo arialquinilo es (C_1-C_5) alquinilo y el resto arilo es (C_6-C_{10}) arilo.

[0036] "Carbociclo", como se usa en el presente documento, se refiere a un anillo saturado, insaturado o aromático en el que cada átomo del anillo es carbono. Los carbociclos incluyen anillos monocíclicos de 3 a 10 miembros y anillos bicíclicos de 6 a 12 miembros. Cada anillo de un carbociclo bicíclico puede seleccionarse entre anillos saturados, insaturados y aromáticos. Los carbociclos bicíclicos pueden ser sistemas fusionados, puenteados o de anillos espiro. En algunas presentaciones, el carbociclo es un arilo. En algunas presentaciones, el carbociclo es un ciclo alquilo. En algunas presentaciones, el carbociclo es un cicloalquenilo. En una presentación ejemplar, un anillo aromático, por ejemplo, fenilo, puede estar fusionado a un anillo saturado o insaturado, por ejemplo, ciclohexano, ciclopentano o ciclohexeno. Cualquier combinación de anillos bicíclicos saturados, insaturados y aromáticos, según lo permita la valencia, se incluye en la definición de carbocíclico. Los carbociclos ejemplares incluyen ciclopentilo, ciclohexilo, ciclohexenilo, adamantilo, fenilo, indanilo y naftilo. El carbociclo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes tales como los sustituyentes descritos en el presente documento.

[0037] "Cicloalquilo", por sí mismo o como parte de otro sustituyente, se refiere a un radical hidrocarburo monovalente cíclico saturado derivado de la eliminación de un átomo de hidrógeno de un único átomo de carbono de un cicloalcano original. Los grupos cicloalquilo típicos incluyen, entre otros, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclopentenilo; etc.; y similares. En algunas presentaciones, un grupo cicloalquilo comprende de 3 a 15 átomos de carbono (C_3- C_{15} cicloalquilo). En otras presentaciones, un grupo cicloalquilo comprende de 3 a 10 átomos de carbono (C_3- C_{10} cicloalquilo). En otras presentaciones más, un grupo cicloalquilo comprende de 3 a 8 átomos de carbono (C_3-C_8 cicloalquilo). El término "cicloalquilo" también incluye sistemas de anillos de hidrocarburos multicíclicos que tienen un único radical y entre 5 y 15 átomos de carbono. Los anillos cicloalquilo multicíclicos ejemplares incluyen sistemas de anillos cicloalquilo puenteados, condensados y espiro, que incluyen, por ejemplo, norbornilo, pinilo y adamantilo.

[0038] "Cicloalquenilo", por sí mismo o como parte de otro sustituyente, se refiere a un radical hidrocarburo monovalente cíclico insaturado derivado de la eliminación de un átomo de hidrógeno de un único átomo de carbono de un cicloalqueno original. Los grupos cicloalquenilo típicos incluyen, entre otros, ciclopropeno, ciclobuteno, ciclopenteno; etc.; y similares. En algunas presentaciones, un grupo cicloalquenilo comprende de 3 a 15 átomos de carbono (C_3- C_{15} cicloalquenilo). En otras presentaciones, un grupo cicloalquenilo comprende de 3 a 10 átomos de

carbono (C_3- C_{10} cicloalquenilo). En otras presentaciones más, un grupo cicloalquenilo comprende de 3 a 8 átomos de carbono (C_3- C_8 cicloalquenilo). El término "cicloalquenilo" también incluye sistemas de anillos de hidrocarburos multicíclicos que tienen un único radical y entre 5 y 15 átomos de carbono con un grupo alquenilo.

[0039] "Cicloheteroalquilo" por sí mismo o como parte de otro sustituyente, se refiere a un grupo cicloalquilo como se define en el presente documento en el que uno o más uno o más de los átomos de carbono (y opcionalmente cualquier átomo de hidrógeno asociado), están cada uno, independientemente uno de otro, reemplazado con heteroátomos o grupos heteroatómicos iguales o diferentes como se define en "heteroalquilo" a continuación. En algunas presentaciones, un grupo cicloheteroalquilo comprende de 3 a 15 átomos de carbono (C_3- C_{15} cicloheteroalquilo). En otras presentaciones, un grupo cicloheteroalquilo comprende de 3 a 10 átomos de carbono (C_3-C_{10} cicloheteroalquilo). En otras presentaciones más, un grupo cicloheteroalquilo comprende de 3 a 8 átomos de carbono (C_3- C_8 cicloheteroalquilo). El término "cicloheteroalquilo" también incluye sistemas de anillos de hidrocarburos multicíclicos con al menos un heteroátomo que tiene un único radical y entre 5 y 15 átomos de carbono.

[0040] "Cicloheteroalquenilo", por sí mismo o como parte de otro sustituyente, se refiere a un grupo cicloalquenilo como se define en el presente documento en el que uno o más uno o más de los átomos de carbono (y opcionalmente cualquier átomo de hidrógeno asociado), son cada uno, independientemente uno de otro, reemplazado con heteroátomos o grupos heteroatómicos iguales o diferentes como se define en "heteroalquenilo" a continuación. En algunas presentaciones, un grupo cicloheteroalquenilo comprende de 3 a 15 átomos de carbono (C_3-C_{15} cicloheteroalquenilo). En otras presentaciones, un grupo cicloheteroalquilo comprende de 3 a 10 átomos de carbono (C_3- C_{10} cicloheteroalquenilo). En otras presentaciones más, un grupo cicloheteroalquilo comprende de 3 a 8 átomos de carbono (C_3-C_8 cicloheteroalquenilo). El término "cicloheteroalquenilo" también incluye sistemas de anillos de hidrocarburos multicíclicos con al menos un heteroátomo y un grupo alquenilo que tiene un único radical y entre 5 y 15 átomos de carbono.

[0041] "Compuestos" se refiere a compuestos abarcados por fórmulas estructurales descritas en el presente documento e incluye cualquier compuesto específico dentro de estas fórmulas cuya estructura se describe en el presente documento. Los compuestos pueden identificarse por su estructura química y/o nombre químico. Los compuestos descritos en el presente documento pueden contener uno o más centros quirales y/o dobles enlaces y, por lo tanto, pueden existir como estereoisómeros, tales como dobles enlaces-isómeros de enlace (es decir, isómeros geométricos), enantiómeros o diastereómeros. Por consiguiente, las estructuras químicas representadas en el presente documento abarcan la forma estereoisoméricamente pura representada en la estructura (por

ejemplo, geométricamente pura, enantioméricamente pura o diastereoméricamente pura). Las estructuras químicas representadas en el presente documento también abarcan los derivados enantioméricos y estereoisoméricos del compuesto presentado. Las mezclas enantioméricas y estereoisoméricas se pueden resolver en sus componentes enantiómeros o estereoisómeros usando técnicas de separación o técnicas de síntesis quiral bien conocidas por el experto en la técnica. Los compuestos también pueden existir en varias formas tautómeras, incluidas la forma enol, la forma ceto y mezclas de las mismas. En consecuencia, las estructuras químicas representadas en el presente documento abarcan todas las formas tautoméricas posibles de los compuestos ilustrados. Los compuestos descritos también incluyen compuestos marcados isotópicamente donde uno o más átomos tienen una masa atómica diferente de la masa atómica que se encuentra convencionalmente en la naturaleza. Ejemplos de isótopos que pueden incorporarse a los compuestos descritos en el presente documento incluyen, entre otros, ^{2}H, ^{3}H, ^{11}C, ^{13}C, ^{14}C, ^{15}N, ^{18}O, ^{17}O, etc. Los compuestos pueden existir en formas no solvatadas, así como en formas solvatadas, incluidas las formas hidratadas. En general, los compuestos pueden estar hidratados o solvatados. Ciertos compuestos pueden existir en múltiples formas cristalinas o amorfas. En general, todas las formas físicas son equivalentes para los usos contemplados en el presente documento y están destinadas a estar dentro del alcance de la presente divulgación. Además, debe entenderse que, cuando se ilustran estructuras parciales de los compuestos,

[0042] "Halo", por sí mismo o como parte de otro sustituyente se refiere a un radical-F, -Cl, -Br o-I.

[0043] "Heteroalquilo", por sí mismo o como parte de otro sustituyente, se refiere a un grupo alquilo, en el que uno o más de los átomos de carbono (y opcionalmente cualquier átomo de hidrógeno asociado), están cada uno, independientemente uno del otro, reemplazado con el mismo o diferentes heteroátomos o grupos hetero atómicos. Los heteroátomos o grupos hetero atómicos típicos que pueden reemplazar los átomos de carbono incluyen, entre otros -O-, -S-, -N-, -Si-, -NH-, -S(O)-, $-S(O)_2-$, -S(O)NH-, $-S(O)_2NH-$ y similares y combinaciones de los mismos. Los heteroátomos o grupos hetero atómicos pueden estar colocados en cualquier posición interior del grupo alquilo. Los grupos hetero atómicos típicos que pueden incluirse en estos grupos incluyen, pero no limitado a, otros-O-, -S-, -O-O-, -S-S-, -O-S-, $-NR^{501}R^{502}$, =N-N=, -N=N-, $-N=N-NR^{503}R^{504}$, $-PR^{505}-$, $-P(O)_2-$, $-POR^{506}-$, $-O-P(O)_2-$, -SO-, $-SO_2-$, $-SnR^{507}R^{508}$ y the like, where R^{501}, R^{502}, R^{503}, R^{504}, R^{505}, R^{506}, R^{507} y $R^{508}{}_{18}$ son independientemente hidrogeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, arilalquil, aritaquelino, arialquinilo, heteroalquil, heteroalquenil, heteroalquinil, heteroaril, heteroarilalquil, heteroarilalquenil o heteroarialquiniloy sus homólogos sustituidos.

[0044] "Heteroalquenilo" se refiere a un grupo alquenilo en el que uno o más de los átomos de carbono (y opcionalmente cualquier átomo de hidrógeno asociado), están cada uno, independientemente uno de otro, reemplazado con los mismos o diferentes heteroátomos o grupos heteroatómicos. Los heteroátomos o grupos heteroatómicos típicos que pueden reemplazar los átomos de carbono incluyen, entre
otros, -O-, -S-, -N-, -Si-, -NH-, -S(O)-, $-S(O)_2-$, -S(O)NH-, $-S(O)_2NH-$ y similares y combinaciones de los mismos. Los heteroátomos o grupos heteroatómicos pueden estar colocados en cualquier posición interior del grupo alquenilo. Los grupos heteroatómicos típicos que pueden incluirse en estos grupos incluyen, entre otros-O-, -S-, -O-O-, -S-S-, -O-S-, $-NR^{509}R^{510}$, =N-N=, -N=N-, $-N=N-NR^{511}R^{512}$, $-PR^{514}-$, $-P(O)_2-$, $-POR^{514}-$, $-O-P(O)_2-$, -SO-, $-SO_2-$, $-SnR^{515}R^{516}$ similares, donde R^{509}, R^{510}, R^{511}, R^{512}, R^{513}, R^{514}, R^{515} y R^{516} son independientemente hidrógeno, alquilo, arilo, arilo sustituido, heteroalquilo, heteroarilo o heteroarilo sustituido.

[0045] "Heteroalquinilo", por sí mismo o como parte de otro sustituyente, se refiere a un grupo alquinilo en el que uno o más de los átomos de carbono (y opcionalmente cualquier átomo de hidrógeno asociado), cada uno, independientemente uno del otro, se reemplaza con el mismo o diferente heteroátomos o grupos heteroatómicos. Los heteroátomos o grupos heteroatómicos típicos que pueden reemplazar los átomos de carbono incluyen, entre
otros, - -O-, -S-, -N-, -Si-, -NH-, -S(O)-, $-S(O)_2-$, -S(O)NH-, $-S(O)_2NH-$ y similares y combinaciones de los mismos. Los heteroátomos o grupos heteroatómicos pueden estar colocados en cualquier posición interior del grupo alquinilo. Los grupos heteroatómicos típicos que pueden incluirse en estos grupos incluyen, entre otros-O-, -S-, -O-O-, -S-S-, -O-S-, $-NR^{517}R^{518}$, =N-N=, -N=N-, $-N=N-NR^{519}R^{520}$, $-PR^{521}-$, $-P(O)_2-$, $-POR^{522}-$, $-O-P(O)_2-$, -SO-, $-SO_2-$, $-SnR^{523}R^{524}$ y similares, donde R^{517}, R^{518}, R^{519}, R^{520}, R^{521}, R^{522}, R^{523} y R^{524} R^{517}, R^{518}, R^{519}, R^{520}, R^{521}, R^{522}, R^{523} y R^{524} son independientemente hidrógeno, alquilo, arilo, arilo sustituido, heteroalquilo, heteroarilo o heteroarilo sustituido.

[0046] "Heteroarilo", por sí mismo o como parte de otro sustituyente, se refiere a un radical heteroaromático monovalente derivado de la eliminación de un átomo de hidrógeno de un único átomo de un sistema de anillo heteroaromático original, como se define en el presente documento. Los grupos heteroarilo típicos incluyen, entre otros, grupos derivados de acridina, β-carbolina, cromano, cromeno, cinolina, furano, imidazol, indazol, indol, indolina, indolizina, isobenzofurano, isocromeno, isoindol, isoindolina, isoquinolina, isotiazol, isoxazol, naftiridina, oxadiazol, oxazol, perimidina, fenantridina, fenantrolina, fenacina, ftalazina, pteridina, purina, pirano, pirazina, pirazol, piridazina, piridina, pirimidina, pirrol, pirrolizina, quinazolina, quinolina, quinolizina, quinoxalina, tetrazol, tiadiazol, tiazol, tiofeno, triazol, xanteno y similares. En algunas

presentaciones, el grupo heteroarilo comprende de 5 a 20 átomos de anillo (5-heteroarilo de 20 miembros). En otras presentaciones, el grupo heteroarilo comprende de 5 a 10 átomos de anillo (5-heteroarilo de 10 miembros). Los grupos heteroarilo ejemplares incluyen aquellos derivados de furano, tiofeno, pirrol, benzotiofeno, benzofurano, bencimidazol, indol, piridina, pirazol, quinolina, imidazol, oxazol, isoxazol y pirazina.

[0047] "Heteroarilalquilo", por sí mismo o como parte de otro sustituyente se refiere a un grupo alquilo acíclico en el que uno de los átomos de hidrógeno unidos a un átomo de carbono, típicamente un átomo de carbono terminal o sp^3, se reemplaza con un grupo heteroarilo. En algunas presentaciones, el grupo heteroarilalquilo es un heteroarilalquilo de 6-21 miembros, *p.e.*, el resto alquilo del heteroarilalquilo es (C_1-C_6) alquilo y el resto heteroarilo es un heteroarilo de 5-15- miembros. En otras presentaciones, el heteroarilalquilo es un heteroarilalquilo de 6-13 de miembros, *p.e.*, el resto heteroalquilo es (C1-C_3) alquilo y el resto heteroarilo es un heteroarilo de 5-10 miembros.

[0048] "Heteroarilalquenilo", solo o como parte de otro sustituyente se refiere a un grupo alquenilo acíclico en el que uno de los átomos de hidrógeno unidos a un átomo de carbono se reemplaza con un grupo heteroarilo. En algunas presentaciones, el grupo heteroarilalquenilo es un heteroarilalquenilo de 5-21 miembros, por ejemplo, el resto alquenilo del heteroarilalquenilo es (C_2-C_6) alquenilo y el resto heteroarilo es un miembro 3-15-heteroarilo. En otras presentaciones, el heteroarilalquenilo es un heteroarilalquenilo de 6- 13 miembros, *p.e.*, el resto alquenilo es (C_3) alquenilo y el resto heteroarilo es un heteroarilo de 3-10 miembros.

[0049] "Heteroarialquinilo", solo o como parte de otro sustituyente se refiere a un grupo alquinilo acíclico en el que uno de los átomos de hidrógeno unidos a un átomo de carbono se reemplaza con un grupo heteroarilo. En algunas presentaciones, el grupo heteroarialquiniloes un heteroarialquinilode 5- 21 miembros, *p.e.*, el resto alquinilo del heteroarialquiniloes (C_2-C_6) alquinilo y el resto heteroarilo es un heteroarilo de 3- 15 miembros. En otras presentaciones, el heteroarialquiniloes un heteroarialquinilo6- 3 miembros, *p.e.*, el resto alquinilo es (C_3) alquinilo y el resto heteroarilo es un heteroarilo 3- 10 miembros.

[0050] "Heterociclo", como se usa en el presente documento, se refiere a un anillo saturado, insaturado, no aromático o aromático que comprende uno o más heteroátomos. Los heteroátomos ejemplares incluyen átomos de N, O, Si, P, B y S. Los heterociclos incluyen anillos monocíclicos de 3 a 10 miembros y anillos bicíclicos de 6 a 12 miembros. Cada anillo de un heterociclo bicíclico puede seleccionarse entre anillos saturados, insaturados y aromáticos. En algunas presentaciones, el heterociclo comprende al menos un heteroátomo seleccionado entre oxígeno, nitrógeno, azufre o cualquier combinación de los mismos. En algunas presentaciones, el heterociclo comprende al

menos un heteroátomo seleccionado entre oxígeno, nitrógeno o cualquier combinación de los mismos. En algunas presentaciones, el heterociclo comprende al menos un heteroátomo seleccionado entre oxígeno, azufre o cualquier combinación de los mismos. En algunas presentaciones, el heterociclo comprende al menos un heteroátomo seleccionado entre nitrógeno, azufre o cualquier combinación de los mismos. El heterociclo puede estar unido al resto de la molécula a través de cualquier átomo del heterociclo, si la valencia lo permite, tal como un átomo de carbono o nitrógeno del heterociclo. En algunas presentaciones, el heterociclo es un heteroarilo. En algunas presentaciones, el heterociclo es un heterocicloalquilo. Los heterociclos ejemplares incluyen pirrolidinilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, piperidinailo, piridinilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazinilo, tiofenilo, oxazolilo, tiazolilo, morfolinilo, indazolilo, indolilo y quinolinailo. Los heterociclos bicíclicos pueden ser sistemas fusionados, puenteados o de anillos espiro. En una presentación ejemplar, un heterociclo, por ejemplo, piridilo, puede estar fusionado a un anillo saturado o insaturado, por ejemplo, ciclohexano, ciclopentano o ciclohexeno.

[0051] "Hidratos" se refiere a la incorporación de agua a la red cristalina de un compuesto descrito en el presente documento, en proporciones estequiométricas, lo que da como resultado la formación de un aducto. Las formas hidratadas de los compuestos presentados en el presente documento también se consideran divulgadas en el presente documento. Los métodos para preparar hidratos incluyen, entre otros, almacenamiento en una atmósfera que contiene vapor de agua, formas de dosificación que incluyen agua o pasos de procesamiento farmacéutico de rutina tales como, por ejemplo, cristalización (es decir, a partir de agua o disolventes acuosos mixtos), liofilización, granulación húmeda, recubrimiento de película acuosa o secado por aspersión. También se pueden formar hidratos, bajo ciertas circunstancias, a partir de solvatos cristalinos tras la exposición al vapor de agua o tras la suspensión del material anhidro en agua. Los hidratos también pueden cristalizar en más de una forma, dando como resultado un polimorfismo de hidratos. Véase, *p.e.*, (Guillory, K., Capítulo 5, págs. 202-205 en *Polymorphism in Pharmaceutical Solids*, (Brittain, H. ed.), Marcel Dekker, Inc., Nueva York, NY, 1999). Los métodos anteriores para preparar hidratos están dentro del ámbito de los expertos en la técnica, son completamente convencionales y no requieren ninguna experimentación más allá de lo típico en la técnica. Los hidratos pueden caracterizarse y/o analizarse mediante métodos bien conocidos por los expertos en la técnica tales como, por ejemplo, difracción monocristal de rayos-X, difracción de rayos-X en polvo, microscopía óptica de polarización, microscopía térmica, termogravimetría, análisis térmico diferencial, calorimetría diferencial de barrido, espectroscopia IR, espectroscopia Raman y espectroscopia RMN. (Brittain, H., Capítulo 6, págs. 205-208 en Polimorfismo en sólidos farmacéuticos, (Brittain, H. ed.), Marcel Dekker, Inc. Nueva York, 1999). Además, muchas

empresas comerciales ofrecen de forma rutinaria servicios que incluyen la preparación y/o caracterización de hidratos como, por ejemplo, HOLODIAG, Pharmaparc II, Voie de l'Innovation, 27 100 Val de Reuil, Francia (http://www.holodiag.com).

[0052] "Sistema de anillos aromáticos original" se refiere a un sistema de anillos cíclico o policíclico insaturado que tiene un sistema de electrones π conjugado. Se incluyen específicamente dentro de la definición de "sistema de anillos aromáticos original" sistemas de anillos fusionados en los que uno o más de los anillos son aromáticos y uno o más de los anillos están saturados o insaturados, tales como, por ejemplo, fluoreno, indano, indeno, felenano, etc. Los sistemas de anillos aromáticos originales típicos incluyen, entre otros, aceantrileno, acenaftileno, acefenantrileno, antraceno, azuleno, benceno, criseno, coroneno, fluoranteno, fluoreno, hexaceno, hexafeno, hexaleno, como-indaceno, s-indaceno, indano, indeno, naftaleno, octaceno, octafeno, octaleno, ovaleno, penta-2,4-dieno, pentaceno, pentaleno, pentafeno, perileno, felenano, fenantreno, piceno, pleiadeno, pireno, pirantreno, rubiceno, trifenileno, trinaftaleno y similares. El sistema de anillos saturado puede incluir uno o más heteroátomos.

[0053] "Sistema de anillos heteroaromáticos original" se refiere a un sistema de anillos aromáticos original en el que uno o más átomos de carbono (y opcionalmente cualquier átomo de hidrógeno asociado) se reemplazan cada uno de forma independientemente con el mismo o diferente heteroátomo. Los heteroátomos típicos para reemplazar los átomos de carbono incluyen, entre otros, N, P, O, S, Si, *etc*. Incluidos específicamente dentro de la definición de "sistema de anillos heteroaromáticos originales" están los sistemas de anillos condensados en los que uno o más de los los anillos son aromáticos y uno o más de los anillos son saturados o insaturados, tales como, por ejemplo, benzodioxano, benzofurano, cromano, cromeno, indol, indolina, xanteno, *etc*. Los sistemas de anillos heteroaromáticos originales típicos incluyen, entre otros, arsindol, carbazol, β-carbolina, cromano, cromeno, cinolina, furano, imidazol, indazol, indol, indolina, indolizina, isobenzofurano, isocromeno, isoindol, isoindolina, isoquinolina, isotiazol, isoxazol, naftiridina, oxadiazol, oxazol, perimidina, fenantridina, fenantrolina, fenacina, ftalazina, pteridina, purina, pirano, pirazina, pirazol, piridazina, piridina, pirimidina, pirrol, pirrolizina, quinazolina, quinolina, quinolizina, quinoxalina, tetrazol, tiadiazol, tiazol, tiofeno, triazol, xanteno y similares. El sistema de anillos saturado puede incluir uno o más heteroátomos.

[0054] "Sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a una sal de un compuesto que posee la actividad farmacológica deseada del compuesto original. Dichas sales incluyen: (1) sales de adición de ácidos, formadas con ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares; o formado con ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido propiónico, ácido hexanoico, ácido ciclopentanopropiónico, ácido glicólico,

ácido pirúvico, ácido láctico, ácido malónico, ácido succínico, ácido málico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, 3-(4-ácido hidroxibenzoil) ácido benzoico, ácido cinámico, ácido myélico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, 1,2-etano-ácido disulfónico, 2-ácido hidroxietanosulfónico, ácido bencenosulfónico, 4-ácido clorobencenosulfónico, 2-ácido naftalenosulfónico, 4-ácido toluenosulfónico, ácido canforsulfónico, 4-metilbiciclo[2.2.2]-oct-2-ene-1-ácido carboxílico, ácido glucoheptónico, 3-ácido fenilpropiónico, ácido trimetilacético, ácido butilacético terciario, ácido lauril sulfúrico, ácido glucónico, ácido glutámico, ácido hidroxinaftoico, ácido salicílico, ácido esteárico, ácido mucónico y similares; o (2) sales de adición de bases, formadas cuando un protón ácido presente en el compuesto original se reemplaza por un ión metálico, por ejemplo, un ión de metal alcalino, un ión alcalinotérreo o un ión de aluminio; o se coordina con una base orgánica tal como etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, N-metilglucamina y similares.

[0055] "Prevenir" o "prevención" se refiere a una reducción en el riesgo de adquirir una enfermedad o trastorno (*p.ej.*, hacer que al menos uno de los síntomas clínicos de la enfermedad no se desarrolle en un paciente que puede estar expuesto o predispuesto a la enfermedad). La aplicación de una terapéutica para prevenir o para la prevención de una enfermedad o trastorno se conoce como "profilaxis". En algunas presentaciones, los compuestos proporcionados en el presente documento proporcionan una profilaxis superior debido a menores efectos secundarios a largo plazo durante largos períodos de tiempo.

[0056] “Grupo protector” se refiere a una agrupación de átomos que, cuando se une a un grupo funcional reactivo en una molécula, enmascara, reduce o previene la reactividad del grupo funcional durante la síntesis química. Se pueden encontrar ejemplos de grupos protectores en Green *et al.*, “Protective Groups in Organic Chemistry”, (Wiley, 2ª ed. 1991) y Harrison *et al*., “*Compendium of Synthetic Organic Methods*”, vols. 1-8 (John Wiley e hijos, 1971-1996). Los grupos protectores de amino representativos incluyen, entre otros, formilo, acetilo, triflúoracetilo, bencilo, benciloxicarbonilo (“CBZ”), *terc.*-butoxicarbonilo (“Boc”), trimetilsililo (“TMS”), 2-trimetilsililo-etanosulfonilo (“SES”), tritilo y grupos tritilo sustituidos, aliloxicarbonilo, 9-fluorenilmetiloxicarbonilo (“FMOC”), nitro-veratriloxicarbonilo (“NVOC”) y similares. Los grupos protectores de hidroxi representativos incluyen, entre otros, aquellos en los que el grupo hidroxi está acilado o alquilado, tales como éteres bencílicos y tritílicos, así como éteres alquílicos, éteres tetrahidropiranílicos, éteres trialquilsilílicos y éteres alílicos.

[0057] "Solvatos" se refiere a la incorporación de disolventes a la red cristalina de un compuesto descrito en el presente documento, en proporciones estequiométricas, lo que da como resultado la formación de un aducto. Además, los compuestos descritos en el presente documento pueden existir

en formas no solvatadas, así como solvatadas con disolventes farmacéuticamente aceptables tales como agua, etanol y similares. Las formas solvatadas de los compuestos presentados en el presente documento también se consideran divulgadas en el presente documento. Los métodos para preparar solvatos incluyen, entre otros, almacenamiento en una atmósfera que contiene un disolvente, formas de dosificación que incluyen el disolvente o pasos de procesamiento farmacéutico de rutina tales como, por ejemplo, cristalización (p.ej., a partir de disolvente o de disolventes mixtos), difusión de vapor, *etc*. También pueden formarse solvatos, bajo determinadas circunstancias, de otros solvatos o hidratos cristalinos tras la exposición al disolvente o tras la suspensión del material en el disolvente. Los solvatos pueden cristalizar en más de una forma dyo como resultado un polimorfismo de solvato. Véase, *p.e.*, (Guillory, K., Capítulo 5, págs. 205-208 en *Polymorphism in Pharmaceutical Solids*, (Brittain, H. ed.), Marcel Dekker, Inc., Nueva York, NY, 1999)). Los métodos anteriores para preparar solvatos están dentro del ámbito de los expertos en la técnica, son completamente convencionales y no requieren ninguna experimentación más allá de lo típico en la técnica. Los solvatos pueden caracterizarse y/o analizarse mediante métodos bien conocidos por los expertos en la técnica tales como, por ejemplo, monocristal X-difracción de rayos, X-difracción de rayos en polvo, microscopía óptica de polarización, microscopía térmica, termogravimetría, análisis térmico diferencial, calorimetría diferencial de barrido, espectroscopia IR, espectroscopia Raman y espectroscopia RMN. (Brittain, H., Capítulo 6, págs. 205-208 en *Polymorphism in Pharmaceutical Solids*, (Brittain, H. ed.), Marcel Dekker, Inc. Nueva York, 1999). Además, muchas empresas comerciales ofrecen habitualmente servicios que incluyen la preparación y/o caracterización de solvatos como, por ejemplo, HOLODIAG, Pharmaparc II, Voie de l'Innovation, 27 100 Val de Reuil, Francia (http://www.holodiag.com).

[0058] "Sustituido", cuando se utiliza para modificar un grupo o radical específico, significa que uno o más átomos de hidrógeno del grupo o radical especificado son reemplazados, independientemente uno del otro, con sustituyentes iguales o diferentes. Los grupos sustituyentes útiles para sustituir átomos de carbono saturados en el grupo o radical especificado incluyen Ra, halo,- O^-, =O, $-OR^b$, $-SR^b$, $-S^-$, =S, $-NR^cR^c$, $=NR^b$, $=N-OR^b$, trihalometilo-CF_3, -CN, -OCN, -SCN, -NO, $-NO_2$, $-N-OR^b$, $-N-NR^cR^c$, $-NR^bS(O)_2R^b$, $=N_2$, $-N_3$, $-S(O)_2R^b$, $-S(O)_2NR^bR^b$, $-S(O)_2O^-$, $-S(O)_2OR^b$, $-OS(O)_2R^b$, $-OS(O)_2O^-$, $-OS(O)_2OR^b$, $-OS(O)_2NR^cNR^c$, $-P(O)(O^-)_2$, $-P(O)(OR^b)(O^-)$, $-P(O)(OR^b)(OR^b)$, $-C(O)R^b$, $-C(O)NR^b-OR^b$ $-C(S)R^b$, $-C(NR^b)R^b$, $-C(O)O^-$, $-C(O)OR^b$, $-C(S)OR^b$, $-C(O)NR^cR^c$, $-C(NR^b)NR^cR^c$, $-OC(O)R^b$, $-OC(S)R^b$, $-OC(O)O^-$, $-OC(O)OR^b$, $-OC(O)NR^cR^c$, $-OC(NCN)NR^cR^c$ $-OC(S)OR^b$, $-NR^bC(O)R^b$, $-NR^bC(S)R^b$, $-NR^bC(O)O^-$, $-NR^bC(O)OR^b$, $-NR^bC(NCN)OR^b$, $-NR^bS(O)_2NR^cR^c$, $-NR^bC(S)OR^b$, $-NR^bC(O)NR^cR^c$, $-NR^bC(S)NR^cR^c$, $-NR^bC(S)NR^bC(O)R^a$, $-NR^bS(O)_2OR^b$, $-NR^bS(O)_2R^b$, $-NR^bC(NCN)NR^cR^c$, $-NR^bC($

$NR^b)R^b$ y $-NR^bC(NR^b)NR^cR^c$, donde cada R^a es independientemente mente, arilo, arilo sustituido, arilalquenilo, arilalquenilo sustituido, arialquinilo, arilalquilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo, cicloalquenilo sustituido, cicloheteroalquilo, cicloheteroalquilo sustituido, cicloheteroalquenilo, cicloheteroalquenilo sustituido, heteroalquilo, heteroalquilo sustituido, heteroalquenilo, heteroalquenilo sustituido, heteroalquinilo, heteroalquinilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heteroarilalquilo, heteroarilalquilo sustituido, heteroarilalquenilo, heteroarilalquenilo sustituido, heteroarialquinilo, heteroarialquinilo sustituido; cada R^b es independientemente hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo, cicloalquenilo sustituido, cicloheteroalquilo, cicloheteroalquilo sustituido, cicloheteroalquenilo, cicloheteroalquenilo sustituido, heteroalquilo, heteroalquilo sustituido, heteroalquenilo, heteroalquenilo sustituido, heteroalquinilo, heteroalquinilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, arilalquenilo, arilalquenilo sustituido, arialquinilo, arialquinilo sustituido, heteroarilalquilo, heteroarilalquilo sustituido, heteroarilalquenilo, heteroarilalquenilo sustituido, heteroarialquinilo heteroarialquinilo sustituido; y cada R^c es independientemente R^b o alternativamente, los dos R^c tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un cicloheteroalquilo de 4- 5-, 6- o 7 miembros, cicloheteroalquilo sustituido, cicloheteroalquenilo, cicloheteroalquenilo sustituido o un cicloheteroalquilo o cicloheteroalquenilo fusionado con un grupo arilo que puede incluir opcionalmente de 1 a 4 de los mismos o diferentes heteroátomos adicionales seleccionados del grupo que consiste en O, N y S. Como ejemplos específicos, $-NR^cR^c$ debe incluir $–NH_2$,-NH-alquilo, N-alquenilo, N-pirrolidinilo y N-morfolinilo. En otras presentaciones, los grupos sustituyentes útiles para sustituir átomos de carbono saturados en el grupo o radical especificado incluyen R^a, halo,$-OR^b$,$-NR^cR^c$, trihalometilo,
$=N-OR^b$, -CN, $-NR^bS(O)_2R^b$, $-C(O)R^b$, $-C(O)OR^b$, $-C(O)NR^cR^c$, $-OC(O)R^b$, $-OC(O)OR^b$, $-S(O)_2R^b$, $-S(O)_2NR^cNR^c$, $-OC(O)NR^cR^c$, y $-NR^bC(O)OR^b$, donde R^a, R^b y R^c como se definió previamente.

[0059] Los grupos sustituyentes útiles para sustituir átomos de carbono insaturados en el grupo o radical especificado incluyen $-R^a$, $-O^-$, $-OR^b$, $-SR^b$, $-S^-$, $-NR^cR^c$,
trihalometilo, $-CF_3$, -CN, -OCN, -SCN, -NO, $-NO_2$, $-N_3$, $-S(O)_2O^-$, $-S(O)_2OR^b$, $-OS(O)_2R^b$, $-OS(O)_2OR^b$, $-OS(O)_2O^-$, $-P(O)(O^-)_2$, $-P(O)(OR^b)(O^-)$, $-P(O)(OR^b)(OR^b)$, $-C(O)R^b$, $-C(S)R^b$, $-C(NR^b)R^b$, $-C(O)O^-$, $-C(O)OR^b$, $-C(S)OR^b$, $-C(O)NR^cR^c$, $-C(NR^b)NR^cR^c$, $-OC(O)R^b$, $-OC(S)R^b$, $-OC(O)O^-$, $-OC(O)OR^b$, $-OC(S)OR^b$, $-OC(O)NR^cR^c$, $-OS(O)_2NR^cNR^c$, $-NR^bC(O)R^b$, $-NR^bC(S)R^b$, $-NR^bC(O)O^-$, $-NR^bC(O)OR^b$, $-NR^bS(O)_2OR^a$, $-NR^bS(O)_2R^a$, $-NR^bC(S)OR^b$, $-NR^bC(O)NR^cR^c$, $-NR^bC(NR^b)R^b$
y $-NR^bC(NR^b)NR^cR^c$, donde R^a, R^b y R^c son como se definieron anteriormente. En otras presentaciones, los grupos sustituyentes útiles para sustituir átomos de carbono insaturados en el

grupo o radical especificado incluyen- R^a, halo,- $-OR^b$, $-SR^b$, $-NR^cR^c$, trihalometilo-CN, $-S(O)_2OR^b$, $-C(O)R^b$, $-C(O)OR^b$, $-C(O)NR^cR^c$, $-OC(O)R^b$, $-OC(O)OR^b$, $-S(O)_2NR^cNR^c$, $-NR^bC(O)R^b$ y-$NR^bC(O)OR^b$, donde R^a, R^b y R^c son como se definieron anteriormente.

[0060] Los grupos sustituyentes útiles para sustituir átomos de nitrógeno en grupos heteroalquilo y cicloheteroalquilo incluyen-R^a, $-O^-$, $-OR^b$, $-SR^b$, $-S^-$, $-NR^cR^c$, trihalometilo-CF_3, -CN, -NO, $-NO_2$, $-S(O)_2R^b$, $-S(O)_2O^-$, $-S(O)_2OR^b$, $-OS(O)_2R^b$, $-OS(O)_2O^-$, $-OS(O)_2OR^b$, $-P(O)(O^-)_2$, $-P(O)(OR^b)(O^-)$, $-P(O)(OR^b)(OR^b)$, $-C(O)R^b$, $-C(S)R^b$, $-C(NR^b)R^b$, $-C(O)OR^b$, $-C(S)OR^b$, $-C(O)NR^cR^c$, $-C(NR^b)NR^cR^c$, $-OC(O)R^b$, $-OC(S)R^b$, $-OC(O)OR^b$, $-OC(S)OR^b$, $-NR^bC(O)R^b$, $-NR^bC(S)R^b$, $-NR^bC(O)OR^b$, $-NR^bC(S)OR^b$, $-NR^bC(O)NR^cR^c$, $-NR^bC(NR^b)R^b$ y $-NR^bC(NR^b)NR^cR^c$, donde R^a, R^b y R^c son como se definieron previamente en la primera presentación de "sustituido" anteriormente. En algunas presentaciones, los grupos sustituyentes útiles para sustituir átomos de nitrógeno en grupos heteroalquilo, heteroalquenilo, cicloheteroalquilo y cicloheteroalquenilo incluyen, R^a, $-OR^b$, $-NR^cR^c$, trihalometilo-CN, $-S(O)_2OR^b$, $-OS(O)_2R^b$, $-OS(O)_2OR^b$, $-C(O)R^b$, $-C(NR^b)R^b$, $-C(O)OR^b$, $-C(O)NR^cR^c$, $-OC(O)R^b$, $-OC(O)OR^b$, $-OS(O)_2NR^cNR^c$, $-NR^bC(O)R^b$ y $-NR^bC(O)OR^b$, donde R^a, R^b y R^c son como se definieron previamente en la primera presentación de "sustituido" anteriormente.

[0061] En algunas presentaciones, los grupos sustituyentes útiles para sustituir átomos de carbono saturados en el grupo o radical especificado incluyen R^a, halo,- OR^b, $-NR^cR^c$, trihalomethilo, $=N-OR^b$, -CN, $-NR^bS(O)_2R^b$, $-C(O)R^b$, $-C(O)OR^b$, $-C(O)NR^cR^c$, $-OC(O)R^b$, $-OC(O)OR^b$, $-S(O)_2R^b$, $-S(O)_2NR^cNR^c$, $-OC(O)NR^cR^c$, y $-NR^bC(O)OR^b$, los grupos sustituyentes útiles para sustituir átomos de carbono insaturados en el grupo o radical especificado incluyen $-R^a$, halo-OR^b, $-SR^b$, $-NR^cR^c$, trihalometilo, -CN, $-S(O)_2OR^b$, $-C(O)R^b$, $-C(O)OR^b$, $-C(O)NR^cR^c$, $-OC(O)R^b$, $-OC(O)OR^b$, $-S(O)_2NR^cNR^c$, $-NR^bC(O)R^b$ y $-NR^bC(O)OR^b$ y grupos sustituyentes útiles para sustituir átomos de nitrógeno en grupos heteroalquilo, heteroalquenilo, cicloheteroalquilo o cicloheteroalquenilo incluyen, R^a, $-OR^b$, $-NR^cR^c$, trihalometilo -CN, $-S(O)_2OR^b$, $-OS(O)_2R^b$, $-OS(O)_2OR^b$, $-C(O)R^b$, $-C(NR^b)R^b$, $-C(O)OR^b$, $-C(O)NR^cR^c$, $-OC(O)R^b$, $-OC(O)OR^b$, $-OS(O)_2NR^cNR^c$, $-NR^bC(O)R^b$ y $-NR^bC(O)OR^b$, donde cada R^a es independientemente arilo, arilalquenilo, arialquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloheteroalquilo, cicloheteroalquenilo, heteroalquilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heteroarilalquenilo o heteroarialquinilo; R^b es independientemente hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloheteroalquilo, cicloheteroalquenilo, heteroalquilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo sustituido, arilalquilo, arilalquenilo, arialquinilo, heteroarilalquilo, heteroarilalquenilo o heteroarialquinilo.y cada R^c es independientemente R^b o

alternativamente, los dos R^c tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un 4-, 5-, 6 o-7 miembros-anillo cicloheteroalquilo o cicloheteroalquenilo.

[0062] Los sustituyentes usados para sustituir un grupo específico pueden, en algunas presentaciones, estar además sustituidos, típicamente con uno o más de los mismos o diferentes grupos seleccionados de los diversos grupos especificados anteriormente.

[0063] "Sujeto", "individuo" o "paciente" se usan indistintamente en el presente documento y se refieren a un vertebrado, preferiblemente un mamífero. Los mamíferos incluyen, entre otros, murinos, roedores, simios, humanos, animales de granja, animales deportivos y mascotas.

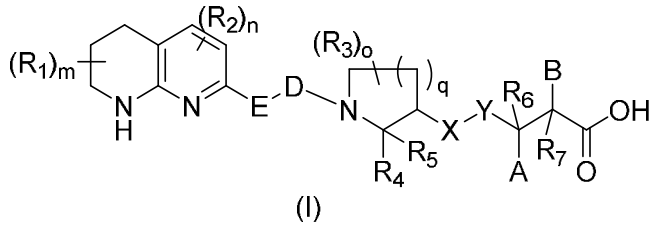
[0064] "Tratar" o "tratamiento" de cualquier enfermedad o trastorno se refiere, en algunas presentaciones, a mejorar la enfermedad o trastorno (*p.e.*, detener o reducir el desarrollo de la enfermedad o al menos uno de los síntomas clínicos de la misma). También se puede considerar que el tratamiento incluye la administración preventiva o profiláctica para mejorar, detener o prevenir el desarrollo de la enfermedad o al menos uno de los síntomas clínicos. Además, el tratamiento realizado tiene un menor potencial de duración prolongada. -efectos secundarios a largo plazo durante varios años. En otras presentaciones, "tratar" o "tratamiento" se refiere a mejorar al menos un parámetro físico, que puede no ser discernible por el paciente. Aún en otras presentaciones, "tratar" o "tratamiento" se refiere a inhibir la enfermedad o trastorno, ya sea físicamente (por ejemplo, estabilización de un síntoma discernible), fisiológicamente (por ejemplo, estabilización de un parámetro físico) o ambos. Aún en otras presentaciones, "tratar" o "tratamiento" se refiere a retrasar la aparición de la enfermedad o trastorno.

[0065] “Cantidad terapéuticamente eficaz” significa la cantidad de un compuesto que, cuando se administra a un paciente para tratar una enfermedad, es suficiente para tratar la enfermedad. La "cantidad terapéuticamente eficaz" variará dependiendo del compuesto, la enfermedad y su gravedad y la edad, peso, adsorción, distribución, metabolismo y excreción, etc., del paciente a tratar.

[0066] "Vehículo" se refiere a un diluyente, excipiente o vehículo con el que se administra un compuesto a un sujeto. En algunas presentaciones, el vehículo es farmacéuticamente aceptable.

Compuestos

[0067] En el presente documento se proporcionan compuestos de Fórmula (I):



(I)

o sales, hidratos o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos en los que:
cada R_1 es independientemente hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, arilo, arilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, arilalquenilo, arilalquenilo sustituido, arialquinilo, arialquinilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo, cicloalquenilo sustituido, cicloheteroalquilo, cicloheteroalquilo sustituido, cicloheteroalquenilo o cicloheteroalquenilo sustituido, heteroalquilo, heteroalquilo sustituido, heteroalquenilo, heteroalquenilo sustituido, heteroalquinilo, heteroalquinilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heteroarilalquilo, heteroarilalquilo sustituido, heteroarilalquenilo, heteroarilalquenilo sustituido, heteroarialquinilo, heteroarialquinilosustituido, halo,- $-C(O)NR_8R_9$, $-C(O)OR_{10}$, $-NR_{11}C(O)OR_{12}$, $-NR_{13}C(O)OR_{14}$, $-OC(O)OR_{15}$, -CN, $-CF_3$, $-NR_{16}SO_2R_{17}$ u $-OR_{18}$; m is 0, 1, 2 or 3;; m es 0, 1, 2 o 3; cada R_2 es independientemente hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, arilo, arilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, arilalquenilo, arilalquenilo sustituido, arialquinilo, arialquinilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo, cicloalquenilo sustituido. , cicloheteroalquilo, cicloheteroalquilo sustituido, cicloheteroalquenilo, cicloheteroalquenilo sustituido, heteroalquilo, heteroalquilo sustituido, heteroalquenilo, heteroalquenilo sustituido, heteroalquinilo, heteroalquinilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heteroarilalquilo, heteroarilalquilo sustituido, heteroarilalquenilo, heteroarilalquenilo sustituido, heteroarialquinilo, heteroarialquinilosustituido, halo, --$C(O)NR_{19}R_{20}$, $-C(O)OR_{21}$, $-NR_{22}C(O)OR_{23}$, $-NR_{24}C(O)OR_{25}$, $-OC(O)OR_{26}$, -CN, $-CF_3$, $-NR_{27}SO_2R_{28}$ u $-OR_{29}$; n es 0, 1 ó 2; cada R3 es independientemente hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, arilo, arilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, arilalquenilo, arilalquenilo sustituido, arialquinilo, arialquinilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo, cicloalquenilo sustituido, cicloheteroalquilo, cicloheteroalquilo sustituido, cicloheteroalquenilo, cicloheteroalquenilo sustituido, heteroalquilo, heteroalquilo sustituido, heteroalquenilo, heteroalquenilo sustituido, heteroalquinilo, heteroalquinilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heteroarilalquilo, heteroarilalquilo sustituido, heteroarilalquenilo, heteroarilalquenilo sustituido, heteroarialquinilo, heteroarialquinilosustituido, halo, --$C(O)NR_{30}R_{31}$, $-C(O)OR_{32}$, $-NR_{33}C(O)OR_{34}$, $-NR_{35}C(O)OR_{36}$, $-OC(O)OR_{37}$, -CN, $-CF_3$, -NR

$_{38}SO_2R_{39}$ u -OR_{40}; q es 0, 1, 2 o 3; o es 0, 1 ó 2 cuando q es 0; o es 0, 1, 2 o 3 cuando q es 1; o es 0, 1, 2, 3 o 4 cuando q es 2; o es 0, 1, 2, 3, 4 o 5 cuando q es 3; R_4 es hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, arilo, arilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, arilalquenilo, arilalquenilo sustituido, arialquinilo, arialquinilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo, cicloalquenilo sustituido, cicloheteroalquilo, cicloheteroalquilo sustituido, cicloheteroalquenilo, cicloheteroalquenilo sustituido, heteroalquilo, heteroalquilo sustituido, heteroalquenilo, heteroalquenilo sustituido, heteroalquinilo, heteroalquinilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heteroarilalquilo, heteroarilalquilo sustituido, heteroarilalquenilo, heteroarilalquenilo sustituido, heteroarialquinilo, heteroarialquinilo sustituido -F, -$C(O)NR_{41}R_{42}$, -$C(O)R_{43}$, -$C(O)OR_{44}$, -CN, -CF_3 o R_4 y R_5 junto con el átomo al que están unidos forman un C_4-anillo cicloalquilo C_8;
E es -CH_2- o -CH_2Z-; Z es -NR_{46}-, -S-, -SO_2- u -O-; D
es -$(CH_2)_2$-, -$(CH_2)_3$-, -CH=$CHCH_2$-, -C(O)-, -C≡CCH_2-, fenilo, ciclohexilo o ciclopentilo cuando E es -CH_2-; D is -$(CH_2)_2$-, -$(CH_2)_3$-, -C(O)-, fenilo, ciclohexilo o ciclopentilo cuando Z es NR_{45} u -O-; D es -$(CH_2)_2$-, -$(CH_2)_3$-, fenilo, ciclohexilo o ciclopentilo cuando Z es SO_2 o S-; X-Y
es -$C(O)NR_{46}$-, -$NR_{47}C(O)$-, -C(O)O-, -CH_2CH_2-, -CH=CH-, -C≡C-, -$NR_{48}CH_2$-, -CH_2NR_{49}-, -O-CH_2-, -CH_2-O-, -SO_2NR_{50}-, -$NR_{51}SO_2$- o ciclopropilo; A es hidrógeno,-OR_{52}, alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, arilo, arilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, arilalquenilo, arilalquenilo sustituido, arialquinilo, arialquinilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo, cicloalquenilo sustituido, cicloheteroalquilo, sustituido cicloheteroalquilo, cicloheteroalquenilo, cicloheteroalquenilo sustituido, heteroalquilo, heteroalquilo sustituido, heteroalquenilo, heteroalquenilo sustituido, heteroalquinilo, heteroalquinilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heteroarilalquilo, heteroarilalquilo sustituido, heteroarilalquenilo, heteroarilalquenilo sustituido, heteroarialquinilo, heteroarialquinilosustituido o halo; B es hidrógeno, arilo, arilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, arilalquenilo, arilalquenilo sustituido, arialquinilo, halo, -$NR_{53}R_{54}$, -O-R_{55}, -S-R_{56} o -SO_2-R_{57}; R_8-R_{53} y R_{58}-R_{64} son independientemente hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, arilo, arilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, arilalquenilo, arilalquenilo sustituido, arialquinilo, arialquinilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo, cicloalquenilo sustituido, cicloheteroalquilo, cicloheteroalquilo sustituido, cicloheteroalquenilo, cicloheteroalquenilo sustituido, heteroalquilo, heteroalquilo sustituido, heteroalquenilo, heteroalquenilo sustituido, heteroalquinilo, heteroalquinilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heteroarilalquilo, heteroarilalquilo sustituido, heteroarilalquenilo, heteroarilalquenilo sustituido, heteroarialquinilo

heteroarialquinilosustituido; R_{54} es alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, arilo, arilo sustituido, -C(O)R_{58}, -C(O)OR_{59}, -C(O)$NR_{60}R_{61}$, o -SO_2R_{62};

R^{55}-R_{57} son alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, arilo, arilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, arilalquenilo, arilalquenilo sustituido, arialquinilo, arialquinilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo, cicloalquenilo sustituido, cicloheteroalquilo, sustituto re cicloheteroalquilo, cicloheteroalquenilo, cicloheteroalquenilo sustituido, heteroalquilo, heteroalquilo sustituido, heteroalquenilo, heteroalquenilo sustituido, heteroalquinilo, heteroalquinilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heteroarilalquilo, heteroarilalquilo sustituido, heteroarilalquenilo, heteroarilalquenilo sustituido, heteroarialquinilo heteroarialquinilosustituido; R_5 es hidrógeno o F; R_6 es hidrógeno, F u -OR_{63}; y R_7 es hidrógeno, F u -OR_{64}; siempre que R_5 sea hidrógeno cuando R_4 sea -C(O)$NR_{41}R_{42}$, -C(O)R_{43}, -C(O)OR_{44} o -CN; siempre que A no sea hidrógeno, halo u -OR_{52} cuando B sea hidrógeno o halo; siempre que B no sea hidrógeno o halo cuando A sea hidrógeno, halo u -OR_{52}; siempre que R_7 sea hidrógeno cuando B sea halo, -$NR_{53}R_{54}$, -O-R_{55}, -S-R_{56} u -SO_2R_{57}; siempre que R_6 sea -OR_{63} sólo cuando X-Y son -CH_2CH_2-,-CH=CH,-C≡C o ciclopropilo; siempre que A no sea -OR_{52} cuando R_6 es -OR_{63}; y siempre que A no sea Cl, Br o I cuando R_6 sea -F.

[0068] En algunas presentaciones, en compuestos de Fórmula (I) cada R_1 es independientemente hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, arilalquilo, arilalquenilo, arialquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloheteroalquilo, cicloheteroalquenilo, heteroalquilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heteroarilalquenilo. , heteroarialquinilo, halo, --C(O)NR_8R_9, -C(O)OR_{10}, -NR_{11}C(O)OR_{12}, -NR_{13}C(O)OR_{14}, -OC(O)OR_{15}, -CN, -CF_3, -NR_{16} SO_2R_{17} or -OR_{18}; m es 0, 1, 2 o 3; cada R_2 es independientemente hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, arilalquilo, arilalquenilo, arialquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloheteroalquilo, cicloheteroalquenilo, heteroalquilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heteroarilalquenilo, heteroarialquinilo, halo-C(O)$NR_{19}R_{20}$, -C(O)OR_{21}, -NR_{22}C(O)OR_{23}, -NR_{24}C(O)OR_{25}, -OC(O)OR_{26}, -CN, -CF_3, -NR_{27} SO_2R_{28} u -OR_{29}; n es 0, 1 ó 2; cada R_3 es independientemente hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, arilalquilo, arilalquenilo, arialquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalquenilo sustituido, cicloheteroalquilo, cicloheteroalquenilo, heteroalquilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heteroarilalquenilo, heteroarialquinilo, halo, -C(O)$NR_{30}R_{31}$, -C(O)OR_{32}, -NR_{33}C(O)OR_{34}, -NR_{35}C(O)OR_{36}, -OC(O)OR_{37}, -CN, -CF_3, -$NR_{38}SO_2R_{39}$ o -OR_{40}; q es 0, 1, 2 o 3; o es 0, 1 ó 2 cuando q es 0; o es 0, 1, 2 o 3 cuando q es 1; o es 0,

1, 2, 3 o 4 cuando q es 2; o es 0, 1, 2, 3, 4 o 5 cuando q es 3; R_4 es hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, arilalquilo, arilalquenilo, arialquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalquenilo sustituido, cicloheteroalquilo, cicloheteroalquenilo, heteroalquilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heteroarilalquenilo, heteroarialquinilo,
halo, $-C(O)NR_{41}R_{42}$, $-C(O)R_{43}$, $-C(O)OR_{44}$, -CN, $-CF_3$ o R_4 y R_5 junto con el átomo al que están unidos forman un C_4- C_8 anillo cicloalquilo;
R_5 es hidrógeno, -F, -CF3 o alquilo; E es $-CH_2$-, $-CH_2Z$-, Z is $-NR_{46}$-, -S-, $-SO_2$- or -O-; E is $-CH_2$-, $-CH_2Z$, Z es $-NR_{45}$-, -S-, $-SO_2$- u -O-; D
es $-(CH_2)_2$-, $-(CH_2)_3$-, $-CH=CHCH_2$-, -C(O)-, $-C\equiv CCH_2$-, fenilo, ciclohexilo o ciclopentilo cuando E es $-CH_2$-; D is $-(CH_2)_2$-, $-(CH_2)_3$-, -C(O)-, fenilo, ciclohexilo o ciclopentilo cuando Z es NR_{45} or -O-; D is $-(CH_2)_2$-, $-(CH_2)_3$-, fenilo, ciclohexilo o ciclopentilo cuando Z es $-SO_2$- o -S-;
X-Y
es $-C(O)NR_{46}$-, $-NR_{47}C(O)$-, -C(O)O-, $-CH_2CH_2$-, -CH=CH-, -C≡C-, $-NR_{48}CH_2$-, $-CH_2NR_{49}$-, -O-C H_2-, $-CH_2$-O-, $-SO_2NR_{50}$-, $-NR_{51}SO_2$- o ciclopropilo; A es hidrógeno, $-OR_{52}$, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, arilalquilo, arilalquenilo, arialquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloheteroalquilo, cicloheteroalquenilo, heteroalquilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heteroarilalquenilo, heteroarialquinilo halo; B es hidrógeno, arilo, arilalquilo, arilalquenilo, arialquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloheteroalquilo, cicloheteroalquenilo, heteroalquilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heteroarilalquenilo, heteroarialquinilo, halo, $-NR_{53}R_{54}$, $-O-R_{55}$, $-S-R_{56}$ or $-SO_2-R_{57}$; R_8-R_{53} y R_{58}-R_{64} son independientemente hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, arilalquilo, arilalquenilo, arialquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloheteroalquilo, cicloheteroalquenilo, heteroalquilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, arilo, arilalquilo, arilalquenilo, arialquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloheteroalquilo , cicloheteroalquenilo, heteroalquilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heteroarilalquenilo, heteroarialquinilo, , $-C(O)R_{58}$, $-C(O)OR_{59}$, $-C(O)NR_{60}R_{61}$, o SO_2R_{62}; R_{55}-R_{57} son alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, arilalquilo, arilalquenilo, arialquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloheteroalquilo, cicloheteroalquenilo, heteroalquilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heteroarilalquenilo o heteroarialquinilo; R_5 es hidrógeno o flúor; R_6 es hidrógeno, flúor o $-OR_{63}$; y R_7 es hidrógeno, flúor o $-OR_{64}$.

[0069] En otras presentaciones más, en compuestos de Fórmula (I) cada R_1 es independientemente hidrógeno, alquilo, alquenilo, arilo, arilalquilo, arilalquenilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloheteroalquilo, cicloheteroalquenilo, heteroalquilo, heteroalquenilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heteroarilalquenilo,

halo-$C(O)NR_8R_9$, $-C(O)OR_{10}$, $-NR_{11}C(O)OR_{12}$, $-NR_{13}C(O)OR_{14}$, $-OC(O)OR_{15}$, -CN, $-CF_3$, $-NR_{16}SO_2R_{17}$ u $-OR_{18}$; m es 0 o 1; cada R_2 es independientemente hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, arilalquilo, arilalquenilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloheteroalquilo, cicloheteroalquenilo, heteroalquilo, heteroalquenilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heteroarilalquenilo, halo, $C(O)NR_{19}R_{20}$, $-C(O)OR_{21}$, $-NR_{22}C(O)OR_{23}$, $-NR_{24}C(O)OR_{25}$, $-OC(O)OR_{26}$, -CN, $-CF_3$, $-NR_{27}SO_2R_{28}$ or $-OR_{29}$; n es 0, 1 ó 2; cada R_3 es independientemente hidrógeno, alquilo, alquenilo, arilo, arilalquilo, arilalquenilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloheteroalquilo, cicloheteroalquenilo, heteroalquilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heteroarilalquenilo, halo-$C(O)NR_{30}R_{31}$, $-C(O)OR_{32}$, $-NR_{33}C(O)OR_{34}$, $-NR_{35}C(O)OR_{36}$, $-OC(O)OR_{37}$, -CN, $-CF_3$, $-NR_{38}SO_2R_{39}$ u $-OR_{40}$; q es 0, 1, 2 o 3; o es 0, 1 ó 2 cuando q es 0; o es 0, 1, 2 o 3 cuando q es 1; o es 0, 1, 2, 3 o 4 cuando q es 2; o es 0, 1, 2, 3, 4 o 5 cuando q es 3; R_4 es hidrógeno, alquilo, alquenilo, arilo, arilalquilo, arilalquenilo, arialquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloheteroalquilo, cicloheteroalquenilo, heteroalquilo, heteroalquenilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heteroarilalquenilo, halo, $-C(O)NR_{41}R_{42}$, $-C(O)R_{43}$, $-C(O)OR_{44}$, -CN, $-CF_3$ o R_4 y R_5 junto con el átomo al que están unidos forman un C_4- C_8 anillo cicloalquilo;

R_5 es hidrógeno, -F, $-CF_3$ o alquilo; E es $-CH_2$-, $-CH_2Z$-, Z is $-NR_{46}$-, -S-, $-SO_2$- or -O-; E es $-CH_2$-, $-CH_2Z$, Z is $-NR_{45}$-, -S-, $-SO_2$- or -O-; D es $-(CH_2)_2$-, $-(CH_2)_3$-, $-CH{=}CHCH_2$-, -C(O)-, $-C{\equiv}CCH_2$-, fenilo, ciclohexilo o ciclopentilo cuando E es $-CH_2$-; D is $-(CH_2)_2$-, $-(CH_2)_3$-, -C(O)-, fenilo, ciclohexilo o ciclopentilo cuando Z es NR_{45} or -O-; D is $-(CH_2)_2$-, $-(CH_2)_3$-, fenilo, ciclohexilo o ciclopentilo cuando Z es $-SO_2$- o -S-;

X-Y es

$C(O)NR_{46}$-, $-NR_{47}C(O)$-, -C(O)O-, $-CH_2CH_2$-, -CH=CH-, -C≡C-, $-NR_{48}CH_2$-, $-CH_2NR_{49}$-, $-O-CH_2$-, $-CH_2-O$-, $-SO_2NR_{50}$-, $-NR_{51}SO_2$- o ciclopropilo; A es hidrógeno,$-OR_{52}$, alquilo, alquenilo, arilo, arilalquilo, arilalquenilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalquenilo, cicloheteroalquilo, cicloheteroalquenilo, heteroalquilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heteroarilalquenilo o halo; B es hidrógeno, arilo, arilalquilo, arilalquenilo, arialquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloheteroalquilo, cicloheteroalquenilo, heteroalquilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heteroarilalquenilo, halo-$NR_{53}R_{54}$, $-O-R_{55}$, $-S-R_{56}$ o $-SO_2-R_{57}$; R_8-R_{53} y R_{58}-R_{64} are independientemente hidrógeno, alquilo, alquenilo, arilo, arilalquilo, arilalquenilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloheteroalquilo, cicloheteroalquenilo, heteroalquilo, heteroalquenilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, arilo, arilalquilo, arilalquenilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloheteroalquilo, cicloheteroalquenilo, heteroalquilo, heteroalquenilo, heteroarilo, heteroar ilalquilo, heteroarilalquenilo, heteroarialquinilo-$C(O)R_{58}$, $-C(O)OR_{59}$, $-C(O)NR_{60}R_{61}$, o $-SO_2R_{62}$; R_{55}-R_{57} son alquilo, alquenilo,

arilo, arilalquilo, arilalquenilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloheteroalquilo, cicloheteroalquenilo, heteroalquilo, heteroalquenilo, heteroarilo, heteroarilalquilo o heteroarilalquenilo; R_5 es hidrógeno o flúor; R_6 es hidrógeno, flúor u $-OR_{63}$; y R_7 es hidrógeno, flúor u $-OR_{64}$.

[0070] En otras presentaciones más, en compuestos de Fórmula (I) cada R_1 es independientemente hidrógeno, alquilo, alquenilo, arilo, arilalquilo, arilalquenilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloheteroalquilo, cicloheteroalquenilo, heteroalquilo, heteroalquenilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heteroarilalquenilo,
halo, $-C(O)NR_8R_9$, $-C(O)OR_{10}$, $-NR_{11}C(O)OR_{12}$, $-NR_{13}C(O)OR_{14}$, $-OC(O)OR_{15}$, -CN, $-CF_3$, $-NR_{16}-OR_{18}$; m es 0 o 1; cada R_2 es independientemente hidrógeno, alquilo, alquenilo, arilo, arilalquilo, arilalquenilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloheteroalquilo, cicloheteroalquenilo, heteroalquilo, heteroalquenilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heteroarilalquenilo, halo,
$C(O)NR_{19}R_{20}$, $-C(O)OR_{21}$, $-NR_{22}C(O)OR_{23}$, $-NR_{24}C(O)OR_{25}$, $-OC(O)OR_{26}$, -CN, $-CF_3$, $-NR_{27}SO_2R_{28}$ u $-OR_{29}$; n es 0, 1 ó 2; cada R_3 es independientemente hidrógeno, alquilo, alquenilo, arilo, arilalquilo, arilalquenilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloheteroalquilo, cicloheteroalquenilo, heteroalquilo, heteroalquenilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heteroarilalquenilo,
halo, -C(O)NR30R31,-C(O)OR32,-NR33C(O)OR34,-NR35C(O)OR36,-OC(O)OR37,-CN,-CF3, $-NR_{38}SO_2R_{39}$ u $-OR_{40}$; q es 0, 1, 2 o 3; o es 0, 1 ó 2 cuando q es 0; o es 0, 1, 2 o 3 cuando q es 1; o es 0, 1, 2, 3 o 4 cuando q es 2; o es 0, 1, 2, 3, 4 o 5 cuando q es 3; R_4 es hidrógeno, alquilo, alquenilo, arilo, arilalquilo, arilalquenilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloheteroalquilo, cicloheteroalquenilo, heteroalquilo, heteroalquenilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heteroarilalquenilo, halo, $-C(O)NR_{41}R_{42}$, $-C(O)R_{43}$, $-C(O)OR_{44}$, -CN, $-CF_3$ o R_4 y R_5 junto con el átomo al que están unidos forman un C_4- C_8 anillo cicloalquilo;
R_5 es hidrógeno, -F, $-CF_3$ o alquilo; E es $-CH_2$-,$-CH_2Z$-, Z es $-NR_{46}$-, -S-, $-SO_2$-u -O-; E es $-CH_2$-, $-CH_2Z$, Z es $-NR_{45}$-, -S-, $-SO_2$- u -O-; D es-(CH2)2-,-(CH2)3-,-CH=CHCH2-,-CO)-,-C≡CCH2-, fenilo, ciclohexilo o ciclopentilo cuando E es $-CH_2$-; D es $-(CH_2)_2$-, $-(CH_2)_3$-, -C(O)-, fenilo, ciclohexilo o ciclopentilo cuando Z es NR_{45} u -O-; D es $-(CH_2)_2$-, $-(CH_2)_3$-, fenilo, ciclohexilo o ciclopentilo cuando Z es $-SO_2$- o -S-;
X-Y es $-C(O)NR_{46}$-, $-NR_{47}C(O)$-, -C(O)O-, $-CH_2CH_2$-, -CH=CH-, -C≡C-, $-NR_{48}CH_2$-, $-CH_2NR_{49}$-, $-O-CH_2$-, $-CH_2-O$-, $-SO_2NR_{50}$-, $-NR_{51}SO_2$- o ciclopropilo; A es hidrógeno, $-OR_{52}$, alquilo, alquenilo, arilo, arilalquilo, arilalquenilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalquenilo, cicloheteroalquilo, cicloheteroalquenilo, heteroalquilo, heteroalquenilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heteroarilalquenilo o halo; B es hidrógeno, arilo, arilalquilo, arilalquenilo, arialquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloheteroalquilo, cicloheteroalquenilo, heteroalquilo, heteroalquenilo, heteroarilo,

heteroarilalquilo, heteroarilalquenilo, halo,- $-NR_{53}R_{54}$, $-O-R_{55}$, $-S-R_{56}$ o $-SO_2-R_{57}$; R_8-R_{53} y R_{58}-R_{64} son independientemente hidrógeno, alquilo, alquenilo, arilo, arilalquilo, arilalquenilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloheteroalquilo, cicloheteroalquenilo, heteroalquilo, heteroalquenilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, arilo, arilalquilo, arilalquenilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloheteroalquilo, cicloheteroalquenilo, heteroalquilo, heteroalquenilo, heteroarilo,, heteroarilalquenilo - $C(O)R_{58}$, $-C(O)OR_{59}$, $-C(O)NR_{60}R_{61}$, o $-SO_2R_{62}$; R_{55}-R_{57} son alquilo, alquenilo, arilo, arilalquilo, arilalquenilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloheteroalquilo, cicloheteroalquenilo, heteroalquilo, heteroalquenilo, heteroarilo, heteroarilalquilo o heteroarilalquenilo; R_5 es hidrógeno o flúor; R_6 es hidrógeno, flúor u $-OR_{63}$; y R_7 es hidrógeno, flúor u $-O_{64}$.

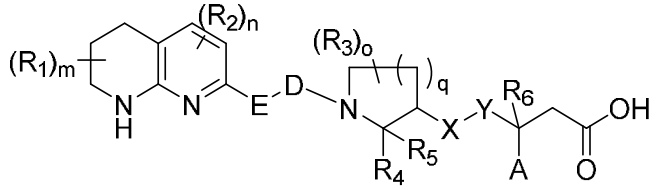
[0071] En otras presentaciones más, en compuestos de Fórmula (I) cada R_1 es independientemente hidrógeno, alquilo, arilo, arilalquilo, cicloalquilo, cicloheteroalquilo, heteroalquilo, heteroarilo, halo,- $-C(O)NR_8R_9$, $-C(O)OR_{10}$, $-NR_{11}C(O)OR_{12}$, $-NR_{13}C(O)OR_{14}$, $-OC(O)OR_{15}$, -CN, $-CF_3$, $-NR_{16}SO_2R_{17}$ or $-OR_{18}$; m es 0 o 1; cada R_2 es independientemente hidrógeno, alquilo, arilo, arilalquilo, cicloalquilo, cicloheteroalquilo, heteroalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, halo, $-C(O)NR_{19}R_{20}$, $-C(O)OR_{21}$, $-NR_{22}C(O)OR_{23}$, $-NR_{24}C(O)OR_{25}$, $-OC(O)OR_{26}$, -CN, $-CF_3$, $-NR_{27}SO_2R_{28}$ u $-OR_{29}$; n es 0, 1 ó 2; cada R_3 es independientemente hidrógeno, alquilo, alquenilo, arilo, arilalquilo, cicloalquilo, cicloheteroalquilo, heteroalquilo, heteroalquinilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, halo, --$C(O)NR_{30}R_{31}$, $-C(O)OR_{32}$, $-NR_{33}C(O)OR_{34}$, $-NR_{35}C(O)OR_{36}$, $-OC(O)OR_{37}$, -CN, $-CF_3$, $-NR_{38}SO_2R_{39}$ u $-OR_{40}$; q es 0, 1, 2 o 3; o es 0, 1 ó 2 cuando q es 0; o es 0, 1, 2 o 3 cuando q es 1; o es 0, 1, 2, 3 o 4 cuando q es 2; o es 0, 1, 2, 3, 4 o 5 cuando q es 3; R_4 es hidrógeno, alquilo, alquenilo, arilo, arilalquilo, cicloalquilo, cicloheteroalquilo, cicloheteroalquenilo, heteroalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, halo, $-C(O)NR_{41}R_{42}$, $-C(O)R_{43}$, $-C(O)OR_{44}$, -CN, $-CF_3$ o R_4 y R_5 junto con el átomo al que están unidos forman un C_4-C_8 anillo cicloalquilo;

R_5 es hidrógeno, -F, $-CF_3$ o alquilo; E es $-CH_2-$,$-CH_2Z-$, Z es-$NR_{46}-$, -S-, $-SO_2-$ u -O-; E es $-CH_2-$, $-CH_2Z$, Z es $-NR_{45}-$, -S-,$-SO_2-$ u -O-; D es $-(CH_2)_2-$, $-(CH_2)_3-$, $-CH=CHCH_2-$, $-C(O)-$, $-C\equiv CCH_2-$, fenilo, ciclohexilo o ciclopentilo cuando E es $-CH_2-$; D es $-(CH_2)_2-$, $-(CH_2)_3-$, -C(O), fenilo, ciclohexilo o ciclopentilo cuando Z es NR_{45} u O-; D es-$(CH_2)_2-$, $-(CH_2)_3-$, fenilo, ciclohexilo o ciclopentilo cuando Z es $-SO_2-$ o -S-;

X-Y es $-C(O)NR_{46}-$, $-NR_{47}C(O)-$, $-C(O)O-$, $-CH_2CH_2-$, -CH=CH-, $-C\equiv C-$, $-NR_{48}CH_2-$, $-CH_2NR_{49}-$, $-O-CH_2-$, $-CH_2-O-$, $-SO_2NR_{50}-$, $-NR_{51}SO_2-$ o ciclopropilo; A es hidrógeno, $-OR_{52}$, alquilo, alquenilo, arilo, arilalquilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloheteroalquilo, heteroalquilo, heteroalquenilo, heteroarilo, heteroarilalquilo o halo; B es hidrógeno, arilo, arilalquilo, cicloalquilo, cicloheteroalquilo, heteroalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, halo, $-NR_{53}R_{54}$, $-O-R_{55}$, $-S-R_{56}$

o $-SO_2-R_{57}$; R_8-R_{53} y R_{58}-R_{64} son independientemente hidrógeno, alquilo, arilo, arilalquilo, cicloalquilo, cicloheteroalquilo, heteroalquilo, heteroarilo, arilo, arilalquilo, cicloalquilo, cicloheteroalquilo, heteroalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, $-C(O)R_{58}$, $-C(O)OR_{59}$, $-C(O)NR_{60}R_{61}$, o $-SO_2R_{62}$; R_{55}-R_{57} son alquilo, arilo, arilalquilo, cicloalquilo, cicloheteroalquilo, heteroalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo; R_5 es hidrógeno o flúor; R_6 es hidrógeno, flúor u $-OR_{63}$; y R_7 es hidrógeno, flúor u $-O_{64}$.

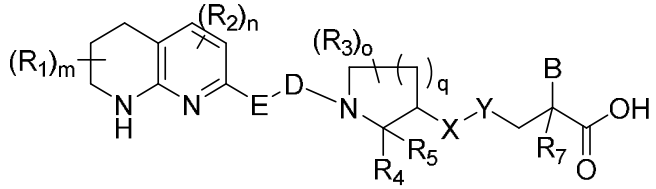
[0072] En algunas presentaciones, se proporciona un compuesto de Fórmula (II):



(II)

.

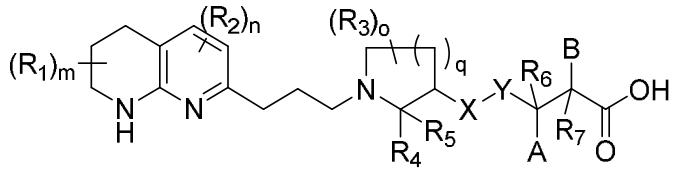
[0073] En otras presentaciones, se proporciona un compuesto de Fórmula (III):



(III)

.

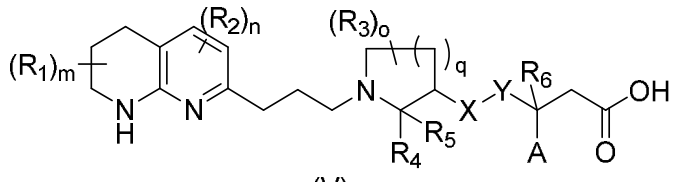
[0074] Aún en otras presentaciones, se proporciona un compuesto de Fórmula (IV):



(IV)

.

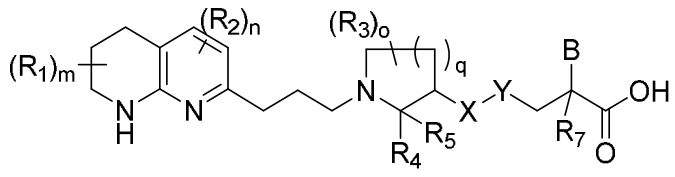
[0075] Aún en otras presentaciones, se proporciona el compuesto de Fórmula (V):



(V)

.

[0076] Aún en otras presentaciones, se proporciona el compuesto de Fórmula (VI):



(VI)

.

[0077] En algunas presentaciones de compuestos de Fórmulas (I-VI), cada R_1 es independientemente alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, fenilo, fenilo sustituido, cicloalquilo, heteroalquilo, cicloheteroalquilo, -F, -C(O)NR_8R_9, -C(O)OR_{10}, -OC(O)OR_{15}, -CF_3, u -OR_{18}. En otras presentaciones, cada R_1 es independientemente (C_1-C_4) alquilo, (C_2-C_4) alquenilo, fenilo, fenilo sustituido, (C_5-C_7) cicloalquilo, (C_5-C_7) cicloheteroalquilo,-F, o -CF_3-.

[0078] En algunas presentaciones de compuestos de Fórmulas (I-VI), m es 0 o 1. En otras presentaciones, n es 0 o 1.

[0079] En algunas presentaciones de compuestos de Fórmulas (I-VI), cada R_2 es independientemente alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, fenilo, fenilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo, cicloalquenilo sustituido, heteroalquilo, cicloheteroalquilo o cicloheteroalquenilo, halo, -C(O)$NR_{19}R_{20}$, -C(O)OR_{21}, -NR_{22}C(O)OR_{23}, -NR_{24}C(O)OR_{25}, -OC(O)OR_{26}, -CN, -CF_3, -NR_2 $_7SO_2R_{28}$ u -OR_{29}. En otras presentaciones, cada R_2 es independientemente (C_1-C_4) alquilo, (C_2-C_4) alquenilo, fenilo, fenilo sustituido, (C_5-C_7) cicloalquilo, (C_5-C_7) cicloheteroalquilo, halo, -C(O)$NR_{19}R_{20}$, -C(O)OR_{21}, -NR_{22}C(O)OR_{23}, -NR_{24}C(O)OR_{25}, -OC(O)OR_{26}, -CN, -CF_3, -NR_2 $_7SO_2R_{28}$ u -OR_{29}.

[0080] En algunas presentaciones de compuestos de Fórmulas (I-VI), cada R_3 es independientemente mente, alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, fenilo, fenilo sustituido, cicloalquilo, heteroalquilo, cicloheteroalquilo, -F, -C(O)$NR_{30}R_{31}$, -C(O)OR_{32}, -OC(O)OR_{37}, -CF_3, u -OR_{40}. En otras presentaciones, cada R_3 es independientemente (C_1-C_4) alquilo, (C_2-C_4) alquenilo, fenilo, fenilo sustituido, (C_5-C_7) cicloalquilo, (C_5-C_7) cicloheteroalquilo, -F, o -CF_3.

[0081] En algunas presentaciones de compuestos de Fórmulas (I-VI), o es 0 o 1. En otras presentaciones, o es 0, 1, 2 o 3. En algunas presentaciones, o es 1, 2 o 3. En algunas presentaciones, o es 1 o 2.

[0082] En algunas presentaciones de compuestos de Fórmulas (I-VI), R_4 es hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, F, -C(O)$NR_{41}R_{42}$, -C(O)R_{43}, -C(O)OR_{44} u -CF_3. En otras presentaciones de compuestos de Fórmulas (I-VI), R_4 es hidrógeno, (C_1-C_4) alquilo, (C_2-C_4) alquenilo, -F o -CF_3.

[0083] En algunas presentaciones de Fórmulas (I-VI), R_5 es hidrógeno o -F.

[0084] En algunas presentaciones de compuestos de Fórmulas (I-VI), R_8-R_{53} y R_{58}-R_{64} son independientemente hidrógeno, alquilo, alquenilo, arilo, arilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, heteroalquilo, heteroalquenilo, heteroarilo,

heteroarilo sustituido, cicloheteroalquilo o cicloheteroalquilo sustituido. En otras presentaciones, R_8-R_{53} y R_{58}-R_{64} son independientemente hidrógeno, (C_1-C_4) alquilo, arilo, arilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, cicloheteroalquilo o cicloheteroalquilo sustituido.

[0085] En algunas presentaciones de compuestos de Fórmulas (I-VI), R_{55}-R_{57} son independientemente alquilo, alquenilo, arilo, arilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, heteroalquilo, heteroalquenilo, heteroarilo, heteroarilo sustituido, cicloheteroalquilo o cicloheteroalquilo sustituido. En otras presentaciones, R_{55}-R_{57} son independientemente s (C_1-C_4) alquilo, arilo, arilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, cicloheteroalquilo o cicloheteroalquilo sustituido.

[0086] En algunas presentaciones de compuestos de Fórmulas (I-VI), cada R_1 es independientemente alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, fenilo, fenilo sustituido, cicloalquilo, heteroalquilo,
cicloheteroalquilo, -F, -C(O)NR_8R_9, -C(O)OR_{10}, -OC(O)OR_{15}, -CF_3, u -OR_{18}, m es 0 ó 1, cada R_2 es independientemente alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, fenilo, fenilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo, cicloalquenilo sustituido, heteroalquilo, cicloheteroalquilo,
halo, --C(O)$NR_{19}R_{20}$, -C(O)OR_{21}, -NR_{22}C(O)OR_{23}, -NR_{24}C(O)OR_{25}, -OC(O)OR_{26}, -CN, -CF_3, -$NR_{27}SO_2R_{28}$ or -OR_{29}, n es 0 ó 1, cada R3 es independientemente mente, alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, fenilo, fenilo sustituido, cicloalquilo, heteroalquilo, cicloheteroalquilo, -F -C(O)$NR_{30}R_{31}$, -C(O)OR_{32}, -OC(O)OR_{37}, -CF_3, u -OR_{40}, o es 0, 1, 2 ó 3, R_4 es hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo
sustituido, -F, -C(O)$NR_{41}R_{42}$, -C(O)OR_{43}, -C(O)OR_{44} or -CF_3 y R_8-R_{53} y R_{58}-R_{64} son independientemente hidrógeno, alquilo, alquenilo, arilo, arilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, heteroalquilo, heteroalquenilo, heteroarilo, heteroarilo sustituido, cicloheteroalquilo o cicloheteroalquilo sustituido. En otras presentaciones, R_1 es independientemente (C_1-C_4) alquilo, (C_2-C_4) alquenilo, fenilo, fenilo sustituido, (C_5-C_7) cicloalquilo, (C_5-C_7) cicloheteroalquilo, -F o -CF_3, m es 0 o 1, cada R_2 es independientemente (C_1-C_4) alquilo, (C_2-C_4) alquenilo, fenilo, fenilo sustituido, (C_5-C_7) cicloalquilo, (C_5-C_7) cicloheteroalquilo, halo,
C(O)$NR_{19}R_{20}$, -C(O)OR_{21}, -NR_{22}C(O)OR_{23}, -NR_{24}C(O)OR_{25}, -OC(O)OR_{26}, -CN, -CF_3, -$NR_{27}SO_2R_{28}$ u -OR_{29}, es 0 o 1, cada R_3 es independientemente (C_1-C_4) alquilo, (C_2-C_4) alquenilo, fenilo, fenilo sustituido, (C_5-C_7) cicloalquilo, (C_5-C_7) cicloheteroalquilo, -F, o -CF3, o es 0 o 1, R_4 es hidrógeno, C_1-C_4) alquilo, (C_2-C_4) alquenilo, -F, -CF_3 y R_8-R_{53} y R_{58}-R_{64} son independientemente hidrógeno,

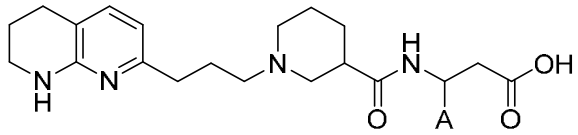
(C_1-C_4) alquilo, arilo, arilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, cicloheteroalquilo o cicloheteroalquilo sustituido.

[0087] En algunas presentaciones de compuestos de Fórmulas (I, II, IV y V), A es arilo, arilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, arilalquenilo, arilalquenilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo, cicloalquenilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heteroarilalquilo. , heteroarilalquilo sustituido, heteroarilalquenilo, heteroarilalquenilo sustituido, cicloheteroalquilo, cicloheteroalquilo sustituido, cicloheteroalquenilo o cicloheteroalquenilo sustituido. En otras presentaciones, A es arilo, arilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heteroarilalquilo o heteroarilalquilo sustituido. En otras presentaciones más de compuestos de Fórmulas (I, II, IV y V), A es arilo, arilo sustituido, heteroarilo o heteroarilo sustituido.

[0088] En algunas presentaciones de compuestos de Fórmulas (I, III, IV y VI), B es arilo, arilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, arilalquenilo, arilalquenilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo, cicloalquenilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heteroarilalquilo. , heteroarilalquilo sustituido, heteroarilalquenilo, heteroarilalquenilo sustituido, cicloheteroalquilo, cicloheteroalquilo sustituido, cicloheteroalquenilo o cicloheteroalquenilo sustituido. En otras presentaciones, B es arilo, arilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heteroarilalquilo o heteroarilalquilo sustituido. En otras presentaciones más, B es arilo, arilo sustituido, heteroarilo o heteroarilo sustituido. En otras presentaciones más, B es $-NR_{53}R_{54}$. En otras presentaciones más, B es $-NHR_{54}$, R_{54} es arilo, arilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heteroarilalquilo o heteroarilalquilo sustituido $C(O)R_{58}$, $-C(O)OR_{59}$, o $-SO_2R_{62}$. En otras presentaciones más, B es $--NHR_{54}$ y R_{54}es arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, $-C(O)R_{58}$, $-C(O)OR_{59}$, o $-SO_2R_{62}$.

[0089] En algunas presentaciones de compuestos de Fórmulas (I) y (IV), A es arilo, arilo sustituido, heteroarilo o heteroarilo sustituido y B es arilo, arilo sustituido, heteroarilo o heteroarilo sustituido. En otras presentaciones de compuestos de Fórmulas (I) y (IV), A es arilo, arilo sustituido, heteroarilo o heteroarilo sustituido y B es $-NR_{53}R_{54}$. En otras presentaciones más de compuestos de Fórmulas (I) y (IV), A es arilo, arilo sustituido, heteroarilo o heteroarilo sustituido y B es $-NHR_{54}$, R_{54} es arilo, arilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heteroarilalquilo o heteroarilalquilo sustituido, $-C(O)R_{58}$, $-C(O)OR_{59}$, o $-SO_2R_{62}$. En otras presentaciones más de compuestos de Fórmulas (I) y (IV), A es arilo, arilo sustituido, heteroarilo o heteroarilo sustituido y B es $-NHR_{54}$ y R_{54} es arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, $-C(O)R_{58}$, $-C(O)OR_{59}$, or $-SO_2R_{62}$.

[0090] En algunas presentaciones, se proporciona un compuesto de Fórmula (VII):

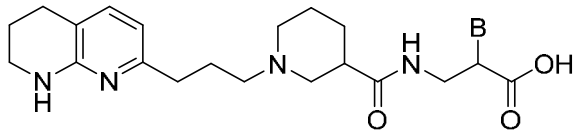


(VII)

.

[0091] En algunas presentaciones, A es arilo, arilo sustituido, heteroarilo o heteroarilo sustituido. En otras presentaciones, A es arilo, fenilo sustituido, heteroarilo o heteroarilo sustituido.

[0092] En algunas presentaciones se proporciona un compuesto de Fórmula (VIII):

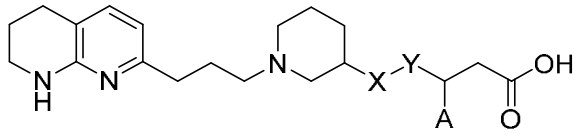


(VIII)

.

[0093] En algunas presentaciones, B es arilo, arilo sustituido, heteroarilo o heteroarilo sustituido. En otras presentaciones, B es arilo, fenilo sustituido, heteroarilo o heteroarilo sustituido. En otras presentaciones más, B es -NHR_{54} y R_{54} es arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, - $C(O)R_{58}$, -$C(O)OR_{59}$, o -SO_2R_{62}.

[0094] En algunas presentaciones, se proporciona un compuesto de Fórmula (IX):

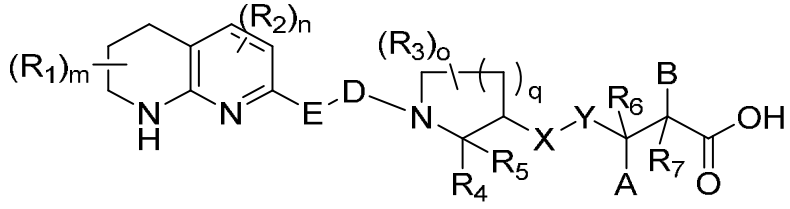


(IX)

.

[0095] En algunas presentaciones, A es fenilo o fenilo sustituido.

[0096] En algunas presentaciones, en un compuesto de Fórmula (Ia),



(Ia), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; donde:

q es 1, 2 o 3;

R^1 y R^3 se seleccionan cada uno independientemente en cada aparición de halógeno, C_{1-4} alquilo, C_{1-4} haloalquilo, $–OR^{11}$, $–SR^{11}$, $–N(R^{11})_2$, $–C(O)N(R^{11})_2$, $–C(O)OR^{11}$, =O, =S, y –CN;

m se selecciona entre 0, 1, 2, 3, 4, 5 y 6;

o se selecciona entre 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 y 8;

R^2 se selecciona independientemente en cada aparición entre halógeno, C_{1-4} alquilo, C_{1-4} haloalquilo, $–OR^{12}$,

$–SR^{12}$, $–N(R^{12})_2$, –CN, y $–NO_2$;

n es 0, 1 ó 2;

R^4 y R^5 se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, halógeno, C_{1-4} alquilo, C_{1-4} haloalquilo,

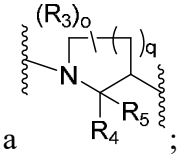
$–OR^{13}$, $–SR^{13}$, $–N(R^{13})_2$, y –CN; o R^4 y R^5 se toman juntos para formar un sustituyente con doble enlace seleccionado entre =O, =S y $=N(R^{13})$;

D se selecciona entre un enlace, $–C(O)–$, $–C{\equiv}CCH_2–$ y $–CH{=}CHCH_2–$;

E se selecciona entre C_{1-4} alquileno y $–(CH_2)Z–$,

en la que Z se selecciona entre –NH–, –S–, $–SO_2–$ y –O–;

XY se selecciona entre: $^{\lambda}–C(O)N(R^{14})–$, $^{\lambda}–N(R^{14})C(O)–$, $^{\lambda}–N(R^{14})C(O)C(R^{15})_2–$, $^{\lambda}–C(O)O–$ $^{\lambda}–C(R^{15})_2C(R^{15})_2–$, $^{\lambda}–CH{=}CH–$, $^{\lambda}–C{\equiv}C–$, $^{\lambda}–N(R^{14})C(R^{15})_2–$, $^{\lambda}–C(R^{15})_2N(R^{14})–$, $^{\lambda}–O–$, $^{\lambda}–OC(R^{15})_2–$, $^{\lambda}–C(R^{15})_2O–$, $^{\lambda}–SO_2N(R^{14})–$, y $^{\lambda}–N(R^{14})SO_2–$;

donde λ denota la unión de XY a 

;

R^6 y R^7 se seleccionan cada uno independientemente en cada aparición entre:

hidrógeno, halógeno, C_{1-4} alquilo, C_{1-4} haloalquilo, $–OR^{16}$ y –CN;

A se selecciona entre (i) y (ii):

(i) hidrógeno, halógeno y −CN, o A y R^6 se unen para formar un carbociclo C_{3-6} o un heterociclo de 3 a 6 miembros;

(ii) $–OR^{17}$, $–SR^{17}$, $–N(R^{17})_2$, $–N(R^{17})C(O)R^{17}$, $–N(R^{17})C(O)OR^{17}$,

$-N(R^{17})C(O)N(R^{17})_2$, $–N(R^{17})C(S)N(R^{17})_2$, $–N(R^{17})S(O)_2(R^{17})$, $–C(O)R^{17}$,

$–C(O)OR^{17}$, $–OC(O)R^{17}$, $–OC(O)N(R^{17})_2$, $–C(O)N(R^{17})_2$, $–S(O)R^{17}$, $–S(O)_2R^{17}$, y

$–S(O)_2N(R^{17})_2$;

C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre:

halógeno, $–OR^{17}$, $–SR^{17}$, $–N(R^{17})_2$, $–C(O)R^{17}$, $–C(O)OR^{17}$, $–OC(O)R^{17}$,

$–OC(O)N(R^{17})_2$, $–C(O)N(R^{17})_2$, $–N(R^{17})C(O)R^{17}$, $–N(R^{17})C(O)OR^{17}$, $N(R^{17})C(O)OR$,

$–N(R^{17})C(O)N(R^{17})_2$, $–N(R^{17})C(S)N(R^{17})_2$, $–N(R^{17})S(O)_2(R^{17})$, $–S(O)R^{17}$,

$-S(O)_2R^{17}$, $-S(O)_2N(R^{17})_2$, $-NO_2$, =O, =S, $=N(R^{17})$, $-N_3$ y –CN, carbociclo C_{3-10} y heterociclo de 3 a 10- miembros,

en el que el carbociclo C_{3-10} y el heterociclo de 3 a 10 miembros están cada uno opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} haloalquilo, $-OR^{17}$, $-SR^{17}$, $-N(R^{17})_2$, $-C(O)R^{17}$, $-C(O)OR^{17}$, $-OC(O)R^{17}$, $-OC(O)N(R^{17})_2$, $-C(O)N(R^{17})_2$, $-N(R^{17})C(O)R^{17}$, $-N(R^{17})C(O)OR^{17}$, $-N(R^{17})C(O)N(R^{17})_2$, $-N(R^{17})C(S)N(R^{17})_2$, $-N(R^{17})S(O)_2(R^{17})$, $-S(O)R^{17}$, $-S(O)_2R^{17}$, $-S(O)_2N(R^{17})_2$, $-NO_2$, =O, =S, $=N(R^{17})$, $-N_3$ y –CN; y

Carbociclo C_{3-12} y heterociclo de 3 a 12 miembros, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre:

halógeno, –$-OR^{17}$, $-SR^{17}$, $-N(R^{17})_2$, $-C(O)R^{17}$, $-C(O)OR^{17}$, $-OC(O)R^{17}$, $-OC(O)N(R^{17})_2$, $-C(O)N(R^{17})_2$, $-N(R^{17})C(O)R^{17}$, $-N(R^{17})C(O)OR^{17}$,

$-N(R^{17})C(O)N(R^{17})_2$, $-N(R^{17})C(S)N(R^{17})_2$, $-N(R^{17})S(O)_2(R^{17})$, $-S(O)R^{17}$,

$-S(O)_2R^{17}$, $-S(O)_2N(R^{17})_2$, $-NO_2$, =O, =S, $=N(R^{17})$, $-N_3$, y –CN;

C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, $-OR^{17}$, $-SR^{17}$, $-N(R^{17})_2$, $-C(O)R^{17}$,

$-C(O)OR^{17}$, $-OC(O)R^{17}$, $-OC(O)N(R^{17})_2$, $-C(O)N(R^{17})_2$, $-N(R^{17})C(O)R^{17}$,

$-N(R^{17})C(O)OR^{17}$, $-N(R^{17})C(O)N(R^{17})_2$, $-N(R^{17})C(S)N(R^{17})_2$,

$-N(R^{17})S(O)_2(R^{17})$, $-S(O)R^{17}$, $-S(O)_2R^{17}$, $-S(O)_2N(R^{17})_2$, $-NO_2$, =O, =S, $=N(R^{17})$, $-N_3$ y –CN; y

carbociclo C_{3-10} y heterociclo de 3 a 10 miembros, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, C_{1-4} alquilo, C_{1-4} haloalquilo y =O;

B se selecciona de (I) cuando A se selecciona de (ii), o B se selecciona de (II) cuando A se selecciona de (i):

(I) hidrógeno, halógeno y -CN, o B y R^7 se toman juntos para formar un carbociclo C_{3-6} o un heterociclo de 3 a 6 miembros;

$-OR^{18}$, $-SR^{18}$, $-N(R^{18})_2$, $-C(O)R^{18}$, $-C(O)OR^{18}$, $-OC(O)R^{18}$, $-OC(O)N(R^{18})_2$,

$-C(O)N(R^{18})_2$, $-N(R^{18})C(O)R^{18}$, $-N(R^{18})C(O)OR^{18}$, $-N(R^{18})C(O)N(R^{18})_2$,

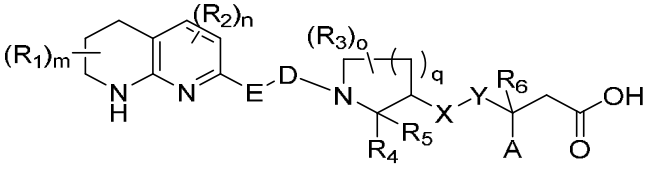
$-N(R^{18})C(S)N(R^{18})_2$, $-N(R^{18})S(O)_2(R^{18})$, $-S(O)R^{18}$, $-S(O)_2R^{18}$, y $-S(O)_2N(R^{18})_2$;

C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre:

halógeno, $-OR^{18}$, $-SR^{18}$, $-N(R^{18})_2$, $-C(O)R^{18}$, $-C(O)OR^{18}$,
$-OC(O)R^{18}$, $-OC(O)N(R^{18})_2$, $-C(O)N(R^{18})_2$, $-N(R^{18})C(O)R^{18}$,
$-N(R^{18})C(O)OR^{18}$, $-N(R^{18})C(O)N(R^{18})_2$, $-N(R^{18})C(S)N(R^{18})_2$,
$-N(R^{18})S(O)_2(R^{18})$, $-S(O)R^{18}$, $-S(O)_2R^{18}$, $-S(O)_2N(R^{18})_2$, $-NO_2$, =O, =S, $=N(R^{18})$, $-N_3$,–CN, C_{3-10} carbociclo y de 3 a 10 miembros,
en el que el carbociclo C_{3-10} y el heterociclo de 3 a 10 miembros están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} haloalquilo $-OR^{18}$, $-SR^{18}$, $-N(R^{18})_2$, $-C(O)R^{18}$, $-C(O)OR^{18}$, $-OC(O)R^{18}$, $-OC(O)N(R^{18})_2$, $-C(O)N(R^{18})_2$, $-N(R^{18})C(O)R^{18}$, $-N(R^{18})C(O)OR^{18}$, $-N(R^{18})C(O)N(R^{18})_2$, $-N(R^{18})C(S)N(R^{18})_2$, $-N(R^{18})S(O)_2(R^{18})$, $-S(O)R^{18}$, $-S(O)_2R^{18}$, $-S(O)_2N(R^{18})_2$, $-NO_2$, =O, =S, $=N(R^{18})$, $-N_3$, y –CN; y carbociclo C_{3-12} y heterociclo de 3 a 12 miembros, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre:
Carbociclo C_{3-6} y heterociclo de 3 a 6 miembros, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre: halógeno, C_{1-4} alquilo, C_{1-4} haloalquilo, $-OR^{21}$, $-SR^{21}$, $-N(R^{21})_2$, $-C(O)R^{21}$, $-C(O)OR^{21}$, $-OC(O)R^{21}$, $-OC(O)N(R^{21})_2$, $-C(O)N(R^{21})_2$, $-N(R^{21})C(O)R^{21}$, $-N(R^{21})C(O)OR^{21}$, $-N(R^{21})C(O)N(R^{21})_2$, $-N(R^{21})C(S)N(R^{21})_2$, $-N(R^{21})S(O)_2(R^{21})$, $-S(O)R^{21}$, $-S(O)_2R^{21}$, $-S(O)_2N(R^{21})_2$, $-NO_2$, =O, =S, $=N(R^{21})$, $-N_3$, y –CN;
R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}, y R^{16} se seleccionan cada uno independientemente en cada aparición entre hidrógeno, C_{1-4} alquilo y C_{1-4} haloalquilo;
R^{15} se selecciona independientemente en cada aparición entre hidrógeno, halógeno, C_{1-4} alquilo y C_{1-4} haloalquilo;
R^{17} se selecciona independientemente en cada aparición entre:
hidrógeno;
C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de: halógeno, $-OR^{21}$, $-SR^{21}$, $-N(R^{21})_2$, $-C(O)R^{21}$, $-C(O)OR^{21}$, $-OC(O)R^{21}$, $-OC(O)N(R^{21})_2$, $-C(O)N(R^{21})_2$, $-N(R^{21})C(O)R^{21}$, $-NO_2$, =O, =S, $=N(R^{21})$, $-N_3$, y –CN; y carbociclo C_{3-6} y heterociclo de 3 a 6 miembros, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre: halógeno, C_{1-4} alquilo, C_{1-4}, haloalquilo $-OR^{21}$, $-SR^{21}$, $-N(R^{21})_2$, $-C(O)R^{21}$, $-C(O)OR^{21}$, $-OC(O)R^{21}$, $-OC(O)N(R^{21})_2$, $-C(O)N(R^{21})_2$, $-N(R^{21})C(O)R^{21}$, $-N(R^{21})C(O)OR^{21}$, $-N(R^{21})C(O)N(R^{21})_2$, $-N(R^{21})C(S)N(R^{21})_2$, $-N(R^{21})S(O)_2(R^{21})$, $-S(O)R^{21}$, $-S(O)_2R^{21}$, $-S(O)_2N(R^{21})_2$, $-NO_2$, =O, =S, $=N(R^{21})$, $-N_3$, y –CN;

R^{18} se selecciona independientemente en cada aparición entre:
hidrógeno;
C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de:
halógeno, $-OR^{22}$, $-SR^{22}$, $-N(R^{22})_2$, $-C(O)R^{22}$, $-C(O)OR^{22}$, $-OC(O)R^{22}$,
$-OC(O)N(R^{22})_2$, $-C(O)N(R^{22})_2$, $-N(R^{22})C(O)R^{22}$, $-NO_2$, =O, =S, $=N(R^{22})$, $-N_3$,
–CN, carbociclo C_{3-10} y heterociclo de 3 a 10 miembros,
en el que el carbociclo C_{3-10} y el heterociclo de 3 a 10 miembros están cada uno opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} haloalquilo, $-OR^{22}$, $-SR^{22}$, y $-N(R^{22})_2$; y
carbociclo C_{3-10} y heterociclo de 3 a 10 miembros, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre:
halógeno, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} haloalquilo, $-OR^{22}$, $-SR^{22}$, $-N(R^{22})_2$, $-C(O)R^{22}$,
$-C(O)OR^{22}$, $-OC(O)R^{22}$, $-OC(O)N(R^{22})_2$, $-C(O)N(R^{22})_2$, $-N(R^{22})C(O)R^{22}$,
$-N(R^{22})C(O)OR^{22}$, $-N(R^{22})C(O)N(R^{22})_2$, $-N(R^{22})C(S)N(R^{22})_2$, $-N(R^{22})S(O)_2(R^{22})$, $-S(O)R^{22}$, $-S(O)_2R^{22}$, $-S(O)_2N(R^{22})_2$, $-NO_2$, =O, =S, $=N(R^{22})$, $-N_3$,–CN, carbociclo C_{3-6} y heterociclo de 3 a 6 miembros;
en el que el carbociclo C_{3-6} y el heterociclo de 3 a 6 miembros están cada uno opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, C_{1-4} alquilo y C_{1-4} haloalquilo;
Cada uno de R^{21} y R^{22} se selecciona independientemente en cada aparición entre:
hidrógeno;
C_{1-4} alquilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, hidroxilo, carbociclo C_{3-6} y heterociclo de 3 a 6 miembros, en donde cada carbociclo C_{3-6} y heterociclo de 3 a 6 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre C_{1-4} alquilo, $-N(R^{23})_2$, y $-C(O)N(R^{23})_2$; y
carbociclo C_{3-6} y heterociclo de 3 a 12 miembros, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, C_{1-4} alquilo, C_{1-4} haloalquilo, C_{1-4} alcoxi y =O; y
R^{23} se selecciona independientemente en cada aparición entre hidrógeno y C_{1-4} alquilo.

[0097] En algunas presentaciones, se proporciona un compuesto de Fórmula (IIa):



(IIa), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; donde:

q es 1, 2 o 3;

R^1 y R^3 se seleccionan cada uno independientemente en cada aparición de halógeno, C_{1-4} alquilo, C_{1-4} haloalquilo, $–OR^{11}$, $–SR^{11}$, $–N(R^{11})_2$, $–C(O)N(R^{11})_2$, $–C(O)OR^{11}$, =O, S y –CN;

m se selecciona entre 0, 1, 2, 3, 4, 5 y 6;

o se selecciona entre 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 y 8;

R^2 se selecciona independientemente en cada aparición entre halógeno, C_{1-4} alquilo, C_{1-4} haloalquilo, $–OR_{12}$,

$–SR^{12}$, $–N(R^{12})_2$, –CN, y $–NO_2$;

n es 0, 1 ó 2;

R^4 y R^5 se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, halógeno, C_{1-4} alquilo, C_{1-4} haloalquilo,

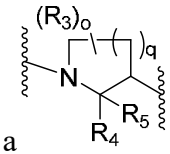
$–OR^{13}$, $–SR^{13}$, $–N(R^{13})_2$, y –CN; o R^4 y R^5 se toman juntos para formar un sustituyente con doble enlace seleccionado entre =O, =S y $=N(R^{13})$;

D se selecciona entre un enlace, $–C(O)–$, $–C{\equiv}CCH_2–$, y $–CH{=}CHCH_2–$;

E se selecciona entre C_{1-4} alquileno y $–(CH_2)Z–$,

en la que Z se selecciona entre –NH–, –S–, $–SO_2–$ y –O–;

XY se selecciona entre: $^{\lambda}–C(O)N(R^{14})–$, $^{\lambda}–N(R^{14})C(O)–$, $^{\lambda}–N(R^{14})C(O)C(R^{15})_2–$, $^{\lambda}–C(O)O–$, $^{\lambda}–C(R^{15})_2C(R^{15})_2–$, $^{\lambda}–CH{=}CH–$, $^{\lambda}–C{\equiv}C–$, $^{\lambda}–N(R^{14})C(R^{15})_2–$, $^{\lambda}–C(R^{15})_2N(R^{14})–$, $^{\lambda}–O–$, $^{\lambda}–OC(R^{15})_2–$, $^{\lambda}–C(R^{15})_2O–$, $^{\lambda}–SO_2N(R^{14})–$, y $^{\lambda}–N(R^{14})SO_2–$;

donde λ denota la unión de XY a  ;

R^6 y R^7 se seleccionan cada uno independientemente en cada aparición entre:

hidrógeno, halógeno, C_{1-4} alquilo, C_{1-4} haloalquilo, $–OR^{16}$ y –CN;

A se selecciona de

$–OR^{17}$, $–SR^{17}$, $–N(R^{17})_2$, $–N(R^{17})C(O)R^{17}$, $–N(R^{17})C(O)OR^{17}$, $-N(R^{17})C(O)N(R^{17})_2$, $–N(R^{17})C(S)N(R^{17})_2$, $–N(R^{17})S(O)_2(R^{17})$, $–C(O)R^{17}$, $–C(O)OR^{17}$, $–OC(O)R^{17}$, $–OC(O)N(R^{17})_2$, $–C(O)N(R^{17})_2$, $–S(O)R^{17}$, $–S(O)_2R^{17}$, y $–S(O)_2N(R^{17})_2$;

C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre:
halógeno, $–OR^{17}$, $–SR^{17}$, $–N(R^{17})_2$, $–C(O)R^{17}$, $–C(O)OR^{17}$, $–OC(O)R^{17}$, $–OC(O)N(R^{17})_2$, $–C(O)N(R^{17})_2$, $–N(R^{17})C(O)R^{17}$, $–N(R^{17})C(O)OR^{17}$, $–N(R^{17})C(O)N(R^{17})_2$, $–N(R^{17})C(S)N(R^{17})_2$, $–N(R^{17})S(O)_2(R^{17})$, $–S(O)R^{17}$, $–S(O)_2R^{17}$, $–S(O)_2N(R^{17})_2$, $–NO_2$, =O, =S, $=N(R^{17})$, $–N_3$, y –CN, carbociclo C_{3-10} y heterociclo de 3 a 10- miembros,
en el que el carbociclo C_{3-10} y el heterociclo de 3 a 10 miembros están cada uno opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} haloalquilo, $–OR^{17}$, $–SR^{17}$, $–N(R^{17})_2$, $–C(O)R^{17}$, $–C(O)OR^{17}$, $–OC(O)R^{17}$, $–OC(O)N(R^{17})_2$, $–C(O)N(R^{17})_2$, $–N(R^{17})C(O)R^{17}$, $–N(R^{17})C(O)OR^{17}$, $–N(R^{17})C(O)N(R^{17})_2$, $–N(R^{17})C(S)N(R^{17})_2$, $–N(R^{17})S(O)_2(R^{17})$, $–S(O)R^{17}$, $–S(O)_2R^{17}$, $–S(O)_2N(R^{17})_2$, $–NO_2$, =O, =S, $=N(R^{17})$, $–N_3$, y –CN; y
carbociclo C_{3-12} y heterociclo de 3 a 12 miembros, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre:
halógeno$–OR^{17}$, $–SR^{17}$, $–N(R^{17})_2$, $–C(O)R^{17}$, $–C(O)OR^{17}$, $–OC(O)R^{17}$, $–OC(O)N(R^{17})_2$, $–C(O)N(R^{17})_2$, $–N(R^{17})C(O)R^{17}$, $–N(R^{17})C(O)OR^{17}$, $–N(R^{17})C(O)N(R^{17})_2$, $–N(R^{17})C(S)N(R^{17})_2$, $–N(R^{17})S(O)_2(R^{17})$, $–S(O)R^{17}$, $–S(O)_2R^{17}$, $–S(O)_2N(R^{17})_2$, $–NO_2$, =O, =S, $=N(R^{17})$, $–N_3$, y –CN;
C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, $–OR^{17}$, $–SR^{17}$, $–N(R^{17})_2$, $–C(O)R^{17}$, $–C(O)OR^{17}$, $–OC(O)R^{17}$, $–OC(O)N(R^{17})_2$, $–C(O)N(R^{17})_2$, $–N(R^{17})C(O)R^{17}$, $–N(R^{17})C(O)OR^{17}$, $–N(R^{17})C(O)N(R^{17})_2$, $–N(R^{17})C(S)N(R^{17})_2$, $–N(R^{17})S(O)_2(R^{17})$, $–S(O)R^{17}$, $–S(O)_2R^{17}$, $–S(O)_2N(R^{17})_2$, $–NO_2$, =O, =S, $=N(R^{17})$, $–N_3$, y –CN; y carbociclo C_{3-10} y heterociclo de 3 a 10 miembros, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, C_{1-4} alquilo, C_{1-4} haloalquilo y =O;
R11, R12, R13, R14 y R16 se seleccionan cada uno independientemente en cada aparición entre hidrógeno, C_{1-4} alquilo y C_{1-4} haloalquilo;
R^{15} se selecciona independientemente en cada aparición entre hidrógeno, halógeno, C_{1-4} alquilo y C_{1-4} haloalquilo;
R^{17} se selecciona independientemente en cada aparición entre:
hidrógeno;

C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de: halógeno, $–OR^{21}$, $–SR^{21}$, $–N(R^{21})_2$, $–C(O)R^{21}$, $–C(O)OR^{21}$, $–OC(O)R^{21}$, $–OC(O)N(R^{21})_2$, $–C(O)N(R^{21})_2$, $–N(R^{21})C(O)R^{21}$, $–NO_2$, =O, =S, $=N(R^{21})$, $–N_3$, y –CN y

Carbociclo C_{3-6} y heterociclo de 3 a 6 miembros, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre: halógeno, C_{1-4} alquilo, C_{1-4} haloalquilo, $–OR^{21}$, $–SR^{21}$, $–N(R^{21})_2$, $–C(O)R^{21}$, $–C(O)OR^{21}$, $–OC(O)R^{21}$, $–OC(O)N(R^{21})_2$, $–C(O)N(R^{21})_2$, $–N(R^{21})C(O)R^{21}$, $–N(R^{21})C(O)OR^{21}$, $–N(R^{21})C(O)N(R^{21})_2$, $–N(R^{21})C(S)N(R^{21})_2$, $–N(R^{21})S(O)_2(R^{21})$, $–S(O)R^{21}$, $–S(O)_2R^{21}$, $–S(O)_2N(R^{21})_2$, $–NO_2$, =O, =S, $=N(R^{21})$, $–N_3$, y –CN;

R^{21} se selecciona independientemente en cada aparición entre:

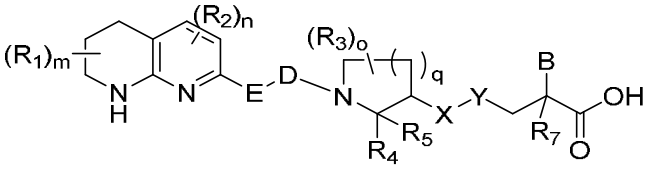
hidrógeno;

C_{1-4} alquilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, hidroxilo, carbociclo C_{3-6} y heterociclo de 3 a 6 miembros, en donde cada carbociclo C_{3-6} y heterociclo de 3 a 6 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre C_{1-4} alquilo, $–N(R^{23})_2$, y $–C(O)N(R^{23})_2$; y

carbociclo C_{3-6} y heterociclo de 3 a 12 miembros, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, C_{1-4} alquilo, C_{1-4} haloalquilo, C_{1-4} alcoxi y =O; y

R^{23} se selecciona independientemente en cada aparición entre hidrógeno y C_{1-4} alquilo.

[0098] En otras presentaciones, se proporciona un compuesto de Fórmula (IIIa):



(IIIa), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; donde:

q es 1, 2 o 3;

R^1 y R^3 se seleccionan cada uno independientemente en cada aparición de halógeno, C_{1-4} alquilo, C_{1-4} haloalquilo, $–OR^{11}$, $–SR^{11}$, $–N(R^{11})_2$, $–C(O)N(R^{11})_2$, $–C(O)OR^{11}$, =O, =S, y –CN

m se selecciona entre 0, 1, 2, 3, 4, 5 y 6;

o se selecciona entre 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 y 8;

R^2 se selecciona independientemente en cada aparición entre halógeno, C_{1-4} alquilo, C_{1-4} haloalquilo, $–OR^{12}$,

$–SR^{12}$, $–N(R^{12})^2$, –CN y $–NO_2$;

n es 0, 1 ó 2;

R^4 y R^5 se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, halógeno, C_{1-4} alquilo, C_{1-4} haloalquilo,

$–OR^{13}$, $–SR^{13}$, $–N(R^{13})_2$, y –CN; o R^4 y R^5 se toman juntos para formar un sustituyente con doble enlace seleccionado entre =O, =S y $=N(R^{13})$;

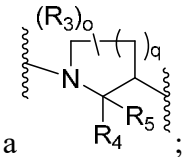
D se selecciona entre un enlace, –C(O)–, $–C{\equiv}CCH_2–$ y $–CH{=}CHCH_2–$;

E se selecciona entre C_{1-4} alquileno y $–(CH_2)Z–$,

en la que Z se selecciona entre –NH–, –S–, $–SO_2–$ y –O–;

XY se selecciona entre: −NH–, −S–, $–SO_2–$, y −O–;

X-Y se selecciona de : $^{\lambda}–C(O)N(R^{14})–$, $^{\lambda}–N(R^{14})C(O)–$, $^{\lambda}–N(R^{14})C(O)C(R^{15})_2–$, $^{\lambda}–C(O)O–$, $^{\lambda}–C(R^{15})_2C(R^{15})_2–$, $^{\lambda}–CH{=}CH–$, $^{\lambda}–C{\equiv}C–$, $^{\lambda}–N(R^{14})C(R^{15})_2–$, $^{\lambda}–C(R^{15})_2N(R^{14})–$, $^{\lambda}–O–$, $^{\lambda}–OC(R^{15})_2–$, $^{\lambda}–C(R^{15})_2O–$, $^{\lambda}–SO_2N(R^{14})–$, y $^{\lambda}–N(R^{14})SO_2–$;

donde λ denota la unión de XY a 

;

R^6 y R^7 se seleccionan cada uno independientemente en cada aparición entre:

hidrógeno, halógeno, C_{1-4} alquilo, C_{1-4} haloalquilo, $–OR_{16}$ y –CN;

B se selecciona de:

$–OR^{18}$, $–SR^{18}$, $–N(R^{18})_2$, $–C(O)R^{18}$, $–C(O)OR^{18}$, $–OC(O)R^{18}$, $–OC(O)N(R^{18})_2$,

$–C(O)N(R^{18})_2$, $–N(R^{18})C(O)R^{18}$, $–N(R^{18})C(O)OR^{18}$, $–N(R^{18})C(O)N(R^{18})_2$,

$–N(R^{18})C(S)N(R^{18})_2$, $–N(R^{18})S(O)_2(R^{18})$, $–S(O)R^{18}$, $–S(O)_2R^{18}$, y $–S(O)_2N(R^{18})_2$;

C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre:

halógeno, $–OR^{18}$, $–SR^{18}$, $–N(R^{18})_2$, $–C(O)R^{18}$, $–C(O)OR^{18}$,

$–OC(O)R^{18}$, $–OC(O)N(R^{18})_2$, $–C(O)N(R^{18})_2$, $–N(R^{18})C(O)R^{18}$,

$–N(R^{18})C(O)OR^{18}$, $–N(R^{18})C(O)N(R^{18})_2$, $–N(R^{18})C(S)N(R^{18})_2$,

$–N(R^{18})S(O)_2(R^{18})$, $–S(O)R^{18}$, $–S(O)_2R^{18}$, $–S(O)_2N(R^{18})_2$, $–NO_2$, =O, =S, $=N(R^{18})$, $–N_3$,–CN,

carbociclo C_{3-10} y heterociclo de 3 a 10 miembros,

en el que el carbociclo C_{3-10} y el heterociclo de 3 a 10 miembros están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} haloalquilo $–OR^{18}$, $–SR^{18}$, $–N(R^{18})_2$, $–C(O)R^{18}$, $–C(O)OR^{18}$, $–OC(O)R^{18}$, $–OC(O)N(R^{18})_2$, $–C(O)N(R^{18})_2$, $–N(R^{18})C(O)R^{18}$, $–N(R^{18})C(O)OR^{18}$, $–N(R^{18})C(O)N(R^{18})_2$,

$-N(R^{18})C(S)N(R^{18})_2$, $-N(R^{18})S(O)_2(R^{18})$, $-S(O)R^{18}$, $-S(O)_2R^{18}$,
$-S(O)_2N(R^{18})_2$, $-NO_2$, =O, =S, $=N(R^{18})$, $-N_3$ y –CN; y
Carbociclo C_{3-12} y heterociclo de 3 a 12 miembros, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre:
Carbociclo C_{3-6} y heterociclo de 3 a 6 miembros, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre: halógeno, C_{1-4} alquilo, C_{1-4} haloalquilo $-OR^{21}$, $-SR^{21}$, $-N(R^{21})_2$, $-C(O)R^{21}$, $-C(O)OR^{21}$, $-OC(O)R^{21}$, $-OC(O)N(R^{21})_2$, $-C(O)N(R^{21})_2$, $-N(R^{21})C(O)R^{21}$, $-N(R^{21})C(O)OR^{21}$, $-N(R^{21})C(O)N(R^{21})_2$, $-N(R^{21})C(S)N(R^{21})_2$, $-N(R^{21})S(O)_2(R^{21})$, $-S(O)R^{21}$, $-S(O)_2R^{21}$, $-S(O)_2N(R^{21})_2$, $-NO_2$, =O, =S, $=N(R^{21})$, $-N_3$, y –CN;
R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}, y R^{16} se seleccionan cada uno independientemente en cada aparición entre hidrógeno, C_{1-4} alquilo y C_{1-4} haloalquilo;
R^{15} se selecciona independientemente en cada aparición entre hidrógeno, halógeno, C_{1-4} alquilo y C_{1-4} haloalquilo;
R^{18} se selecciona independientemente en cada aparición entre:
hidrógeno;
C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de:
halógeno, , $-OR^{22}$, $-SR^{22}$, $-N(R^{22})_2$, $-C(O)R^{22}$, $-C(O)OR^{22}$, $-OC(O)R^{22}$,
$-OC(O)N(R^{22})_2$, $-C(O)N(R^{22})_2$, $-N(R^{22})C(O)R^{22}$, $-NO_2$, =O, =S, $=N(R^{22})$, $-N_3$,
–CN, carbociclo C_{3-10} y heterociclo de 3 a 10 miembros,
en el que el carbociclo C_{3-10} y el heterociclo de 3 a 10 miembros están cada uno opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} haloalquilo, $-OR^{22}$, $-SR^{22}$, y $-N(R^{22})_2$; y
Carbociclo C_{3-10} y heterociclo de 3 a 10 miembros, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre:
halógeno, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} haloalquilo, $-OR^{22}$, $-SR^{22}$, $-N(R^{22})_2$, $-C(O)R^{22}$,
$-C(O)OR^{22}$, $-OC(O)R^{22}$, $-OC(O)N(R^{22})_2$, $-C(O)N(R^{22})_2$, $-N(R^{22})C(O)R^{22}$,
$-N(R^{22})C(O)OR^{22}$, $-N(R^{22})C(O)N(R^{22})_2$, $-N(R^{22})C(S)N(R^{22})_2$,
$-N(R^{22})S(O)_2(R^{22})$, $-S(O)R^{22}$, $-S(O)_2R^{22}$, $-S(O)_2N(R^{22})_2$, $-NO_2$, =O, =S, $=N(R^{22})$, $-N_3$,–CN,
carbociclo C_{3-6} y heterociclo de 3 a 6 miembros;
en el que el carbociclo C_{3-6} y el heterociclo de 3 a 6 miembros están cada uno opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, C_{1-4} alquilo y C_{1-4} haloalquilo;

R^{22} se selecciona independientemente en cada aparición entre:
hidrógeno;
C_{1-4} alquilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, hidroxilo, carbociclo C_{3-6} y heterociclo de 3 a 6 miembros, en donde cada carbociclo C_{3-6} y heterociclo de 3 a 6 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre C_{1-4} alquilo, $-N(R^{23})_2$, y $-C(O)N(R^{23})_2$; y
carbociclo C_{3-6} y heterociclo de 3 a 12 miembros, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, C_{1-4} alquilo, C_{1-4} haloalquilo, C_{1-4} alcoxi y =O; y
R^{23} se selecciona independientemente en cada aparición entre hidrógeno y C_{1-4} alquilo.

[0099] En algunas presentaciones, para el compuesto o sal de Fórmulas (Ia), (IIa) o (IIIa), q es 1, 2 o 3. En algunas presentaciones, q se selecciona de 1, 2 y 3. En algunas presentaciones, q se selecciona entre 1 y 2. En algunas presentaciones, q se selecciona entre 2 y 3. En algunas presentaciones, q es 1. En algunas presentaciones, q es 2. En algunas presentaciones, q es 3.

[0100] En algunas presentaciones, para el compuesto o sal de Fórmulas (Ia), (IIa) o (IIIa), R^1 y R^3 se seleccionan cada uno independientemente en cada aparición entre halógeno, C_{1-4} alquilo, C_{1-4} haloalquilo $-OR^{11}$, $-N(R^{11})_2$, $-C(O)N(R^{11})_2$, $-C(O)OR^{11}$, =O, y $-CN$. En algunas presentaciones, R^1 y R^3 se seleccionan cada uno independientemente en cada aparición de halógeno, C_{1-4} alquilo, C_{1-4} haloalquilo, $-OR^{11}$, $-N(R^{11})_2$, $-C(O)N(R^{11})_2$, $-C(O)OR^{11}$ y =O. En algunas presentaciones, R^1 y R^3 se seleccionan cada uno independientemente en cada aparición de halógeno, C_{1-4} alquilo, C_{1-4} haloalquilo, $-OR^{11}$, $-N(R^{11})_2$, $-C(O)N(R^{11})_2$, $-C(O)OR^{11}$ y =O. En algunas presentaciones, R^1 y R^3 se seleccionan cada uno independientemente en cada aparición de halógeno, C_{1-4} alquilo, C_{1-4} haloalquilo, OR^{11}, $-N(R^{11})_2$, $-C(O)N(R^{11})_2$ y $-C(O)OR^{11}$. En algunas presentaciones, cada uno de R^1 y R^3 se selecciona independientemente en cada aparición entre halógeno, C_{1-4} alquilo, C_{1-4} haloalquilo, $-OR^{11}$, $-C(O)N(R^{11})_2$, y $-C(O)OR^{11}$. En algunas presentaciones, R^1 y R^3 se seleccionan cada uno independientemente en cada aparición entre halógeno, C_{1-4} alquilo, C_{1-4} haloalquilo, $-$$-C(O)N(R^{11})_2$, y $-C(O)OR^{11}-C(O)N(R^{11})_2$, y $-C(O)OR^{11}$. En algunas presentaciones, R^1 y R^3 se seleccionan cada uno independientemente en cada aparición desde halógeno, C_{1-4} alquilo, C_{1-4} haloalquilo y $-C(O)N(R^{11})_2$. En algunas presentaciones, R^1 y R^3 se seleccionan cada uno independientemente en cada aparición entre halógeno, C_{1-4} alquilo, $-C(O)N(R^{11})_2$. En algunas presentaciones, R1 y R3 se seleccionan cada uno independientemente en cada aparición entre halógeno, C_{1-4} alquilo y $-C(O)N(R^{11})_2$ y $-C(O)OR_{11}$. En algunas presentaciones, R^1 y R^3 se

seleccionan cada uno independientemente en cada aparición entre halógeno, alquilo C_{1-4} y $–C(O)N(R^{11})^2$.

[0101] En algunas presentaciones, para el compuesto o sal de Fórmulas (Ia), (IIa) o (IIIa), m se selecciona de 0, 1, 2, 3, 4, 5 y 6. En algunas presentaciones, m se selecciona de 0, 1, 2, 3, 4 y 5. En algunas presentaciones, m se selecciona entre 0, 1, 2, 3 y 4. En algunas presentaciones, m se selecciona entre 0, 1, 2 y 3. En algunas presentaciones, m se selecciona entre 0, 1 y 2. En algunas presentaciones, m se selecciona entre 0 y 1. En algunas presentaciones, m es 0. En algunas presentaciones, m es 1. En algunas presentaciones, m es 2. En algunas presentaciones, m es 3. En algunas presentaciones, m es 4. En algunas presentaciones, m es 5. En algunas presentaciones, m es 6.

[0102] En algunas presentaciones, para el compuesto o sal de Fórmulas (Ia), (IIa) o (IIIa), o se selecciona entre 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 y 8. En algunas presentaciones, o se selecciona entre 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6 y 7. En algunas presentaciones, o se selecciona entre 0, 1, 2, 3, 4, 5 y 6. En algunas presentaciones, o es seleccionado entre 0, 1, 2, 3, 4 y 5. En algunas presentaciones, o se selecciona entre 0, 1, 2, 3 y 4. En algunas presentaciones, o se selecciona entre 1, 2, 3 y 4. En algunas presentaciones, o se selecciona entre 0, 1, 2 y 3. En algunas presentaciones, o se selecciona entre 0, 1 y 2. En algunas presentaciones, o se selecciona entre 0 y 1. En algunas presentaciones, o es 0. En algunas presentaciones, o es 1. En algunas presentaciones, o es 2. En algunas presentaciones, o es 3. En algunas presentaciones, o es 4. En algunas presentaciones, o es 5. En algunas presentaciones, o es 6. En algunas presentaciones, o es 7. En algunas presentaciones, o es 8.

[0103] En algunas presentaciones, para el compuesto o sal de Fórmulas (Ia), (IIa) o (IIIa), R2 se selecciona independientemente en cada aparición entre halógeno, C_{1-4} alquilo, C_{1-4} haloalquilo, $–OR^{12}$, $–SR^{12}$, $–N(R^{12})_2$, y –CN. En algunas presentaciones, R^2 se selecciona independientemente en cada aparición entre halógeno, C_{1-4} alquilo, C_{1-4} haloalquilo, $––OR^{12}$, $–N(R^{12})_2$ y –CN. En algunas presentaciones, R^2 se selecciona independientemente en cada aparición entre halógeno, C_{1-4} alquilo, C_{1-4} haloalquilo, $–OR^{12}$ y –CN. En algunas presentaciones, R^2 se selecciona independientemente en cada aparición entre halógeno, C_{1-4} alquilo, C_{1-4} haloalquilo, $–N(R^{12})_2$ y –CN. En algunas presentaciones, R^2 se selecciona independientemente en cada aparición entre halógeno, C_{1-4} alquilo, C_{1-4} haloalquilo, $–OR^{12}$ y $–N(R^{12})_2$. En algunas presentaciones, R^2 se selecciona independientemente en cada aparición entre halógeno, C_{1-4} alquilo, C_{1-4} haloalquilo y –CN. En algunas presentaciones, R^2 se selecciona independientemente en cada aparición entre halógeno, C_{1-4} alquilo, C_{1-4} haloalquilo y $–N(R^{12})_2$. En algunas presentaciones, R^2 se selecciona independientemente en cada aparición entre halógeno, C_{1-4} alquilo, C_{1-4} haloalquilo y $–OR^{12}$. En algunas presentaciones, R^2 se selecciona independientemente en cada aparición entre halógeno, C_{1-4}

alquilo y C_{1-4} haloalquilo. En algunas presentaciones, R^2 se selecciona independientemente en cada aparición entre halógeno. En algunas presentaciones, R^2 se selecciona independientemente en cada aparición entre C_{1-4} alquilo. En algunas presentaciones, R^2 se selecciona independientemente en cada aparición entre C_{1-4} haloalquilo. En algunas presentaciones, R^2 se selecciona independientemente en cada aparición entre halógeno, C_{1-4} alquilo y C_{1-4} haloalquilo. En algunas presentaciones, R^2 se selecciona independientemente en cada aparición entre halógeno. En algunas presentaciones, R^2 se selecciona independientemente en cada aparición entre C_{1-4} alquilo. En algunas presentaciones, R^2 se selecciona independientemente en cada aparición entre C_{1-4} haloalquilo. En algunas presentaciones, R^2 se selecciona independientemente en cada aparición entre halógeno, C_{1-4} alquilo y C_{1-4} haloalquilo. En algunas presentaciones, R^2 se selecciona independientemente en cada aparición entre halógeno. En algunas presentaciones, R^2 se selecciona independientemente en cada aparición entre C_{1-4} alquilo. En algunas presentaciones, R^2 se selecciona independientemente en cada aparición entre C_{1-4} haloalquilo.

[0104] En algunas presentaciones, para el compuesto o sal de Fórmulas (Ia), (IIa) o (IIIa), n es 0, 1 o 2. En algunas presentaciones, n se selecciona entre 0, 1 y 2. En algunas presentaciones, n se selecciona entre 0 y 1. En algunas presentaciones, n se selecciona entre 1 y 2. En algunas presentaciones, n es 0. En algunas presentaciones, n es 1. En algunas presentaciones, n es 2.

[0105] En algunas presentaciones, para el compuesto o sal de Fórmulas (Ia), (IIa) o (IIIa), R^4 y R^5 se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, halógeno, C_{1-4} alquilo, C_{1-4} haloalquilo OR^{13}, $–SR^{13}$, $–N(R^{13})_2$, y –CN; o R^4 y R^5 se toman juntos para formar un sustituyente con doble enlace seleccionado entre =O, =S y $=N(R^{13})$. En algunas presentaciones, R^4 y R^5 se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, halógeno, C_{1-4} alquilo, C_{1-4} haloalquilo, $–OR^{13}$,$–N(R^{13})_2$, y –CN; o R^4 y R^5 se toman juntos para formar un sustituyente con doble enlace seleccionado entre =O y $=N(R^{13})$. En algunas presentaciones, R^4 y R^5 se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, halógeno, C_{1-4} alquilo, C_{1-4} haloalquilo, $–OR^{13}$,$–N(R^{13})_2$ y –CN; o R^4 y R^5 se toman juntos para formar =O. En algunas presentaciones, R^4 y R^5 se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, halógeno, C_{1-4} alquilo, C_{1-4} haloalquilo, $–OR^{13}$, y$–N(R^{13})_2$; o R^4 y R^5 se toman juntos para formar un sustituyente con doble enlace seleccionado entre =O y $=N(R^{13})$. En algunas presentaciones, R^4 y R^5 se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, halógeno, C_{1-4} alquilo, C_{1-4} haloalquilo, $–OR^{13}$ y $–N(R^{13})_2$; o R^4 y R^5 se toman juntos para formar =O. En algunas presentaciones, R^4 y R^5 se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, halógeno, C_{1-4} alquilo, C_{1-4} haloalquilo y $–OR^{13}$; o R^4 y R^5 se toman juntos para formar =O. En algunas presentaciones, R^4 y R^5 se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, halógeno, C_{1-4} alquilo, C_{1-4} haloalquilo y $–N(R^{13})_2$; o R^4 y R^5 se toman juntos para

formar =O. En algunas presentaciones, cada uno de R^4 y R^5 se selecciona independientemente entre hidrógeno, halógeno, C_{1-4} alquilo y C_{1-4} haloalquilo; o R^4 y R^5 se toman juntos para formar =O. En algunas presentaciones, cada uno de R^4 y R^5 se selecciona independientemente entre hidrógeno, halógeno y C_{1-4} alquilo; o R^4 y R^5 se toman juntos para formar =O.

[0106] En algunas presentaciones, para el compuesto o sal de Fórmulas (Ia), (IIa) o (IIIa), R^4 y R^5 se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, halógeno, C_{1-4} alquilo, C_{1-4} haloalquilo, $-OR^{13}$, $-SR^{13}$, $-N(R^{13})_2$ y –CN. En algunas presentaciones, R^4 y R^5 se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, halógeno, C_{1-4} alquilo, C_{1-4} haloalquilo, $-OR^{13}$, $-N(R^{13})_2$ y –CN. En algunas presentaciones, R^4 y R^5 se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, halógeno, C_{1-4} alquilo, C_{1-4} haloalquilo, $-OR_{13}$ y $-N(R^{13})_2$. En algunas presentaciones, R^4 y R^5 se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, halógeno, C_{1-4} alquilo, C_{1-4} haloalquilo, $-OR_{13}$ y –CN. En algunas presentaciones, R^4 y R^5 se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, halógeno, C_{1-4} alquilo, C_{1-4} haloalquilo, $-N(R^{13})_2$ y –CN. En algunas presentaciones, R^4 y R^5 se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, halógeno, C_{1-4} alquilo, C_{1-4} haloalquilo y –CN. En algunas presentaciones, cada uno de R^4 y R^5 se selecciona independientemente entre hidrógeno, halógeno, C_{1-4} alquilo y C_{1-4} haloalquilo. En algunas presentaciones, cada uno de R^4 y R^5 se selecciona independientemente entre hidrógeno, halógeno y C_{1-4} alquilo. En algunas presentaciones, cada uno de R^4 y R^5 se selecciona independientemente entre hidrógeno y halógeno. En algunas presentaciones, R^4 y R^5 son cada uno de ellos hidrógeno.

[0107] En algunas presentaciones, para el compuesto o sal de Fórmulas (Ia), (IIa) o (IIIa), R^4 y R^5 se toman juntos para formar un sustituyente con doble enlace seleccionado entre =O, =S y $=N(R^{13})$. En algunas presentaciones, R^4 y R^5 se toman juntos para formar un sustituyente con doble enlace seleccionado entre =O y $=N(R^{13})$. En algunas presentaciones, para el compuesto o sal de Fórmula (I), R^4 y R^5 se toman juntos para formar un sustituyente con doble enlace seleccionado entre =O y =S. En algunas presentaciones, R^4 y R^5 se toman juntos para formar =O.

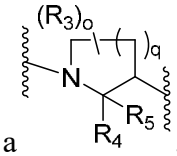
[0108] En algunas presentaciones, para el compuesto o sal de Fórmulas (Ia), (IIa) o (IIIa), D se selecciona entre un enlace –C(O)– y $–C{\equiv}CCH_2–$. En algunas presentaciones, D se selecciona entre un enlace, –C(O)– y $–CH{=}CHCH_2–$. En algunas presentaciones, D se selecciona entre un enlace y –C(O)–. En algunas presentaciones, D es un enlace. En algunas presentaciones, D es –C(O)–.

[0109] En algunas presentaciones, para el compuesto o sal de Fórmulas (Ia), (IIa) o (IIIa), E se selecciona entre alquileno C_{1-4}. En algunas presentaciones, E se selecciona de $–(CH_2)Z–$, en donde Z se selecciona de –NH–, –S–, $–SO_2–$ y –O–. En algunas presentaciones, E se selecciona de alquileno C_{1-4} y −(CH2)Z–, en el que Z se selecciona entre –NH–, –S– y –O–. En algunas presentaciones, E se selecciona entre C_{1-4} alquileno y $–(CH_2)Z–$, en el que Z se selecciona

entre –NH–, $–SO_2–$ y –O–. En algunas presentaciones, E se selecciona entre C_{1-4} alquileno y $–(CH_2)Z–$, en el que Z se selecciona entre –NH– y –O–.

[0110] En algunas presentaciones, para el compuesto o sal de Fórmulas (Ia), (IIa) o (IIIa), D se selecciona entre un enlace y –C(O)–; y E se selecciona entre C_{1-4} alquileno. En algunas presentaciones, D es un enlace; y E se selecciona entre alquileno C_{1-4}. En algunas presentaciones, D es –C(O)–; y E se selecciona entre C_{1-4} alquileno.

[0111] En algunas presentaciones, para el compuesto o sal de Fórmulas (Ia), (IIa) o (IIIa), XY se selecciona de:

$^{\lambda}–C(O)N(R^{14})–$, $^{\lambda}–N(R^{14})C(O)–$, $^{\lambda}–N(R^{14})C(O)C(R^{15})_2–$, $^{\lambda}–C(O)O–$, $^{\lambda}–C(R^{15})_2C(R^{15})_2–$, $^{\lambda}–N(R^{14})C(R^{15})_2–$, $^{\lambda}–C(R^{15})_2N(R^{14})–$, $^{\lambda}–O–$, $^{\lambda}–OC(R^{15})_2–$, $^{\lambda}–C(R^{15})_2O–$, $^{\lambda}–SO_2N(R^{14})–$, y $^{\lambda}–N(R^{14})SO_2–$; donde λ denota la unión de XY a 

. En algunas presentaciones, XY se selecciona de: $^{\lambda}–C(O)N(R^{14})–$, $^{\lambda}–N(R^{14})C(O)–$, $^{\lambda}–N(R^{14})C(O)C(R^{15})_2–$, $^{\lambda}–C(O)O–$, $^{\lambda}\text{-}C(R^{15})_2C(R^{15})_2–$, $^{\lambda}–CH=CH–$, $^{\lambda}–C\equiv C–$, $^{\lambda}–N(R^{14})C(R^{15})_2–$, $^{\lambda}–C(R^{15})_2N(R^{14})–$, $^{\lambda}–O–$, $^{\lambda}\text{-}OC(R^{15})_2–$. En algunas presentaciones, XY se selecciona de: $^{\lambda}–C(O)N(R^{14})–$, $^{\lambda}–N(R^{14})C(O)–$, $^{\lambda}–N(R^{14})C(O)C(R^{15})_2–$,$^{\lambda}–C(R^{15})_2C(R^{15})_2–$, $^{\lambda}–CH=CH–$, $^{\lambda}–C\equiv C–$, $^{\lambda}–N(R^{14})C(R^{15})_2–$, $^{\lambda}–C(R^{15})_2N(R^{14})–$, $^{\lambda}–O–$, $^{\lambda}–OC(R^{15})_2–$, $^{\lambda}–C(R^{15})_2O–$, $^{\lambda}–SO_2N(R^{14})–$, y $^{\lambda}–N(R^{14})SO_2–$. En algunas presentaciones, XY se selecciona de: $^{\lambda}–C(O)N(R^{14})–$, $^{\lambda}–N(R^{14})C(O)–$, $^{\lambda}–N(R^{14})C(O)C(R^{15})_2–$, $^{\lambda}–C(O)O–$, $^{\lambda}–C(R^{15})_2C(R^{15})_2–$,$^{\lambda}–N(R^{14})C(R^{15})_2–$, $^{\lambda}–C(R^{15})_2N(R^{14})–$, $^{\lambda}–O–$, $^{\lambda}–OC(R^{15})_2–$, y $^{\lambda}–C(R^{15})_2O–$. En algunas presentaciones, XY se selecciona de: $^{\lambda}–C(O)N(R^{14})–$, $^{\lambda}–N(R^{14})C(O)–$, $^{\lambda}–N(R^{14})C(O)C(R^{15})_2–$,$^{\lambda}–C(R^{15})_2C(R^{15})_2–$,$^{\lambda}–N(R^{14})C(R^{15})_2–$, $^{\lambda}–C(R^{15})_2N(R^{14})–$, $^{\lambda}–O–$, $^{\lambda}–OC(R^{15})_2–$, $^{\lambda}–C(R^{15})_2O–$, $^{\lambda}–SO_2N(R^{14})–$, y $^{\lambda}–N(R^{14})SO_2–$. En algunas presentaciones, XY se selecciona de: $^{\lambda}–C(O)N(R^{14})–$, $^{\lambda}–N(R^{14})C(O)–$, $^{\lambda}–N(R^{14})C(O)C(R^{15})_2–$,$^{\lambda}–C(R^{15})_2C(R^{15})_2–$, $^{\lambda}–CH=CH–$, $^{\lambda}–C\equiv C–$, $^{\lambda}–N(R^{14})C(R^{15})_2–$, $^{\lambda}–C(R^{15})_2N(R^{14})–$, $^{\lambda}–O–$, $^{\lambda}–OC(R^{15})_2–$, y $^{\lambda}–C(R^{15})_2O–$.

[112] En algunas presentaciones, para el compuesto o sal de Fórmulas (Ia), (IIa) o (IIIa), XY se selecciona de $^{\lambda}–C(O)N(R^{14})–$, $^{\lambda}–N(R^{14})C(O)–$, $^{\lambda}–C(R^{15})_2C(R^{15})_2–$,$^{\lambda}–N(R^{14})C(R^{15})_2–$, $^{\lambda}–C(R^{15})_2N(R^{14})–$, $^{\lambda}–O–$, $^{\lambda}–OC(R^{15})_2–$, y $^{\lambda}–C(R^{15})_2O–$. En algunas presentaciones, XY se selecciona de: $^{\lambda}–C(O)N(R^{14})–$, $^{\lambda}–N(R^{14})C(O)–$, $^{\lambda}–N(R^{14})C(R^{15})_2–$, $^{\lambda}–C(R^{15})_2N(R^{14})–$, $^{\lambda}–O–$, $^{\lambda}–OC(R^{15})_2–$, y $^{\lambda}–C(R^{15})_2O–$. En algunas presentaciones, XY se selecciona de: $–C(O)N(R^{14})–$, $^{\lambda}–N(R^{14})C(O)–$, $^{\lambda}–N(R^{14})C(R^{15})_2–$, $^{\lambda}–C(R^{15})_2N(R^{14})–$, $^{\lambda}–OC(R^{15})_2–$, y

$^{\lambda}$–$C(R^{15})_2O$–. En algunas presentaciones, XY se selecciona de: $^{\lambda}$–$C(O)N(R^{14})$–, $^{\lambda}$–$N(R^{14})C(O)$–, $^{\lambda}$–$OC(R^{15})_2$–, y $^{\lambda}$–$C(R^{15})_2O$–. $^{\lambda}$–$C(O)N(R^{14})$–, $^{\lambda}$–$N(R^{14})C(O)$–, $^{\lambda}$–$OC(R^{15})_2$– y $^{\lambda}$–$C(R^{15})_2O$–. En algunas presentaciones, XY se selecciona de: $^{\lambda}$–$C(O)N(R^{14})$–, $^{\lambda}$–$N(R^{14})C(O)$–, $^{\lambda}$–$OC(R^{15})_2$–, y $^{\lambda}$–$C(R^{15})_2O$–.. –. En algunas presentaciones, XY se selecciona entre: $^{\lambda}$–$C(O)N(R^{14})$–, y $^{\lambda}$–$N(R^{14})C(O)$–. En algunas presentaciones, XY se selecciona de: $^{\lambda}$–$OC(R^{15})_2$–, y $^{\lambda}$–$C(R^{15})_2O$–. En algunas presentaciones, XY es –$C(O)N(R^{14})$–. En algunas presentaciones, XY es λ–$N(R^{14})C(O)$–. En algunas presentaciones, XY es λ $^{\lambda}$–$C(R^{15})_2C(R^{15})_2$–. En algunas presentaciones, XY es $^{\lambda}$–$N(R^{14})C(R^{15})_2$–. En algunas presentaciones, XY es $^{\lambda}$–$C(R^{15})_2N(R^{14})$–. En algunas presentaciones, XY es λ–O–. En algunas presentaciones, XY es λ–$OC(R^{15})_2$–. En algunas presentaciones, XY es λ–$C(R^{15})_2O$–.

[0113] En algunas presentaciones, para el compuesto o sal de Fórmulas (Ia), (IIa) o (IIIa), XY se selecciona de $^{\lambda}$–$C(O)N(R^{14})$–, $^{\lambda}$–$N(R^{14})C(O)$–, $^{\lambda}$–$N(R^{14})C(O)CH_2$–, $^{\lambda}$–CH_2CH_2–, $^{\lambda}$–$N(R^{14})CH_2$–, $^{\lambda}$–$CH_2N(R^{14})$–, $^{\lambda}$–O–, $^{\lambda}$–OCH_2–, y $^{\lambda}$–CH_2O–; y R^{14} se selecciona en cada aparición entre hidrógeno y alquilo $C_{1\text{-}4}$. En algunas presentaciones, XY se selecciona de: $^{\lambda}$–$C(O)N(R^{14})$–, $^{\lambda}$–$N(R^{14})C(O)$–, $^{\lambda}$–$N(R^{14})C(R^{15})_2$–, $^{\lambda}$–$C(R^{15})_2N(R^{14})$–, $^{\lambda}$–$OC(R^{15})_2$–, y $^{\lambda}$–$C(R^{15})_2O$–; y R^{14} se selecciona en cada aparición entre hidrógeno y alquilo $C_{1\text{-}4}$. En algunas presentaciones, XY se selecciona de: λ–$C(O)N(R^{14})$–, λ–$N(R^{14})C(O)$–, λ–$OC(R^{15})_2$– y λ–$C(R^{15})_2O$. –; y R^{14} se selecciona en cada aparición entre hidrógeno y alquilo $C_{1\text{-}4}$. En algunas presentaciones, XY se selecciona de: λ–$C(O)N(R^{14})$–, λ–$N(R^{14})C(O)$–, λ–$OC(R^{15})_2$– y λ–$C(R^{15})_2O$. –; y R^{14} se selecciona en cada aparición entre hidrógeno y alquilo $C_{1\text{-}4}$. En algunas presentaciones, XY se selecciona entre: λ–$C(O)N(R^{14})$–, y λ–$N(R^{14})C(O)$–; y R^{14} se selecciona en cada aparición entre hidrógeno y $C_{1\text{-}4}$ alquilo.

[0114] En algunas presentaciones, para el compuesto o sal de Fórmulas (Ia), (IIa) o (IIIa), XY se selecciona de: λ–C(O)N(H)–, λ–N(H)C(O) –, λ–CH_2CH_2–, λ–N(H)CH_2–, λ–CH_2N(H)–, λ–O–, λ–OCH_2– y λ–CH_2O–. En algunas presentaciones, XY se selecciona de: λ–C(O)N(H)–, λ–N(H)C(O)–, λ–N(H)CH_2–, λ–CH_2N(H)–, λ–O–, λ–OCH_2– y λ–CH_2O–. En algunas presentaciones, XY se selecciona de: λ–C(O)N(H)–, λ–N(H)C(O)–, λ–N(H)CH_2–, λ–CH_2N(H)–, λ–OCH_2– y λ–CH_2O–. En algunas presentaciones, XY se selecciona de: λ–C(O)N(H)–, λ–N(H)C(O)–, λ–OCH_2– y λ–CH_2O–. En algunas presentaciones, XY se selecciona de: λ–C(O)N(H)–, λ–N(H)C(O)–, λ–OCH_2– y λ–CH_2O–. En algunas presentaciones, XY se selecciona entre: λ–C(O)N(H)– y λ–N(H)C(O)–. En algunas presentaciones, XY se selecciona entre: λ–OCH_2– y λ–CH_2O–. En algunas presentaciones, XY es λ–C(O)N(H)–. En algunas presentaciones, XY es λ–N(H)C(O)–. En algunas presentaciones, XY es λ–CH_2CH_2–. En algunas presentaciones, XY es λ–N(H)CH_2–. En algunas presentaciones, XY es λ–CH_2N(H)–. En algunas presentaciones, XY es λ–O–. En algunas presentaciones, XY es λ–OCH_2–. En algunas presentaciones, XY es λ–CH_2O–.

[0115] En algunas presentaciones, para el compuesto o sal de Fórmulas (Ia), (IIa) o (IIIa), R^6 y R^7 se seleccionan cada uno independientemente en cada aparición de: hidrógeno, halógeno, C_{1-4} alquilo, C_{1-4} haloalquilo, - OR^{16}, $–N(R^{16})_2$ y –CN. En algunas presentaciones, cada uno de R^6 y R^7 se selecciona independientemente en cada aparición entre: hidrógeno, halógeno, C_{1-4} alquilo, C_{1-4} haloalquilo y $–OR^{16}$. En algunas presentaciones, cada uno de R^6 y R^7 se selecciona independientemente en cada aparición entre: hidrógeno, halógeno, C_{1-4} alquilo y $–OR^{16}$. En algunas presentaciones, cada uno de R^6 y R^7 se selecciona independientemente en cada aparición entre: hidrógeno, halógeno y $–OR^{16}$. En algunas presentaciones, cada uno de R^6 y R^7 se selecciona independientemente en cada aparición entre: hidrógeno y halógeno. En algunas presentaciones, R^6 y R^7 se seleccionan cada uno independientemente en cada aparición entre: hidrógeno y $–OR^{16}$. En algunas presentaciones,

[0116] En algunas presentaciones, para el compuesto o sal de Fórmulas (Ia), (IIa) o (IIIa), A se selecciona de (i) y (ii):

(i) hidrógeno, halógeno y–CN, o A y R^6 se unen para formar un carbociclo C_{3-6} o un heterociclo de 3 a 6 miembros; y

(ii) C_{3-12} carbociclo y heterociclo de 3 a 12 miembros, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre:

halógeno–OR^{17}, –SR^{17}, –$N(R^{17})_2$, –$C(O)R^{17}$, –$C(O)OR^{17}$, –$OC(O)R^{17}$, –$OC(O)N(R^{17})_2$, –$C(O)N(R^{17})_2$, –$N(R^{17})C(O)R^{17}$, –$N(R^{17})C(O)OR^{17}$,

–$N(R^{17})C(O)N(R^{17})_2$, –$N(R^{17})C(S)N(R^{17})_2$, –$N(R^{17})S(O)_2(R^{17})$, –$S(O)R^{17}$,

–$S(O)_2R^{17}$, –$S(O)_2N(R^{17})_2$, –NO_2, =O, =S, =$N(R^{17})$, –N_3, y –CN;

C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, –OR^{17}, –SR^{17}, –$N(R^{17})_2$, –$C(O)R^{17}$,

–$C(O)OR^{17}$, –$OC(O)R^{17}$, –$OC(O)N(R^{17})_2$, –$C(O)N(R^{17})_2$, –$N(R^{17})C(O)R^{17}$,

–$N(R^{17})C(O)OR^{17}$, –$N(R^{17})C(O)N(R^{17})_2$, –$N(R^{17})C(S)N(R^{17})_2$,

–$N(R^{17})S(O)_2(R^{17})$, –$S(O)R^{17}$, –$S(O)_2R^{17}$, –$S(O)_2N(R^{17})_2$, –NO_2, =O, =S, =$N(R^{17})$, –N_3, y –CN; y

Carbociclo C_{3-10} y heterociclo de 3 a 10 miembros, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, C_{1-4} alquilo, C_{1-4} haloalquilo y =O.

[0117] En algunas presentaciones, para el compuesto o sal de Fórmulas (Ia), (IIa) o (IIIa), A se selecciona de (i) y (ii):

(i) hidrógeno; y

(ii) Carbociclo C_{3-12} y heterociclo de 3 a 12 miembros, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de:

halógeno, $-OR^{17}$,$-N(R^{17})_2$, $-C(O)R^{17}$, $-C(O)OR^{17}$, $-OC(O)R^{17}$, $-OC(O)N(R^{17})_2$, $-C(O)N(R^{17})_2$, $-N(R^{17})C(O)R^{17}$, $-N(R^{17})C(O)OR^{17}$, $-N(R^{17})C(O)N(R^{17})_2$, $-N(R^{17})S(O)_2(R^{17})$, $-S(O)R^{17}$, $-S(O)_2R^{17}$, $-S(O)_2N(R^{17})_2$, $-NO_2$, =O, y $-CN$;

C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, $-OR^{17}$,$-N(R^{17})_2$, $-C(O)R^{17}$, $-C(O)OR^{17}$, $-OC(O)R^{17}$, $-OC(O)N(R^{17})_2$, $-C(O)N(R^{17})_2$, $-N(R^{17})C(O)R^{17}$, $-N(R^{17})C(O)OR^{17}$, $-N(R^{17})C(O)N(R^{17})_2$, $-N(R^{17})S(O)_2(R^{17})$, $-S(O)R^{17}$, $-S(O)_2R^{17}$, $-S(O)_2N(R^{17})_2$, $-NO_2$, =O,$-CN$; y

Carbociclo C_{3-10} y 3- a 10- heterociclo de miembros, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, C_{1-4} alquilo, C_{1-4} haloalquilo y =O.

[0118] En algunas presentaciones, para el compuesto o sal de Fórmulas (Ia), (IIa) o (IIIa), A se selecciona de (i) y (ii):

(i) hidrógeno; y

(ii) Carbociclo C_{3-12} y heterociclo de 3 a 12 miembros, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de:

halógeno, $-OR^{17}$, $-N(R^{17})_2$, $-C(O)R^{17}$, $-C(O)OR^{17}$, $-OC(O)R^{17}$, $-C(O)N(R^{17})_2$, $-N(R^{17})C(O)R^{17}$,$-N(R^{17})S(O)_2(R^{17})$, $-S(O)_2R^{17}$, $-S(O)_2N(R^{17})_2$, $-NO_2$, =O, y $-CN$;

C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, $-OR^{17}$, $-N(R^{17})_2$, $-C(O)R^{17}$, $-C(O)OR^{17}$, $-OC(O)R^{17}$, $-C(O)N(R^{17})_2$, $-N(R^{17})C(O)R^{17}$, $-N(R^{17})S(O)_2(R^{17})$, $-S(O)_2R^{17}$, $-S(O)_2N(R^{17})_2$, $-NO_2$, =O, $-CN$; y

Carbociclo C_{3-10} y heterociclo de 3- a 10-miembros, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, C_{1-4} alquilo, C_{1-4} haloalquilo, y =O.

[0119] En algunas presentaciones, para el compuesto o sal de Fórmulas (Ia), (IIa) o (IIIa), A se selecciona de (i) y (ii):

(i) hidrógeno; y

(ii) Carbociclo C_{3-12} y heterociclo de 3- a 12-miembros, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre:

halógeno, $–OR^{17}$, $–N(R^{17})_2$, $–C(O)R^{17}$, $–C(O)OR^{17}$, $–OC(O)R^{17}$, $–C(O)N(R^{17})_2$, $–N(R^{17})C(O)R^{17}$, $–NO_2$, =O, y –CN;

C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, $–OR^{17}$, $–N(R^{17})_2$, $–C(O)R^{17}$, $–C(O)OR^{17}$, $–OC(O)R^{17}$, $–C(O)N(R^{17})_2$, $–N(R^{17})C(O)R^{17}$, $–NO_2$, =O,–CN; y

Carbociclo C_{3-10} y heterociclo de 3- to 10-miembros, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre halógneo, C_{1-4} alquilo, C_{1-4} haloalquilo, y =O.

[0120] En algunas presentaciones, para el compuesto o sal de Fórmulas (Ia), (IIa) o (IIIa), A se selecciona de (i) y (ii):

(i) hidrógeno; y

(ii) Carbociclo C_{3-12} y heterociclo de 3- a 12-miembros, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre: halógeno; $–OR^{17}$; C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno; y carbociclo C_{3-10} y heterociclo de 3- a 10-miembros, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, C_{1-4} alquilo, C_{1-4} haloalquilo, y =O; en donde R^{17} se selecciona independientemente en cada aparición entre hidrógeno, C_{1-6} alquilo, carbociclo C_{3-6} y heterociclo de 3- a 6-miembros.

[0121] En algunas presentaciones, para el compuesto o sal de Fórmulas (Ia), (IIa) o (IIIa), A se selecciona entre hidrógeno, halógeno y –CN, o A y R^6 se unen para formar un carbociclo C_{3-6} o heterociclo de 3- a 6-miembros. En algunas presentaciones, A se selecciona entre hidrógeno y halógeno, o A y R^6 se unen para formar un carbociclo C_{3-6}. En algunas presentaciones, A es hidrógeno, o A y R^6 se unen para formar un carbociclo C_{3-6}. En algunas presentaciones, A se selecciona entre hidrógeno, halógeno y −CN. En algunas presentaciones, A se selecciona entre hidrógeno y halógeno. En algunas presentaciones, A se selecciona entre hidrógeno, y −CN. En algunas presentaciones, A es hidrógeno. En algunas presentaciones, A y R^6 se unen para formar un carbociclo C_{3-6} o heterociclo de 3- a 6-miembros. En algunas presentaciones, A y R^6 se unen para formar un carbociclo C_{3-6}.

[0122] En algunas presentaciones, para el compuesto o sal de Fórmulas (Ia), (IIa) o (IIIa), A se selecciona de carbociclo C_{3-12} y heterociclo de 3- a 12-miembros, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de:

halógeno, $-OR^{17}$, $-SR^{17}$, $-N(R^{17})_2$, $-C(O)R^{17}$, $-C(O)OR^{17}$, $-OC(O)R^{17}$, $-OC(O)N(R^{17})_2$, $-C(O)N(R^{17})_2$, $-N(R^{17})C(O)R^{17}$, $-N(R^{17})C(O)OR^{17}$, $-N(R^{17})C(O)N(R^{17})_2$, $-N(R^{17})C(S)N(R^{17})_2$, $-N(R^{17})S(O)_2(R^{17})$, $-S(O)R^{17}$, $-S(O)_2R^{17}$, $-S(O)_2N(R^{17})_2$, $-NO_2$, =O, =S, $=N(R^{17})$, $-N_3$, y –CN;

C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, $-OR^{17}$, $-SR^{17}$, $-N(R^{17})_2$, $-C(O)R^{17}$, $-C(O)OR^{17}$, $-OC(O)R^{17}$, $-OC(O)N(R^{17})_2$, $-C(O)N(R^{17})_2$, $-N(R^{17})C(O)R^{17}$, $-N(R^{17})C(O)OR^{17}$, $-N(R^{17})C(O)N(R^{17})_2$, $-N(R^{17})C(S)N(R^{17})_2$, $-N(R^{17})S(O)_2(R^{17})$, $-S(O)R^{17}$, $-S(O)_2R^{17}$, $-S(O)_2N(R^{17})_2$, $-NO_2$, =O, =S, $=N(R^{17})$, $-N_3$, y –CN; y

Carbociclo C_{3-10} y heterociclo de 3- a 10-miembros, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, C_{1-4} alquilo, C_{1-4} haloalquilo, y =O.

[0123] En algunas presentaciones, para el compuesto o sal de Fórmulas (Ia), (IIa) o (IIIa), A se selecciona del carbociclo C_{3-12} y heterociclo de 3- a 12-miembros, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre:

halógeno, $-OR^{17}$,$-N(R^{17})_2$, $-C(O)R^{17}$, $-C(O)OR^{17}$, $-OC(O)R^{17}$, $-OC(O)N(R^{17})_2$, $-C(O)N(R^{17})_2$, $-N(R^{17})C(O)R^{17}$, $-N(R^{17})C(O)OR^{17}$, $-N(R^{17})C(O)N(R^{17})_2$, $-N(R^{17})S(O)_2(R^{17})$, $-S(O)R^{17}$, $-S(O)_2R^{17}$, $-S(O)_2N(R^{17})_2$, $-NO_2$, =O, y –CN;

C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, $-OR^{17}$,$-N(R^{17})_2$, $-C(O)R^{17}$, $-C(O)OR^{17}$, $-OC(O)R^{17}$, $-OC(O)N(R^{17})_2$, $-C(O)N(R^{17})_2$, $-N(R^{17})C(O)R^{17}$, $-N(R^{17})C(O)OR^{17}$, $-N(R^{17})C(O)N(R^{17})_2$, $-N(R^{17})S(O)_2(R^{17})$, $-S(O)R^{17}$, $-S(O)_2R^{17}$, $-S(O)_2N(R^{17})_2$, $-NO_2$, =O,–CN; y

Carbocilo C_{3-10} y heterociclo de 3- a 10-miembros, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, C_{1-4} alquilo, C_{1-4} haloalquilo, y =O.

[0124] En algunas presentaciones para el compuesto o sal de Fórmulas (Ia), (IIa) o (IIIa), A se selecciona de carbociclo C_{3-12} y heterociclo de 3- a 12-miembros, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre:

halógeno, $–OR^{17}$, $–N(R^{17})_2$, $–C(O)R^{17}$, $–C(O)OR^{17}$, $–OC(O)R^{17}$, $–C(O)N(R^{17})_2$, $–N(R^{17})C(O)R^{17}$, $–NO_2$, =O, y –CN;

C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, $–OR^{17}$, $–N(R^{17})_2$, $–C(O)R^{17}$, $–C(O)OR^{17}$, $–OC(O)R^{17}$, $–C(O)N(R^{17})_2$, $–N(R^{17})C(O)R^{17}$, $–NO_2$, =O,–CN; y

carbociclo C_{3-10} y heterociclo de 3- a 10-miembros, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, C_{1-4} alquilo, C_{1-4} haloalquilo, y =O.

[0125] En algunas presentaciones, para el compuesto o sal de Fórmulas (Ia), (IIa) o (IIIa), A se selecciona de carbociclo C_{3-12} y heterociclo de 3- a 12-miembros, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre: halógeno; $–OR^{17}$; C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno; y carbociclo C_{3-10} y heterociclo de 3- a 10-miembros, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, C_{1-4} alquilo, C_{1-4} haloalquilo, y =O.

[0126] En algunas presentaciones, para el compuesto o sal de Fórmulas (Ia), (IIa) o (IIIa), R^{17} se selecciona independientemente en cada aparición entre:

hidrógeno;

C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de: halógeno, $–OR^{21}$,$–N(R^{21})_2$, $–C(O)R^{21}$, $–C(O)OR^{21}$, $–OC(O)R^{21}$, $–OC(O)N(R^{21})_2$, $–C(O)N(R^{21})_2$, $–N(R^{21})C(O)R^{21}$, $–NO_2$, =O, y –CN; y

carbociclo C_{3-6} y heterociclo de 3- a 6-miembros, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre: halógeno, C_{1-4} alquilo, C_{1-4} haloalquilo, $–OR^{21}$,$–N(R^{21})_2$, $–C(O)R^{21}$, $–C(O)OR^{21}$, $–OC(O)R^{21}$, $–OC(O)N(R^{21})_2$, $–C(O)N(R^{21})_2$, $–N(R^{21})C(O)R^{21}$, $–N(R^{21})C(O)OR^{21}$, $–N(R^{21})C(O)N(R^{21})_2$, $–N(R^{21})C(S)N(R^{21})_2$, $–N(R^{21})S(O)_2(R^{21})$, $–S(O)R^{21}$, $–S(O)_2R^{21}$, $–S(O)_2N(R^{21})_2$, $–NO_2$, =O, y –CN.

[0127] En algunas presentaciones, para el compuesto o sal de Fórmulas (Ia), (IIa) o (IIIa), R^{17} se selecciona independientemente en cada aparición entre:

hidrógeno;

C_{1-6} alquilo pcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre: halógeno, $–OR^{21}$,$–N(R^{21})_2$,$–C(O)OR^{21}$, $–OC(O)R^{21}$, $–C(O)N(R^{21})_2$,

$-N(R^{21})C(O)R^{21}$, =O, y $-CN$; y

Carbociclo C_{3-6} y heterociclo de 3- a 6-miembros, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre: halógeno, C_{1-4} alquilo, C_{1-4} haloalquilo, $-OR^{21}$,$-N(R^{21})_2$, $-C(O)R^{21}$, $-C(O)OR^{21}$, $-OC(O)R^{21}$, $-C(O)N(R^{21})_2$, $-N(R^{21})C(O)R^{21}$, $-N(R^{21})S(O)_2(R^{21})$,$-S(O)_2R^{21}$, $-S(O)_2N(R^{21})_2$, =O, y $-CN$.

[0128] En algunas presentaciones, para el compuesto o sal de Fórmulas (Ia), (IIa) o (IIIa), R^{17} se selecciona independientemente en cada aparición entre hidrógeno; C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido com uno más susituyentes independentemente selecionados entre: halógeno, $-OR^{21}$,$-N(R^{21})_2$, $-C(O)N(R^{21})_2$, $-N(R^{21})C(O)R^{21}$, =O, y $-CN$; y carbociclo C_{3-6} y heterociclo 3- a 6-miembros, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre: halógeno, C_{1-4} alquilo, C_{1-4} haloalquilo, $-OR^{21}$,$-N(R^{21})_2$, $-C(O)R^{21}$, $-C(O)N(R^{21})_2$, $-N(R^{21})C(O)R^{21}$, =O, y $-CN$. En algunas presentaciones, R^{17} se selecciona independientemente en cada aparición entre hidrógeno, C_{1-6} alquilo, carbociclo C_{3-6} y heterociclo de 3- to 6-miembros.

[0129] En algunas presentaciones, para el compuesto o sal de Fórmulas (Ia), (IIa) o (IIIa), R^{21} se selecciona independientemente en cada aparición entre:

hidrógeno;

C_{1-4} alquilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, hidroxilo, carbociclo C_{3-6}, y hterciclo de 3- a 6-miembros, en donde cada carbociclo C_{3-6} y heterociclo de 3- a 6-miembros está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, C_{1-4} alquilo y

$-C(O)N(R^{23})_2$; y

carbociclo C_{3-6} y heterociclo de 3- a 12-miembros, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, C_{1-4} alquilo, C_{1-4} haloalquilo, C_{1-4} alcoxi, y =O; y

R^{23} se selecciona independientemente en cada aparición entre hidrógeno y C_{1-4} alquilo.

[0130] En algunas presentaciones, para el compuesto o sal de Fórmulas (Ia), (IIa) o (IIIa), R^{21} se selecciona independientemente en cada aparición entre hidrógeno, C_{1-4} alquilo, carbociclo C_{3-6} y heterociclo de 3- a 6-miembros, donde el carbociclo C_{3-6} y heterociclo de 3- a 6-miembros están cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de C_{1-4} alquilo y C_{1-4} alcoxi; y R^{23} se selecciona independientemente en cada aparición entre hidrógeno y C_{1-4} alquilo.

[0131] En algunas presentaciones, para el compuesto o sal de Fórmulas (Ia), (IIa) o (IIIa), A se selecciona de carbociclo C_{3-12} y heterociclo de 3- a 12-miembros, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes. En algunas presentaciones, el carbociclo C_{3-12} y heterociclo de 3- a 12-miembros de A se selecciona entre fenilo; piridina; indano; cromano; benzodioxol; 2,3-dihidrobenzofurano; quinolina; 1,2,3,4-tetrahidronaftaleno; naftalina; quinoxalina; 2',3'-dihidroespiro[ciclopropano-1,1'-indeno]; y pirazol; cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.

[0132] En algunas presentaciones, para el compuesto o sal de Fórmulas (Ia), (IIa) o (IIIa), el carbociclo C_{3-12} y heterociclo de 3- a 12-miembros de A se selecciona entre carbociclo C_{3-6} y heterociclo monocíclico de 3 a 7 miembros, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes. En algunas presentaciones, para el compuesto o sal de Fórmulas (Ia), (IIa) o (IIIa), el carbociclo C_{3-12} y heterociclo de 3- a 12-miembros de A se selecciona de fenilo, piridina y pirazol, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.

[0133] En algunas presentaciones, para el compuesto o sal de Fórmulas (Ia), (IIa) o (IIIa), el carbociclo C_{3-12} y heterociclo de 3- a 12-miembros de A se selecciona de policíclico C_{7-12} y heterociclo monocíclico de 7 a 12 miembros, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes. En algunas presentaciones, para el compuesto o sal de Fórmulas (Ia), (IIa) o (IIIa), el carbociclo C_{3-12} y heterociclo de 3- a 12-miembros de A se selecciona de indano; cromano; benzodioxol; 2,3-dihidrobenzofurano; quinolina; 1,2,3,4-tetrahidronaftaleno; naftalina; quinoxalina; y 2',3'-dihidroespiro[ciclopropano-1,1'-indeno]; cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.

[0134] En algunas presentaciones, para el compuesto o sal de Fórmulas (Ia), (IIa) o (IIIa), el uno o más sustituyentes opcionales en A se seleccionan de:

halógeno, $-OR^{17}$,$-N(R^{17})_2$, $-C(O)R^{17}$, $-C(O)OR^{17}$, $-OC(O)R^{17}$, $-OC(O)N(R^{17})_2$, $-C(O)N(R^{17})_2$, $-N(R^{17})C(O)R^{17}$, $-N(R^{17})C(O)OR^{17}$, $-N(R^{17})C(O)N(R^{17})_2$, $-N(R^{17})S(O)_2(R^{17})$, $-S(O)R^{17}$, $-S(O)_2R^{17}$, $-S(O)_2N(R^{17})_2$, $-NO_2$, =O, y –CN;

C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, $-OR^{17}$,$-N(R^{17})_2$, $-C(O)R^{17}$, $-C(O)OR^{17}$, $-OC(O)R^{17}$, $-OC(O)N(R^{17})_2$, $-C(O)N(R^{17})_2$, $-N(R^{17})C(O)R^{17}$, $-N(R^{17})C(O)OR^{17}$, $-N(R^{17})C(O)N(R^{17})_2$, $-N(R^{17})S(O)_2(R^{17})$, $-S(O)R^{17}$, $-S(O)_2R^{17}$, $-S(O)_2N(R^{17})_2$, $-NO_2$, =O,–CN; y

Carbociclo C_{3-10} y heterociclo de 3- a 10-miembros, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, C_{1-4} alquilo, C_{1-4} haloalquilo, y =O.

[0135] En algunas presentaciones para el compuesto o sal de Fórmulas (Ia), (IIa) o (IIIa), el uno o más sustituyentes opcionales en A se seleccionan de:

halógeno, $-OR^{17}$, $-N(R^{17})_2$, $-C(O)R^{17}$, $-C(O)OR^{17}$, $-OC(O)R^{17}$, $-C(O)N(R^{17})_2$, $-N(R^{17})C(O)R^{17}$, $-NO_2$, =O, y $-CN$;

C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, $-OR^{17}$, $-N(R^{17})_2$, $-C(O)R^{17}$, $-C(O)OR^{17}$, $-OC(O)R^{17}$, $-C(O)N(R^{17})_2$, $-N(R^{17})C(O)R^{17}$, $-NO_2$, =O,$-CN$; y

carbociclo C_{3-10} y heterociclo de 3- a 10-miembros, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, C_{1-4} alquilo, C_{1-4} haloalquilo, y =O.

[0136] En algunas presentaciones para el compuesto o sal de Fórmulas (Ia), (IIa) o (IIIa), el uno o más sustituyentes opcionales en A se seleccionan de:

halógeno, $-OR^{17}$, $N(R^{17})_2$, $-C(O)R^{17}$, $-N(R^{17})C(O)R^{17}$, $-N(R^{17})S(O)_2(R^{17})$, =O, =S, y $-CN$;

C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, $-OR^{17}$, $-N(R^{17})_2$, $-N(R^{17})C(O)R^{17}$, $-N(R^{17})S(O)_2(R^{17})$, $-S(O)R^{17}$, =O, y $-CN$; y

Carbociclo C_{3-10} y heterociclo de 3- a 10-miembros, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, C_{1-4} alquilo, C_{1-4} haloalquilo, y =O.a

[0137] En algunas presentaciones, para el compuesto o sal de Fórmulas (Ia), (IIa) o (IIIa), uno o más sustituyentes opcionales en A se seleccionan entre: halógeno, $-OR^{17}$, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} haloalquilo, carbociclo C_{3-10}, y heterociclo de 3- a 10-miembros, donde el carbociclo C_{3-10} y hertérciclo de 3- a 10-miembros están cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de C_{1-4} alquilo, C_{1-4} haloalquilo, y =O.

[0138] En algunas presentaciones, para el compuesto o sal de Fórmulas (Ia), (IIa) o (IIIa), A se seleccionada de carbociclo C_{3-12} y heterociclo de 3- a 12-miembros, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre:

halógeno, $-OR^{17}$,$-N(R^{17})_2$, $-C(O)R^{17}$, $-C(O)OR^{17}$, $-OC(O)R^{17}$, $-OC(O)N(R^{17})_2$, $-C(O)N(R^{17})_2$, $-N(R^{17})C(O)R^{17}$, $-N(R^{17})C(O)OR^{17}$,

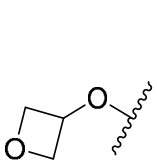
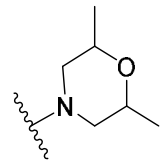
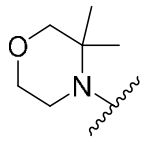
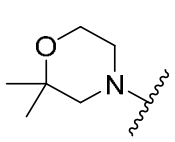
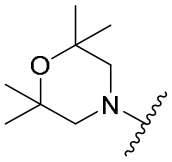
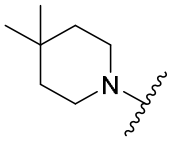
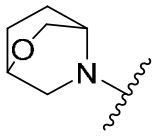
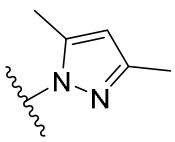
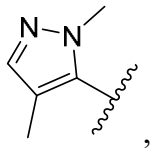
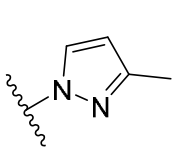
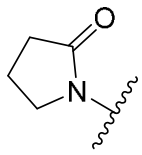
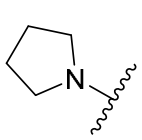
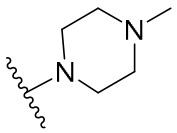
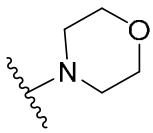
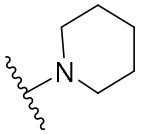
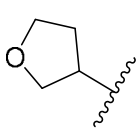
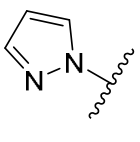
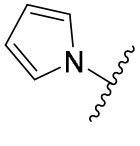
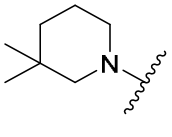
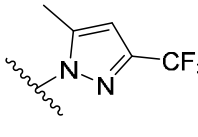
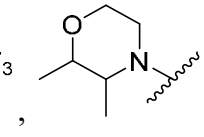
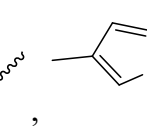
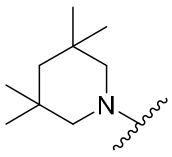
$-N(R^{17})C(O)N(R^{17})_2$, $-N(R^{17})S(O)_2(R^{17})$, $-S(O)R^{17}$, $-S(O)_2R^{17}$, $-S(O)_2N(R^{17})_2$, $-NO_2$, =O, y –CN;

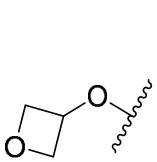
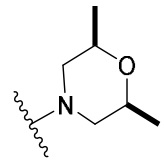
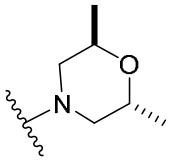
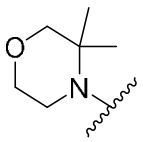
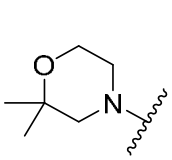
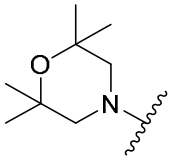
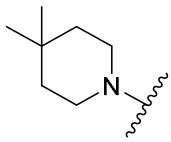
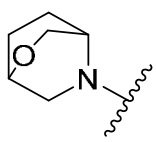
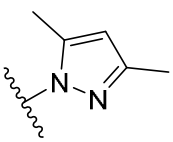
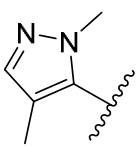
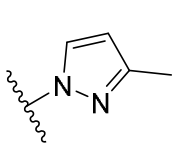
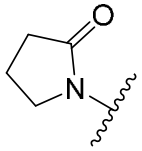
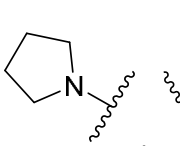
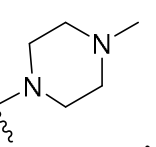
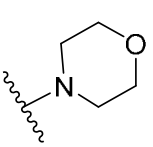
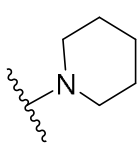
C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, $-OR^{17}$,$-N(R^{17})_2$, $-C(O)R^{17}$, $-C(O)OR^{17}$, $-OC(O)R^{17}$, $-OC(O)N(R^{17})_2$, $-C(O)N(R^{17})_2$, $-N(R^{17})C(O)R^{17}$, $-N(R^{17})C(O)OR^{17}$, $-N(R^{17})C(O)N(R^{17})_2$, $-N(R^{17})S(O)_2(R^{17})$, $-S(O)R^{17}$, $-S(O)_2R^{17}$, $-S(O)_2N(R^{17})_2$, $-NO_2$, =O,–CN; y

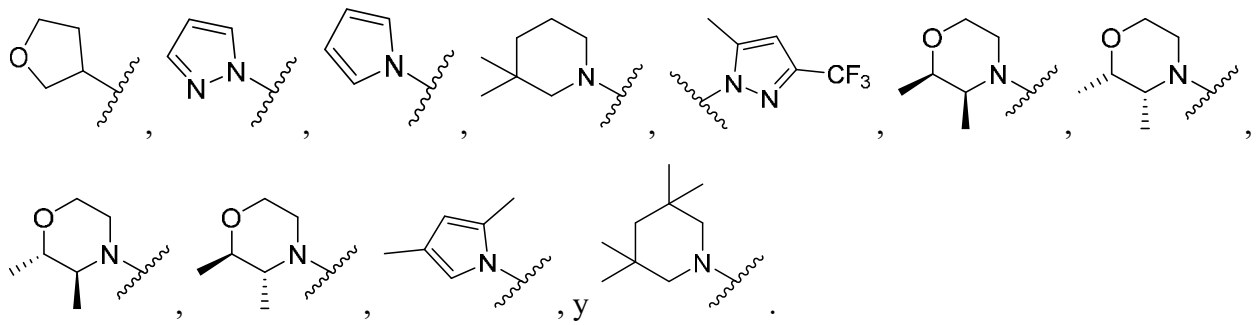
carbociclo C_{3-10} y heterociclo de 3- a 10-miembros, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, C_{1-4} alquilo, C_{1-4} haloalquilo, y =O.

[0139] En algunas presentaciones, para el compuesto o sal de Fórmulas (Ia), (IIa) o (IIIa), A se selecciona de carbociclo C_{3-12} y heterociclo de 3- a 12-miembros, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre: halógeno; $-OR^{17}$; C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno; y carbociclo C_{3-10} y heterociclo de 3- a 10-miembros, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, C_{1-4} alquilo, C_{1-4} haloalquilo, y =O. En algunas presentaciones, A se selecciona de carbociclo C_{3-12} y heterociclo de 3- a 12-miembros, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre: halógeno, $-OR^{17}$, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} haloalquilo, carbociclo C_{3-10}, y heterociclo de 3- a 10-miembros, donde el carbociclo C_{3-10}, y heterociclo de 3- a 10-miembros están cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de C_{1-4} alquilo, C_{1-4} haloalquilo, y =O. En algunas presentaciones, R^{17} se selecciona independientemente en cada aparición entre hidrógeno; C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de: halógeno, $-OR^{21}$,$-N(R^{21})_2$, $-C(O)N(R^{21})_2$, $-N(R^{21})C(O)R^{21}$, =O, y –CN; y carbociclo C_{3-6} y heterociclo de 3- a 6-miembros, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre: halógeno, C_{1-4} alquilo, C_{1-4} haloalquilo, $-OR^{21}$,$-N(R^{21})_2$, $-C(O)R^{21}$, $-C(O)N(R^{21})_2$, $-N(R^{21})C(O)R^{21}$, =O, y –CN. En algunas presentaciones, R^{17} se selecciona independientemente en cada aparición entre hidrógeno, C_{1-6} alquilo, carbociclo C_{3-6} y heterociclo de 3- a 6-miembros.

[0140] En algunas presentaciones, para el compuesto o sal de Fórmulas (Ia), (IIa) o (IIIa), A se selecciona de carbociclo C_{3-12} y heterociclo de 3- a 12-miembros, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre: halógeno, hidroxilo,

metoxi, triflúormetilo, propilo, ciclopropilo, ciclopentilo, fenilo, fenoxi,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , y  .

[0141] En algunas presentaciones, para el compuesto o sal de Fórmulas (Ia), (IIa) o (IIIa), A se selecciona de carbociclo C_{3-12} y heterociclo de 3- a 12-miembros, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre: halógeno, hidroxilo, metoxi, triflúormetilo, propilo, ciclopropilo, ciclopentilo, fenilo, fenoxi,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  .



[0142] En algunas presentaciones, para el compuesto o sal de Fórmulas (Ia), (IIa) o (IIIa), A se selecciona de fenilo; piridina; indano; cromano; benzodioxol; 2,3-dihidrobenzofurano; quinolina; 1,2,3,4-tetrahidronaftaleno; naftalina; quinoxalina; 2',3'-dihidroespiro[ciclopropano-1,1'-indeno]; y pirazol; cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre:

halógeno, $-OR^{17}$,$-N(R^{17})_2$, $-C(O)R^{17}$, $-C(O)OR^{17}$, $-OC(O)R^{17}$, $-OC(O)N(R^{17})_2$, $-C(O)N(R^{17})_2$, $-N(R^{17})C(O)R^{17}$, $-N(R^{17})C(O)OR^{17}$, $-N(R^{17})C(O)N(R^{17})_2$, $-N(R^{17})S(O)_2(R^{17})$, $-S(O)R^{17}$, $-S(O)_2R^{17}$, $-S(O)_2N(R^{17})_2$, $-NO_2$, =O, y $-CN$;

C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, $-OR^{17}$,$-N(R^{17})_2$, $-C(O)R^{17}$, $-C(O)OR^{17}$, $-OC(O)R^{17}$, $-OC(O)N(R^{17})_2$, $-C(O)N(R^{17})_2$, $-N(R^{17})C(O)R^{17}$, $-N(R^{17})C(O)OR^{17}$, $-N(R^{17})C(O)N(R^{17})_2$, $-N(R^{17})S(O)_2(R^{17})$, $-S(O)R^{17}$, $-S(O)_2R^{17}$, $-S(O)_2N(R^{17})_2$, $-NO_2$, =O,$-CN$; y

carbociclo C_{3-10} y heterociclo de 3- a 10-miembros, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, C_{1-4} alquilo, C_{1-4} haloalquilo, y =O.

[0143] En algunas presentaciones, para el compuesto o sal de Fórmulas (Ia), (IIa) o (IIIa), A se selecciona de fenilo; piridina; indano; cromano; benzodioxol; 2,3-dihidrobenzofurano; quinolina; 1,2,3,4-tetrahidronaftaleno; naftaleno; quinoxalina; 2',3'-dihidroespiro[ciclopropano-1,1'-indeno]; y pirazol; cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre:

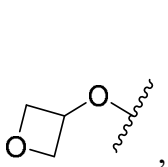
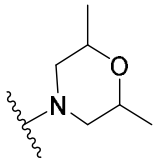
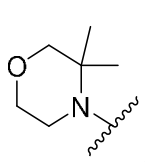
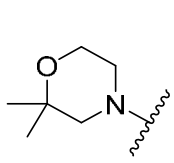
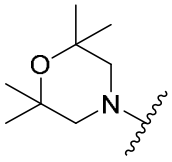
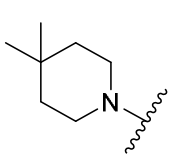
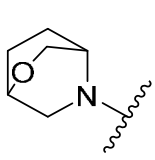
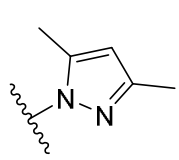
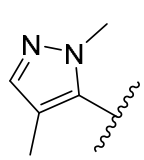
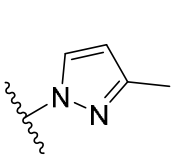
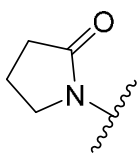
halógeno, $-OR^{17}$, $-N(R^{17})_2$, $-C(O)R^{17}$, $-C(O)OR^{17}$, $-OC(O)R^{17}$, $-C(O)N(R^{17})_2$, $-N(R^{17})C(O)R^{17}$, $-NO_2$, =O, y $-CN$;

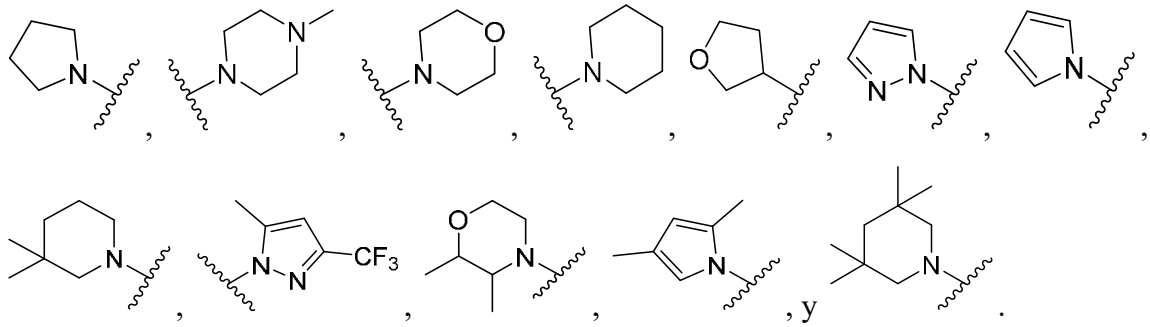
C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, $-OR^{17}$, $-N(R^{17})_2$, $-C(O)R^{17}$, $-C(O)OR^{17}$, $-OC(O)R^{17}$, $-C(O)N(R^{17})_2$, $-N(R^{17})C(O)R^{17}$, $-NO_2$, =O,$-CN$; y

carbociclo C_{3-10} y heterociclo de 3- a 10-miembros, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, C_{1-4} alquilo, C_{1-4} haloalquilo, y =O.

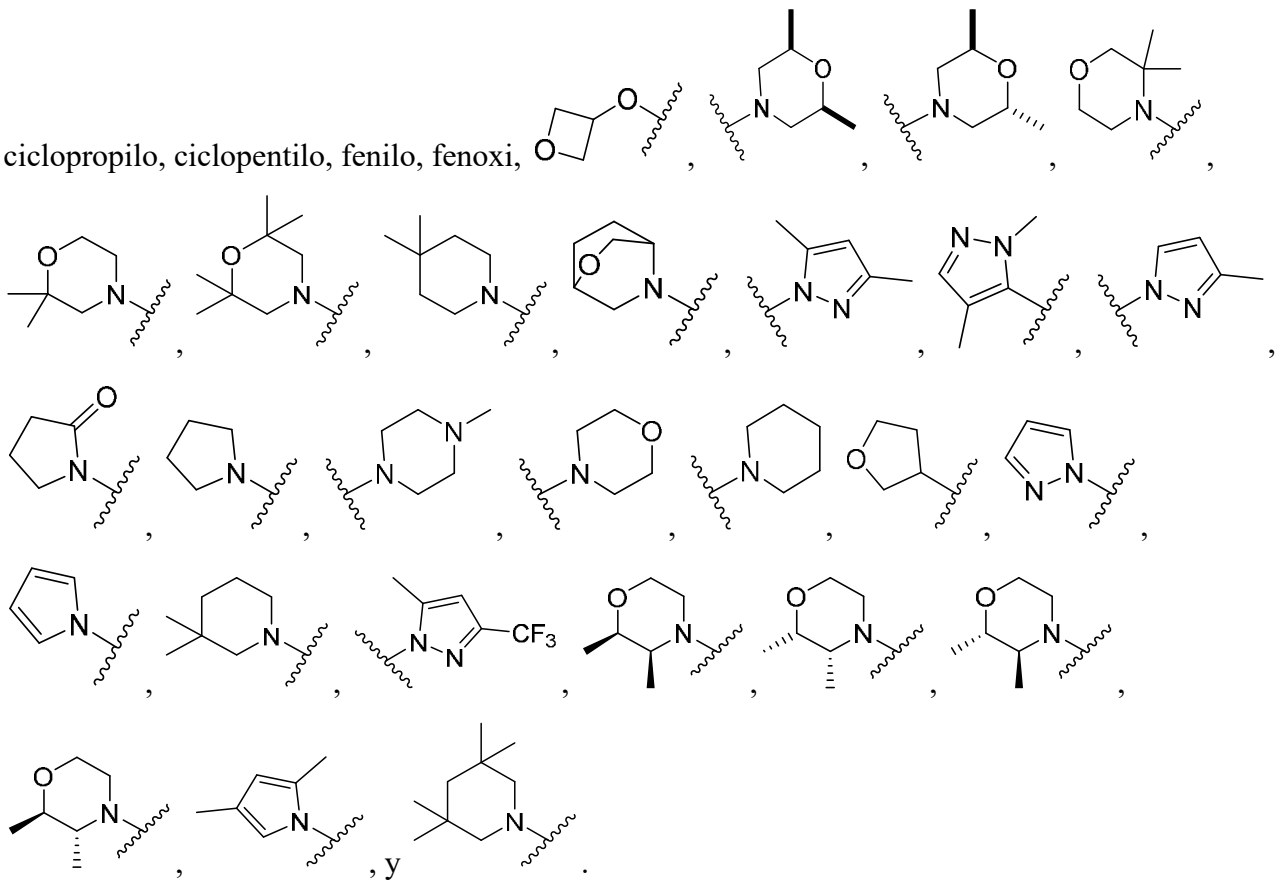
[0144] En algunas presentaciones, para el compuesto o sal de Fórmulas (Ia), (IIa) o (IIIa), A se selecciona de fenilo; piridina; indano; cromano; benzodioxol; 2,3-dihidrobenzofurano; quinolina; 1,2,3,4-tetrahidronaftaleno; naftalina; quinoxalina; 2',3'-dihidroespiro[ciclopropano-1,1'-indeno]; y pirazol; cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre: halógeno; $-OR^{17}$; C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno; y carbociclo C_{3-10} y heterociclo de 3- a 10-miembros, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, C_{1-4} alquilo, C_{1-4} haloalquilo, y =O.

[0145] En algunas presentaciones, para el compuesto o sal de Fórmulas (Ia), (IIa) o (IIIa), A se selecciona de fenilo; piridina; indano; cromano; benzodioxol; 2,3-dihidrobenzofurano; quinolina; 1,2,3,4-tetrahidronaftaleno; naftalina; quinoxalina; 2',3'-dihidroespiro[ciclopropano-1,1'-indeno]; y pirazol; cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre: halógeno, $-OR^{17}$, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} haloalquilo, carbociclo C_{3-10} y heterociclo de 3- a 10-miembros, donde el carbociclo C_{3-10} y heterociclo de 3- a 10-miembros están cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de C_{1-4} alquilo, C_{1-4} haloalquilo, y =O.

[0146] En algunas presentaciones, para el compuesto o sal de Fórmulas (Ia), (IIa) o (IIIa), A se selecciona de fenilo; piridina; indano; cromano; benzodioxol; 2,3-dihidrobenzofurano; quinolina; 1,2,3,4-tetrahidronaftaleno; naftalina; quinoxalina; 2',3'-dihidroespiro[ciclopropano-1,1'-indeno]; y pirazol; cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre: halógeno, hidroxilo, metoxi, triflúormetilo, propilo, ciclopropilo, ciclopentilo, fenilo, fenoxi,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,



[0147] En algunas presentaciones, para el compuesto o sal de Fórmulas (Ia), (IIa) o (IIIa), A se selecciona entre fenilo; piridina; indano; cromano; benzodioxol; 2,3-dihidrobenzofurano; quinolina; 1,2,3,4-tetrahidronaftaleno; naftalina; quinoxalina; 2',3'-dihidroespiro[ciclopropano-1,1'-indeno]; y pirazol; cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre: halógeno, hidroxilo, metoxi, triflúormetilo, propilo, ciclopropilo, ciclopentilo, fenilo, fenoxi,



[0148] En algunas presentaciones, para el compuesto o sal de Fórmulas (Ia), (IIa) o (IIIa), el carbociclo C_{3-12} y heterociclo de 3- a 12-miembros de A se selecciona del carbociclo monocíclico C_{3-6} y del heterociclo monocíclico de 3- a 7-miembros, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre:

halógeno, $-OR^{17}$,$-N(R^{17})_2$, $-C(O)R^{17}$, $-C(O)OR^{17}$, $-OC(O)R^{17}$,

$-OC(O)N(R^{17})_2$, $-C(O)N(R^{17})_2$, $-N(R^{17})C(O)R^{17}$, $-N(R^{17})C(O)OR^{17}$,

$-N(R^{17})C(O)N(R^{17})_2$, $-N(R^{17})S(O)_2(R^{17})$, $-S(O)R^{17}$, $-S(O)_2R^{17}$, $-S(O)_2N(R^{17})_2$, $-NO_2$, =O, y −CN;

C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, $-OR^{17}$,$-N(R^{17})_2$, $-C(O)R^{17}$, $-C(O)OR^{17}$, $-OC(O)R^{17}$, $-OC(O)N(R^{17})_2$, $-C(O)N(R^{17})_2$, $-N(R^{17})C(O)R^{17}$, $-N(R^{17})C(O)OR^{17}$, $-N(R^{17})C(O)N(R^{17})_2$, $-N(R^{17})S(O)_2(R^{17})$, $-S(O)R^{17}$, $-S(O)_2R^{17}$, $-S(O)_2N(R^{17})_2$, $-NO_2$, =O,−CN; y

carbociclo C_{3-10} y heterociclo de 3- a 10-miembros, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, C_{1-4} alquilo, C_{1-4} haloalquilo, y =O.

[0149] En algunas presentaciones, para el compuesto o sal de Fórmulas (Ia), (IIa) o (IIIa), el carbociclo C_{3-12} y heterociclo de 3- a 12-miembros de A se selecciona de carbociclo monocíclico C_{3-6} y heterociclo monocíclico de 3- a 7- miembros, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre:

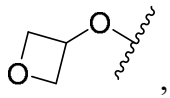
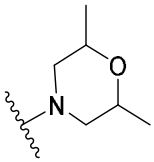
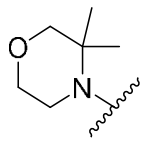
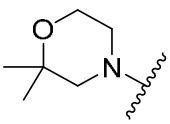
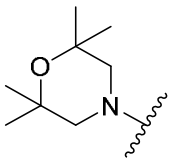
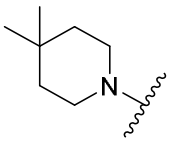
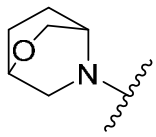
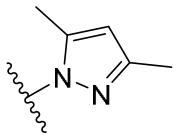
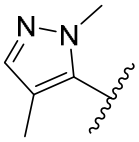
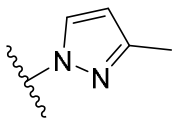
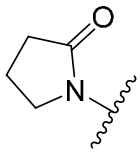
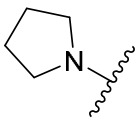
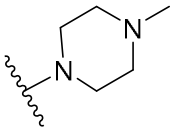
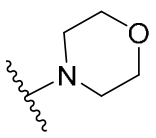
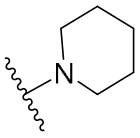
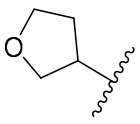
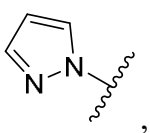
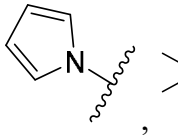
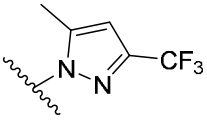
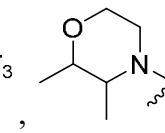
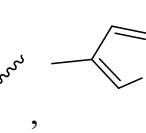
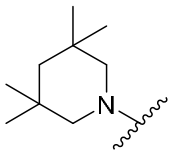
halógeno, $-OR^{17}$, $-N(R^{17})_2$, $-C(O)R^{17}$, $-C(O)OR^{17}$, $-OC(O)R^{17}$, $-C(O)N(R^{17})_2$, $-N(R^{17})C(O)R^{17}$, $-NO_2$, =O, y −CN;

C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, $-OR^{17}$, $-N(R^{17})_2$, $-C(O)R^{17}$, $-C(O)OR^{17}$, $-OC(O)R^{17}$, $-C(O)N(R^{17})_2$, $-N(R^{17})C(O)R^{17}$, $-NO_2$, =O,−CN; y

carbociclo C_{3-10} y heterociclo de 3- a 10-miembros, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, C_{1-4} alquilo, C_{1-4} haloalquilo, y =O.

[0150] En algunas presentaciones, para el compuesto o sal de Fórmulas (Ia), (IIa) o (IIIa), el carbociclo C_{3-12} y heterociclo de 3- a 12-miembros de A se selecciona de carbociclo monocíclico C_{3-6} y heterociclo monocíclico de 3- a 7-miembros, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre: halógeno, $-OR^{17}$, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} haloalquilo, carbociclo C_{3-10}, y heterociclo de 3- a 10-miembros, donde el carbociclo C_{3-10}, y heterociclo de 3- a 10-miembros están cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de C_{1-4} alquilo, C_{1-4} haloalquilo, y =O.

[0151] En algunas presentaciones, para el compuesto o sal de Fórmulas (Ia), (IIa) o (IIIa), el carbociclo C_{3-12} y heterociclo 3- a 12-miembros de A se selecciona de carbociclo monocíclico C_{3-6} y heterociclo monocíclico de 3- a 7- miembros, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre: halógeno,

hidroxilo, metoxi, triflúormetilo, propilo, ciclopropilo, ciclopentilo, fenilo, fenoxi,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , y  .

[0152] En algunas presentaciones, para el compuesto o sal de Fórmulas (Ia), (IIa) o (IIIa), el carbociclo C_{3-12} y heterociclo de 3- a 12-miembros de A se selecciona de fenilo, piridina y pirazol, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre:

halógeno, $-OR^{17}$,$-N(R^{17})_2$, $-C(O)R^{17}$, $-C(O)OR^{17}$, $-OC(O)R^{17}$, $-OC(O)N(R^{17})_2$, $-C(O)N(R^{17})_2$, $-N(R^{17})C(O)R^{17}$, $-N(R^{17})C(O)OR^{17}$, $-N(R^{17})C(O)N(R^{17})_2$, $-N(R^{17})S(O)_2(R^{17})$, $-S(O)R^{17}$, $-S(O)_2R^{17}$, $-S(O)_2N(R^{17})_2$, $-NO_2$, =O, y –CN;

C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, $-OR^{17}$,$-N(R^{17})_2$, $-C(O)R^{17}$, $-C(O)OR^{17}$, $-OC(O)R^{17}$, $-OC(O)N(R^{17})_2$, $-C(O)N(R^{17})_2$, $-N(R^{17})C(O)R^{17}$, $-N(R^{17})C(O)OR^{17}$, $-N(R^{17})C(O)N(R^{17})_2$, $-N(R^{17})S(O)_2(R^{17})$, $-S(O)R^{17}$, $-S(O)_2R^{17}$, $-S(O)_2N(R^{17})_2$, $-NO_2$, =O,–CN; y

carbociclo C_{3-10} y heterociclo de 3- a 10-miembros, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, C_{1-4} alquilo, C_{1-4} haloalquilo, y =O.

[0153] En algunas presentaciones, para el compuesto o sal de Fórmulas (Ia), (IIa) o (IIIa), el carbociclo C_{3-12} y heterociclo de 3- a 12-miembros de A se selecciona de fenilo, piridina y pirazol,

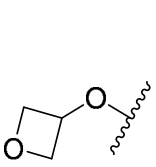
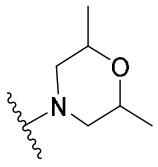
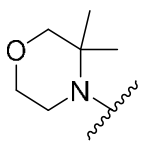
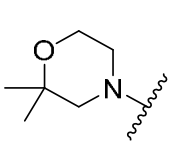
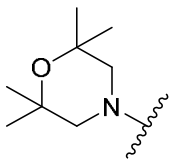
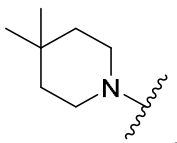
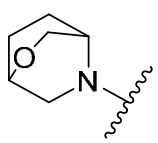
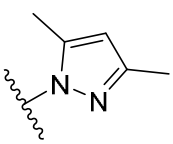
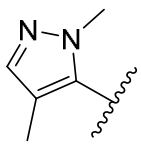
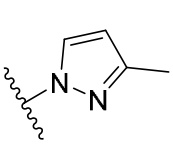
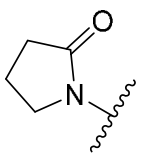
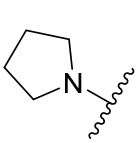
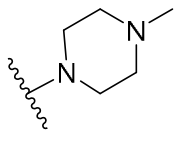
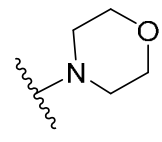
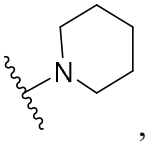
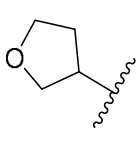
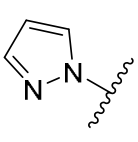
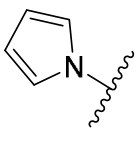
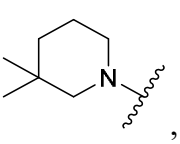
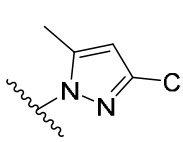
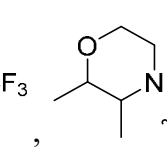
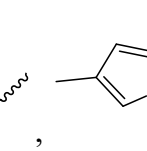
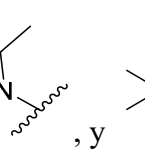
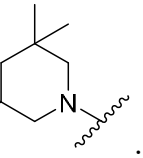
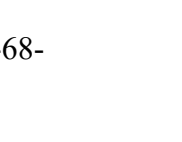
cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre:

halógeno, $–OR^{17}$, $–N(R^{17})_2$, $–C(O)R^{17}$, $–C(O)OR^{17}$, $–OC(O)R^{17}$, $–C(O)N(R^{17})_2$, $–N(R^{17})C(O)R^{17}$, $–NO_2$, =O, y –CN;

C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, $–OR^{17}$, $–N(R^{17})_2$, $–C(O)R^{17}$, $–C(O)OR^{17}$, $–OC(O)R^{17}$, $–C(O)N(R^{17})_2$, $–N(R^{17})C(O)R^{17}$, $–NO_2$, =O,–CN; y

carbociclo C_{3-10} y heterociclo de 3- a 10-miembros, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, C_{1-4} alquilo, C_{1-4} haloalquilo, y =O.

[0154] En algunas presentaciones, para el compuesto o sal de Fórmulas (Ia), (IIa) o (IIIa), el carbociclo C_{3-12} y heterociclo de 3- a 12-miembros de A se selecciona de fenilo, piridina y pirazol, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre: halógeno, $–OR^{17}$, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} haloalquilo, carbociclo C_{3-10}, y heterociclo de 3- a 10-miembros, donde el carbociclo C_{3-10}, y heterociclo de 3- a10-miembros están cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de C_{1-4} alquilo, C_{1-4} haloalquilo, y =O.

[0155] En algunas presentaciones, para el compuesto o sal de Fórmulas (Ia), (IIa) o (IIIa), el carbociclo C_{3-12} y heterociclo de 3- a 12-miembros de A se selecciona de fenilo, piridina y pirazol, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre: halógeno, hidroxilo, metoxi, triflúormetilo, propilo, ciclopropilo, ciclopentilo, fenilo, fenoxi,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , , , , , , y  .

[0156] En algunas presentaciones, para el compuesto o sal de Fórmulas (Ia), (IIa) o (IIIa), el carbociclo C_{3-12} y heterociclo de 3- a 12-miembros de A se selecciona de carbociclo policíclico C_{7-12} y heterociclo policíclico de 7- a 12-miembros, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre:

halógeno, $-OR^{17}$,$-N(R^{17})_2$, $-C(O)R^{17}$, $-C(O)OR^{17}$, $-OC(O)R^{17}$, $-OC(O)N(R^{17})_2$, $-C(O)N(R^{17})_2$, $-N(R^{17})C(O)R^{17}$, $-N(R^{17})C(O)OR^{17}$, $-N(R^{17})C(O)N(R^{17})_2$, $-N(R^{17})S(O)_2(R^{17})$, $-S(O)R^{17}$, $-S(O)_2R^{17}$, $-S(O)_2N(R^{17})_2$, $-NO_2$, =O, y $-CN$;

C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, $-OR^{17}$,$-N(R^{17})_2$, $-C(O)R^{17}$, $-C(O)OR^{17}$, $-OC(O)R^{17}$, $-OC(O)N(R^{17})_2$, $-C(O)N(R^{17})_2$, $-N(R^{17})C(O)R^{17}$, $-N(R^{17})C(O)OR^{17}$, $-N(R^{17})C(O)N(R^{17})_2$, $-N(R^{17})S(O)_2(R^{17})$, $-S(O)R^{17}$, $-S(O)_2R^{17}$, $-S(O)_2N(R^{17})_2$, $-NO_2$, =O,$-CN$; y

carbociclo C_{3-10} y heterociclo de 3- a 10-miembros, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, C_{1-4} alquilo, C_{1-4} haloalquilo, y =O.

[0157] En algunas presentaciones, para el compuesto o sal de Fórmulas (Ia), (IIa) o (IIIa), el carbociclo C_{3-12} y heterociclo de 3- a 12-miembros de A se selecciona del carbociclo policíclico C_{7-12} y el heterociclo policíclico de 7- a 12-miembros, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre:

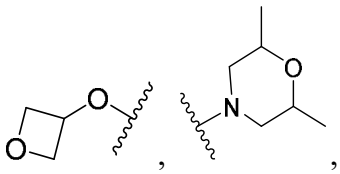
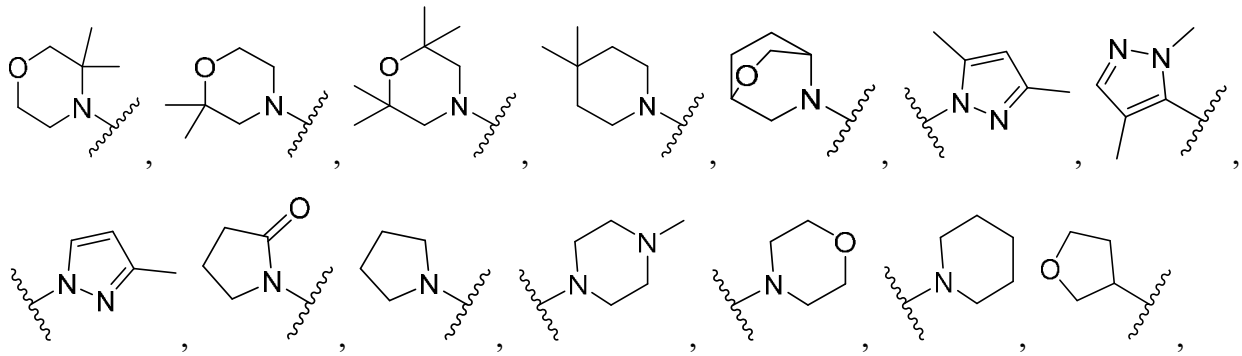
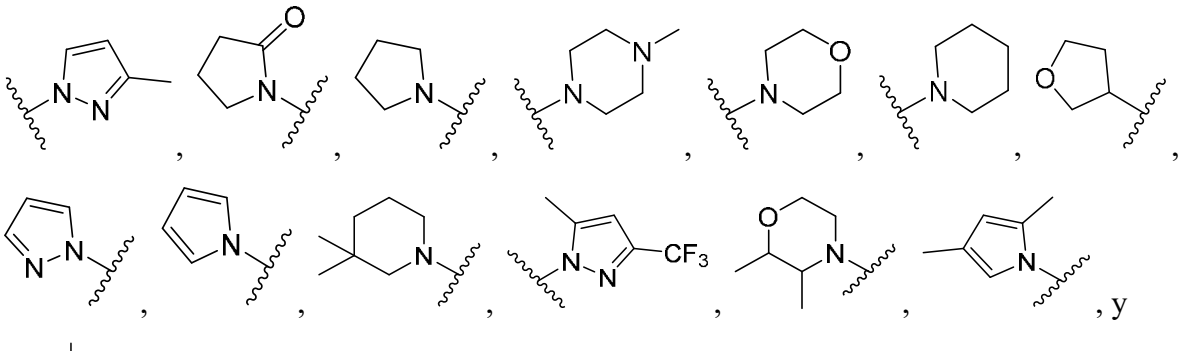
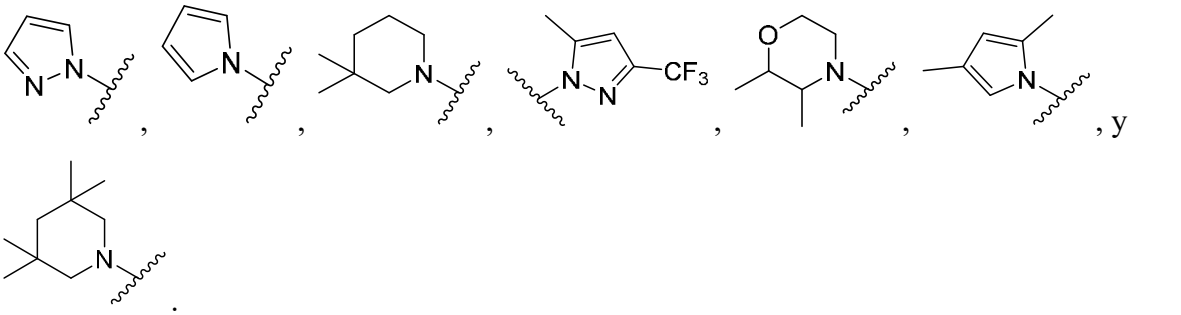
halógeno, $-OR^{17}$, $-N(R^{17})_2$, $-C(O)R^{17}$, $-C(O)OR^{17}$, $-OC(O)R^{17}$, $-C(O)N(R^{17})_2$, $-N(R^{17})C(O)R^{17}$, $-NO_2$, =O, y $-CN$;

C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, $-OR^{17}$, $-N(R^{17})_2$, $-C(O)R^{17}$, $-C(O)OR^{17}$, $-OC(O)R^{17}$, $-C(O)N(R^{17})_2$, $-N(R^{17})C(O)R^{17}$, $-NO_2$, =O,$-CN$; y

carbociclo C_{3-10} y heterociclo de 3- a 10-miembros, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, C_{1-4} alquilo, C_{1-4} haloalquilo, y =O.

[0158] En algunas presentaciones, para el compuesto o sal de Fórmulas (Ia), (IIa) o (IIIa), el carbociclo C_{3-12} y heterociclo de 3- a 12-miembros de A se selecciona de carbociclo policíclico C_{7-12} y heterociclo policíclico de 7- a 12-miembros, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre: halógeno, $-OR^{17}$, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} haloalquilo, carbociclo C_{3-10}, y heterociclo de 3- a 10-miembros, donde el

carbociclo C_{3-10}, y heterociclo de 3- a 10-miembros están cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de C_{1-4} alquilo, C_{1-4} haloalquilo, y =O.

[0159] En algunas presentaciones, para el compuesto o sal de Fórmulas (Ia), (IIa) o (IIIa), the C_{3-12} carbocycle y 3- to 12-miembros of A se selecciona de carbociclo policíclico C_{7-12} y heterociclo policíclico de 7- a 12-miembros, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre: halógeno, hidroxilo, metoxi, triflúormetilo, propilo, ciclopropilo, ciclopentilo, fenilo, fenoxi,  ,  ,  ,  , y .

[0160] En algunas presentaciones, para el compuesto o sal de Fórmulas (Ia), (IIa) o (IIIa), el carbociclo C_{3-12} y heterociclo de 3- a 12-miembros de A se selecciona de indano; cromano; benzodioxol; 2,3-dihidrobenzofurano; quinolina; 1,2,3,4-tetrahidronaftaleno; naftalina; quinoxalina; y 2',3'-dihidroespiro[ciclopropano-1,1'-indeno]; cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre:

halógeno, $-OR^{17}$,$-N(R^{17})_2$, $-C(O)R^{17}$, $-C(O)OR^{17}$, $-OC(O)R^{17}$, $-OC(O)N(R^{17})_2$, $-C(O)N(R^{17})_2$, $-N(R^{17})C(O)R^{17}$, $-N(R^{17})C(O)OR^{17}$, $-N(R^{17})C(O)N(R^{17})_2$, $-N(R^{17})S(O)_2(R^{17})$, $-S(O)R^{17}$, $-S(O)_2R^{17}$, $-S(O)_2N(R^{17})_2$, $-NO_2$, =O, y $-CN$;

C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, $-OR^{17}$,$-N(R^{17})_2$, $-C(O)R^{17}$, $-C(O)OR^{17}$, $-OC(O)R^{17}$, $-OC(O)N(R^{17})_2$, $-C(O)N(R^{17})_2$, $-N(R^{17})C(O)R^{17}$,

$-N(R^{17})C(O)OR^{17}$, $-N(R^{17})C(O)N(R^{17})_2$, $-N(R^{17})S(O)_2(R^{17})$, $-S(O)R^{17}$, $-S(O)_2R^{17}$, $-S(O)_2N(R^{17})_2$, $-NO_2$, =O,–CN; y

carbociclo C_{3-10} y heterociclo de 3- a 10-miembros, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, C_{1-4} alquilo, C_{1-4} haloalquilo, y =O.

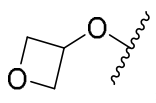
[0161] En algunas presentaciones, para el compuesto o sal de Fórmulas (Ia), (IIa) o (IIIa), el carbociclo C_{3-12} y heterociclo de 3- a 12-miembros de A se selecciona de indano; cromano; benzodioxol; 2,3-dihidrobenzofurano; quinolina; 1,2,3,4-tetrahidronaftaleno; naftalina; quinoxalina; y 2',3'-dihidroespiro[ciclopropano-1,1'-indeno]; cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre:

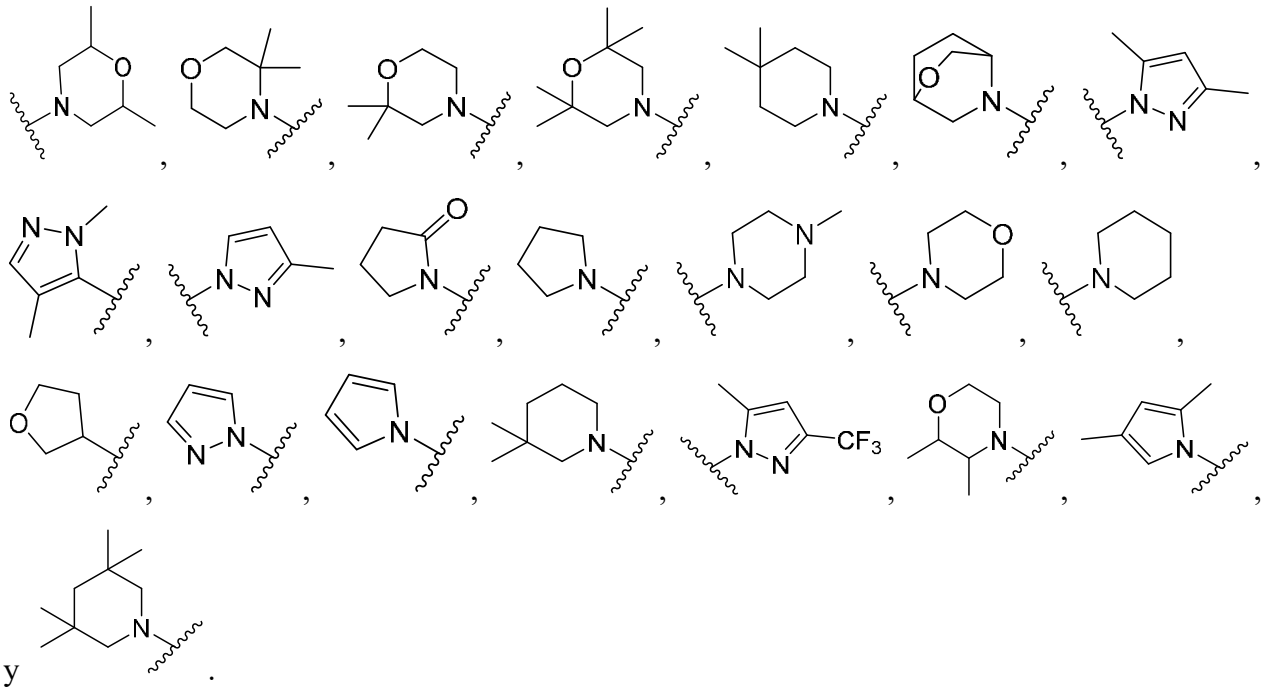
halógeno, $-OR^{17}$, $-N(R^{17})_2$, $-C(O)R^{17}$, $-C(O)OR^{17}$, $-OC(O)R^{17}$, $-C(O)N(R^{17})_2$, $-N(R^{17})C(O)R^{17}$, $-NO_2$, =O, y –CN;

C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, $-OR^{17}$, $-N(R^{17})_2$, $-C(O)R^{17}$, $-C(O)OR^{17}$, $-OC(O)R^{17}$, $-C(O)N(R^{17})_2$, $-N(R^{17})C(O)R^{17}$, $-NO_2$, =O,–CN; y

carbociclo C_{3-10} y heterociclo de 3- a 10-miembros, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, C_{1-4} alquilo, C_{1-4} haloalquilo, y =O.

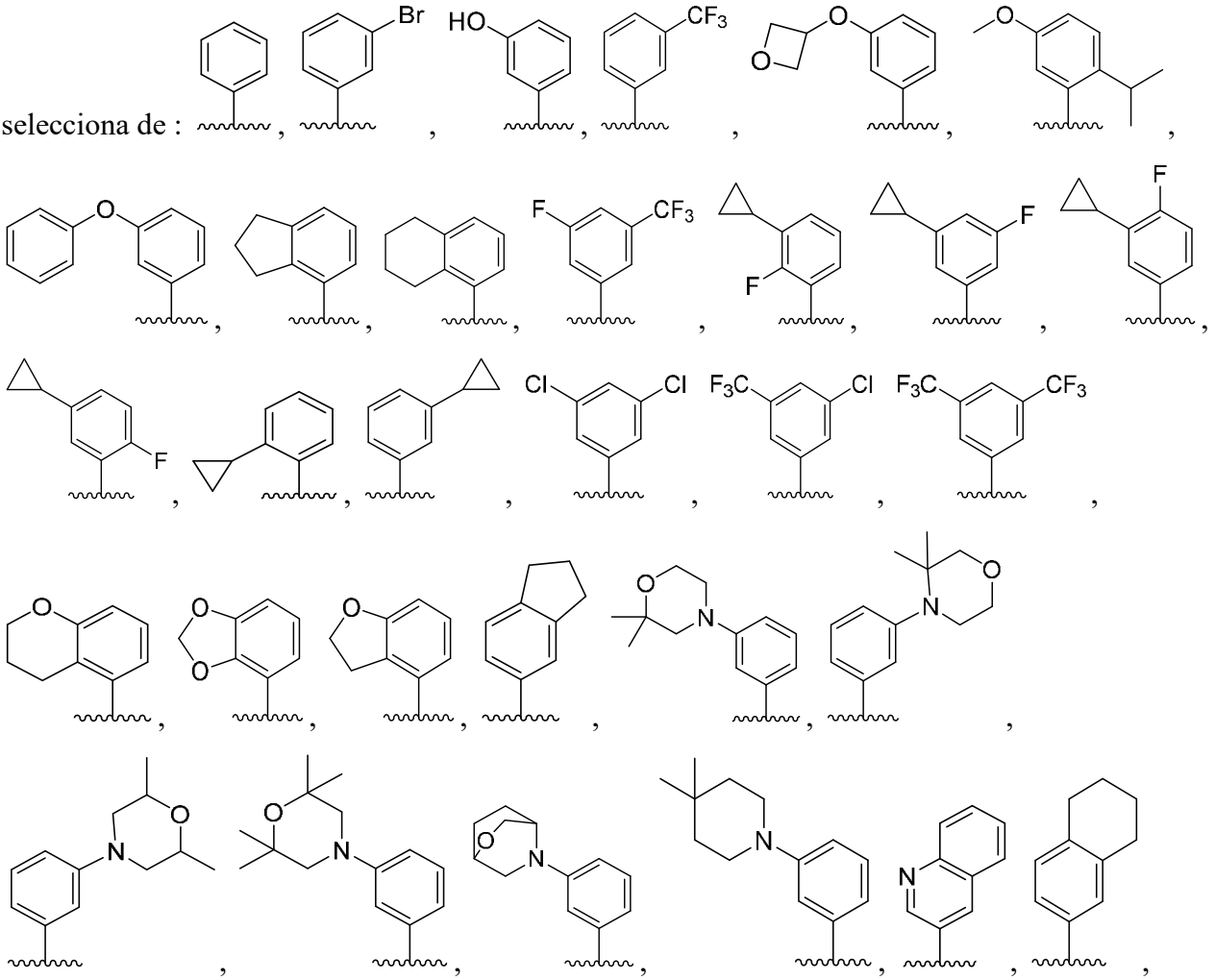
[0162] En algunas presentaciones, para el compuesto o sal de Fórmulas (Ia), (IIa) o (IIIa), el carbociclo C_{3-12} y heterociclo de 3- a 12-miembros de A se selecciona de indano; cromano; benzodioxol; 2,3-dihidrobenzofurano; quinolina; 1,2,3,4-tetrahidronaftaleno; naftalina; quinoxalina; y 2',3'-dihidroespiro[ciclopropano-1,1'-indeno]; cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre: halógeno, $-OR^{17}$, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} haloalquilo, carbociclo C_{3-10}, y heterociclo de 3- a 10-miembros, donde el carbociclo C_{3-10}, y heterociclo de 3- a 10-miembros están cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de C_{1-4} alquilo, C_{1-4} haloalquilo, y =O.

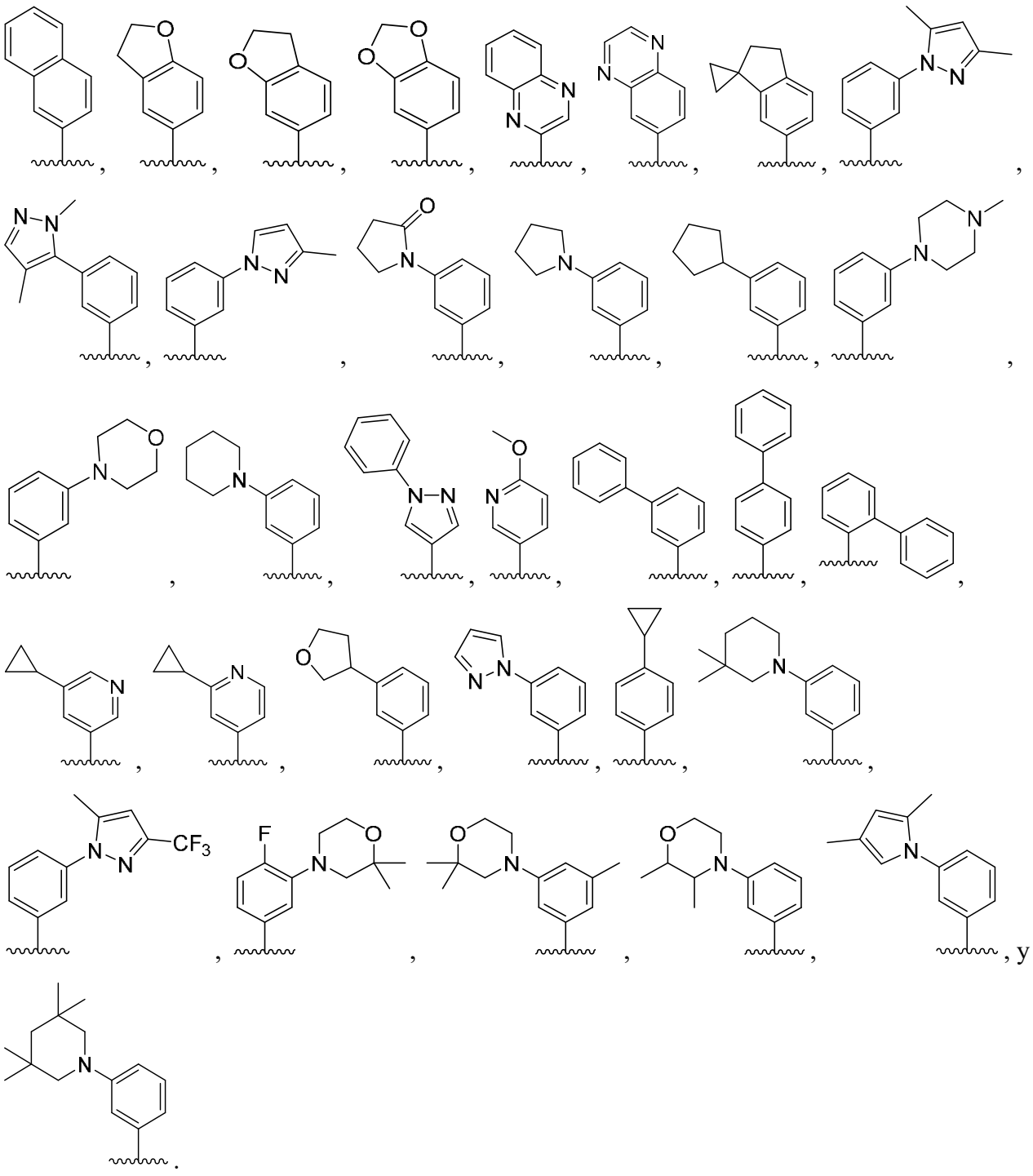
[0163] En algunas presentaciones, para el compuesto o sal de Fórmulas (Ia), (IIa) o (IIIa), el carbociclo C_{3-12} y heterociclo de 3- a 12-miembros de A se selecciona de indano; cromano; benzodioxol; 2,3-dihidrobenzofurano; quinolina; 1,2,3,4-tetrahidronaftaleno; naftalina; quinoxalina; y 2',3'-dihidroespiro[ciclopropano-1,1'-indeno]; cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre: halógeno, hidroxilo, metoxi, triflúormetilo, propilo, ciclopropilo, ciclopentilo, fenilo, fenoxi,  ,



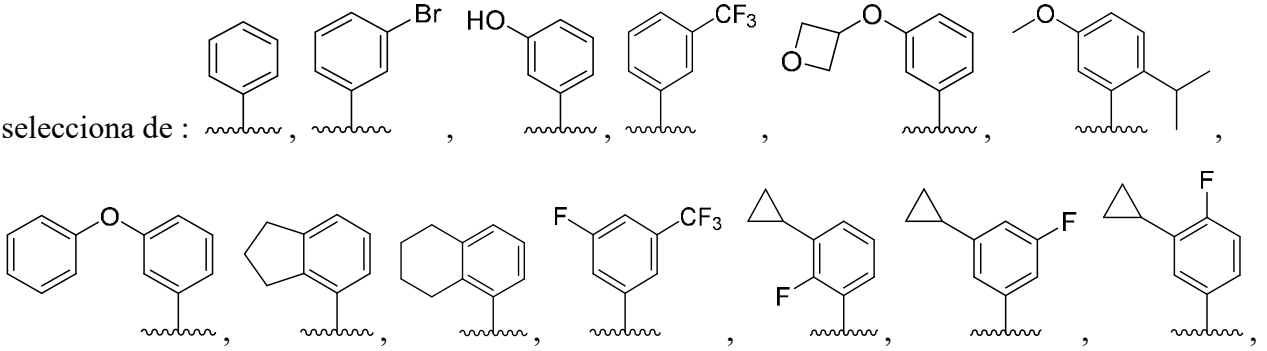
y .

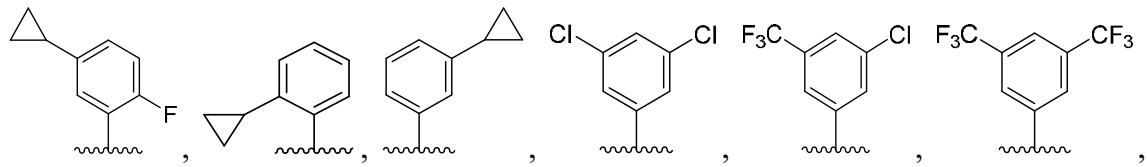
[0164] En algunas presentaciones, para el compuesto o sal de Fórmulas (Ia), (IIa) o (IIIa), A se selecciona de :

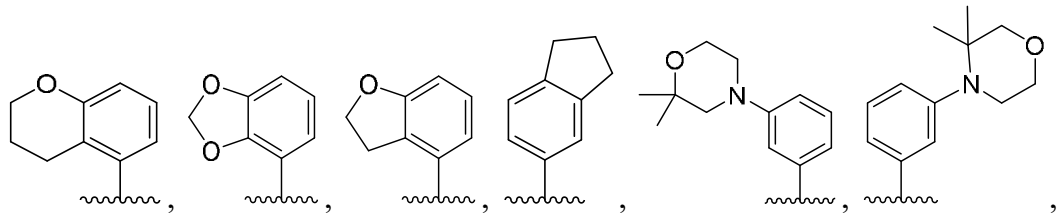


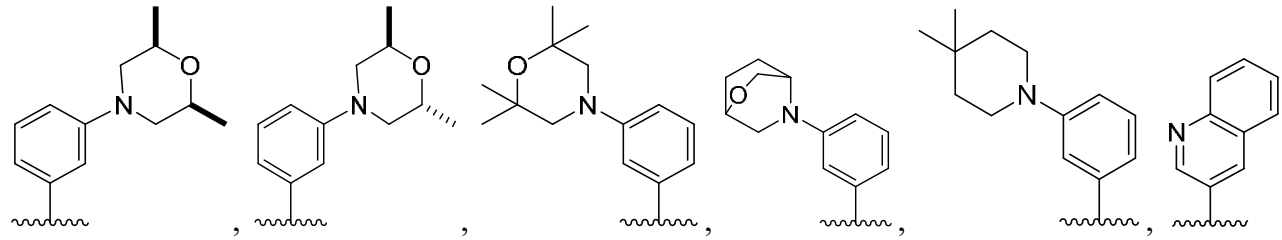


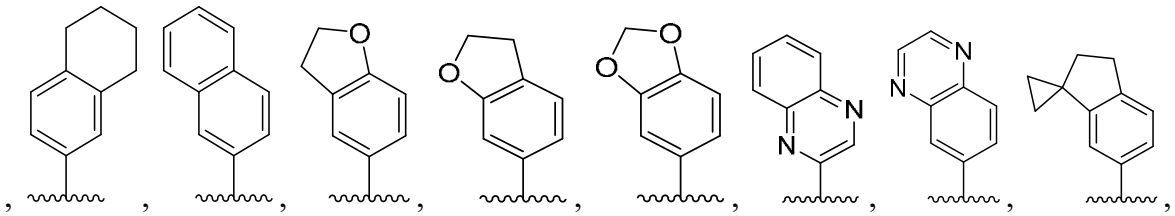
[0165] En algunas presentaciones, para el compuesto o sal de Fórmulas (Ia), (IIa) o (IIIa), A se selecciona de :

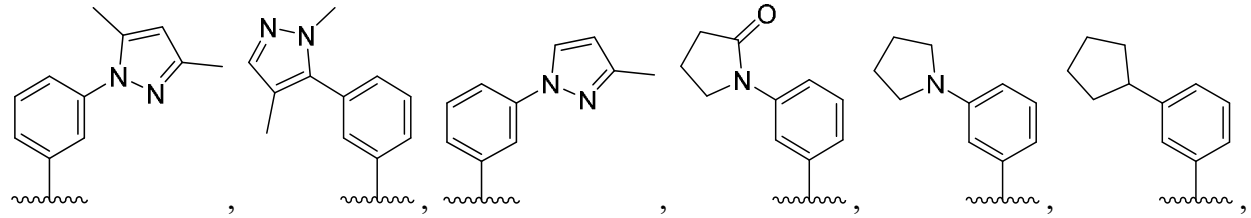


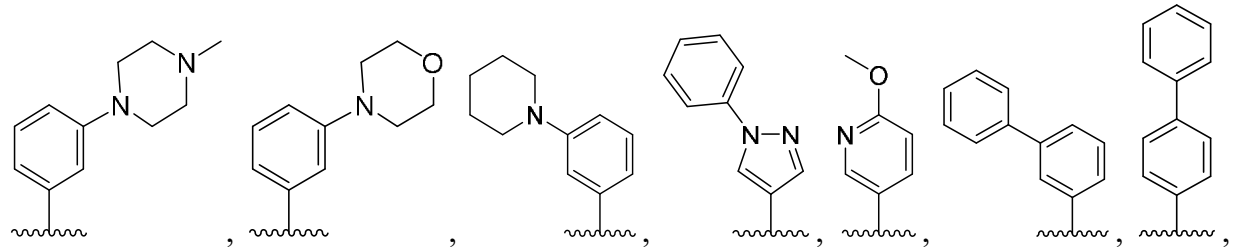


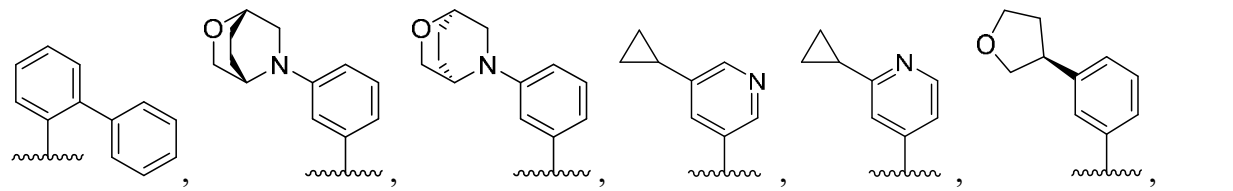


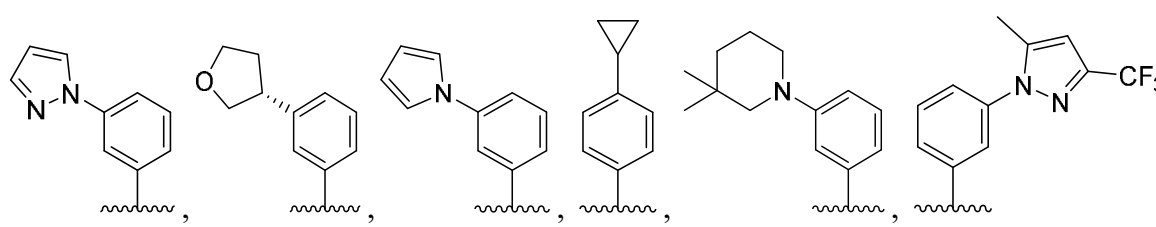


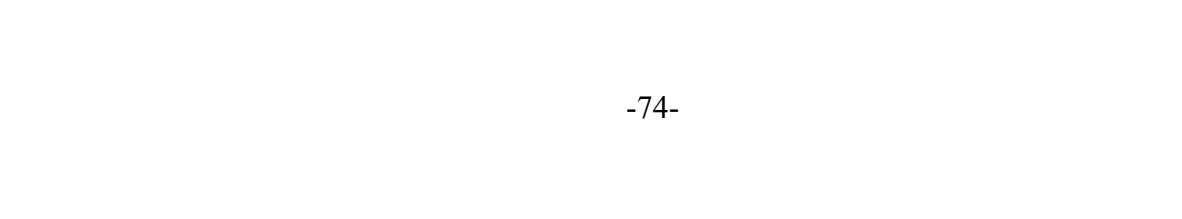


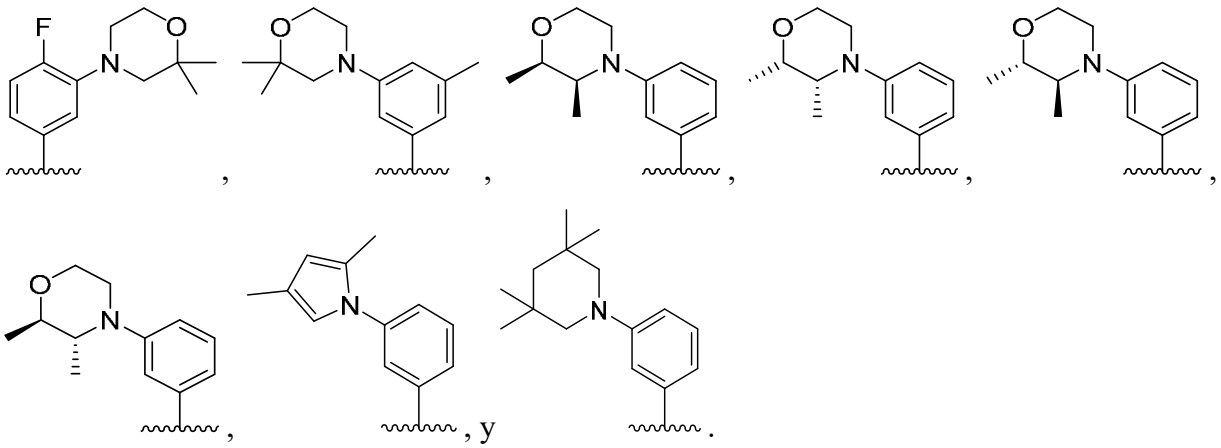












[0166] En algunas presentaciones, para el compuesto o sal de Fórmulas (Ia), (IIa) o (IIIa), B se selecciona de (I) cuando A se selecciona de (ii), o B se selecciona de (II) cuando A se selecciona de (i):

(I) hidrógeno, halógeno, y -CN, o B y R^7 se forman juntos para formar un carbociclo C_{3-6} y un heterociclo de 3- a 6-miembros;

(II) $-OR^{18}$, $-SR^{18}$, $-N(R^{18})_2$, $-C(O)R^{18}$, $-C(O)OR^{18}$, $-OC(O)R^{18}$, $-OC(O)N(R^{18})_2$, $-C(O)N(R^{18})_2$, $-N(R^{18})C(O)R^{18}$, $-N(R^{18})C(O)OR^{18}$, $-N(R^{18})C(O)N(R^{18})_2$, $-N(R^{18})C(S)N(R^{18})_2$, $-N(R^{18})S(O)_2(R^{18})$, $-S(O)R^{18}$, $-S(O)_2R^{18}$, y $-S(O)_2N(R^{18})_2$;

Carbociclo C_{3-12} y heterociclo de 3- a 12-miembros, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre:

halógeno, $-OR^{18}$, $-SR^{18}$, $-N(R^{18})_2$, $-C(O)R^{18}$, $-C(O)OR^{18}$, $-OC(O)R^{18}$, $-OC(O)N(R^{18})_2$, $-C(O)N(R^{18})_2$, $-N(R^{18})C(O)R^{18}$, $-N(R^{18})C(O)OR^{18}$, $-N(R^{18})C(O)N(R^{18})_2$, $-N(R^{18})C(S)N(R^{18})_2$, $-N(R^{18})S(O)_2(R^{18})$, $-S(O)R^{18}$, $-S(O)_2R^{18}$, $-S(O)_2N(R^{18})_2$, $-NO_2$, =O, =S, $=N(R^{18})$, $-N_3$, y $-CN$;

C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de:

halógeno, $-OR^{18}$, $-SR^{18}$, $-N(R^{18})_2$, $-C(O)R^{18}$, $-C(O)OR^{18}$, $-OC(O)R^{18}$, $-OC(O)N(R^{18})_2$, $-C(O)N(R^{18})_2$, $-N(R^{18})C(O)R^{18}$, $-N(R^{18})C(O)OR^{18}$, $-N(R^{18})C(O)N(R^{18})_2$, $-N(R^{18})C(S)N(R^{18})_2$, $-N(R^{18})S(O)_2(R^{18})$, $-S(O)R^{18}$, $-S(O)_2R^{18}$, $-S(O)_2N(R^{18})_2$, $-NO_2$, =O, =S, $=N(R^{18})$, $-N_3$,$-CN$, carbociclo C_{3-6} y heterociclo de 3- a 6-miembros,

donde el carbociclo C_{3-6} y heterociclo de 3- a 6-miembros están cada uno opcionalmente sustituido con uno o más

sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, C_{1-4} alquilo, C_{1-4} haloalquilo, y =O; y

carbociclo C_{3-10} y heterociclo de 3- a 10-miembros, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, C_{1-4} alquilo, C_{1-4} haloalquilo, y =O.

[0167] En algunas presentaciones, para el compuesto o sal de Fórmulas (Ia), (IIa) o (IIIa), B se selecciona de (I) cuando A se selecciona de (ii), o B se selecciona de (II) cuando A se selecciona de (i):

(I) hidrógeno, halógeno, y -CN, o B y R^7 se forman juntos para formar un carbociclo C_{3-6} o un heterociclo de 3- a 6-miembros;

(II) $-OR^{18}$,$-N(R^{18})_2$, $-C(O)R^{18}$, $-C(O)OR^{18}$, $-OC(O)R^{18}$, $-OC(O)N(R^{18})_2$, $-C(O)N(R^{18})_2$, $-N(R^{18})C(O)R^{18}$, $-N(R^{18})C(O)OR^{18}$, $-N(R^{18})C(O)N(R^{18})_2$, $-N(R^{18})S(O)_2(R^{18})$, $-S(O)_2R^{18}$, y $-S(O)_2N(R^{18})_2$;

carbociclo C_{3-12} y heterociclo de 3- a 12-miembros, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre:

halógeno, $-OR^{18}$,$-N(R^{18})_2$, $-C(O)R^{18}$, $-C(O)OR^{18}$, $-OC(O)R^{18}$, $-OC(O)N(R^{18})_2$, $-C(O)N(R^{18})_2$, $-N(R^{18})C(O)R^{18}$, $-N(R^{18})C(O)OR^{18}$, $-N(R^{18})C(O)N(R^{18})_2$, $-N(R^{18})S(O)_2(R^{18})$, $-S(O)R^{18}$, $-S(O)_2R^{18}$, $-S(O)_2N(R^{18})_2$, =O, y $-CN$;

C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de:

halógeno, $-OR^{18}$, $-N(R^{18})_2$, $-C(O)R^{18}$, $-C(O)OR^{18}$, $-OC(O)R^{18}$, $-OC(O)N(R^{18})_2$, $-C(O)N(R^{18})_2$, $-N(R^{18})C(O)R^{18}$, $-N(R^{18})C(O)OR^{18}$, $-N(R^{18})C(O)N(R^{18})_2$, $-N(R^{18})S(O)_2(R^{18})$, $-S(O)R^{18}$, $-S(O)_2R^{18}$, $-S(O)_2N(R^{18})_2$, =O$-CN$, carbociclo C_{3-6} y heterociclo de 3- a 6-miembros,

donde el carbociclo C_{3-6} y heterociclo de 3- a 6-miembros están cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, C_{1-4} alquilo, C_{1-4} haloalquilo, y =O; y

carbociclo C_{3-10} y heterociclo de 3- a 10-miembros, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, C_{1-4} alquilo, C_{1-4} haloalquilo, y =O.

[0168] En algunas presentaciones, para el compuesto o sal de Fórmulas (Ia), (IIa) o (IIIa), B se selecciona de (I) cuando A se selecciona de (ii), o B se selecciona de (II) cuando A se selecciona de (i):

(I) hidrógeno y halógeno;

(II) $-N(R^{18})_2$, $-C(O)R^{18}$, $-C(O)OR^{18}$, $-OC(O)N(R^{18})_2$, $-C(O)N(R^{18})_2$, $-N(R^{18})C(O)R^{18}$, $-N(R^{18})C(O)OR^{18}$, $-N(R^{18})C(O)N(R^{18})_2$, $-N(R^{18})S(O)_2(R^{18})$;

Carbociclo C_{3-12} y heterociclo de 3- a 12-miembros, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre:

halógeno, $-OR^{18}$,$-N(R^{18})_2$, $-C(O)R^{18}$, $-C(O)OR^{18}$, $-C(O)N(R^{18})_2$, $-N(R^{18})C(O)R^{18}$, $-N(R^{18})S(O)_2(R^{18})$, $-S(O)_2R^{18}$, =O, y $-CN$;

C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de:

halógeno, $-OR^{18}$, $-N(R^{18})_2$, $-C(O)R^{18}$, $-C(O)OR^{18}$, $-C(O)N(R^{18})_2$, $-N(R^{18})C(O)R^{18}$, $-N(R^{18})S(O)_2(R^{18})$, $-S(O)_2R^{18}$, =O, $-CN$, y carbociclo C_{3-6}, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, C_{1-4} alquilo, C_{1-4} haloalquilo, y =O; y

carbociclo C_{3-10} y heterociclo de 3- a 10-miembros, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, alquilo C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, y =O.

[0169] En algunas presentaciones, para el compuesto o sal de Fórmulas (Ia), (IIa) o (IIIa), B se selecciona de (I) cuando A se selecciona de (ii), o B se selecciona de (II) cuando A se selecciona de (i):

(I) hidrógeno y halógeno;

(II) $-N(R^{18})_2$,$-N(R^{18})C(O)R^{18}$, $-N(R^{18})C(O)OR^{18}$, $-N(R^{18})C(O)N(R^{18})_2$, $-N(R^{18})S(O)_2(R^{18})$; y

carbociclo C_{3-12} y heterociclo de 3- a 12-miembros, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre:

halógeno; $-OR^{18}$; C_{1-6} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, $-OR^{18}$, y carbociclo C_{3-6}; y carbociclo C_{3-10} y heterociclo de 3- a 10-miembros, cualquiera

de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno y C_{1-4} alquilo.

[0170] En algunas presentaciones, para el compuesto o sal de Fórmulas (Ia), (IIa) o (IIIa), B se selecciona de (I) cuando A se selecciona de (ii), o B se selecciona de (II) cuando A se selecciona de (i):

(I) hidrógeno y halógeno;

(II) $-N(R^{18})_2$,$-N(R^{18})C(O)R^{18}$, $-N(R^{18})C(O)OR^{18}$, $-N(R^{18})C(O)N(R^{18})_2$, y $-N(R^{18})S(O)_2(R^{18})$.

[0171] En algunas presentaciones, para el compuesto o sal de Fórmulas (Ia), (IIa) o (IIIa), B se selecciona de (I) cuando A se selecciona de (ii), o B se selecciona de (II) cuando A se selecciona de (i):

(I) hidrógeno y halógeno;

(II) carbociclo C_{3-12} y heterociclo de 3- a 12-miembros, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre:

halógeno; $-OR^{18}$; alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, $-OR^{18}$, y carbociclo C_{3-6}; y carbociclo C_{3-10} y heterociclo de 3- a 10-miembros, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno y C_{1-4} alquilo.

[0172] En algunas presentaciones, para el compuesto o sal de Fórmulas (Ia), (IIa) o (IIIa), B se selecciona de hidrógeno, halógeno, y -CN, o B y R^7 se forman juntos para formar un carbociclo C_{3-6} o un heterociclo de 3- a 6-miembros. En algunas presentaciones, B se selecciona de hidrógeno y halógeno, o B y R^7 se forman juntos para formar un carbociclo C_{3-6} o un heterociclo de 3- a 6-miembros. En algunas presentaciones, B se selecciona de hidrógeno y halógeno, o B y R^7 se forman juntos para formar un carbociclo C_{3-6}. En algunas presentaciones, B se selecciona de hidrógeno, halógeno, y -CN. En algunas presentaciones, B se selecciona de hidrógeno y halógeno. En algunas presentaciones, B se selecciona de hidrógeno y halógeno. En algunas presentaciones, B se selecciona de hidrógeno. En algunas presentaciones, B se selecciona de halógeno. En algunas presentaciones, B y R^7 se forman juntos para formar un carbociclo C_{3-6}.

[0173] En algunas presentaciones, para el compuesto o sal de Fórmulas (Ia), (IIa) o (IIIa), B se selecciona de carbociclo C_{3-12} y heterociclo de 3- a 12-miembros, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.

[0174] En algunas presentaciones, para el compuesto o sal de Fórmulas (Ia), (IIa) o (IIIa), el carbociclo C_{3-12} y heterociclo de 3- a 12-miembros de B están cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de:

halógeno, $–OR^{18}$, $–N(R^{18})_2$, $–C(O)R^{18}$, y =O;

C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, $–OR^{18}$, $–N(R^{18})_2$, =O, –CN, carbociclo C_{3-6}, y heterociclo de 3- a 6-miembros, donde el carbociclo C_{3-6} y heterociclo de 3- a 6-miembros están cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, C_{1-4} alquilo, C_{1-4} haloalquilo, y =O; y

carbociclo C_{3-10} y heterociclo de 3- a 10-miembros, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, C_{1-4} alquilo, C_{1-4} haloalquilo, y =O.

[0175] En algunas presentaciones, para el compuesto o sal de Fórmulas (Ia), (IIa) o (IIIa), el carbociclo C_{3-12} y heterociclo de 3- a 12-miembros de B están cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de: halógeno;$–OR^{18}$; C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, OR^{18}, y carbociclo C_{3-6}; y carbociclo C_{3-10} y heterociclo de 3- a 10-miembros, donde el carbociclo C_{3-10} y heterociclo de 3- a 10-miembros están cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno y C_{1-4} alquilo.

[0176] En algunas presentaciones, para el compuesto o sal de Fórmulas (Ia), (IIa) o (IIIa), B se selecciona de carbociclo C_{3-12} y heterociclo de 3- a 12-miembros, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre:

halógeno, $–OR^{18}$, $–N(R^{18})_2$, $–C(O)R^{18}$, =O, y –CN;

C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, $–OR^{18}$, $–SR^{18}$, $–N(R^{18})_2$, $–C(O)R^{18}$, =O, –CN, carbociclo C_{3-6} y heterociclo de 3- a 6-miembros, donde el carbociclo C_{3-6} y heterociclo de 3- a 6-miembros están cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, C_{1-4} alquilo, C_{1-4} haloalquilo, y =O; y

Carbociclo C_{3-10} y heterociclo de 3- a 10-miembros, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, C_{1-4} alquilo, C_{1-4} haloalquilo, y =O

[0177] En algunas presentaciones, para el compuesto o sal de Fórmulas (Ia), (IIa) o (IIIa), B se selecciona de carbociclo C_{3-12} y heterociclo de 3- a 12-miembros, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre:

halógeno;–OR^{18}; C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, –OR^{18}, y carbociclo C_{3-6}; y carbociclo C_{3-10} y heterociclo de 3- a 10-miembros, donde el carbociclo C_{3-10} y heterociclo de 3- a 10-miembros están cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno y C_{1-4} alquilo. En algunas presentaciones, B se selecciona de carbociclo C_{3-12} y heterociclo de 3- a 12-miembros, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre: halógeno; C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, y carbociclo C_{3-6}; y carbociclo C_{3-10} y heterociclo de 3- a 10-miembros, donde el carbociclo C_{3-10} y heterociclo de 3- a 10-miembros están cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno y C_{1-4} alquilo.

[0178] En algunas presentaciones, para el compuesto o sal de Fórmulas (Ia), (IIa) o (IIIa), R^{18} se selecciona independientemente en cada aparición entre:

hidrógeno;

C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de:

halógeno, –OR^{22}, –SR^{22}, –$N(R^{22})_2$, –$C(O)R^{22}$, –$C(O)OR^{22}$, –$OC(O)R^{22}$, –$OC(O)N(R^{22})_2$, –$C(O)N(R^{22})_2$, –$N(R^{22})C(O)R^{22}$, –NO_2, =O, =S, =$N(R^{22})$, –N_3, –CN, carbociclo C_{3-10}, y heterociclo de 3- a 10-miembros,

donde el carbociclo C_{3-10} y heterociclo de 3- a 10-miembros cada uno están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} haloalquilo, –OR^{22}, –SR^{22}, y –$N(R^{22})_2$; y

carbociclo C_{3-10} y heterociclo de 3- a 10-miembros, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre: halógeno, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} haloalquilo.

[0179] En algunas presentaciones, para el compuesto o sal de Fórmulas (Ia), (IIa) o (IIIa), R^{18} se selecciona independientemente en cada aparición entre: hidrógeno; C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno y carbociclo C_{3-6}; y carbociclo C_{3-10} y heterociclo de 3- a 10-miembros, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre: halógeno, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} haloalquilo.

[0180] En algunas presentaciones, para el compuesto o sal de Fórmulas (Ia), (IIa) o (IIIa), R^{22} se selecciona independientemente en cada aparición entre:

hidrógeno;

C_{1-4} alquilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, hidroxilo, carbociclo C_{3-6}, y heterociclo de 3- a 6-miembros, donde cada carbociclo C_{3-6} y heterociclo de 3- a 6-miembros está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquilo C_{1-4}, y $-C(O)N(R^{23})_2$; y

carbociclo C_{3-6} y heterociclo de 3- a 12-miembros, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, C_{1-4} alquilo, C_{1-4} haloalquilo, C_{1-4} alcoxi, y =O; y

R^{23} se selecciona independientemente en cada aparición entre hidrógeno y C_{1-4} alquilo.

[0181] En algunas presentaciones, para el compuesto o sal de Fórmulas (Ia), (IIa) o (IIIa), R^{22} se selecciona independientemente en cada aparición entre hidrógeno, C_{1-4} alquilo, carbociclo C_{3-6}, y heterociclo de 3- a 6-miembros, donde el carbociclo C_{3-6} y heterociclo de 3- a 6- miembros están cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de C_{1-4} alquilo y C_{1-4} alcoxi; y R^{23} se selecciona independientemente en cada aparición entre hidrógeno y C_{1-4} alquilo.

[0182] En algunas presentaciones, para el compuesto o sal de Fórmulas (Ia), (IIa) o (IIIa), el carbociclo C_{3-12} y heterociclo de 3- a 12-miembros de B se selecciona de fenilo; piridinilo, naftilo; 1,2,3,4-tetrahidronaftaleno; indano; 7-azaindol; indazol; y cromano; cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.

[0183] En algunas presentaciones, para el compuesto o sal de Fórmulas (Ia), (IIa) o (IIIa), el carbociclo C_{3-12} y heterociclo de 3- a 12-miembros de B se selecciona del carbociclo monocíclico C_{3-6} y heterociclo monocíclico de 3- a 7-miembros cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes. En algunas presentaciones, B se selecciona de fenilo y piridinilo, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.

[0184] En algunas presentaciones, para el compuesto o sal de Fórmulas (Ia), (IIa) o (IIIa), B se selecciona de carbociclo bicíclico C_{6-12} y heterociclo bicíclico de 6- a 12-miembros, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes. En algunas presentaciones, B se selecciona de naftilo; 1,2,3,4-tetrahidronaftaleno; indano; 7-azaindol; indazol; y cromano; cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.

[0185] En algunas presentaciones, para el compuesto o sal de Fórmulas (Ia), (IIa) o (IIIa), el uno o más sustituyentes opcionales en B se selecciona independientemente de:

halógeno, $-OR^{18}$, $-SR^{18}$, $-N(R^{18})_2$, $-C(O)R^{18}$, $-C(O)OR^{18}$, $-OC(O)R^{18}$, $-OC(O)N(R^{18})_2$, $-C(O)N(R^{18})_2$, $-N(R^{18})C(O)R^{18}$, $-N(R^{18})C(O)OR^{18}$,

$-N(R^{18})C(O)N(R^{18})_2$, $-N(R^{18})C(S)N(R^{18})_2$, $-N(R^{18})S(O)_2(R^{18})$, $-S(O)R^{18}$, $-S(O)_2R^{18}$, $-S(O)_2N(R^{18})_2$, $-NO_2$, =O, =S, $=N(R^{18})$, $-N_3$, y –CN;

C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de:

halógeno, $-OR^{18}$, $-SR^{18}$, $-N(R^{18})_2$, $-C(O)R^{18}$, $-C(O)OR^{18}$, $-OC(O)R^{18}$, $-OC(O)N(R^{18})_2$, $-C(O)N(R^{18})_2$, $-N(R^{18})C(O)R^{18}$, $-N(R^{18})C(O)OR^{18}$, $-N(R^{18})C(O)N(R^{18})_2$, $-N(R^{18})C(S)N(R^{18})_2$, $-N(R^{18})S(O)_2(R^{18})$, $-S(O)R^{18}$, $-S(O)_2R^{18}$, $-S(O)_2N(R^{18})_2$, $-NO_2$, =O, =S, $=N(R^{18})$, $-N_3$,–CN, carbociclo C_{3-6} y heterociclo de 3- a 6-miembros,

donde el carbociclo C_{3-6} y heterociclo de 3- a 6-miembros están cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, C_{1-4} alquilo, C_{1-4} haloalquilo, y =O; y

carbociclo C_{3-10} y heterociclo de 3- a 10-miembros, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, C_{1-4} alquilo, C_{1-4} haloalquilo, y =O.

[0186] En algunas presentaciones, para el compuesto o sal de Fórmulas (Ia), (IIa) o (IIIa), el uno o más sustituyentes opcionales en B se selecciona independientemente de:

halógeno, $-OR^{18}$, $-N(R^{18})_2$, $-C(O)R^{18}$, =O, y –CN;

C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, $-OR^{18}$, $-SR^{18}$, $-N(R^{18})_2$, $-C(O)R^{18}$, =O, –CN, carbociclo C_{3-6}, y heterociclo de 3- a 6-miembros, donde el carbociclo C_{3-6} y heterociclo de 3- a 6-miembros están cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, C_{1-4} alquilo, C_{1-4} haloalquilo, y =O; y

carbociclo C_{3-10} y heterociclo de 3- a 10-miembros, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, C_{1-4} alquilo, C_{1-4} haloalquilo, y =O.

[0187] En algunas presentaciones, para el compuesto o sal de Fórmulas (Ia), (IIa) o (IIIa), el uno o más sustituyentes opcionales en B se selecciona independientemente de

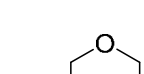
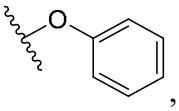
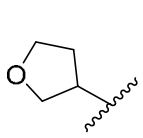
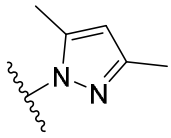
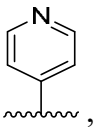
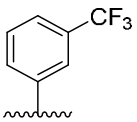
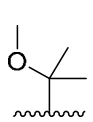
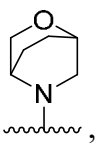
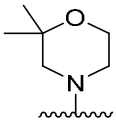
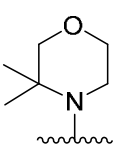
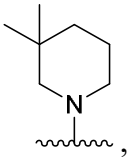
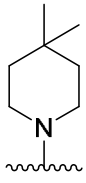
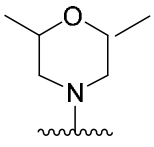
halógeno y $-OR^{18}$;

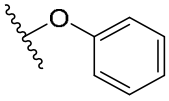
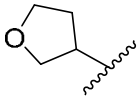
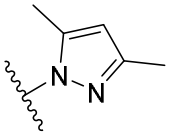
C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, OR^{18}, y carbociclo C_{3-6}; y

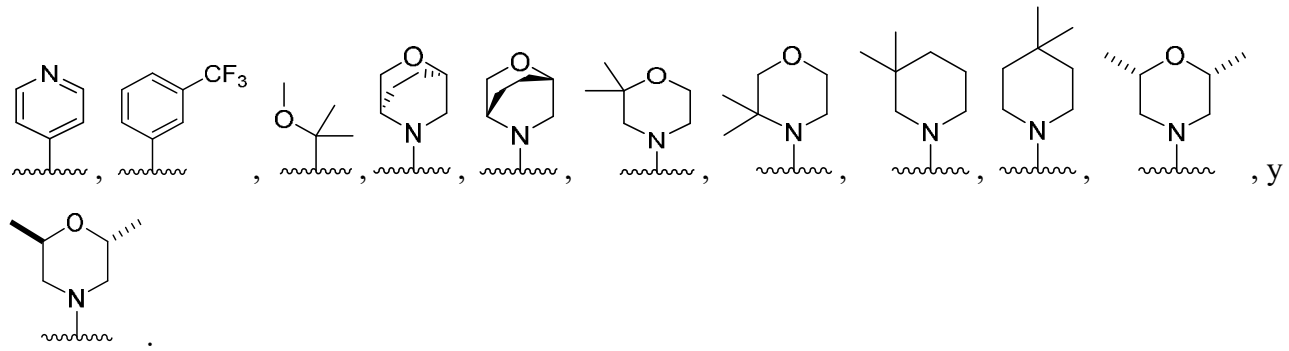
carbociclo C_{3-10} y heterociclo de 3- a 10-miembros, donde el carbociclo C_{3-10} y heterociclo de 3- a 10-miembros están cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados

independientemente de halógeno y C_{1-4} alquilo.

[0188] En algunas presentaciones, para el compuesto o sal de Fórmulas (Ia), (IIa) o (IIIa), B se selecciona de carbociclo C_{3-12} y heterociclo de 3- a 12-miembros, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre: halógeno;–OR^{18}; C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, –OR^{18}, y carbociclo C_{3-6}; y carbociclo C_{3-10} y heterociclo de 3- a 10-miembros, donde el carbociclo C_{3-10} y heterociclo de 3- a 10-miembros están cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno y C_{1-4} alquilo; donde R^{18} se selecciona independientemente en cada aparición entre: hidrógeno, C_{1-6} alquilo, y carbociclo C_{3-10} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} haloalquilo.

[0189] En algunas presentaciones, para el compuesto de sal o para el compuesto o sal de Fórmulas (Ia), (IIa) o (IIIa), B se selecciona de carbociclo C_{3-12} y heterociclo de 3- a 12-miembros, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre: halógeno, triflúormetilo, ciclopropilo, fenilo,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , y  .

[0190] En algunas presentaciones, para el compuesto o sal de Fórmulas (Ia), (IIa) o (IIIa), B se selecciona de carbociclo C_{3-12} y heterociclo de 3- a 12-miembros, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre: halógeno, triflúormetilo, ciclopropilo, fenilo,  ,  ,  ,  ,



[0191] En algunas presentaciones, para el compuesto o sal de Fórmulas (Ia), (IIa) o (IIIa), B se selecciona de fenilo; piridinilo, naftilo; 1,2,3,4-tetrahidronaftaleno; indano; 7-azaindol; indazol; y cromano; cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre:

halógeno, $-OR^{18}$, $-N(R^{18})_2$, $-C(O)R^{18}$, y =O;

C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, $-OR^{18}$, $-N(R^{18})_2$, =O, –CN, carbociclo C_{3-6}, y heterociclo de 3- a 6-miembros, donde el carbociclo C_{3-6} y heterociclo de 3- a 6-miembros están cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, C_{1-4} alquilo, C_{1-4} haloalquilo, y =O; y

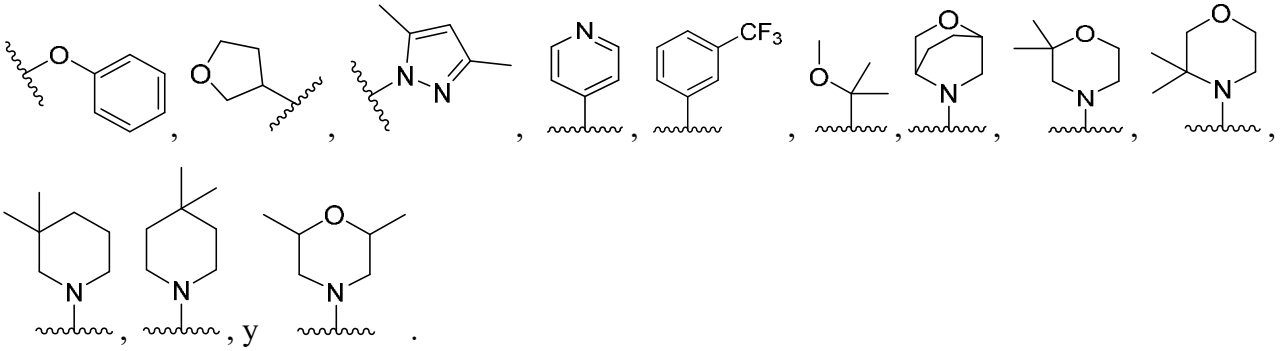
carbociclo C_{3-10} y heterociclo de 3- a 10-miembros, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, C_{1-4} alquilo, C_{1-4} haloalquilo, y =O.

[0192] En algunas presentaciones, para el compuesto o sal de Fórmulas (Ia), (IIa) o (IIIa), B se selecciona de fenilo; piridinilo, naftilo; 1,2,3,4-tetrahidronaftaleno; indano; 7-azaindol; indazol; y cromano; cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre: halógeno;$-OR^{18}$; C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, $-OR^{18}$, y carbociclo C_{3-6}; y carbociclo C_{3-10} y heterociclo de 3- a 10-miembros, donde el carbociclo C_{3-10} y heterociclo de 3- a 10-miembros están cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno y C_{1-4} alquilo.

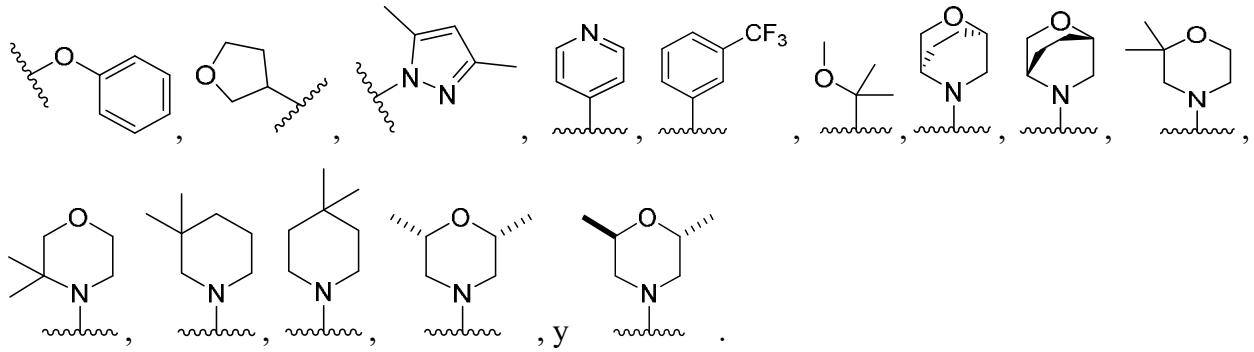
[0193] En algunas presentaciones, para el compuesto o sal de Fórmulas (Ia), (IIa) o (IIIa), B se selecciona de fenilo; piridinilo, naftilo; 1,2,3,4-tetrahidronaftaleno; indano; 7-azaindol; indazol; y cromano; cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre: halógeno; C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, y carbociclo C_{3-6}; y carbociclo C_{3-10} y heterociclo de 3- a 10-miembros, donde el carbociclo C_{3-10} y heterociclo de 3- a 10-

miembros están cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno y C_{1-4} alquilo.

[0194] En algunas presentaciones, para el compuesto o sal de Fórmulas (Ia), (IIa) o (IIIa), B se selecciona de fenilo; piridinilo, naftilo; 1,2,3,4-tetrahidronaftaleno; indano; 7-azaindol; indazol; y cromano; cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre: halógeno;−OR^{18}; C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, −OR^{18}, y carbociclo C_{3-6}; y carbociclo C_{3-10} y heterociclo de 3- a 10-miembros, donde el carbociclo C_{3-10} y heterociclo de 3- a 10-miembros están cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno y C_{1-4} alquilo; donde R^{18} se selecciona independientemente en cada aparición entre: hidrógeno, alquilo C_{1-6}, y carbociclo C_{3-10} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} haloalquilo.

[0195] En algunas presentaciones, para el compuesto o sal de Fórmulas (Ia), (IIa) o (IIIa), B se selecciona de fenilo; piridinilo, naftilo; 1,2,3,4-tetrahidronaftaleno; indano; 7-azaindol; indazol; y cromano; cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre: halógeno, triflúormetilo, ciclopropilo, fenilo,  ,  , y .

[0196] En algunas presentaciones, para el compuesto o sal de Fórmulas (Ia), (IIa) o (IIIa), B se selecciona de fenilo; piridinilo, naftilo; 1,2,3,4-tetrahidronaftaleno; indano; 7-azaindol; indazol; y cromano; cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre: halógeno, triflúormetilo, ciclopropilo, fenilo,  ,



[0197] En algunas presentaciones, para el compuesto o sal de Fórmulas (Ia), (IIa) o (IIIa), el carbociclo C_{3-12} y heterociclo de 3- a 12-miembros de B se selecciona del carbociclo monocíclico C_{3-6} y heterociclo monocíclico de 3- a 7-miembros, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre:

halógeno, $-OR^{18}$, $-N(R^{18})_2$, $-C(O)R^{18}$, y =O;

C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, $-OR^{18}$, $-N(R^{18})_2$, =O, –CN, carbociclo C_{3-6}, y heterociclo de 3- a 6-miembros, donde el carbociclo C_{3-6} y heterociclo de 3- a 6-miembros están cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, C_{1-4} alquilo, C_{1-4} haloalquilo, y =O; y

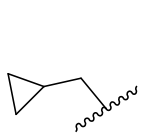
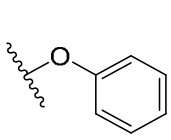
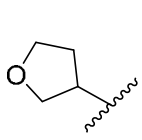
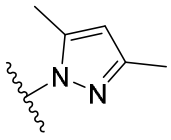
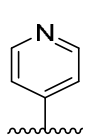
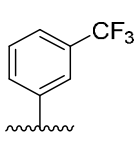
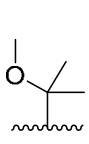
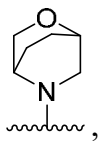
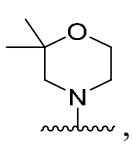
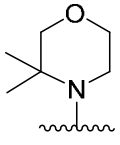
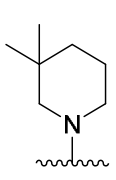
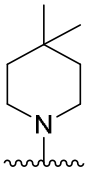
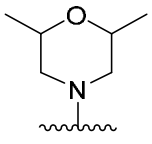
carbociclo C_{3-10} y heterociclo de 3- a 10-miembros, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, C_{1-4} alquilo, C_{1-4} haloalquilo, y =O.

[0198] En algunas presentaciones, para el compuesto o sal de Fórmulas (Ia), (IIa) o (IIIa), el carbociclo C_{3-12} y heterociclo de 3- a 12-miembros de B se selecciona del carbociclo monocíclico C_{3-6} y heterociclo monocíclico de 3- a 7-miembros, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre: halógeno;$-OR^{18}$; C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, $-OR^{18}$, y carbociclo C_{3-6}; y carbociclo C_{3-10} y heterociclo de 3- a 10-miembros, donde el carbociclo C_{3-10} y heterociclo de 3- a 10-miembros están cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno y C_{1-4} alquilo.

[0199] En algunas presentaciones, para el compuesto o sal de Fórmulas (Ia), (IIa) o (IIIa), el carbociclo C_{3-12} y heterociclo de 3- a 12-miembros de B se selecciona del carbociclo monocícilo C_{3-6} y heterociclo monocíclico de 3- a 7-miembros, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno; alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de

halógeno, y carbociclo C_{3-6}; y carbociclo C_{3-10} y heterociclo de 3- a 10-miembros, donde el carbociclo C_{3-10} y heterociclo de 3- a10-miembros están cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno y C_{1-4} alquilo.

[0200] En algunas presentaciones, para el compuesto o sal de Fórmulas (Ia), (IIa) o (IIIa), el carbociclo C_{3-12} y heterociclo de 3- a 12-miembros de B se selecciona del carbociclo monocíclico C_{3-6} y heterociclo monocíclico de 3- a 7- miembros, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre: halógeno; $-OR^{18}$; C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, $-OR^{18}$, y carbociclo C_{3-6}; y carbociclo C_{3-10} y heterociclo de 3- a 10-miembros, donde el carbociclo C_{3-10} y heterociclo de 3- a 10-miembros están cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno y C_{1-4} alquilo; donde R^{18} se selecciona independientemente en cada aparición entre: hidrógeno, C_{1-6} alquilo, y carbociclo C_{3-10} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} haloalquilo.

[0201] En algunas presentaciones, para el compuesto o sal de Fórmulas (Ia), (IIa) o (IIIa), el carbociclo C_{3-12} y heterociclo de 3- a 12-miembros de B se selecciona del carbociclo monocíclico C_{3-6} y heterociclo monociclo de 3- a 7-miembros, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre: halógeno, triflúormetilo, ciclopropilo, fenilo,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , y  .

[0202] En algunas presentaciones, para el compuesto o sal de Fórmulas (Ia), (IIa) o (IIIa), B se selecciona de fenilo y piridinilo, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre:

halógeno, $-OR^{18}$, $-N(R^{18})_2$, $-C(O)R^{18}$, y =O;

C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, $-OR^{18}$, $-N(R^{18})_2$, =O, –CN, carbociclo C_{3-6}, y heterociclo de 3- a 6-miembros, donde el carbociclo C_{3-6} y heterociclo de 3- a 6-miembros están cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, C_{1-4} alquilo, C_{1-4} haloalquilo, y =O; y

carbociclo C_{3-10} y heterociclo de 3- a 10-miembros, cualquiera de los cuales está opcionalmente

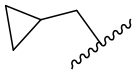
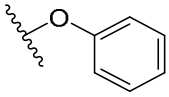
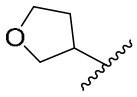
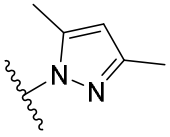
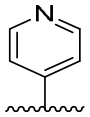
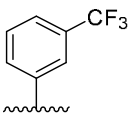
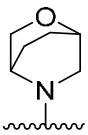
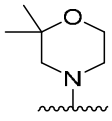
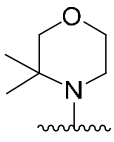
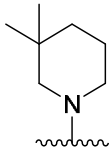
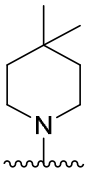
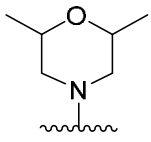
sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, C_{1-4} alquilo, C_{1-4} haloalquilo, y =O.

[0203] En algunas presentaciones, para el compuesto o sal de Fórmulas (Ia), (IIa) o (IIIa), B se selecciona de fenilo y piridinilo, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre: halógeno;−OR^{18}; C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, −OR^{18}, y carbociclo C_{3-6}; y carbociclo C_{3-10} y heterociclo de 3- a 10-miembros, donde el carbociclo C_{3-10} y heterociclo de 3- a 10-miembros están cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno y C_{1-4} alquilo.

[0204] En algunas presentaciones, para el compuesto o sal de Fórmulas (Ia), (IIa) o (IIIa), B se selecciona de fenilo y piridinilo, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno; C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, y carbociclo C_{3-6}; y carbociclo C_{3-10} y heterociclo de 3- a 10-miembros, donde el carbociclo C_{3-10} y heterociclo de 3- a 10-miembros están cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno y C_{1-4} alquilo.

[0205] En algunas presentaciones, para el compuesto o sal de Fórmulas (Ia), (IIa) o (IIIa), B se selecciona de fenilo y piridinilo, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre: halógeno; −OR^{18}; C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, −OR^{18}, y carbociclo C_{3-6}; y carbociclo C_{3-10} y heterociclo de 3- a 10-miembros, donde el carbociclo C_{3-10} y heterociclo de 3- a 10-miembros están cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno y C_{1-4} alquilo; donde R^{18} se selecciona independientemente en cada aparición entre: hidrógeno, C_{1-6} alquilo, y carbociclo C_{3-10} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} haloalquilo.

[0206] En algunas presentaciones, para el compuesto o sal de Fórmulas (Ia), (IIa) o (IIIa), B se selecciona de fenilo y piridinilo, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre: halógeno, triflúormetilo, ciclopropilo,

fenilo,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , y  .

[0207] En algunas presentaciones, para el compuesto o sal de Fórmulas (Ia), (IIa) o (IIIa), B se selecciona de carbociclo bicíclico C_{6-12} y heterociclo bicíclico de 6- a 12-miembros, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre:

halógeno, $-OR^{18}$, $-N(R^{18})_2$, $-C(O)R^{18}$, y =O;

C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, $-OR^{18}$, $-N(R^{18})_2$, =O, –CN, carbociclo C_{3-6}, y heterociclo de 3- a 6-miembros, donde el carbociclo C_{3-6} y heterociclo de 3- a 6-miembros están cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, C_{1-4} alquilo, C_{1-4} haloalquilo, y =O; y

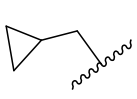
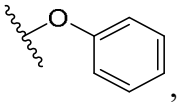
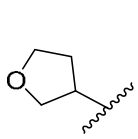
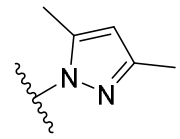
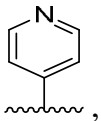
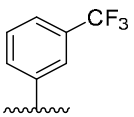
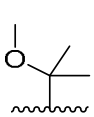
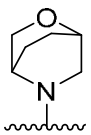
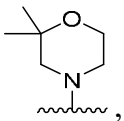
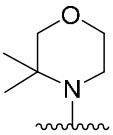
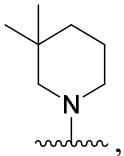
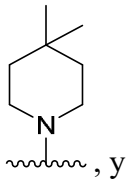
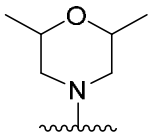
carbociclo C_{3-10} y heterociclo de 3- a 10-miembros, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, C_{1-4} alquilo, C_{1-4} haloalquilo, y =O.

[0208] En algunas presentaciones, para el compuesto o sal de Fórmulas (Ia), (IIa) o (IIIa), B se selecciona de carbociclo bicíclico C_{6-12} y heterociclo bicíclo de 6- a 12-miembros, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre: halógeno ;$-OR^{18}$; alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, $-OR^{18}$, y carbociclo C_{3-6}; y carbociclo C_{3-10} y heterociclo de 3- a 10-miembros, donde el carbociclo C_{3-10} y heterociclo de 3- a 10-miembros están cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno y C_{1-4} alquilo.

[0209] En algunas presentaciones, para el compuesto o sal de Fórmulas (Ia), (IIa) o (IIIa), B se selecciona de carbociclo bicíclico C_{6-12} y heterociclo bicíclico de 6- a 12-miembros, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno; C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, y carbociclo C_{3-6}; y carbociclo C_{3-10} y heterociclo de 3- a 10-miembros, donde el carbociclo C_{3-10} y heterociclo de 3- a10-miembros están

cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno y C_{1-4} alquilo.

[0210] En algunas presentaciones, para el compuesto o sal de Fórmulas (Ia), (IIa) o (IIIa), B se selecciona de carbociclo bicíclico C_{6-12} y heterociclo bicíclico de 6- a 12-miembros, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre: halógeno; $-OR^{18}$; alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, $-OR^{18}$, y carbociclo C_{3-6}; y carbociclo C_{3-10} y heterociclo de 3- a 10-miembros, donde el carbociclo C_{3-10} y heterociclo de 3- a 10-miembros están cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno y C_{1-4} alquilo; donde R^{18} se selecciona independientemente en cada aparición entre: hidrógeno, C_{1-6} alquilo, y carbociclo C_{3-10} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} haloalquilo.

[0211] En algunas presentaciones, para el compuesto o sal de Fórmulas (Ia), (IIa) o (IIIa), B se selecciona de carbociclo bicíclico C_{6-12} y heterociclo bicíclico de 6- a 12-miembros, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre: halógeno, triflúormetilo, ciclopropilo, fenilo,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , y  .

[0212] En algunas presentaciones, para el compuesto o sal de Fórmulas (Ia), (IIa) o (IIIa), B se selecciona de naftilo; 1,2,3,4-tetrahidronaftaleno; indano; 7-azaindol; indazol; y cromano; cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre:

halógeno, $-OR^{18}$, $-N(R^{18})_2$, $-C(O)R^{18}$, y =O;

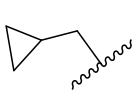
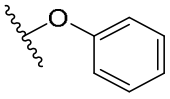
C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, $-OR^{18}$, $-N(R^{18})_2$, =O, $-CN$, carbociclo C_{3-6}, y heterociclo de 3- a 6-miembros, donde el carbociclo C_{3-6} y heterociclo de 3- a 6-miembros están cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, C_{1-4} alquilo, C_{1-4} haloalquilo, y =O; y

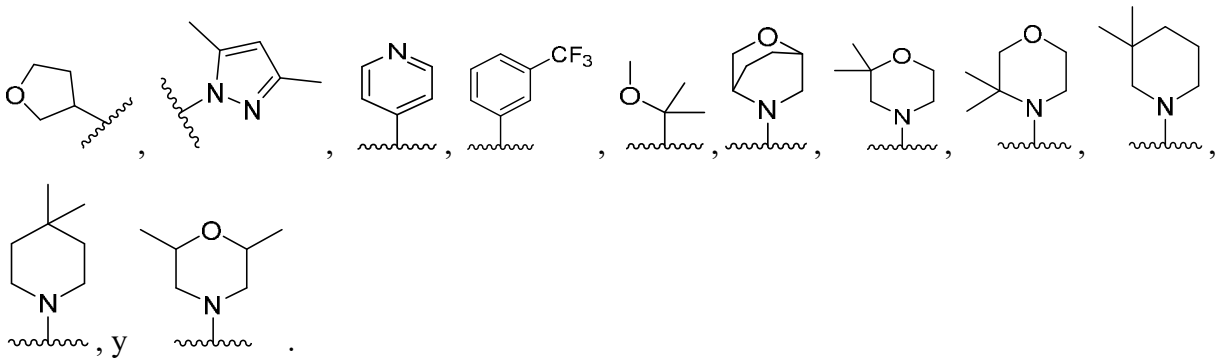
carbociclo C_{3-10} y heterociclo de 3- a 10-miembros, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, C_{1-4} alquilo, C_{1-4} haloalquilo, y =O.

[0213] En algunas presentaciones, para el compuesto o sal de Fórmulas (Ia), (IIa) o (IIIa), B se selecciona de naftilo; 1,2,3,4-tetrahidronaftaleno; indano; 7-azaindol; indazol; y cromano; cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre: halógeno;–OR^{18}; C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, –OR^{18}, y carbociclo C_{3-6}; y carbociclo C_{3-10} y heterociclo de 3- a 10-miembros, donde el carbociclo C_{3-10} y heterociclo de 3- a 10-miembros están cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno y alquilo C_{1-4}.

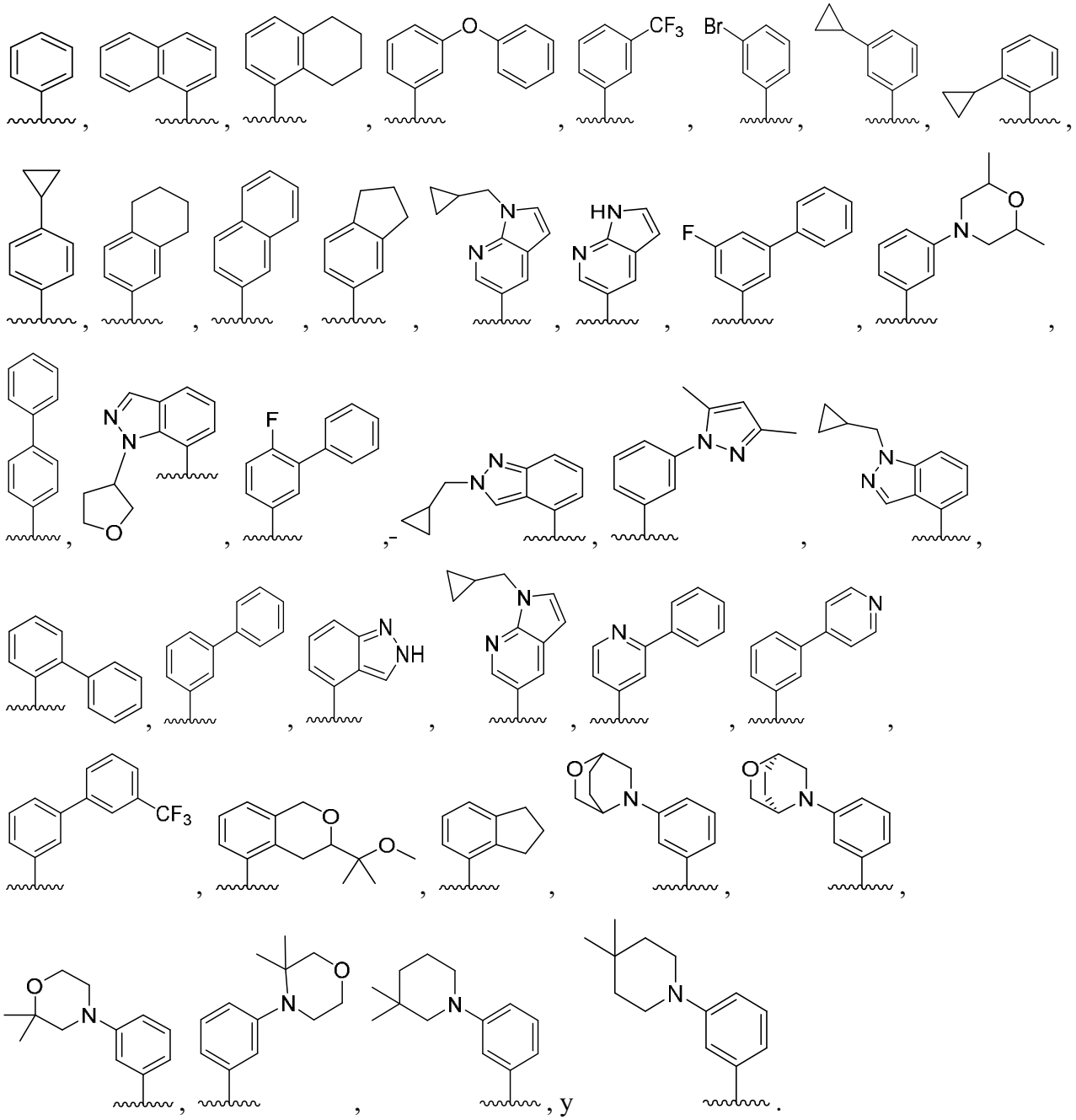
[0214] En algunas presentaciones, para el compuesto o sal de Fórmulas (Ia), (IIa) o (IIIa), B se selecciona de naftilo; 1,2,3,4-tetrahidronaftaleno; indano; 7-azaindol; indazol; y cromano; cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, y carbociclo C_{3-6}; y carbociclo C_{3-10} y heterociclo de 3- a 10-miembros, donde el carbociclo C_{3-10} y heterociclo de 3- a 10-miembros están cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno y C_{1-4} alquilo.

[0215] En algunas presentaciones, para el compuesto o sal de Fórmulas (Ia), (IIa) o (IIIa), B se selecciona de naftilo; 1,2,3,4-tetrahidronaftaleno; indano; 7-azaindol; indazol; y cromano; cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, –OR^{18}, y carbociclo C_{3-6}; y carbociclo C_{3-10} y heterociclo de 3- a 10-miembros, donde el carbociclo C_{3-10} y heterociclo de 3- a 10-miembros están cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno y C_{1-4} alquilo; donde R^{18} se selecciona independientemente en cada aparición entre: hidrógeno, C_{1-6} alquilo, y carbociclo C_{3-10} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} haloalquilo.

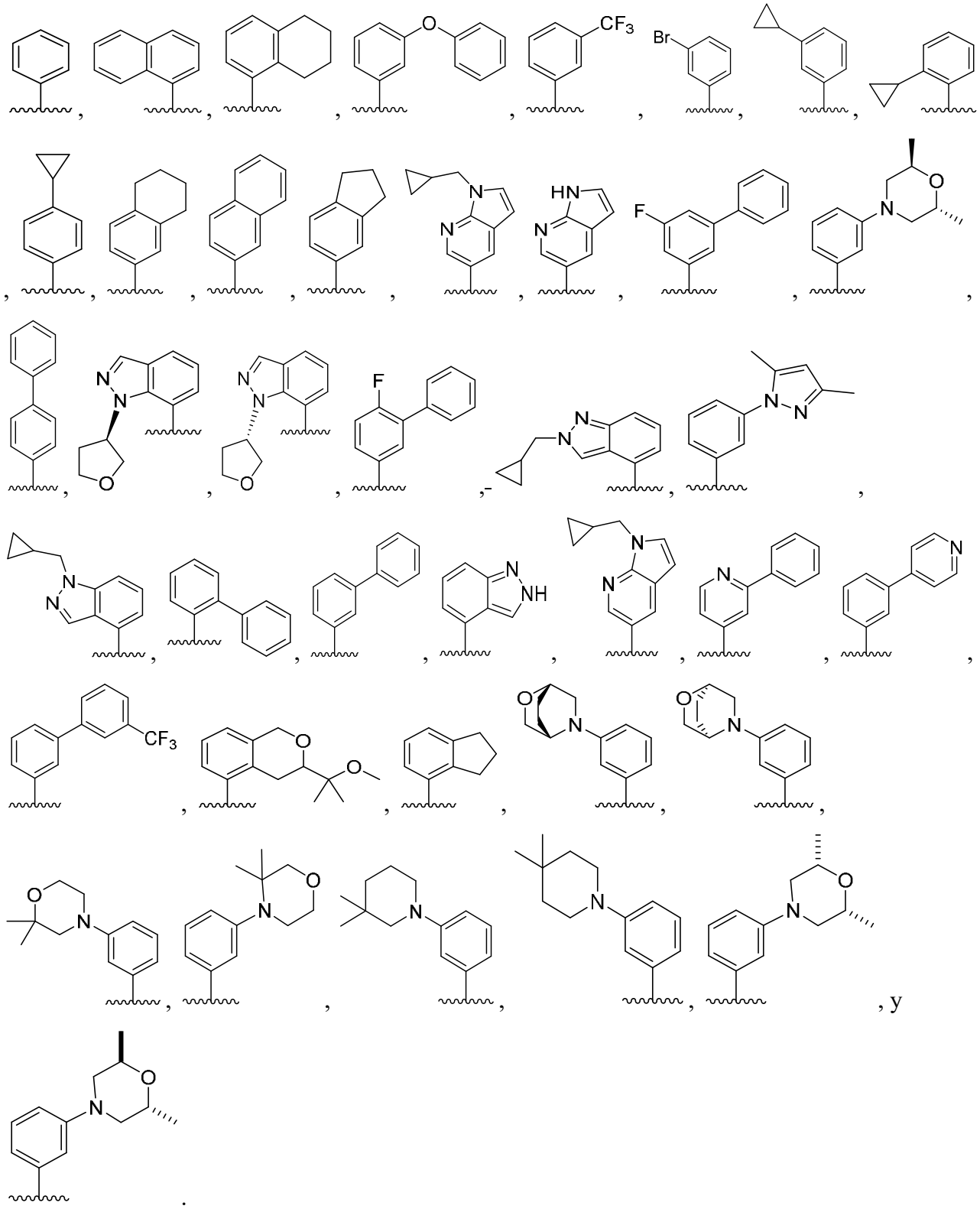
[0216] En algunas presentaciones, para el compuesto o sal de Fórmulas (Ia), (IIa) o (IIIa), B se selecciona de naftilo; 1,2,3,4-tetrahidronaftaleno; indano; 7-azaindol; indazol; y cromano; cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre: halógeno, triflúormetilo, ciclopropilo, fenilo,  ,  ,



[0217] En algunas presentaciones, para el compuesto o sal de Fórmulas (Ia), (IIa) o (IIIa), B se selecciona de:



[0218] En algunas presentaciones, para el compuesto o sal de Fórmulas (Ia), (IIa) o (IIIa), B se selecciona de:



[0219] En algunas presentaciones, para el compuesto o sal de Fórmulas (Ia), (IIa) o (IIIa), B se selecciona de $-OR^{18}$, $-SR^{18}$, $-N(R^{18})_2$, $-C(O)R^{18}$, $-C(O)OR^{18}$, $-OC(O)R^{18}$, $-OC(O)N(R^{18})_2$, $-C(O)N(R^{18})_2$, $-N(R^{18})C(O)R^{18}$, $-N(R^{18})C(O)OR^{18}$, $-N(R^{18})C(O)N(R^{18})_2$, $-N(R^{18})C(S)N(R^{18})_2$, –

$N(R^{18})S(O)_2(R^{18})$, $-S(O)R^{18}$, $-S(O)_2R^{18}$, y $-S(O)_2N(R^{18})_2$. En algunas presentaciones, B se selecciona de $-OR^{18}$, $-N(R^{18})_2$, $-C(O)R^{18}$, $-C(O)OR^{18}$, $-OC(O)R^{18}$, $-OC(O)N(R^{18})_2$, $-C(O)N(R^{18})_2$, $-N(R^{18})C(O)R^{18}$, $-N(R^{18})C(O)OR^{18}$, $-N(R^{18})C(O)N(R^{18})_2$, $-N(R^{18})C(S)N(R^{18})_2$, y $-N(R^{18})S(O)_2(R^{18})$. En algunas presentaciones, B se selecciona de $-OR^{18}$, $-N(R^{18})_2$,$-OC(O)R^{18}$, $-OC(O)N(R^{18})_2$, $-C(O)N(R^{18})_2$, $-N(R^{18})C(O)R^{18}$, $-N(R^{18})C(O)OR^{18}$, $-N(R^{18})C(O)N(R^{18})_2$, $-N(R^{18})C(S)N(R^{18})_2$, y $-N(R^{18})S(O)_2(R^{18})$. En algunas presentaciones, B se selecciona de $-OR^{18}$, $-N(R^{18})_2$,$-OC(O)R^{18}$, $-OC(O)N(R^{18})_2$, $-N(R^{18})C(O)R^{18}$, $-N(R^{18})C(O)OR^{18}$, $-N(R^{18})C(O)N(R^{18})_2$, $-N(R^{18})C(S)N(R^{18})_2$, y $-N(R^{18})S(O)_2(R^{18})$.

[0220] En algunas presentaciones, para el compuesto o sal de Fórmulas (Ia), (IIa) o (IIIa), B se selecciona de $-OR^{18}$, $-N(R^{18})_2$, $-N(R^{18})C(O)R^{18}$, $-N(R^{18})C(O)OR^{18}$, $-N(R^{18})C(O)N(R^{18})_2$, $-N(R^{18})C(S)N(R^{18})_2$, y $-N(R^{18})S(O)_2(R^{18})$. En algunas presentaciones, B se selecciona de $-N(R^{18})_2$, $-N(R^{18})C(O)R^{18}$, $-N(R^{18})C(O)OR^{18}$, $-N(R^{18})C(O)N(R^{18})_2$, $-N(R^{18})C(S)N(R^{18})_2$, y $-N(R^{18})S(O)_2(R^{18})$. En algunas presentaciones, B se selecciona de $-N(R^{18})_2$, $-N(R^{18})C(O)R^{18}$, $-N(R^{18})C(O)OR^{18}$, $-N(R^{18})C(O)N(R^{18})_2$, y $-N(R^{18})S(O)_2(R^{18})$. En algunas presentaciones, B se selecciona de $-N(R^{18})_2$, $-N(R^{18})C(O)R^{18}$, $-N(R^{18})C(O)N(R^{18})_2$, y $-N(R^{18})S(O)_2(R^{18})$. En algunas presentaciones, B es$-N(R^{18})_2$. En algunas presentaciones, B es $-N(R^{18})C(O)R^{18}$. En algunas presentaciones, B es $-N(R^{18})C(O)N(R^{18})_2$. En algunas presentaciones, B es $-N(R^{18})S(O)_2(R^{18})$.

[0221] En algunas presentaciones, para el compuesto o sal de Fórmulas (Ia), (IIa) o (IIIa), R^{18} se selecciona independientemente en cada aparición entre:

hidrógeno;

C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de:

halógeno, $-OR^{22}$, $-SR^{22}$, $-N(R^{22})_2$, $-C(O)R^{22}$, $-C(O)OR^{22}$, $-OC(O)R^{22}$, $-OC(O)N(R^{22})_2$, $-C(O)N(R^{22})_2$, $-N(R^{22})C(O)R^{22}$, $-NO_2$, =O, =S, $=N(R^{22})$, $-N_3$, $-CN$, carbociclo C_{3-10}, y heterociclo de 3- a 10-miembros,

donde el carbociclo C_{3-10} y heterociclo de 3- a 10-miembros cada uno están opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} haloalquilo, $-OR^{22}$, $-SR^{22}$, y $-N(R^{22})_2$; y

carbociclo C_{3-10} y heterociclo de 3- a 10-miembros, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre:

halógeno, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} haloalquilo, $-OR^{22}$, $-SR^{22}$, $-N(R^{22})_2$, $-C(O)R^{22}$, $-C(O)OR^{22}$, $-OC(O)R^{22}$, $-OC(O)N(R^{22})_2$, $-C(O)N(R^{22})_2$, $-N(R^{22})C(O)R^{22}$,

$-N(R^{22})C(O)OR^{22}$, $-N(R^{22})C(O)N(R^{22})_2$, $-N(R^{22})C(S)N(R^{22})_2$, $-N(R^{22})S(O)_2(R^{22})$, $-S(O)R^{22}$, $-S(O)_2R^{22}$, $-S(O)_2N(R^{22})_2$, $-NO_2$, =O, =S, $=N(R^{22})$, $-N_3$,–CN, carbociclo C_{3-6}, y heterociclo de 3- a 6-miembros;

donde el carbociclo C_{3-6} y heterociclo de 3- a 6-miembros están cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, C_{1-4} alquilo, y C_{1-4} haloalquilo.

[0222] En algunas presentaciones, para el compuesto o sal de Fórmulas (Ia), (IIa) o (IIIa), R^{18} se selecciona independientemente en cada aparición entre: hidrógeno y C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de:

halógeno, $-OR^{22}$, $-SR^{22}$, $-N(R^{22})_2$, $-C(O)R^{22}$, $-C(O)OR^{22}$, $-OC(O)R^{22}$, $-OC(O)N(R^{22})_2$, $-C(O)N(R^{22})_2$, $-N(R^{22})C(O)R^{22}$, $-NO_2$, =O, =S, $=N(R^{22})$, $-N_3$, –CN, carbociclo C_{3-10}, y heterociclo de 3- a 10-miembros,

donde el carbociclo C_{3-10} y heterociclo de 3- a 10-miembros cada uno están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} haloalquilo, $-OR^{22}$, $-SR^{22}$, y $-N(R^{22})_2$.

[0223] En algunas presentaciones, para el compuesto o sal de Fórmulas (Ia), (IIa) o (IIIa), R^{18} se selecciona independientemente en cada aparición entre: hidrógeno y C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de: halógeno, $-OR^{22}$, $-N(R^{22})_2$, =O, –CN, carbociclo C_{3-10}, y heterociclo de 3- a 10-miembros; donde el carbociclo C_{3-10} y heterociclo de 3- a 10-miembros cada uno están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno y C_{1-6} alquilo.

[0224] En algunas presentaciones, para el compuesto o sal de Fórmulas (Ia), (IIa) o (IIIa), R^{22} se selecciona independientemente en cada aparición entre:

hidrógeno;

C_{1-4} alquilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, hidroxilo, carbociclo C_{3-6}, y heterociclo de 3- a 6-miembros, donde cada carbociclo C_{3-6} y heterociclo de 3- a 6-miembros está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquilo C_{1-4}, y $-C(O)N(R^{23})_2$; y

carbociclo C_{3-6} y heterociclo de 3- a 12-miembros, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, C_{1-4} alquilo, C_{1-4} haloalquilo, C_{1-4} alcoxi, y =O; y

R^{23} se selecciona independientemente en cada aparición entre hidrógeno y C_{1-4} alquilo.

[0225] En algunas presentaciones, para el compuesto o sal de Fórmulas (Ia), (IIa) o (IIIa), R^{22} se selecciona independientemente en cada aparición entre hidrógeno, C_{1-4} alquilo, carbociclo C_{3-6}, y heterociclo de 3- a 6-miembros, donde el carbociclo C_{3-6} y heterociclo de 3- a 6-miembros están cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de C_{1-4} alquilo y C_{1-4} alcoxi; y R^{23} se selecciona independientemente en cada aparición entre hidrógeno y C_{1-4} alquilo.

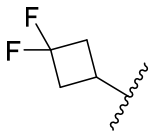
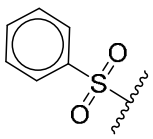
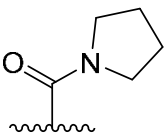
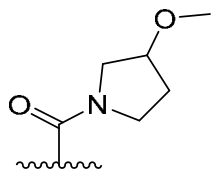
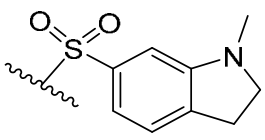
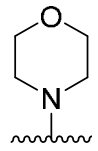
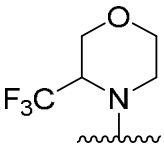
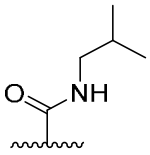
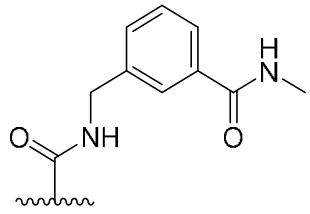
[0226] En algunas presentaciones, para el compuesto o sal de Fórmulas (Ia), (IIa) o (IIIa), R^{18} se selecciona independientemente en cada aparición entre: hidrógeno, carbociclo C_{3-10} y heterociclo de 3- a 10-miembros, donde cada carbociclo C_{3-10}, y heterociclo de 3- a 10-miembros de R^{18} está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes. En algunas presentaciones, cada carbociclo C_{3-10} y heterociclo de 3- a 10-miembros de R^{18} se selecciona independientemente en cada aparición de hidrógeno; y pirrolidina, piperidina, fenilo, indolina, biciclo[2.2.2]octano, ciclohexano, tetrahidropirano, piridina, oxadiazol, pirimidina, quinazolina, naftaleno, quinolina, tieno[3,2-*d*]pirimidina, tieno[2,3-*d*]pirimidina, benzotiazol, indano, tieno[2,3-*d*]óxido de pirimida, y ciclopropilo, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.

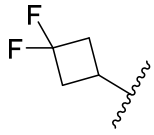
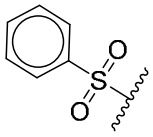
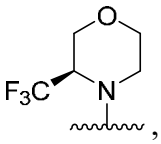
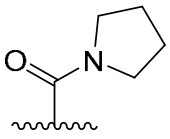
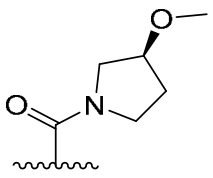
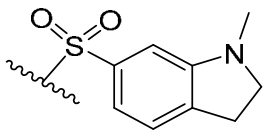
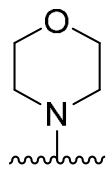
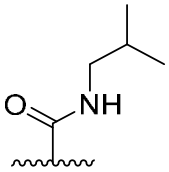
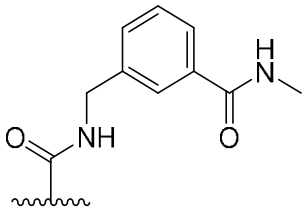
[0227] En algunas presentaciones, para el compuesto o sal de Fórmulas (Ia), (IIa) o (IIIa), cada carbociclo C_{3-10} y heterociclo de 3- a 10-miembros de R^{18} se selecciona independientemente en cada aparición de carbociclo monocíclico C_{3-6} y heterociclo monocíclico de 3- a 7-miembros, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes. En algunas presentaciones, cada carbociclo C_{3-10} y heterociclo de 3- a 10-miembros de R^{18} se selecciona independientemente en cada aparición de depirrolidina, piperidina, fenilo, ciclohexano, tetrahidropirano, piridina, oxadiazol, pirimidina, y ciclopropilo, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes. En algunas presentaciones, R^{18} se selecciona independientemente en cada aparición de hidrógeno; y pirrolidina, piperidina, fenilo, ciclohexano, tetrahidropirano, piridina, oxadiazol, pirimidina, y ciclopropilo, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.

[0228] En algunas presentaciones, para el compuesto o sal de Fórmulas (Ia), (IIa) o (IIIa), cada carbociclo C_{3-10} y heterociclo de 3- a 10-miembros de R^{18} se selecciona independientemente en cada aparición de carbociclo bicíclico C_{6-10} y heterociclo bicíclico de 6- a 10-miembros, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes. En algunas presentaciones, cada carbociclo C_{3-10} y heterociclo de 3- a 10-miembros de R^{18} se selecciona independientemente en cada aparición de indolina, biciclo[2.2.2]octano, quinazolina, naftaleno, quinolina, tieno[3,2-*d*]pirimidina, tieno[2,3-*d*]pirimidina, benzotiazol, indano, y tieno[2,3-*d*]óxido de pirimida, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes. En algunas

presentaciones, R^{18} se selecciona independientemente en cada aparición de hidrógeno; yindolina, biciclo[2.2.2]octano, quinazolina, naftaleno, quinolina, tieno[3,2-*d*]pirimidina, tieno[2,3-*d*]pirimidina, benzotiazol, indano, y tieno[2,3-*d*]óxido de pirimida, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.

[0229] En algunas presentaciones, para el compuesto o sal de Fórmulas (Ia), (IIa) o (IIIa), el carbociclo C_{3-10} y heterociclo de 3- a 10-miembros de R^{18} están cada uno opcionalmente sustituidos en cada aparición con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de: halógeno, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} haloalquilo, $-OR^{22}$, $-N(R^{22})_2$, $-C(O)R^{22}$, $-C(O)N(R^{22})_2$, $-N(R^{22})C(O)R^{22}$, $-S(O)_2R^{22}$, =O, −CN, carbociclo C_{3-6}, y heterociclo de 3- a 6-miembros, donde el carbociclo C_{3-6} y heterociclo de 3- a 6-miembros están cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, C_{1-4} alquilo, y C_{1-4} haloalquilo. En algunas presentaciones, el carbociclo C_{3-10} y heterociclo de 3- a 10-miembros de R^{18} están cada uno opcionalmente sustituidos en cada aparición con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} haloalquilo, $-N(R^{22})_2$, $-C(O)R^{22}$, $-C(O)N(R^{22})_2$, $-S(O)_2R^{22}$, =O, carbociclo C_{3-6}, y heterociclo de 3- a 6-miembros, donde el carbociclo C_{3-6} y heterociclo de 3- a 6-miembros están cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno y C_{1-4} haloalquilo.

[0230] En algunas presentaciones, para el compuesto o sal de Fórmulas (Ia), (IIa) o (IIIa), el carbociclo C_{3-10} y heterociclo de 3- a 10-miembros de R^{18} están cada uno opcionalmente sustituidos en cada aparición con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de: halógeno, metilo, triflúormetilo, ciclopropilo, fenilo, $-NH_2$, =O,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , y  . En algunas presentaciones, el carbociclo C_{3-10} y heterociclo de 3- a 10-miembros de R^{18} están cada uno opcionalmente sustituidos en cada aparición con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de: halógeno, metilo, triflúormetilo, ciclopropilo,

fenilo, -NH_2, =O,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , y  .

[0231] En algunas presentaciones, para el compuesto o sal de Fórmulas (Ia), (IIa) o (IIIa), R^{18} se selecciona independientemente en cada aparición entre:

hidrógeno, carbociclo C_{3-10}, y heterociclo de 3- a 10-miembros, donde cada carbociclo C_{3-10}, y heterociclo de 3- a 10-miembros de R^{18} está opcionalmente sustituido en cada aparición con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de:

halógeno, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} haloalquilo, $-OR^{22}$, $-SR^{22}$, $-N(R^{22})_2$, $-C(O)R^{22}$, $-C(O)OR^{22}$, $-OC(O)R^{22}$, $-OC(O)N(R^{22})_2$, $-C(O)N(R^{22})_2$, $-N(R^{22})C(O)R^{22}$, $-N(R^{22})C(O)OR^{22}$, $-N(R^{22})C(O)N(R^{22})_2$, $-N(R^{22})C(S)N(R^{22})_2$, $-N(R^{22})S(O)_2(R^{22})$, $-S(O)R^{22}$, $-S(O)_2R^{22}$, $-S(O)_2N(R^{22})_2$, $-NO_2$, =O, =S, $=N(R^{22})$, $-N_3$,–CN, carbociclo C_{3-6}, y heterociclo de 3- a 6-miembros;

donde el carbociclo C_{3-6} y heterociclo de 3- a 6-miembros están cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, C_{1-4} alquilo, y C_{1-4} haloalquilo.

[0232] En algunas presentaciones, para el compuesto o sal de Fórmulas (Ia), (IIa) o (IIIa), R^{18} se selecciona independientemente en cada aparición entre:

hidrógeno, carbociclo C_{3-10}, y heterociclo de 3- a 10-miembros, donde cada carbociclo C_{3-10}, y heterociclo de 3- a 10-miembros de R^{18} está opcionalmente sustituido en cada aparición con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de:

halógeno, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} haloalquilo, $-OR^{22}$,$-N(R^{22})_2$, $-C(O)R^{22}$, $-C(O)OR^{22}$, $-OC(O)R^{22}$, $-OC(O)N(R^{22})_2$, $-C(O)N(R^{22})_2$, $-N(R^{22})C(O)R^{22}$, $-N(R^{22})C(O)OR^{22}$, $-S(O)_2R^{22}$, $-S(O)_2N(R^{22})_2$, =O, –CN, carbociclo C_{3-6}, y heterociclo de 3- a 6-miembros;

donde el carbociclo C_{3-6} y heterociclo de 3- a 6-miembros están cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, C_{1-4} alquilo, y C_{1-4} haloalquilo.

[0233] En algunas presentaciones, para el compuesto o sal de Fórmulas (Ia), (IIa) o (IIIa), R^{18} se selecciona independientemente en cada aparición entre: hidrógeno, carbociclo C_{3-10}, y heterociclo de 3- a 10-miembros, donde cada carbociclo C_{3-10}, y heterociclo de 3- a 10-miembros de R^{18} está opcionalmente sustituido en cada aparición con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de:

halógeno, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} haloalquilo, $-N(R^{22})_2$, $-C(O)R^{22}$, $-C(O)N(R^{22})_2$, $-S(O)_2R^{22}$, carbociclo C_{3-6}, y heterociclo de 3- a 6-miembros;

donde el carbociclo C_{3-6} y heterociclo de 3- a 6-miembros están cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, C_{1-4} alquilo, y C_{1-4} haloalquilo.

[0234] En algunas presentaciones, para el compuesto o sal de Fórmulas (Ia), (IIa) o (IIIa), R^{18} se selecciona independientemente en cada aparición entre: hidrógeno, carbociclo C_{3-10}, y heterociclo de 3- a 10-miembros, donde cada carbociclo C_{3-10}, y heterociclo de 3- a 10-miembros de R^{18} se selecciona de pirrolidina, piperidina, fenilo, indolina, biciclo[2.2.2]octano, ciclohexano, tetrahidropirano, piridina, oxadiazol, pirimidina, quinazolina, naftaleno, quinolina, tieno[3,2-*d*]pirimidina, tieno[2,3-*d*]pirimidina, benzotiazol, indano, tieno[2,3-*d*]óxido de pirimida, y ciclopropilo, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre:

halógeno, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} haloalquilo, $-OR^{22}$, $-SR^{22}$, $-N(R^{22})_2$, $-C(O)R^{22}$, $-C(O)OR^{22}$, $-OC(O)R^{22}$, $-OC(O)N(R^{22})_2$, $-C(O)N(R^{22})_2$, $-N(R^{22})C(O)R^{22}$, $-N(R^{22})C(O)OR^{22}$, $-N(R^{22})C(O)N(R^{22})_2$,
$-N(R^{22})C(S)N(R^{22})_2$, $-N(R^{22})S(O)_2(R^{22})$, $-S(O)R^{22}$, $-S(O)_2R^{22}$, $-S(O)_2N(R^{22})_2$, $-NO_2$, =O, =S, $=N(R^{22})$, $-N_3$,$-CN$, carbociclo C_{3-6}, y heterociclo de 3- a 6-miembros;

donde el carbociclo C_{3-6} y heterociclo de 3- a 6-miembros están cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, C_{1-4} alquilo, y C_{1-4} haloalquilo.

[0235] En algunas presentaciones, para el compuesto o sal de Fórmulas (Ia), (IIa) o (IIIa), cada carbociclo C_{3-10}, y heterociclo de 3- a 10-miembros de R^{18} se selecciona de pirrolidina, piperidina, fenilo, indolina, biciclo[2.2.2]octano, ciclohexano, tetrahidropirano, piridina, oxadiazol, pirimidina, quinazolina, naftaleno, quinolina, tieno[3,2-*d*]pirimidina, tieno[2,3-*d*]pirimidina, benzotiazol, indano, tieno[2,3-*d*]óxido de pirimida, y ciclopropilo, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre:

halógeno, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} haloalquilo, $-OR^{22}$,$-N(R^{22})_2$, $-C(O)R^{22}$, $-C(O)OR^{22}$, $-OC(O)R^{22}$, $-OC(O)N(R^{22})_2$, $-C(O)N(R^{22})_2$, $-N(R^{22})C(O)R^{22}$, $-N(R^{22})C(O)OR^{22}$, $-S(O)_2R^{22}$, $-S(O)_2N(R^{22})_2$,

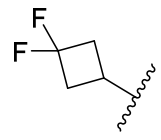
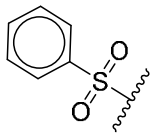
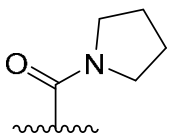
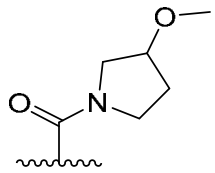
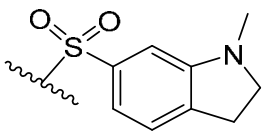
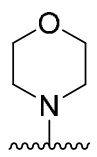
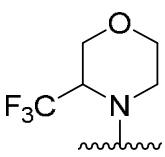
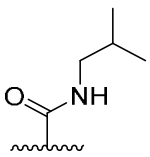
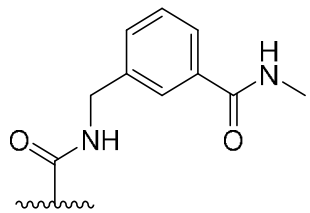
=O, –CN, carbociclo C_{3-6}, y heterociclo de 3- a 6-miembros;

donde el carbociclo C_{3-6} y heterociclo de 3- a 6-miembros están cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, C_{1-4} alquilo, y C_{1-4} haloalquilo.

[0236] En algunas presentaciones, para el compuesto o sal de Fórmulas (Ia), (IIa) o (IIIa), cada carbociclo C_{3-10}, y heterociclo de 3- a 10-miembros de R^{18} se selecciona de pirrolidina, piperidina, fenilo, indolina, biciclo[2.2.2]octano, ciclohexano, tetrahidropirano, piridina, oxadiazol, pirimidina, quinazolina, naftaleno, quinolina, tieno[3,2-*d*]pirimidina, tieno[2,3-*d*]pirimidina, benzotiazol, indano, tieno[2,3-*d*]óxido de pirimida, y ciclopropilo, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre:

halógeno, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} haloalquilo, $–N(R^{22})_2$, $–C(O)R^{22}$, $–C(O)N(R^{22})_2$, $–S(O)_2R^{22}$, carbociclo C_{3-6}, y heterociclo de 3- a 6-miembros;

donde el carbociclo C_{3-6} y heterociclo de 3- a 6-miembros están cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, C_{1-4} alquilo, y C_{1-4} haloalquilo.

[0237] En algunas presentaciones, para el compuesto o sal de Fórmulas (Ia), (IIa) o (IIIa), cada carbociclo C_{3-10}, y heterociclo de 3- a 10-miembros de R^{18} se selecciona de pirrolidina, piperidina, fenilo, indolina, biciclo[2.2.2]octano, ciclohexano, tetrahidropirano, piridina, oxadiazol, pirimidina, quinazolina, naftaleno, quinolina, tieno[3,2-*d*]pirimidina, tieno[2,3-*d*]pirimidina, benzotiazol, indano, tieno[2,3-*d*]óxido de pirimida, y ciclopropilo, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre: halógeno, metilo, triflúormetilo, ciclopropilo, fenilo, $-NH_2$, =O,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , y  .

[0238] En algunas presentaciones, para el compuesto o sal de Fórmulas (Ia), (IIa) o (IIIa), cada carbociclo C_{3-10} y heterociclo de 3- a 10-miembros de R^{18} se selecciona independientemente en

cada aparición de carbociclo monocíclico C_{3-6} y heterociclo monocíclico de 3- a 7-miembros cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido en cada aparición con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de:

hidrógeno, carbociclo C_{3-10}, y heterociclo de 3- a 10-miembros, donde cada carbociclo C_{3-10}, y heterociclo de 3- a 10-miembros de R^{18} está opcionalmente sustituido en cada aparición con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de:

halógeno, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} haloalquilo, $-OR^{22}$,$-N(R^{22})_2$, $-C(O)R^{22}$, $-C(O)OR^{22}$, $-OC(O)R^{22}$, $-OC(O)N(R^{22})_2$, $-C(O)N(R^{22})_2$, $-N(R^{22})C(O)R^{22}$, $-N(R^{22})C(O)OR^{22}$, $-S(O)_2R^{22}$, $-S(O)_2N(R^{22})_2$, =O, $-CN$, carbociclo C_{3-6}, y heterociclo de 3- a 6-miembros;

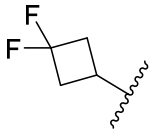
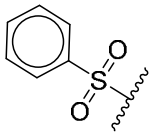
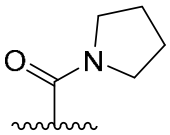
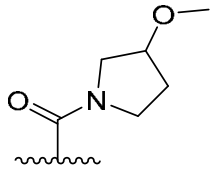
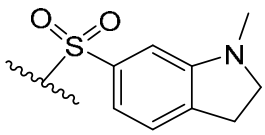
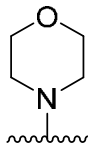
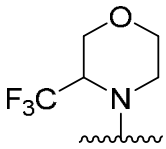
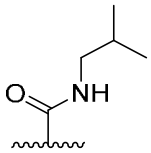
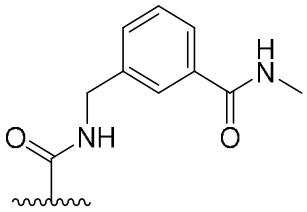
donde el carbociclo C_{3-6} y heterociclo de 3- a 6-miembros están cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, C_{1-4} alquilo, y C_{1-4} haloalquilo.

[0239] En algunas presentaciones, para el compuesto o sal de Fórmulas (Ia), (IIa) o (IIIa), cada carbociclo C_{3-10} y heterociclo de 3- a 10-miembros de R^{18} se selecciona independientemente en cada aparición de carbociclo monocíclico C_{3-6} y heterociclo monociclo de 3- a 7-miembros cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido en cada aparición con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de:

halógeno, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} haloalquilo, $-N(R^{22})_2$, $-C(O)R^{22}$, $-C(O)N(R^{22})_2$, $-S(O)_2R^{22}$, carbociclo C_{3-6}, y heterociclo de 3- a 6-miembros;

donde el carbociclo C_{3-6} y heterociclo de 3- a 6-miembros están cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, C_{1-4} alquilo, y C_{1-4} haloalquilo.

[0240] En algunas presentaciones, para el compuesto o sal de Fórmulas (Ia), (IIa) o (IIIa), cada carbociclo C_{3-10} y heterociclo de 3- a 10-miembros de R^{18} se selecciona independientemente en cada aparición de carbociclo monocíclico C_{3-6} y heterociclo monocíclico de 3- a 7-miembros cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido en cada aparición con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de: halógeno, metilo, triflúormetilo, ciclopropilo,

fenilo, -NH_2, =O,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , y  .

[0241] En algunas presentaciones, para el compuesto o sal de Fórmulas (Ia), (IIa) o (IIIa), cada carbociclo C_{3-10} y heterociclo de 3- a 10-miembros de R^{18} se selecciona independientemente en cada aparición depirrolidina, piperidina, fenilo, ciclohexano, tetrahidropirano, piridina, oxadiazol, pirimidina, y ciclopropilo, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido en cada aparición con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de:

hidrógeno, carbociclo C_{3-10}, y heterociclo de 3- a 10-miembros, donde cada carbociclo C_{3-10}, y heterociclo de 3- a 10-miembros de R^{18} está opcionalmente sustituido en cada aparición con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de:

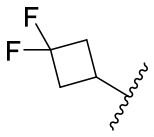
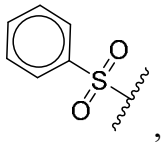
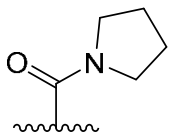
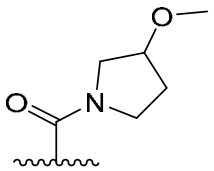
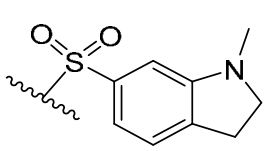
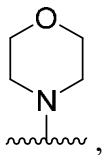
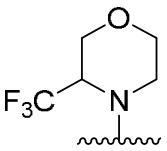
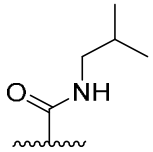
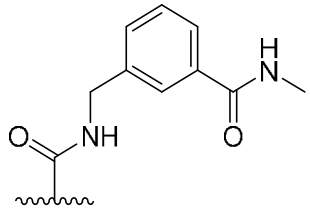
halógeno, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} haloalquilo, $-OR^{22}$,$-N(R^{22})_2$, $-C(O)R^{22}$, $-C(O)OR^{22}$, $-OC(O)R^{22}$, $-OC(O)N(R^{22})_2$, $-C(O)N(R^{22})_2$, $-N(R^{22})C(O)R^{22}$, $-N(R^{22})C(O)OR^{22}$, $-S(O)_2R^{22}$, $-S(O)_2N(R^{22})_2$, =O, –CN, carbociclo C_{3-6}, y heterociclo de 3- a 6-miembros;

donde el carbociclo C_{3-6} y heterociclo 3- a 6-miembros están cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, C_{1-4} alquilo, y C_{1-4} haloalquilo.

[0242] En algunas presentaciones, para el compuesto o sal de Fórmulas (Ia), (IIa) o (IIIa), cada carbociclo C_{3-10} y heterociclo de 3- a 10-miembros de R^{18} se selecciona independientemente en cada aparición de pirrolidina, piperidina, fenilo, ciclohexano, tetrahidropirano, piridina, oxadiazol, pirimidina, y ciclopropilo, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido en cada aparición con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de:

halógeno, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} haloalquilo, $-N(R^{22})_2$, $-C(O)R^{22}$, $-C(O)N(R^{22})_2$, $-S(O)_2R^{22}$, carbociclo C_{3-6}, y heterociclo de 3- a 6-miembros;

donce el carbociclo C_{3-6} y heterociclo de 3- a 6-miembros están cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, C_{1-4} aquilo, y C_{1-4} haloalquilo.

[0243] En algunas presentaciones, para el compuesto o sal de Fórmulas (Ia), (IIa) o (IIIa), cada carbociclo C_{3-10} y heterociclo de 3- a 10-miembros de R^{18} se selecciona independientemente en cada aparición de pirrolidina, piperidina, fenilo, ciclohexano, tetrahidropirano, piridina, oxadiazol, pirimidina, y ciclopropilo, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido en cada aparición con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de: halógeno, metilo, triflúormetilo, ciclopropilo, fenilo, $-NH_2$, =O,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , y  .

[0244] En algunas presentaciones, para el compuesto o sal de Fórmulas (Ia), (IIa) o (IIIa), cada carbociclo C_{3-10} y heterociclo de 3- a 10-miembros de R^{18} se selecciona independientemente en cada aparición de carbociclo bicíclico C_{6-10} y heterociclo bicíclico de 6- a 10-miembros, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido en cada aparición con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de:

hidrógeno, carbociclo C_{3-10}, y heterociclo de 3- a 10-miembros, donde cada carbociclo C_{3-10}, y heterociclo de 3- a 10-miembros de R^{18} está opcionalmente sustituido en cada aparición con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de:

halógeno, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} haloalquilo, $-OR^{22}$,$-N(R^{22})_2$, $-C(O)R^{22}$, $-C(O)OR^{22}$, $-OC(O)R^{22}$, $-OC(O)N(R^{22})_2$, $-C(O)N(R^{22})_2$, $-N(R^{22})C(O)R^{22}$, $-N(R^{22})C(O)OR^{22}$, $-S(O)_2R^{22}$, $-S(O)_2N(R^{22})_2$, =O, $-CN$, carbociclo C_{3-6}, y heterociclo de 3- a 6-miembros;

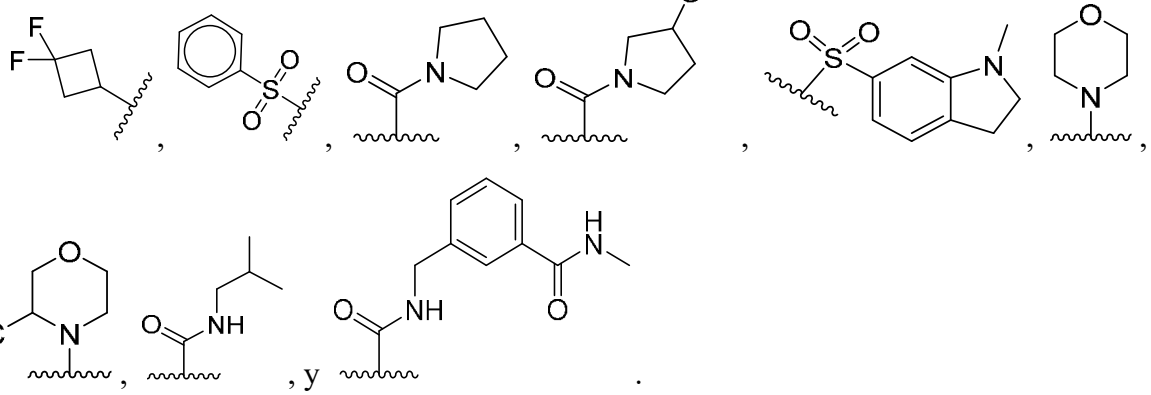
cuando el carbociclo C_{3-6} y heterociclo de 3- a 6-miembros están cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, C_{1-4} alquilo, y C_{1-4} haloalquilo.

[0245] En algunas presentaciones, para el compuesto o sal de Fórmulas (Ia), (IIa) o (IIIa), cada carbociclo C_{3-10} y heterociclo de 3- a 10-miembros de R^{18} se selecciona independientemente en cada aparición de carbociclo bicíclico C_{6-10} y heterociclo bicíclico de 6- a 10-miembros, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido en cada aparición con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de:

halógeno, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} haloalquilo, $-N(R^{22})_2$, $-C(O)R^{22}$, $-C(O)N(R^{22})_2$,

$-S(O)_2R^{22}$, carbociclo C_{3-6}, y heterociclo de 3- a 6-miembros;

donde el carbociclo C_{3-6} y heterociclo de 3- a 6-miembros están cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, C_{1-4} alquilo, y C_{1-4} haloalquilo.

[0246] En algunas presentaciones, para el compuesto o sal de Fórmulas (Ia), (IIa) o (IIIa), cada carbociclo C_{3-10} y heterociclo de 3- a 10-miembros de R^{18} se selecciona independientemente en cada aparición de carbociclo bicíclico C_{6-10} y heterociclo bicíclico de 6- a 10-miembros, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido en cada aparición con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de: halógeno, metilo, triflúormetilo, ciclopropilo, fenilo, $-NH_2$, =O, 

[0247] En algunas presentaciones, para el compuesto o sal de Fórmulas (Ia), (IIa) o (IIIa), cada carbociclo C_{3-10} y heterociclo de 3- a 10-miembros de R^{18} se selecciona independientemente en cada aparición de indolina, biciclo[2.2.2]octano, quinazolina, naftaleno, quinolina, tieno[3,2-*d*]pirimidina, tieno[2,3-*d*]pirimidina, benzotiazol, indano, y tieno[2,3-*d*]óxido de pirimida, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre:

hidrógeno, carbociclo C_{3-10}, y heterociclo de 3- a 10-miembros, donde cada carbociclo C_{3-10}, y heterociclo de 3- a 10-miembros de R^{18} está opcionalmente sustituido en cada aparición con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de:

halógeno, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} haloalquilo, $-OR^{22}$,$-N(R^{22})_2$, $-C(O)R^{22}$, $-C(O)OR^{22}$, $-OC(O)R^{22}$, $-OC(O)N(R^{22})_2$, $-C(O)N(R^{22})_2$, $-N(R^{22})C(O)R^{22}$, $-N(R^{22})C(O)OR^{22}$, $-S(O)_2R^{22}$, $-S(O)_2N(R^{22})_2$, =O, $-CN$, carbociclo C_{3-6}, y heterociclo de 3- a 6-miembros;

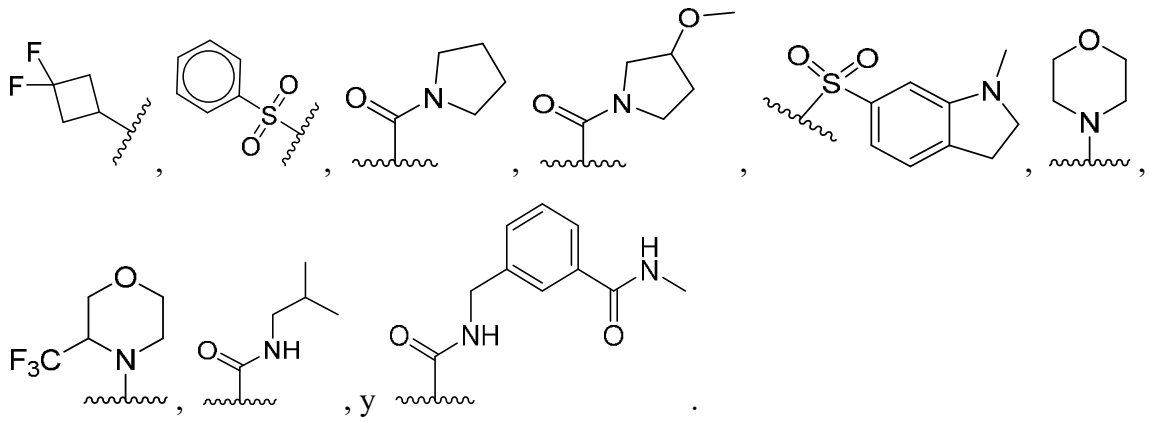
donde el carbociclo C_{3-6} y heterociclo de 3- a 6-miembros están cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, C_{1-4} alquilo, y C_{1-4} haloalquilo.

[0248] En algunas presentaciones, para el compuesto o sal de Fórmulas (Ia), (IIa) o (IIIa), cada carbociclo C_{3-10} y heterociclo de 3- a 10-miembros de R^{18} se selecciona independientemente en cada aparición de indolina, biciclo[2.2.2]octano, quinazolina, naftaleno, quinolina, tieno[3,2-*d*]pirimidina, tieno[2,3-*d*]pirimidina, benzotiazol, indano, y tieno[2,3-*d*]óxido de pirimida, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre:

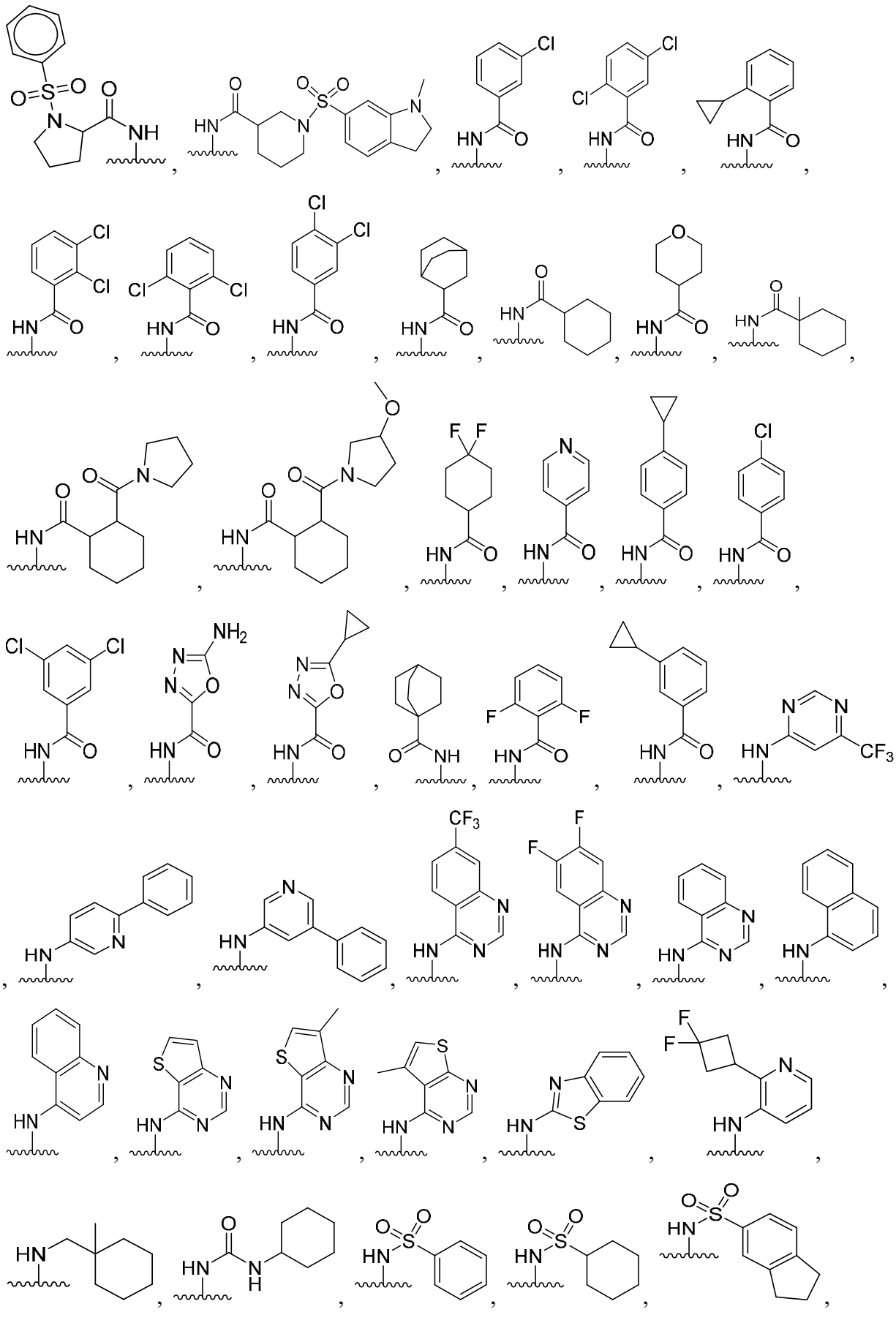
halógeno, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} haloalquilo, $-N(R^{22})_2$, $-C(O)R^{22}$, $-C(O)N(R^{22})_2$, $-S(O)_2R^{22}$, carbociclo C_{3-6}, y heterociclo de 3- a 6-miembros;

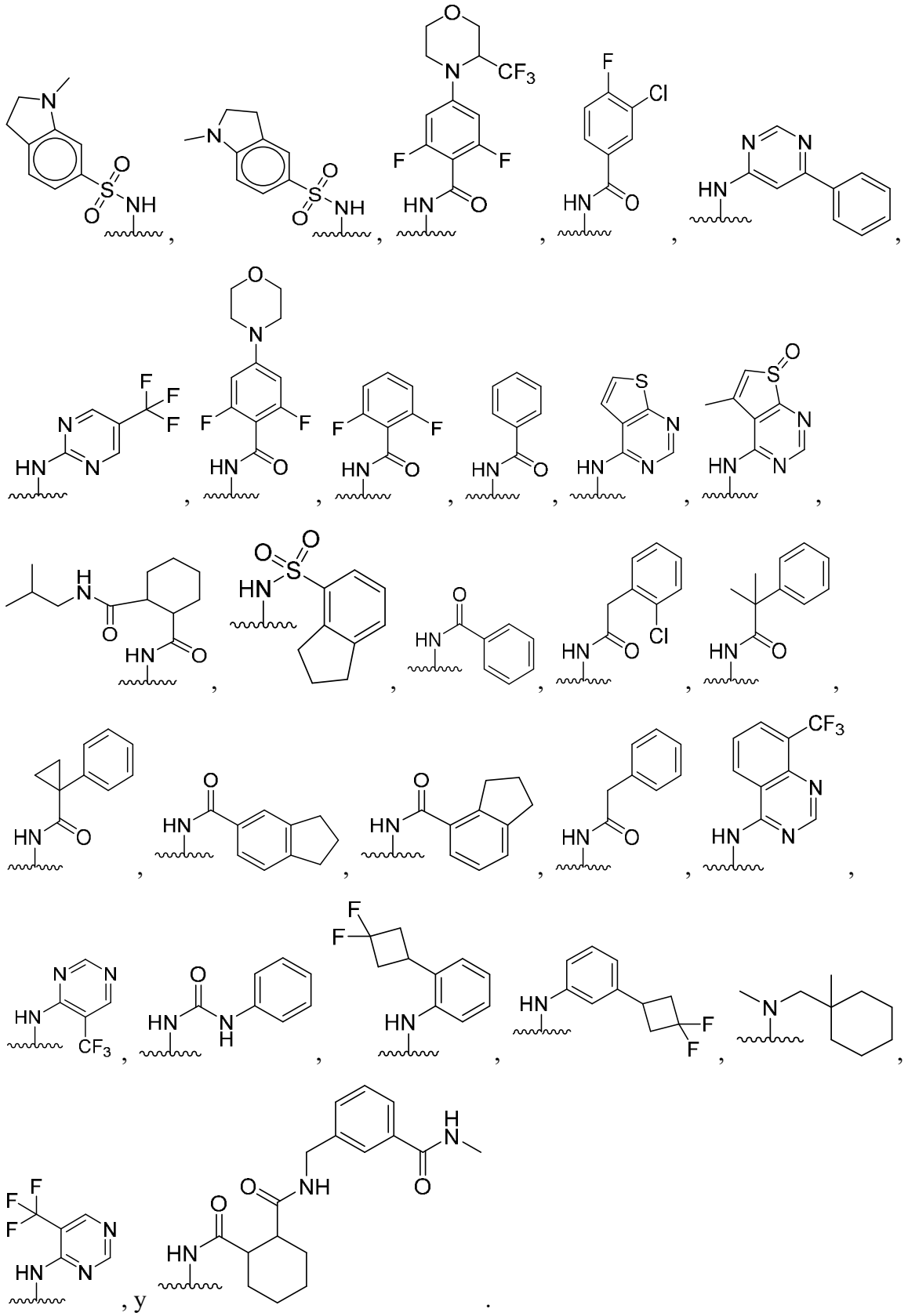
donde el carbociclo C_{3-6} y heterociclo de 3- a 6-miembros están cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, C_{1-4} alquilo, y C_{1-4} haloalquilo.

[0249] En algunas presentaciones, para el compuesto o sal de Fórmulas (Ia), (IIa) o (IIIa), cada carbociclo C_{3-10} y heterociclo de 3- a 10-miembros de R^{18} se selecciona independientemente en cada aparición de indolina, biciclo[2.2.2]octano, quinazolina, naftaleno, quinolina, tieno[3,2-*d*]pirimidina, tieno[2,3-*d*]pirimidina, benzotiazol, indano, y tieno[2,3-*d*]óxido de pirimida, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre: halógeno, metilo, triflúormetilo, ciclopropilo, fenilo, $-NH_2$, =O,

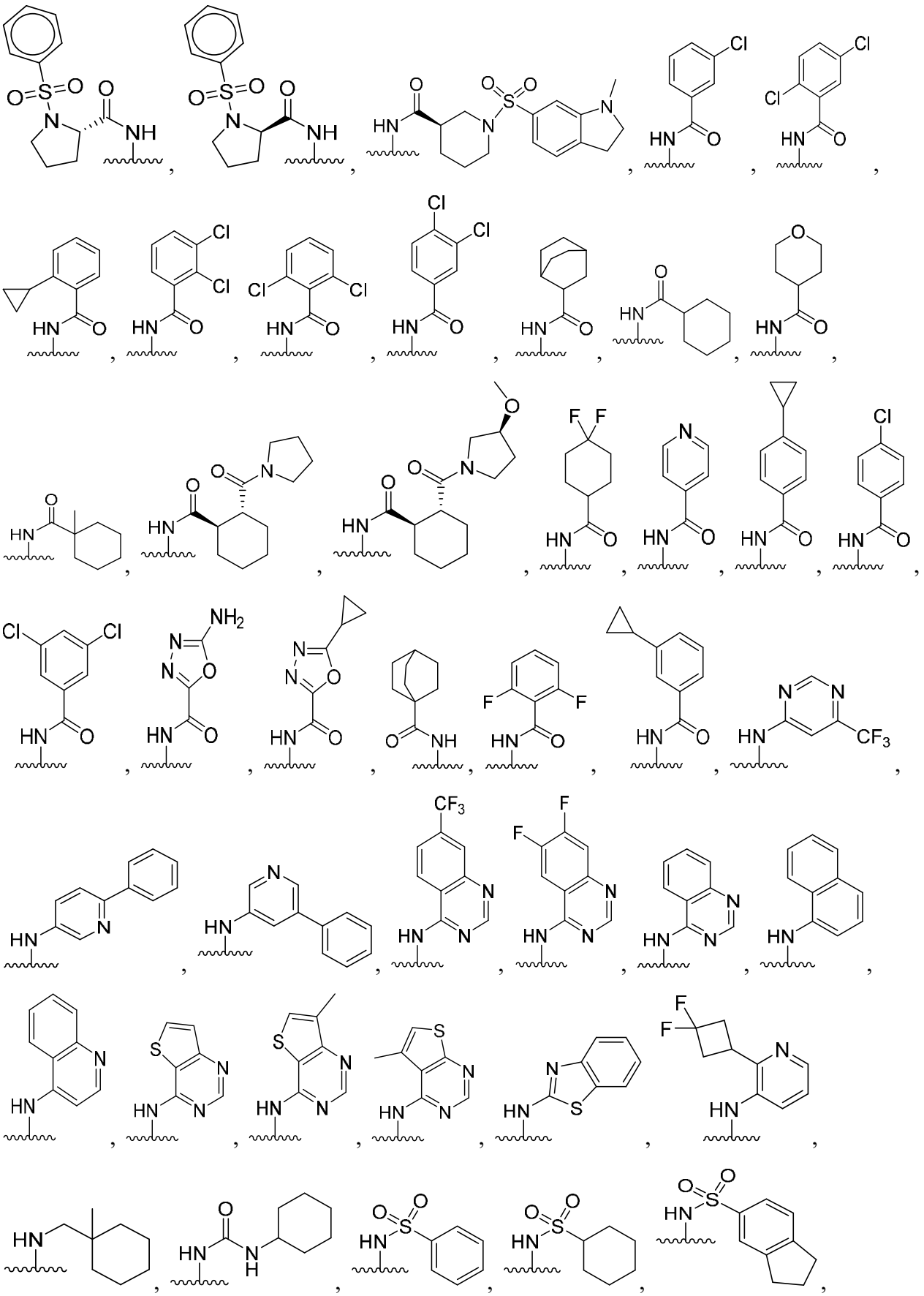


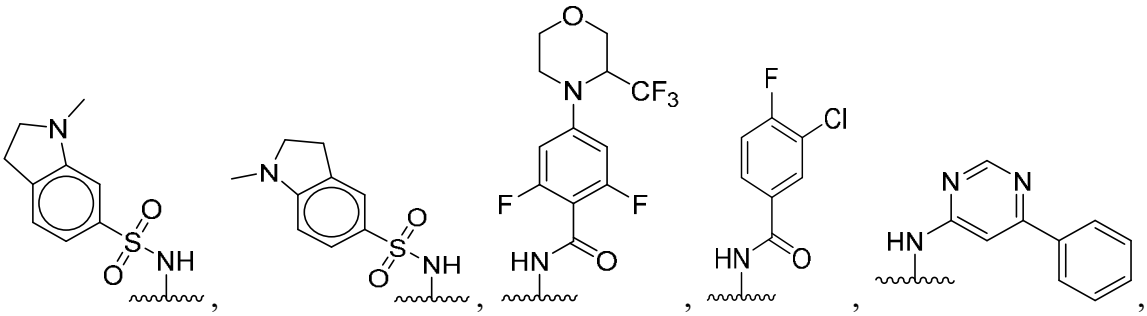
[0250] En algunas presentaciones, para el compuesto o sal de Fórmulas (Ia), (IIa) o (IIIa), B se selecciona de

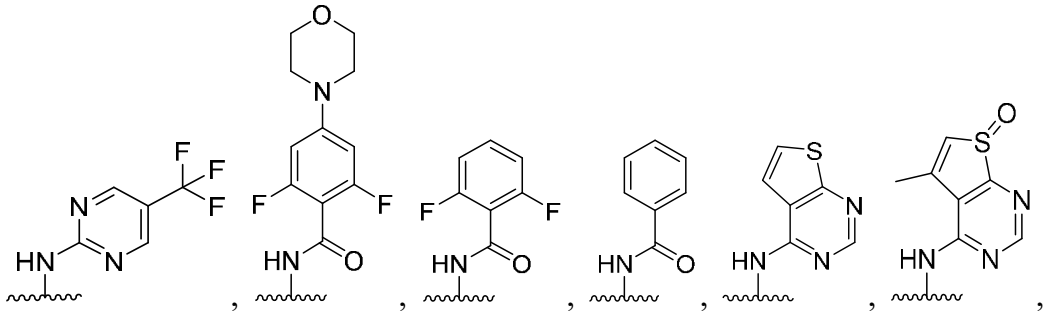


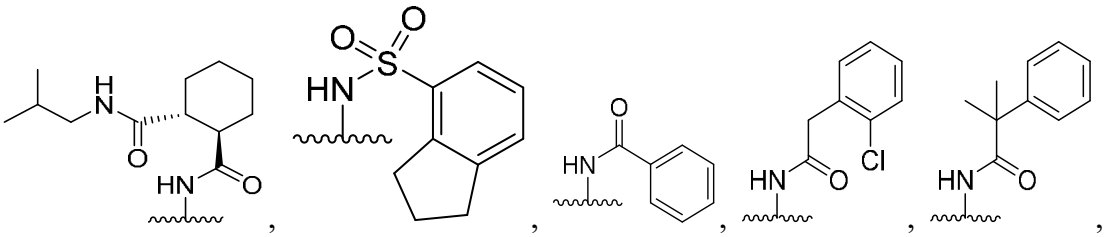


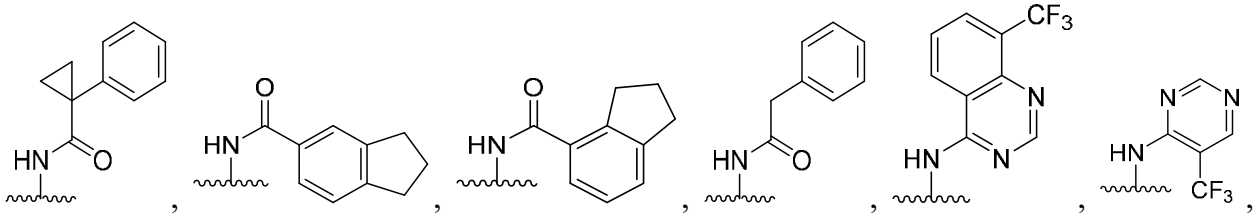
[0251] En algunas presentaciones, para el compuesto o sal de Fórmulas (Ia), (IIa) o (IIIa), B se selecciona de

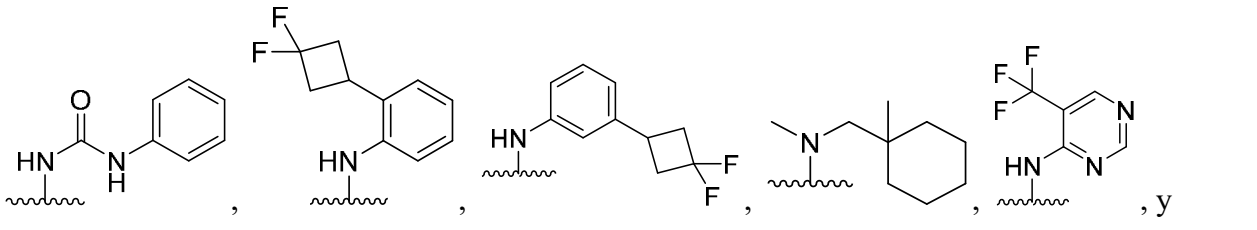










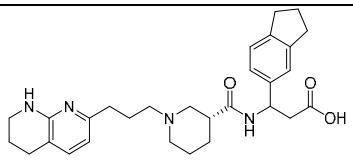
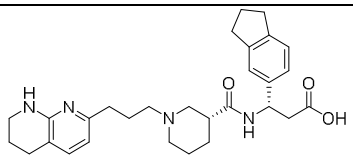
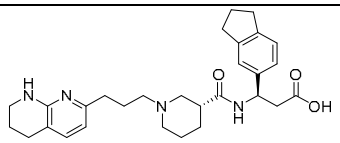
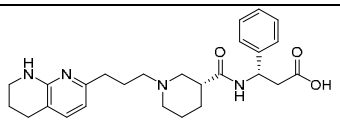
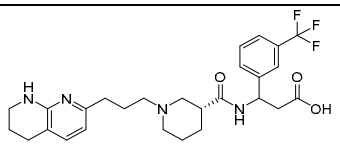
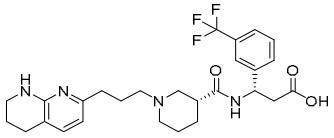
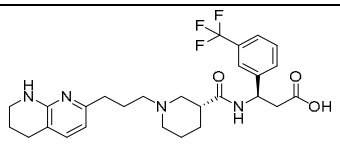
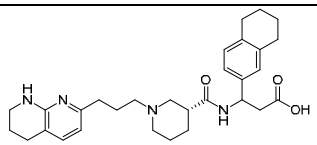
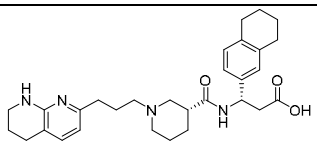
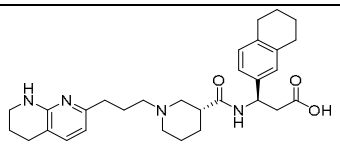


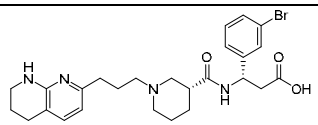
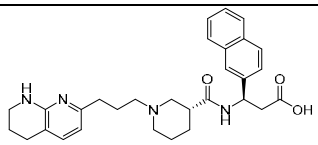
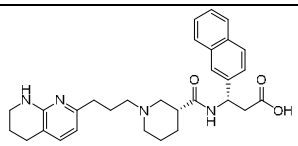
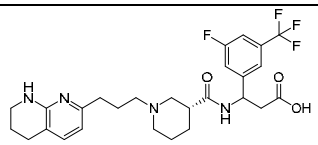
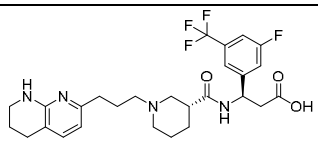
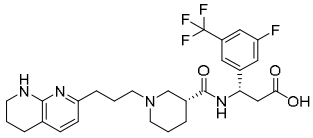
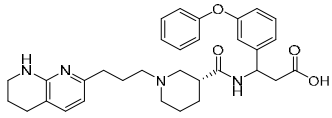
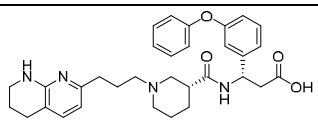
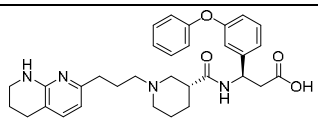
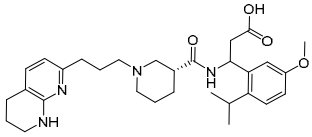
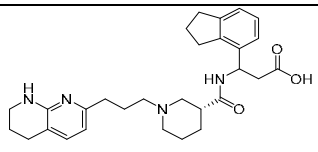


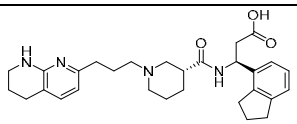
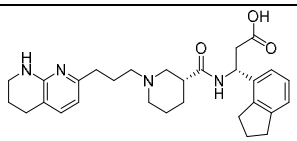
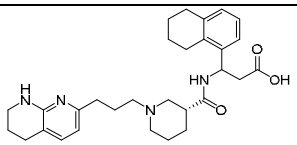
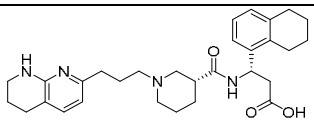
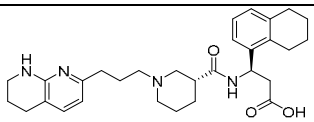
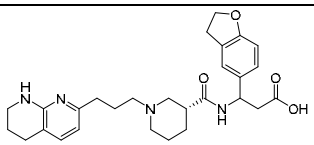
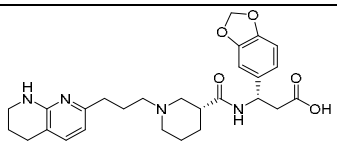
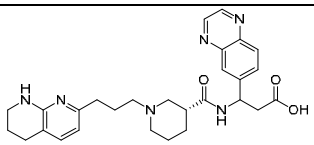
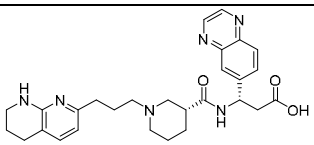
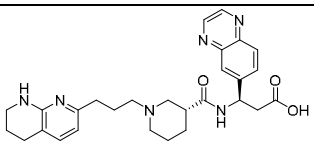
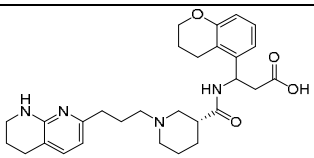
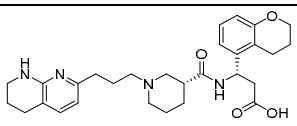
.

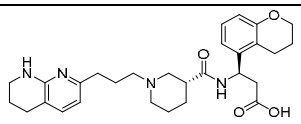
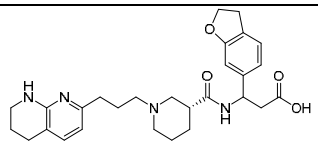
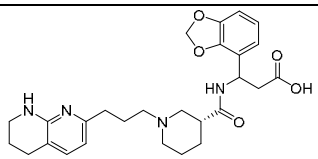
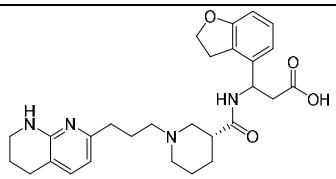
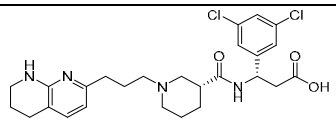
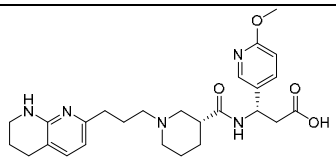
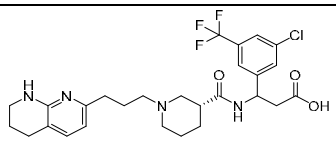
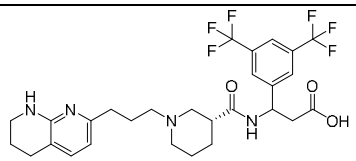
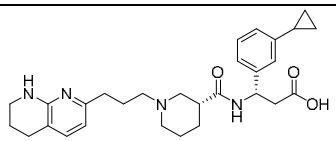
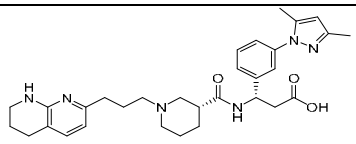
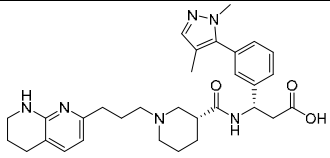
[0252] En algunas presentaciones, el compuesto o sal de Fórmula (I), (II) o (III) se selecciona de un compuesto en la Tabla 1, a continuación:

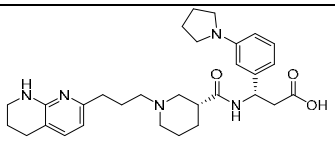
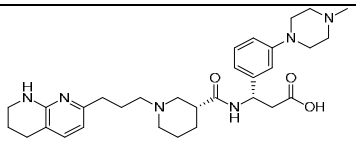
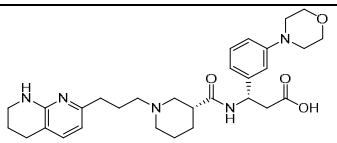
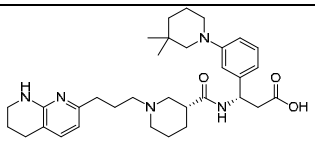
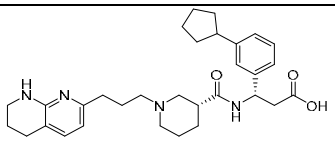
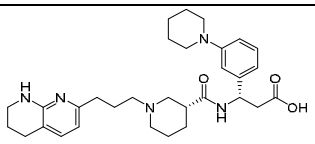
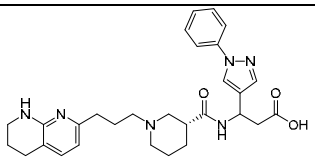
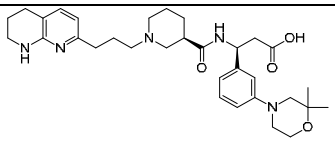
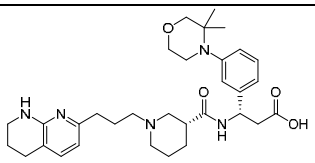
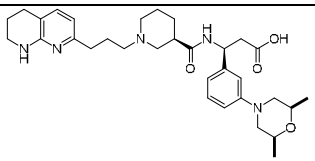
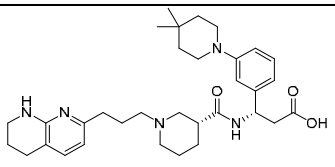
Tabla 1

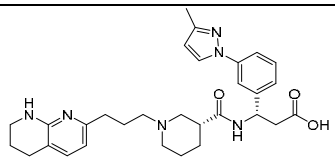
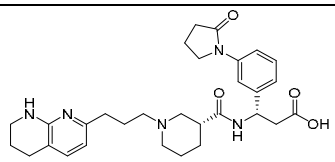
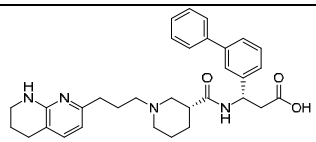
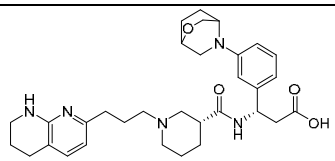
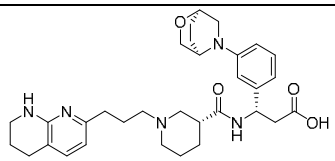
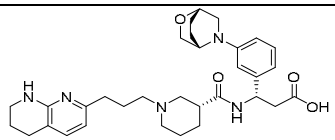
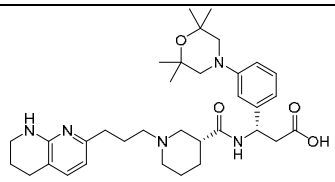
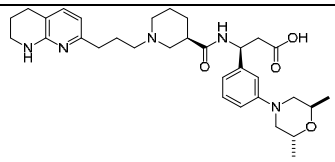
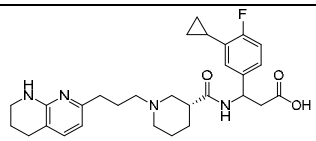
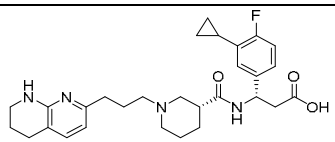
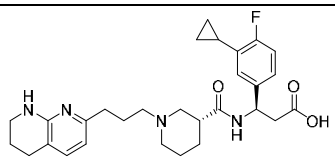
#	Estructura
201	
201-A	
201-B	
202	
203	
203-A	
203-B	
204	
204-A	
204-B	

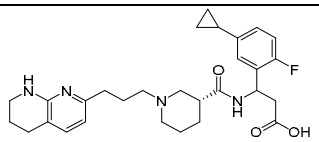
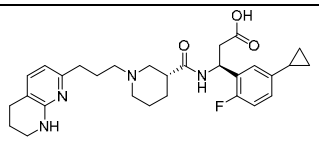
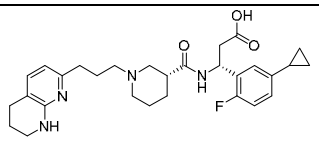
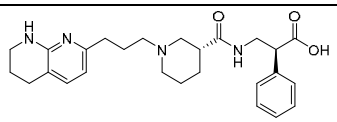
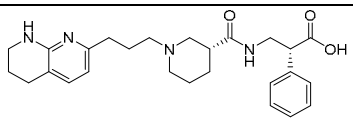
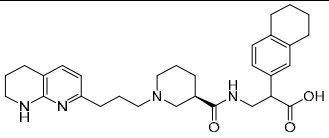
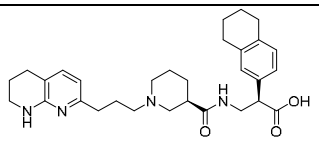
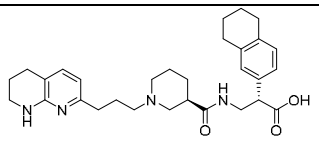
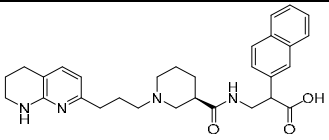
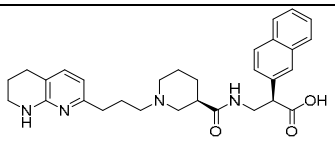
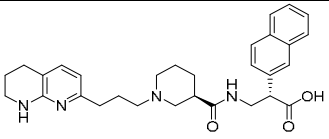
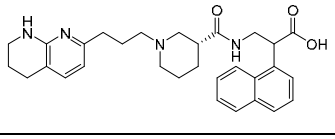
205	
206	
207	
208	
208-A	
208-B	
209	
209-A	
209-B	
210	
211	

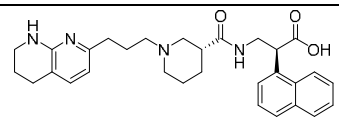
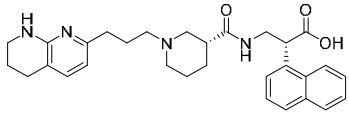
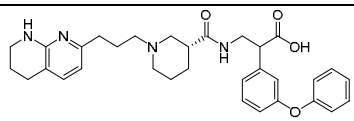
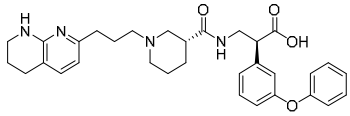
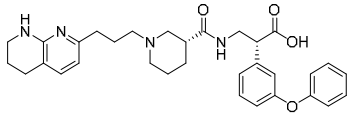
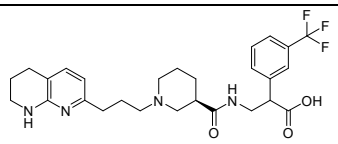
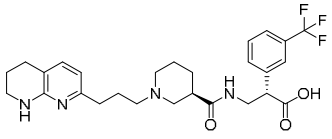
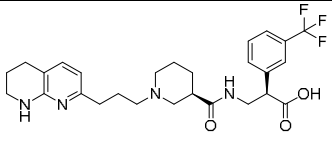
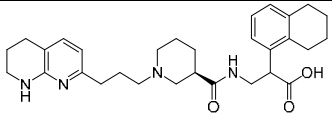
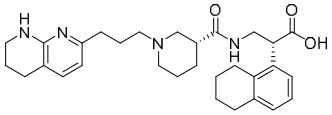
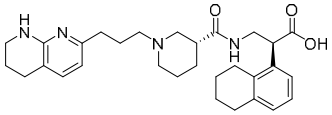
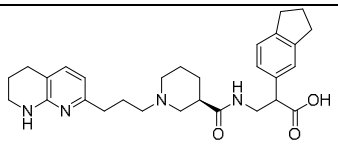
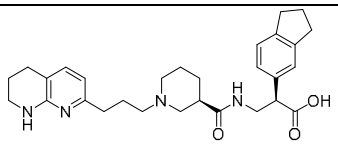
211-A	
211-B	
212	
212-A	
212-B	
213	
214	
215	
215-A	
215-B	
216	
216-A	

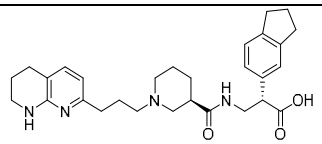
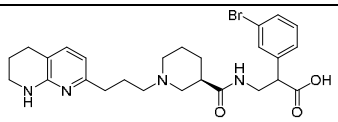
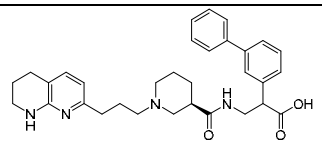
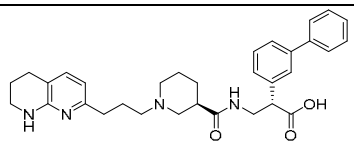
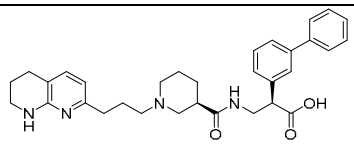
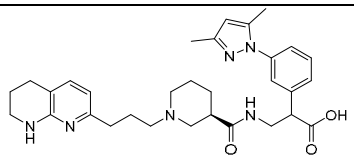
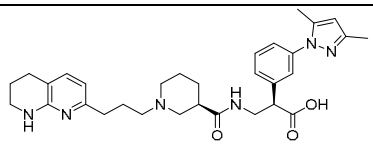
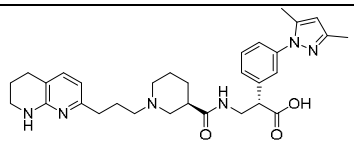
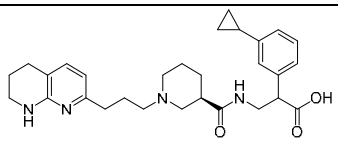
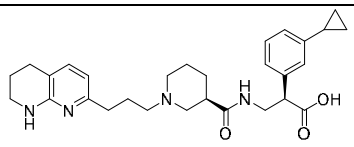
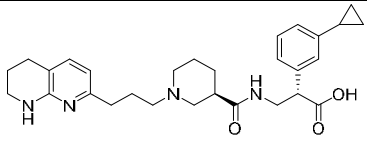
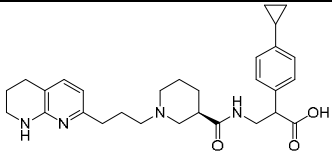
216-B	
217	
218	
219	
220	
221	
222	
223	
224	
225	
226	

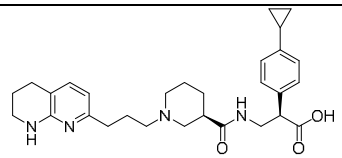
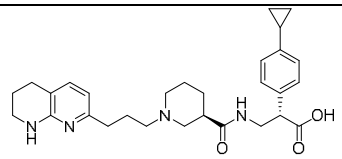
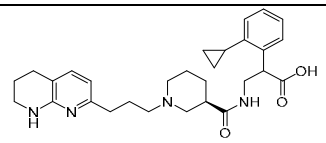
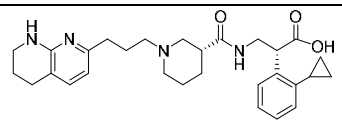
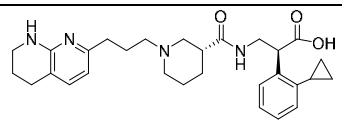
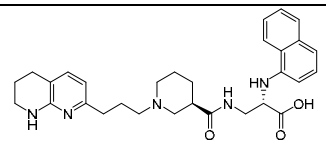
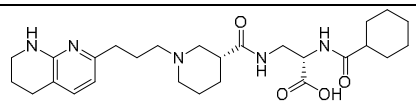
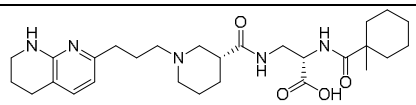
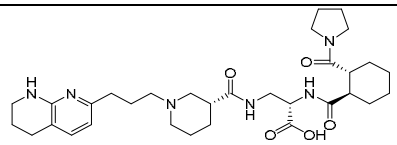
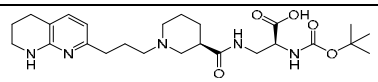
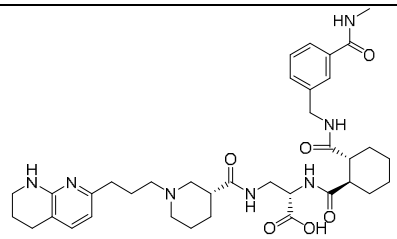
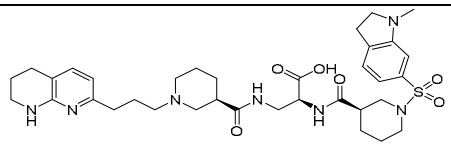
227	
228	
229	
230	
231	
232	
233	
234	
235	
236	
237	

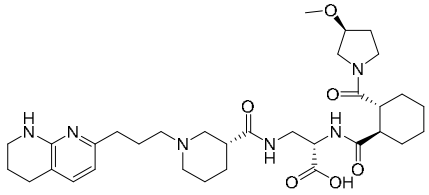
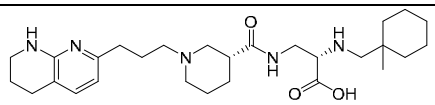
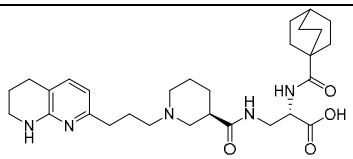
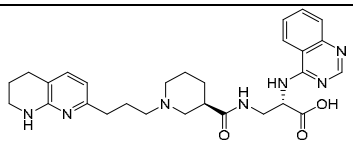
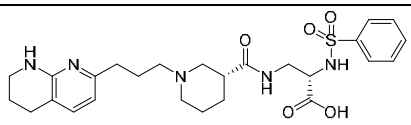
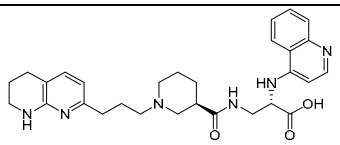
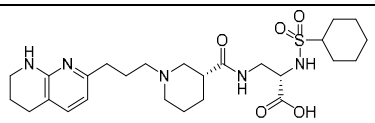
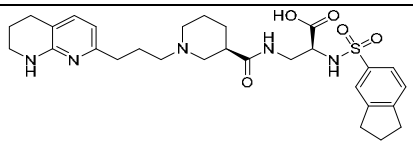
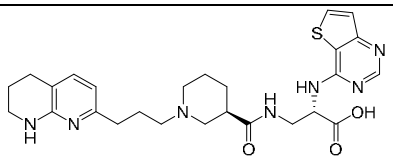
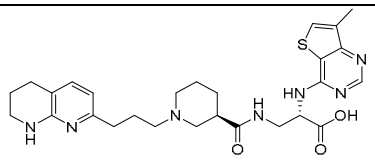
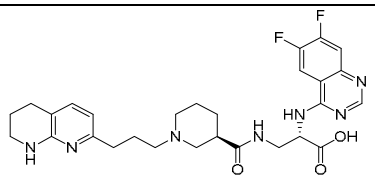
238	
239	
240	
241	
241-A	
241-B	
242	
243	
244	
244-A	
244-B	

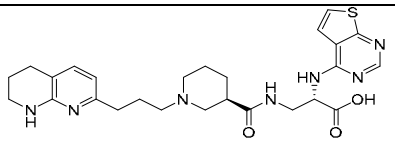
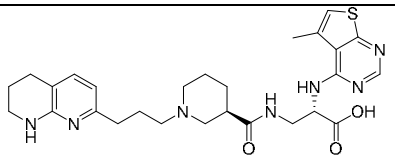
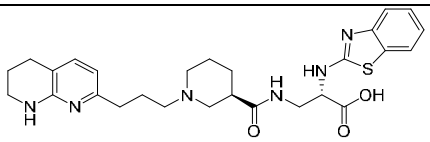
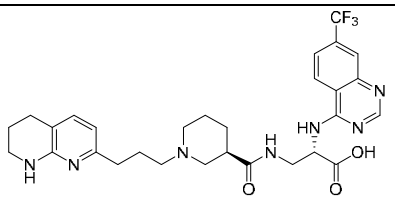
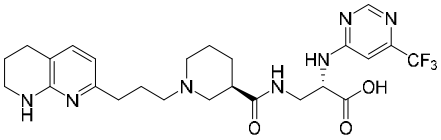
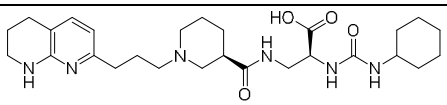
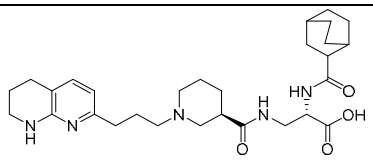
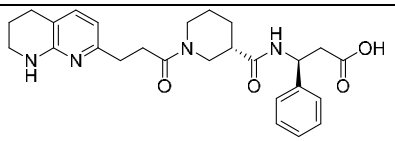
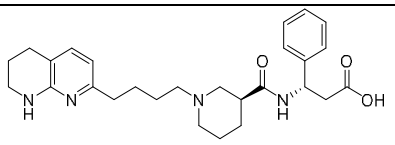
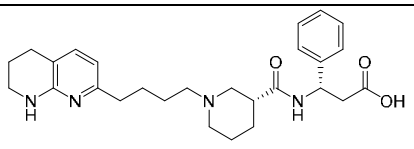
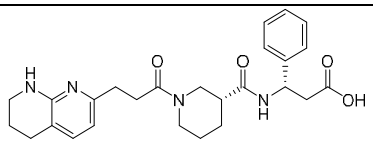
245	
245-A	
245-B	
246	
247	
248	
248-A	
248-B	
249	
249-A	
249-B	
250	

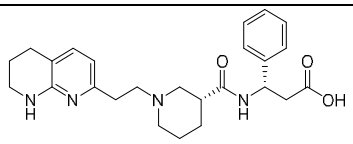
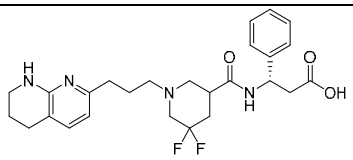
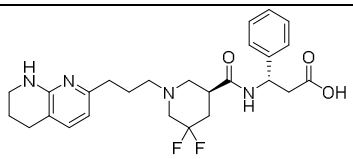
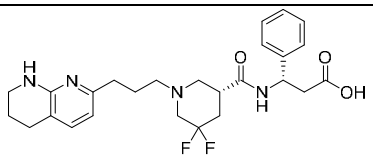
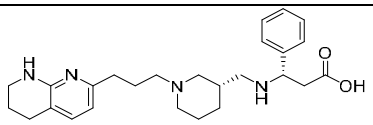
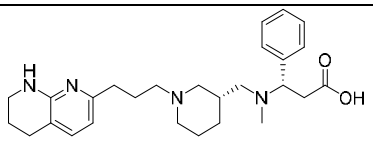
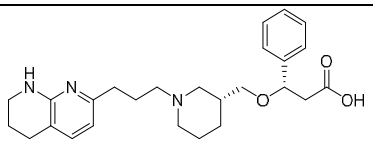
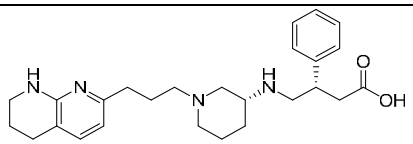
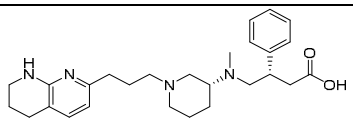
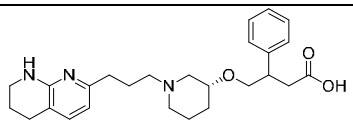
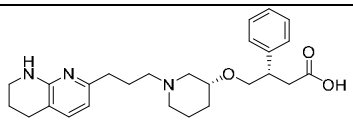
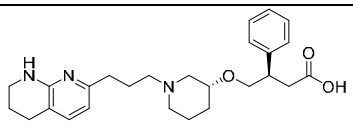
250-A	
250-B	
251	
251-A	
251-B	
252	
252-A	
252-B	
253	
253-A	
253-B	
254	
254-A	

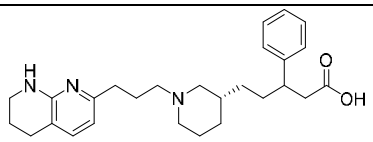
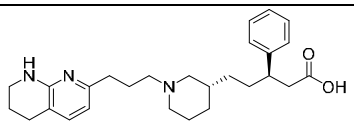
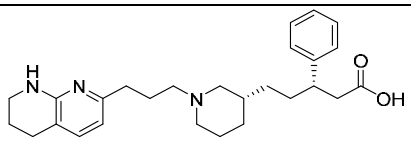
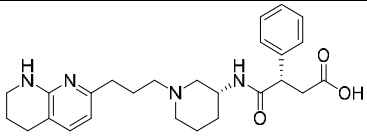
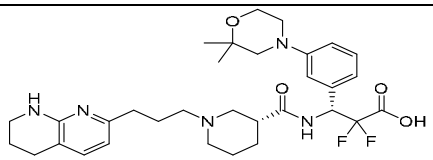
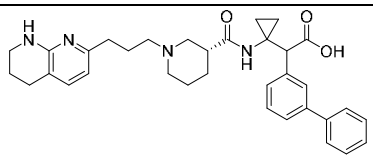
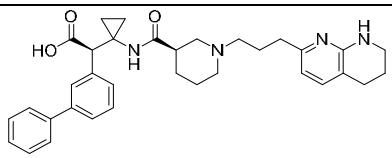
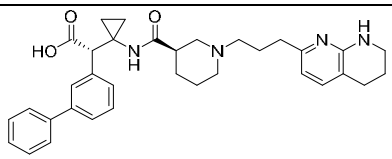
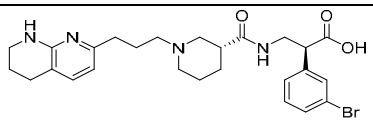
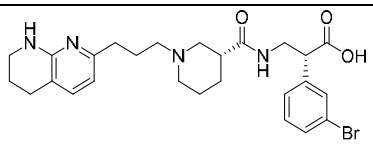
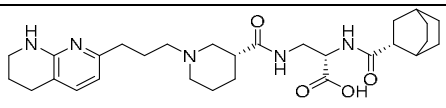
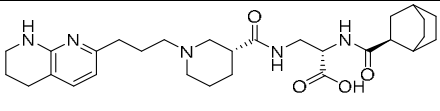
254-B	
255	
256	
256-A	
256-B	
257	
257-A	
257-B	
258	
258-A	
258-B	
259	

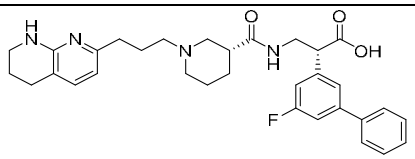
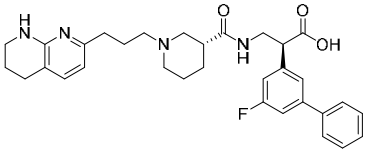
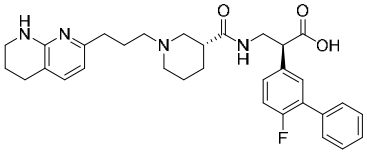
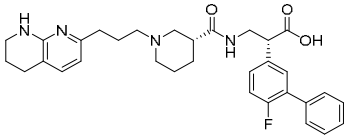
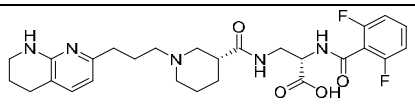
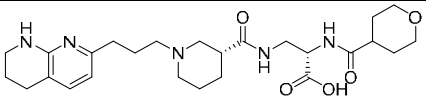
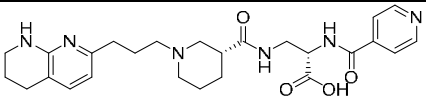
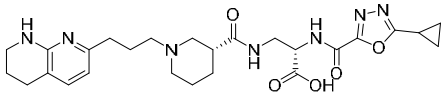
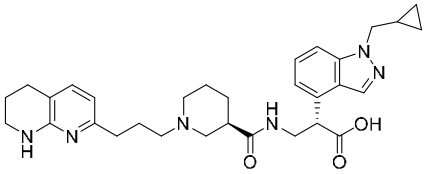
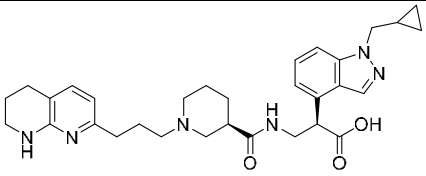
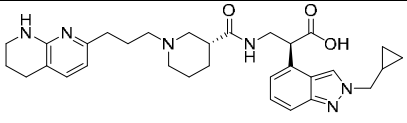
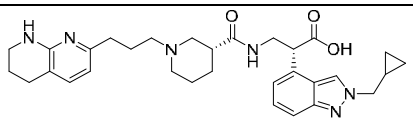
259-A	
259-B	
260	
260-A	
260-B	
261	
262	
263	
264	
265	
266	
267	

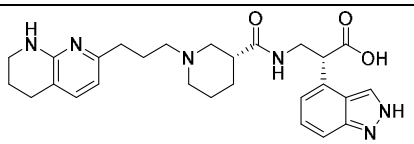
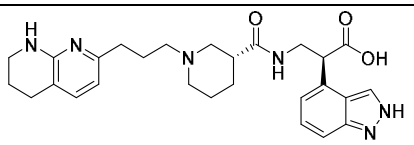
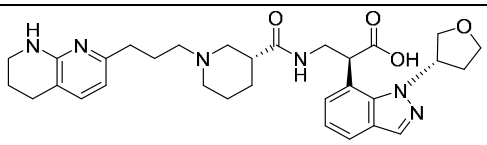
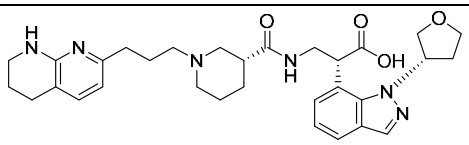
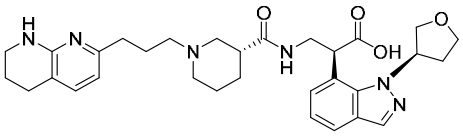
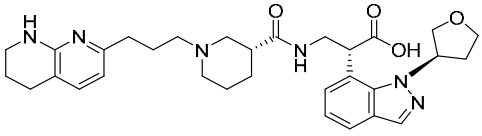
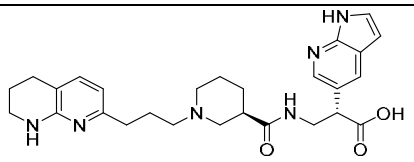
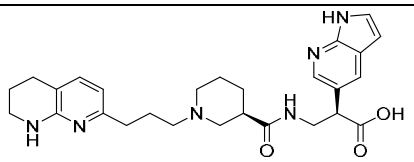
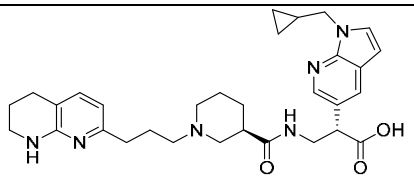
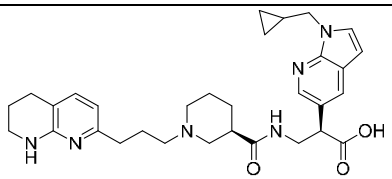
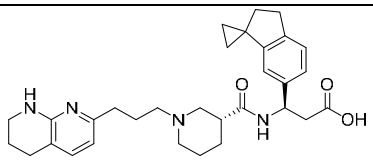
268	
269	
270	
271	
272	
273	
274	
275	
276	
277	
278	

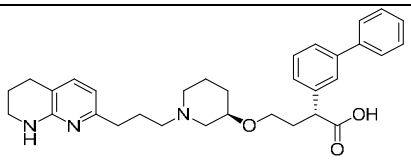
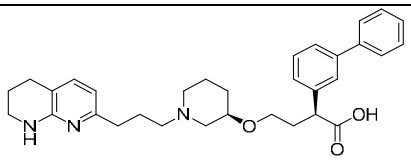
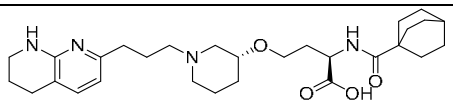
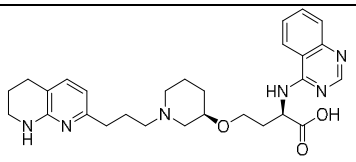
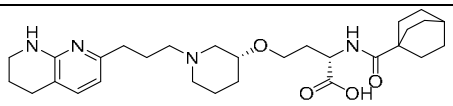
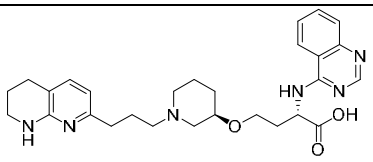
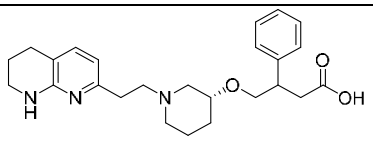
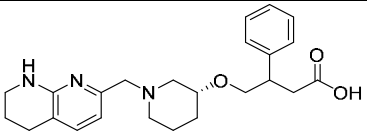
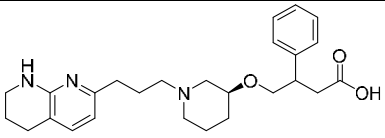
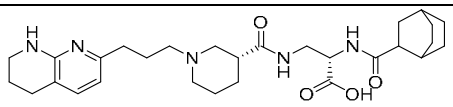
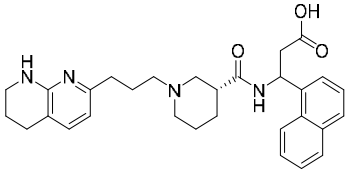
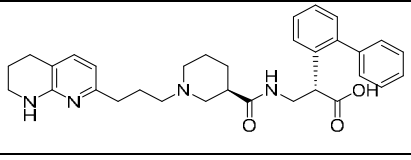
279	
280	
281	
282	
283	
284	
285	
286	
287	
288	
289	

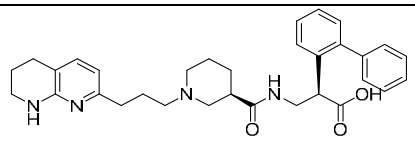
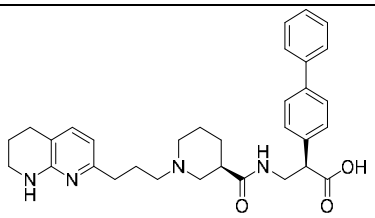
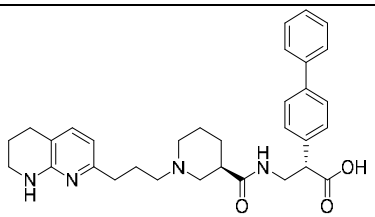
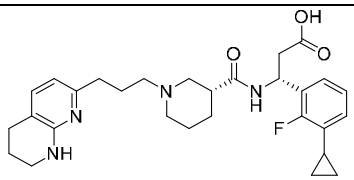
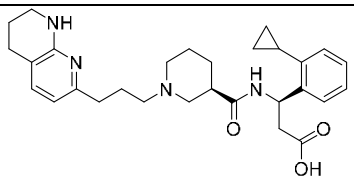
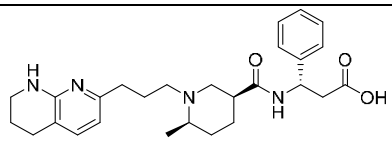
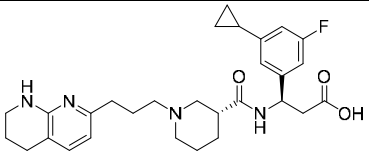
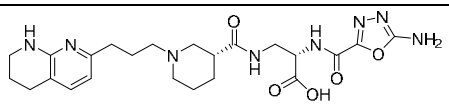
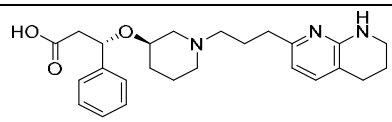
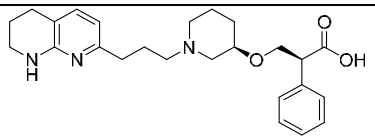
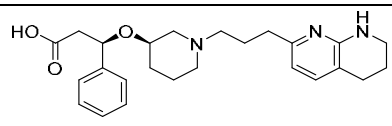
290	
291	
291-A	
291-B	
292	
293	
294	
295	
296	
297	
297-A	
297-B	

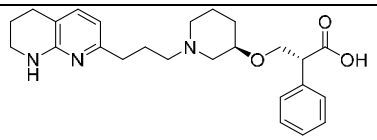
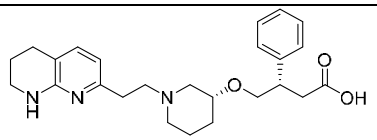
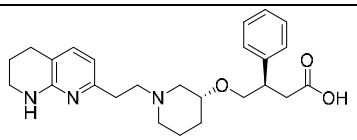
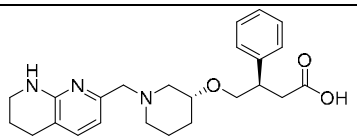
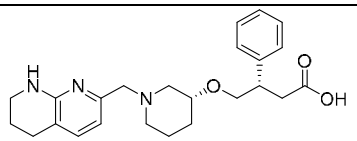
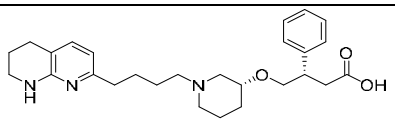
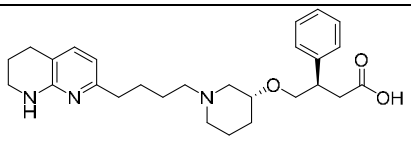
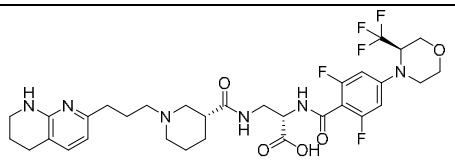
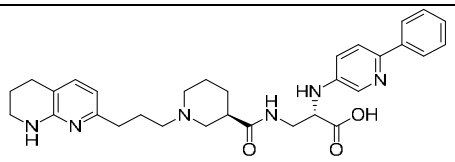
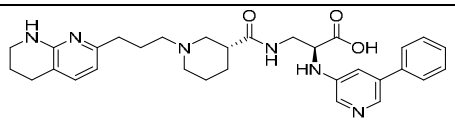
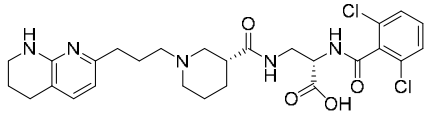
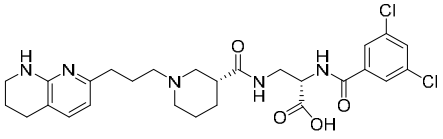
298	
298-A	
298-B	
299	
300	
301	
301-A	
301-B	
302	
303	
304	
305	

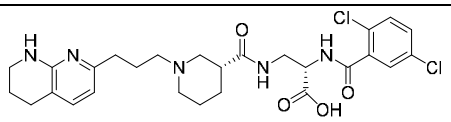
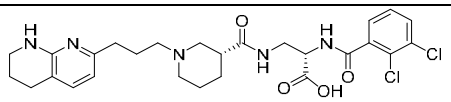
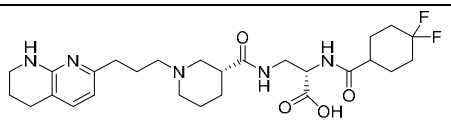
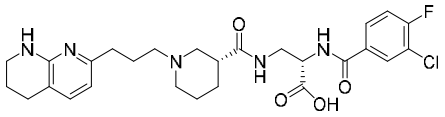
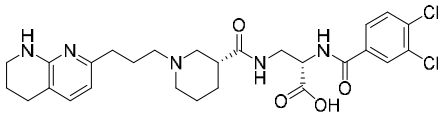
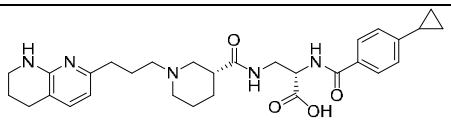
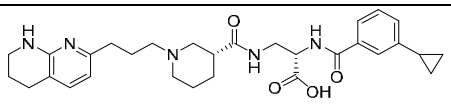
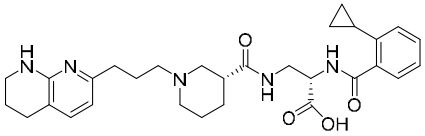
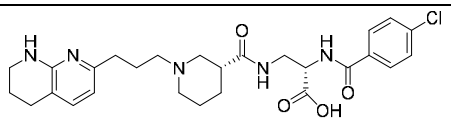
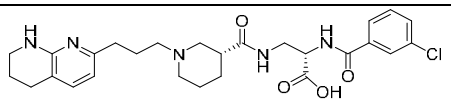
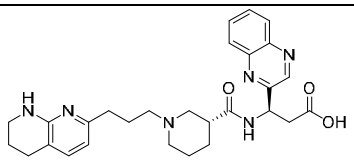
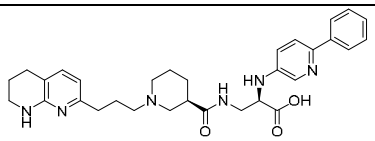
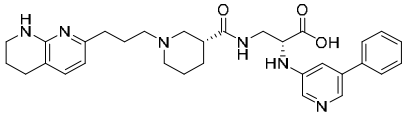
306	
307	
308	
309	
310	
311	
312	
313	
314	
315	
316	
317	

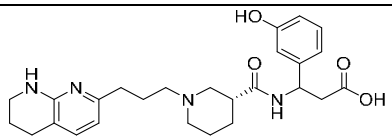
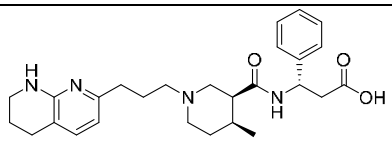
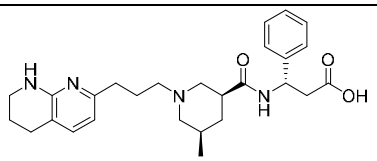
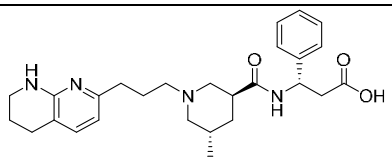
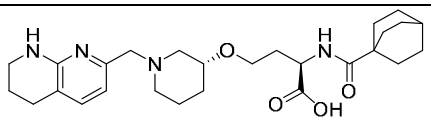
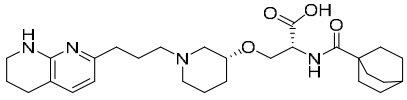
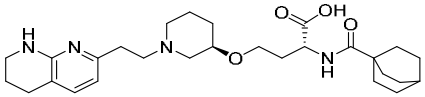
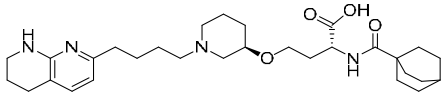
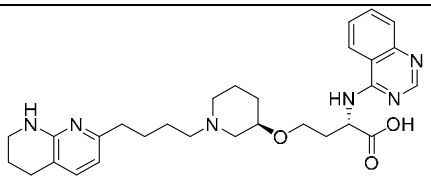
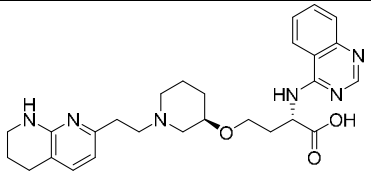
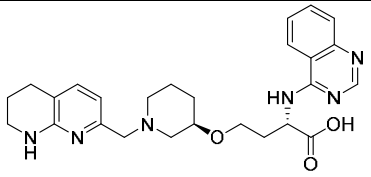
318	
319	
320	
321	
322	
323	
324	
325	
326	
327	
328	

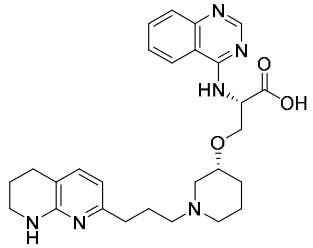
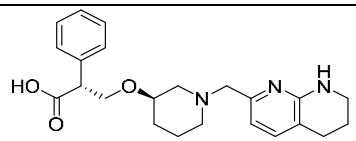
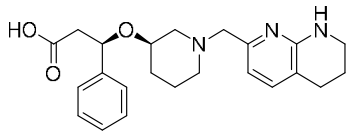
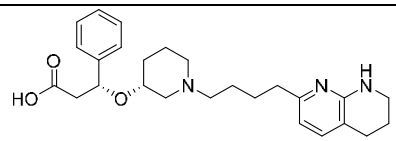
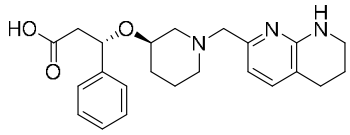
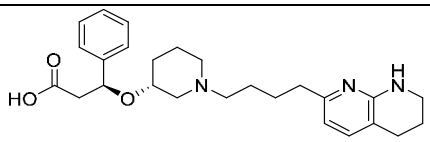
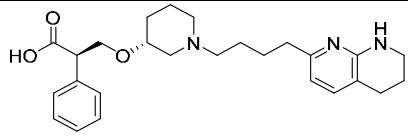
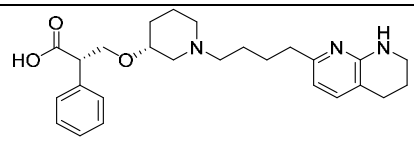
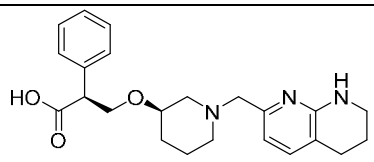
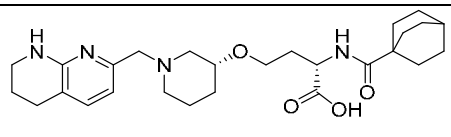
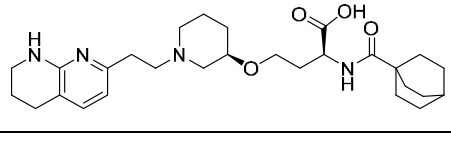
329	
330	
331	
332	
333	
334	
335	
336	
337	
338	
339	
340	

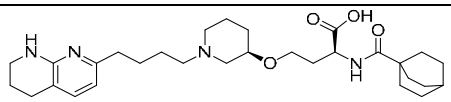
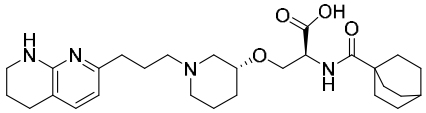
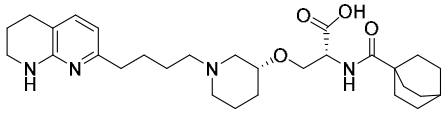
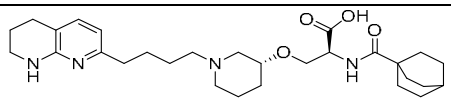
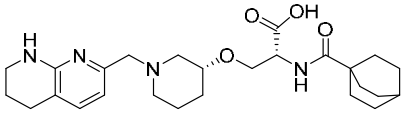
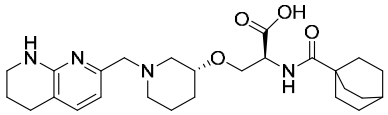
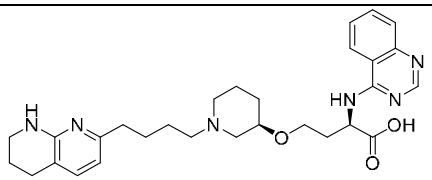
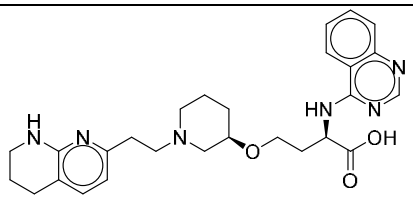
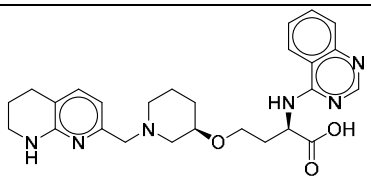
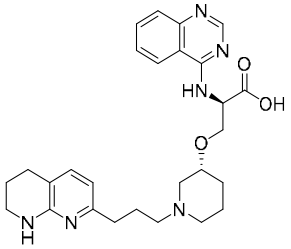
341	
342	
343	
344	
345	
346	
347	
348	
349	
350	
351	

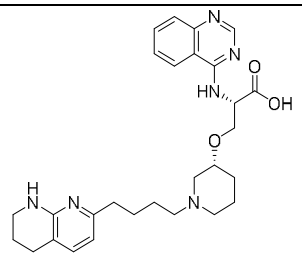
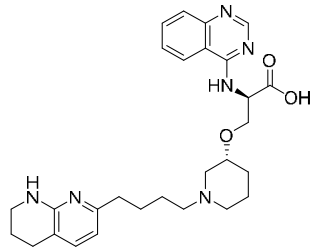
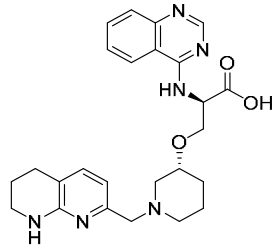
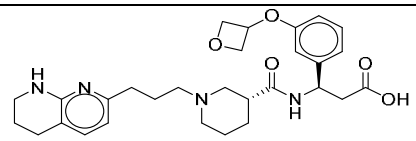
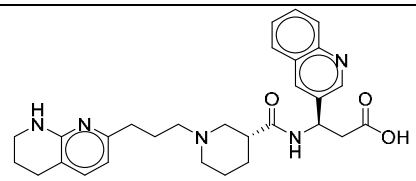
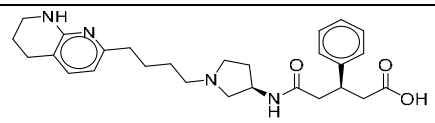
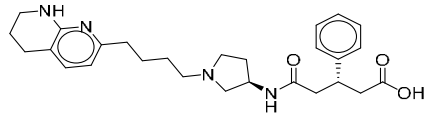
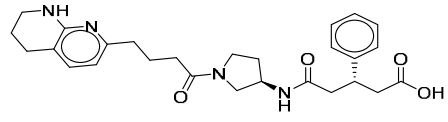
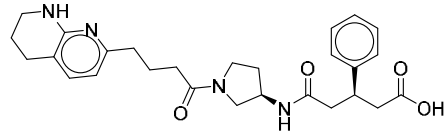
352	
353	
354	
355	
356	
357	
358	
359	
360	
361	
362	
363	

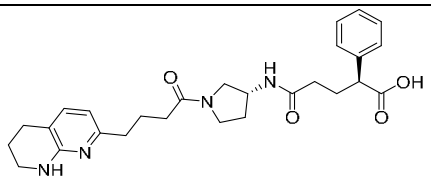
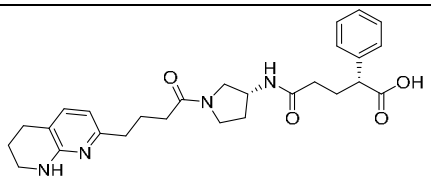
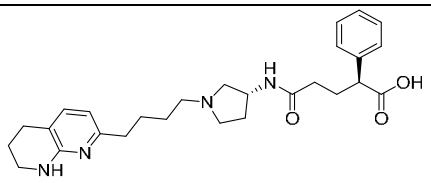
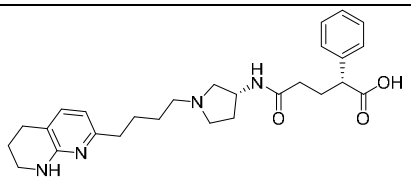
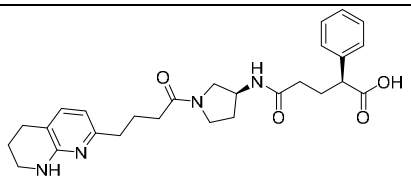
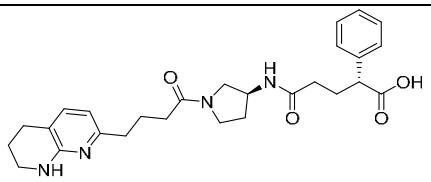
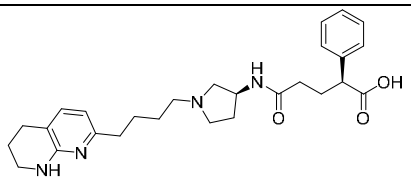
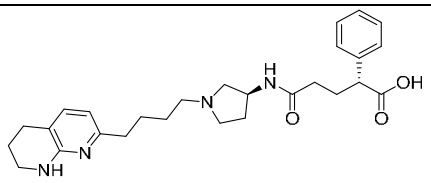
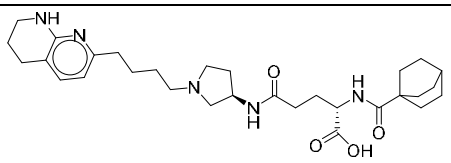
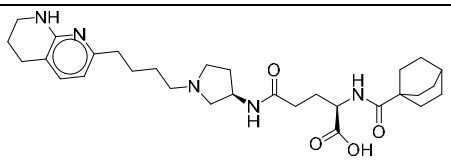
364	
365	
366	
367	
368	
369	
370	
371	
372	
373	
374	
375	
376	

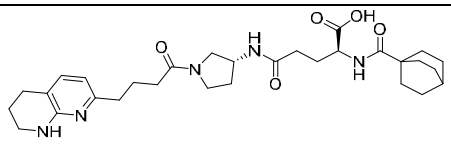
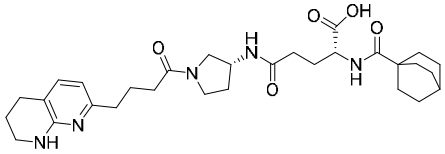
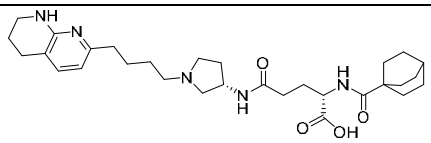
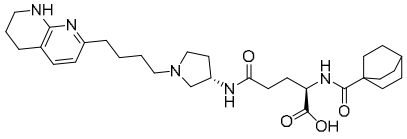
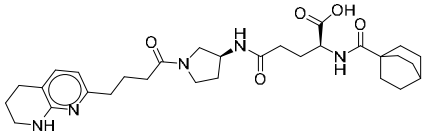
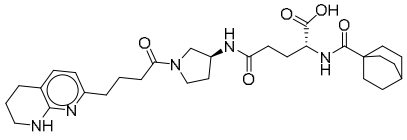
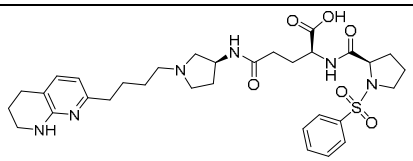
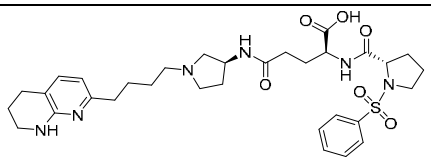
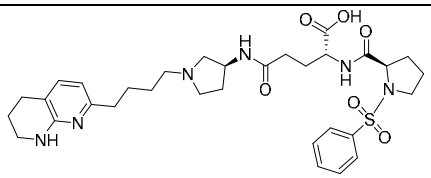
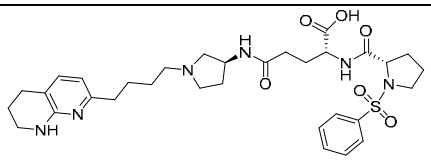
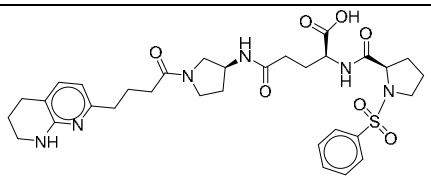
377	
378	
379	
380	
381	
382	
383	
384	
385	
386	
387	

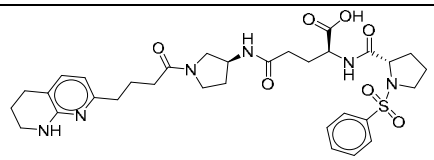
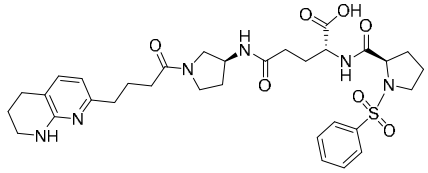
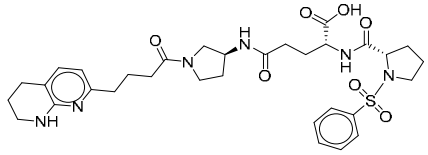
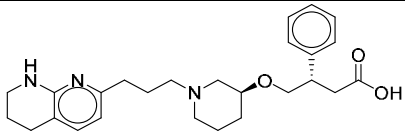
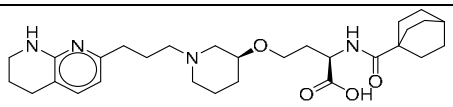
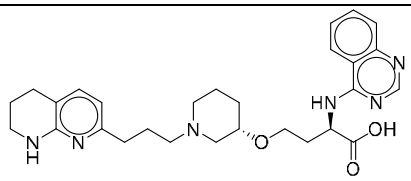
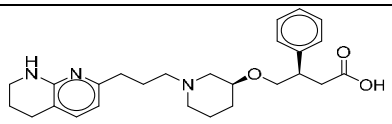
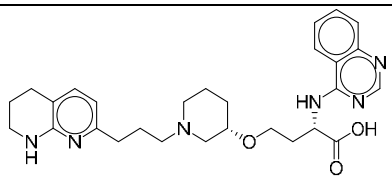
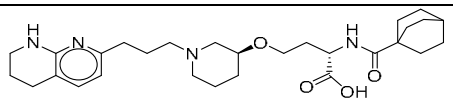
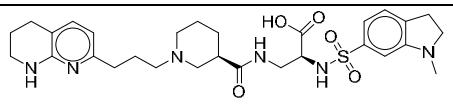
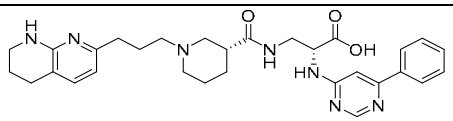
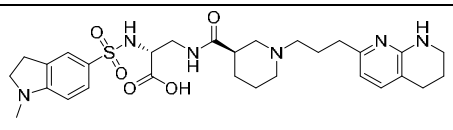
388	
389	
390	
391	
392	
393	
394	
395	
396	
397	
398	

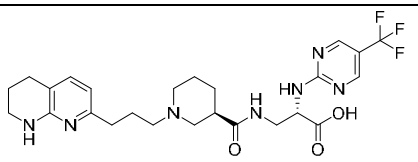
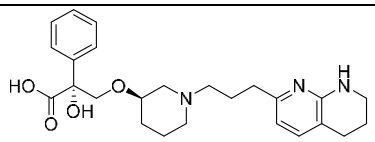
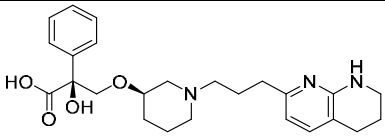
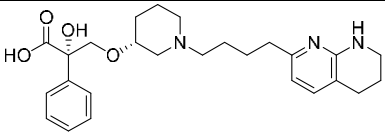
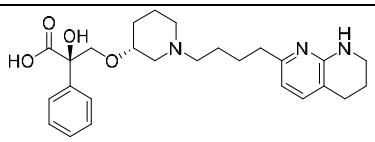
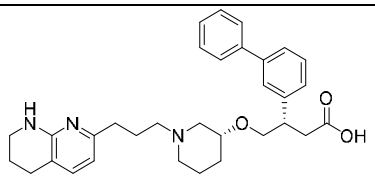
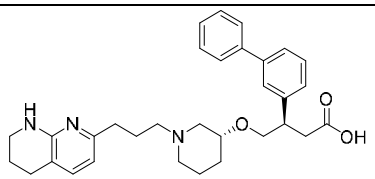
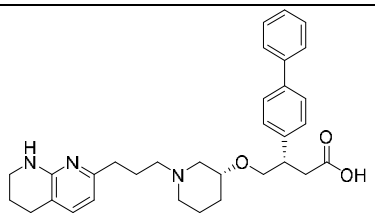
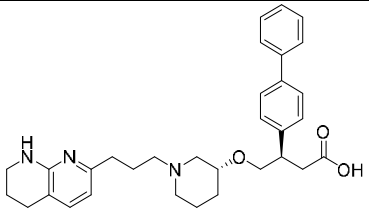
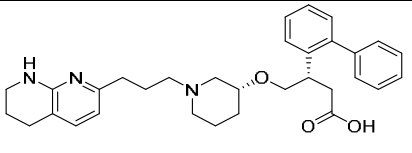
399	
400	
401	
402	
403	
404	
405	
406	
407	
408	

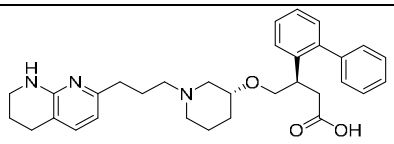
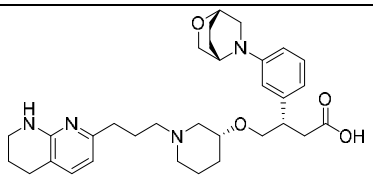
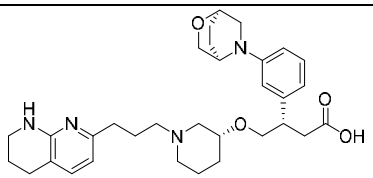
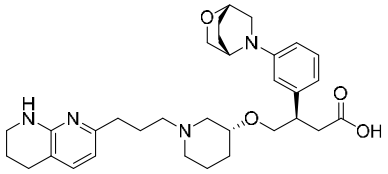
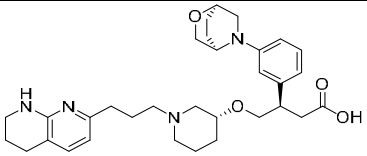
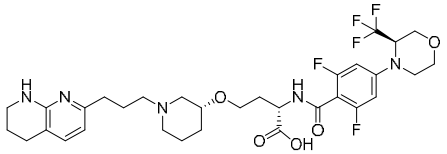
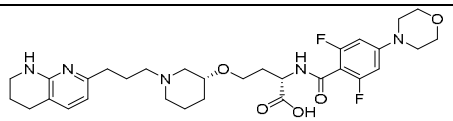
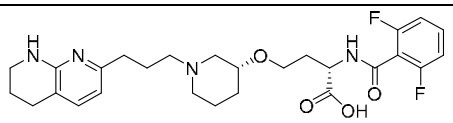
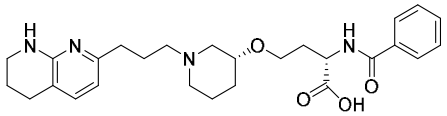
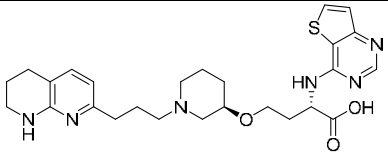
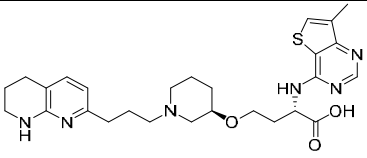
409	
410	
411	
412	
413	
414	
415	
416	
417	

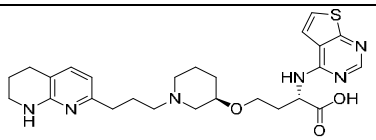
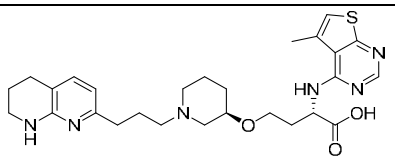
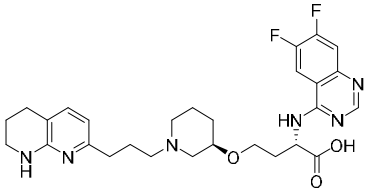
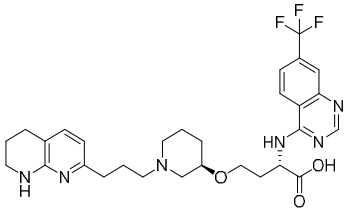
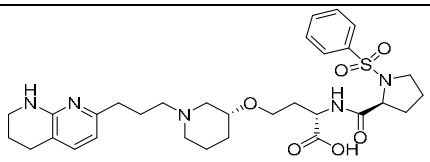
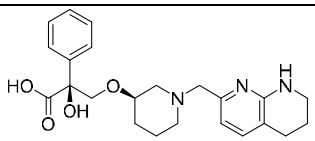
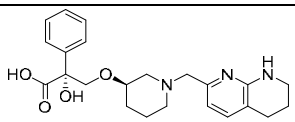
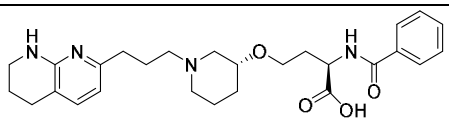
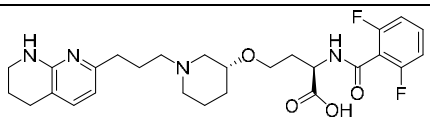
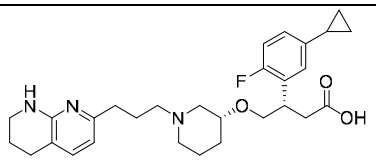
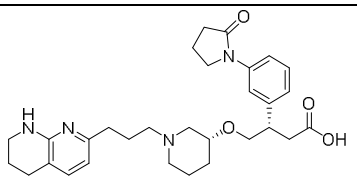
418	
419	
420	
421	
422	
423	
424	
425	
426	
427	

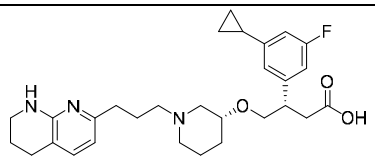
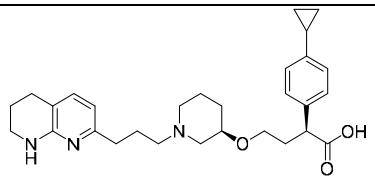
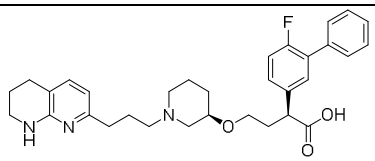
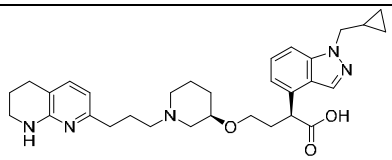
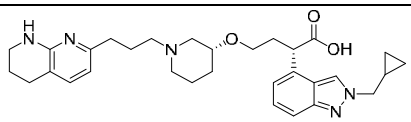
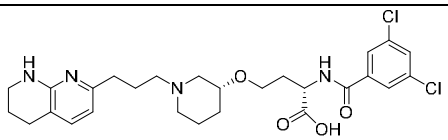
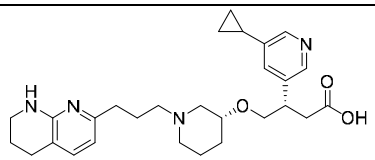
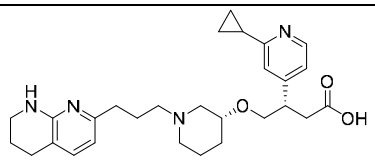
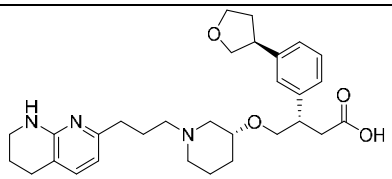
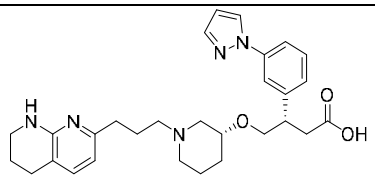
428	
429	
430	
431	
432	
433	
434	
435	
436	
437	
438	

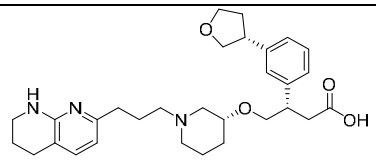
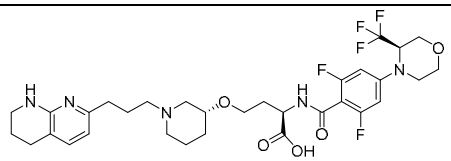
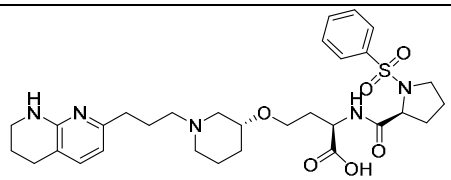
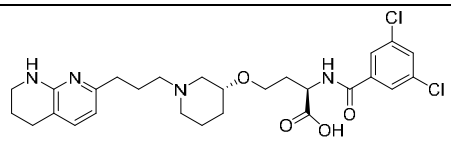
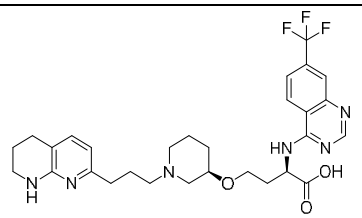
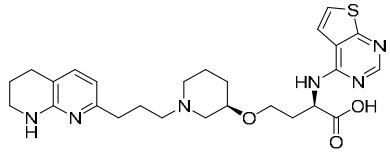
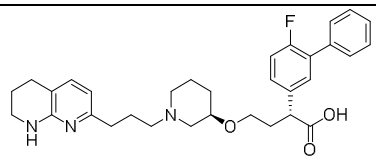
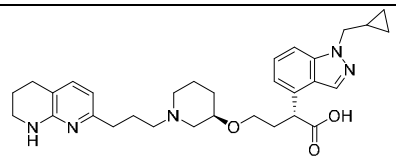
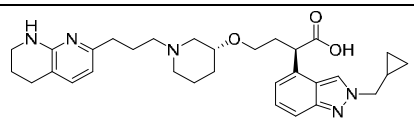
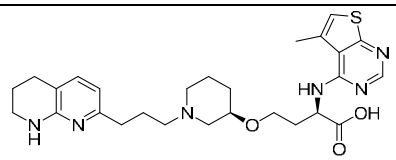
439	
440	
441	
442	
443	
444	
445	
446	
447	
448	
449	
450	

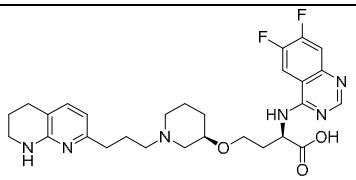
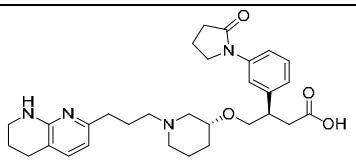
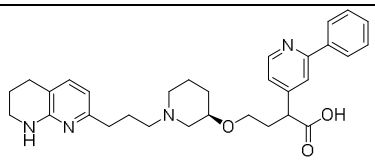
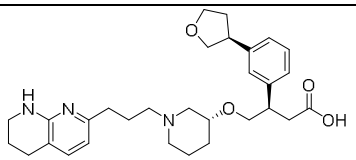
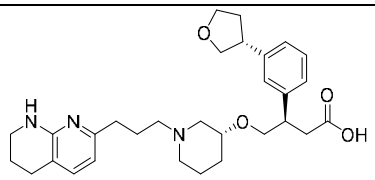
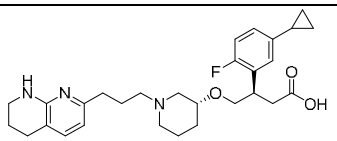
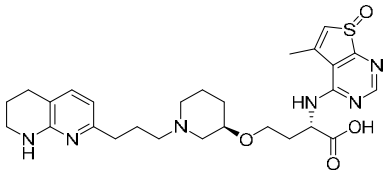
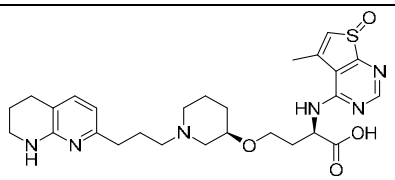
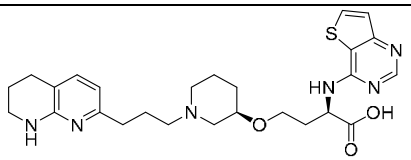
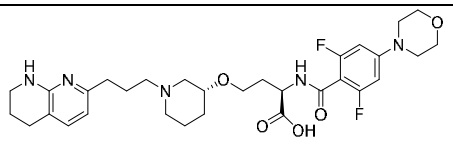
451	
452	
453	
454	
455	
456	
457	
458	
459	
460	

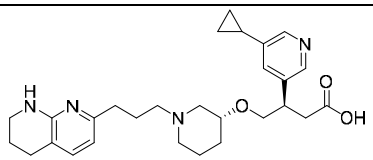
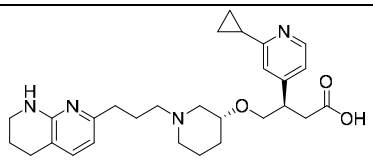
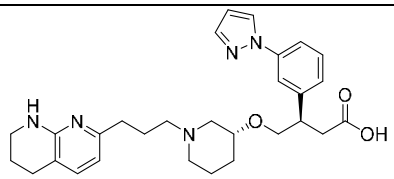
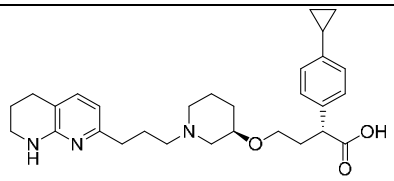
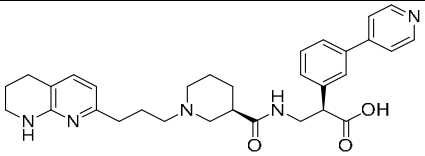
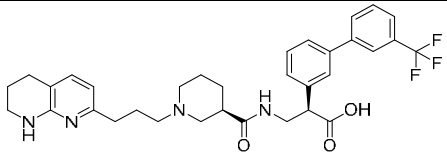
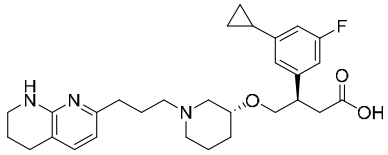
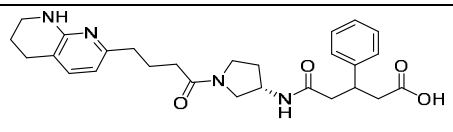
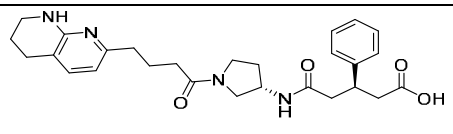
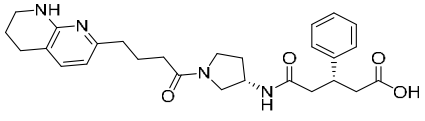
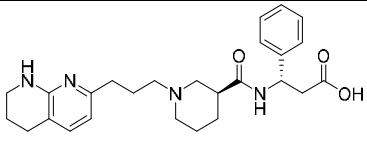
461	
462	
463	
464	
465	
466	
467	
468	
469	
470	
471	

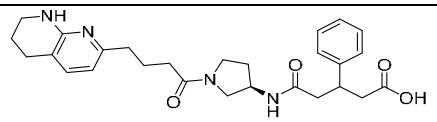
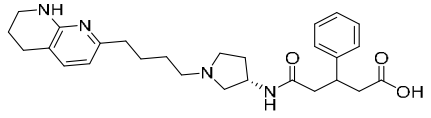
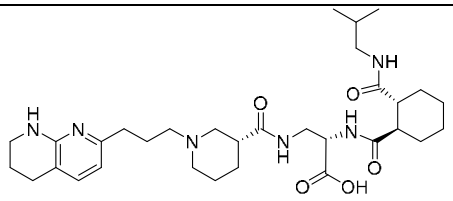
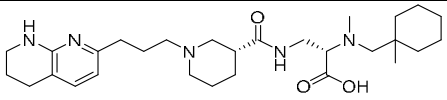
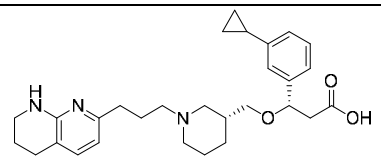
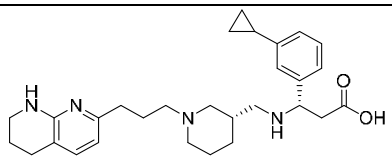
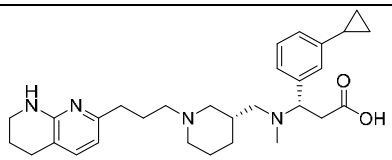
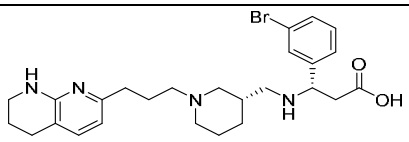
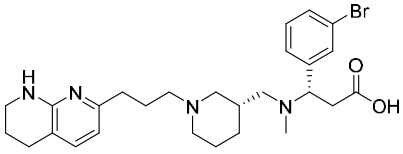
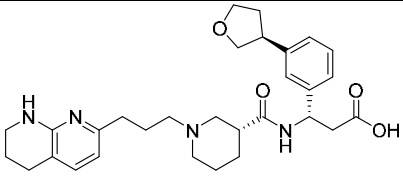
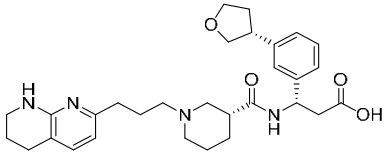
472	
473	
474	
475	
476	
477	
478	
479	
480	
481	
482	

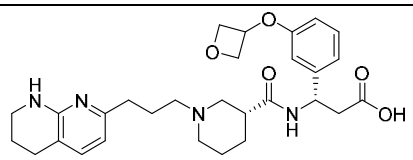
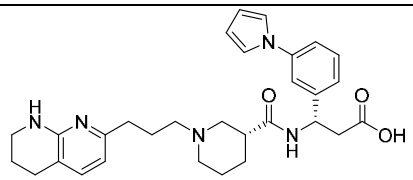
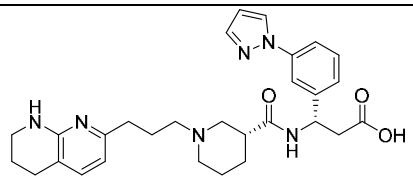
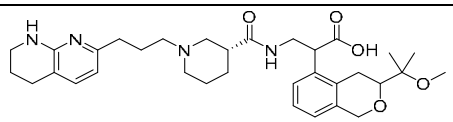
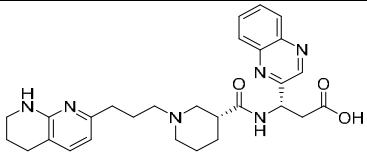
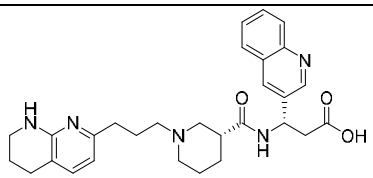
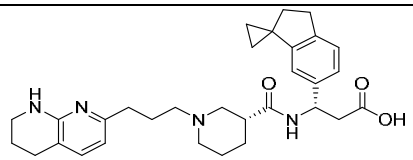
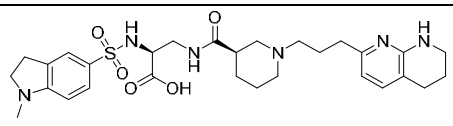
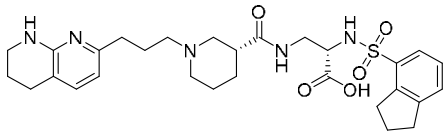
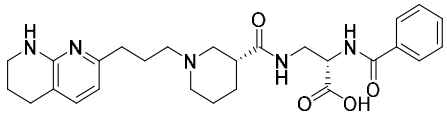
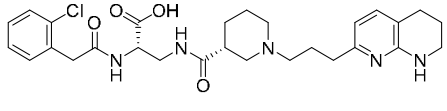
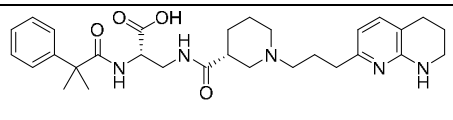
483	
484	
485	
486	
487	
488	
489	
490	
491	
492	

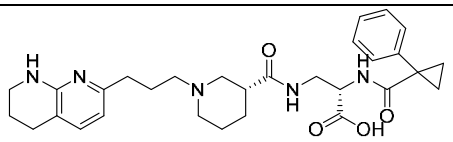
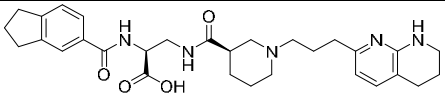
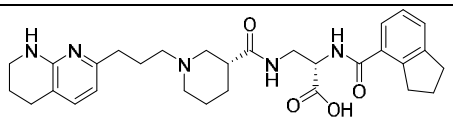
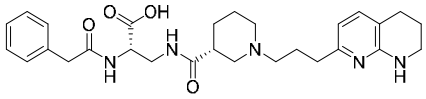
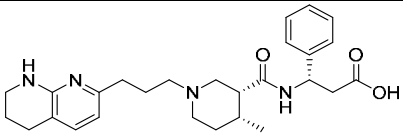
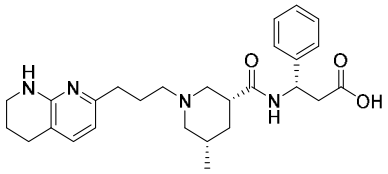
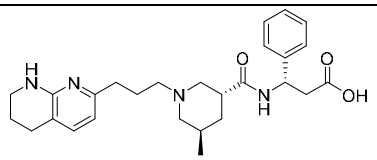
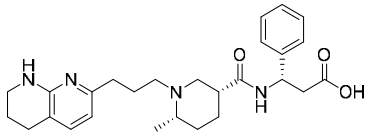
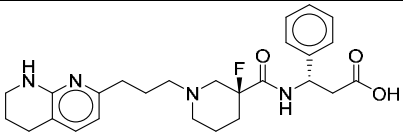
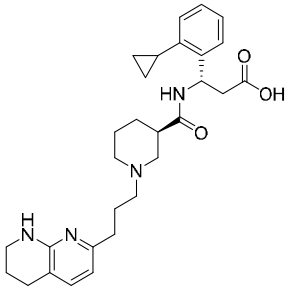
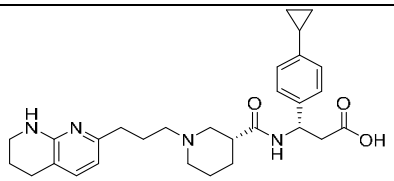
493	
494	
495	
496	
497	
498	
499	
500	
501	
502	

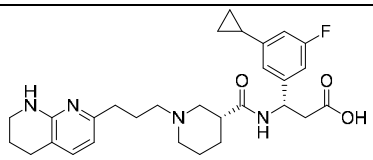
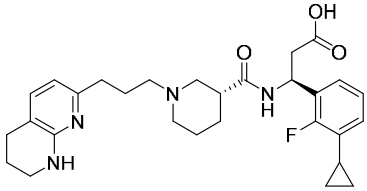
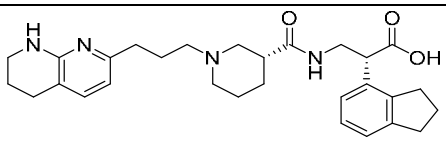
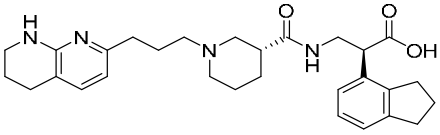
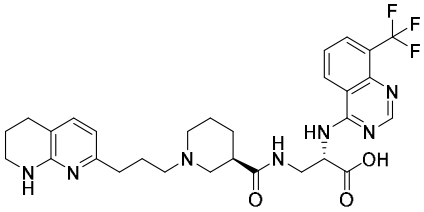
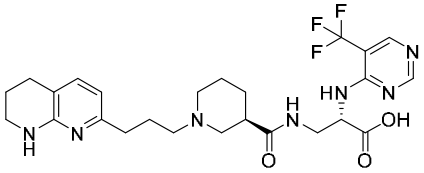
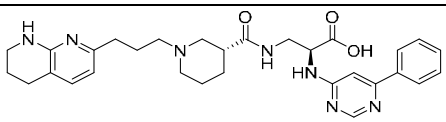
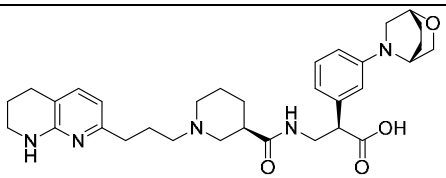
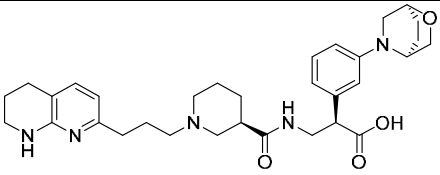
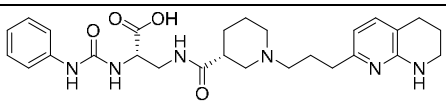
503	
504	
505	
506	
507	
508	
509	
510	
511	
512	

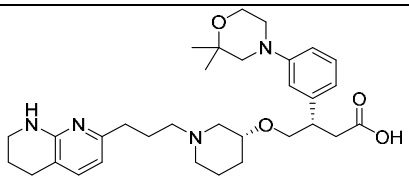
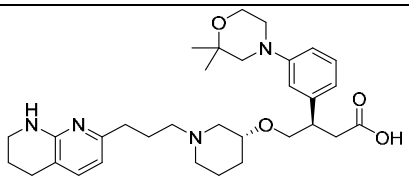
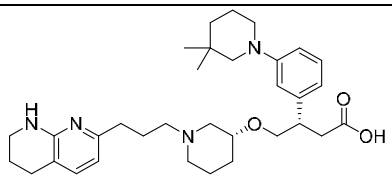
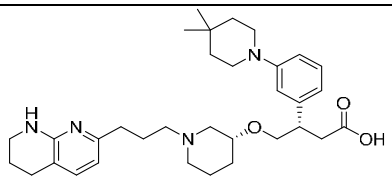
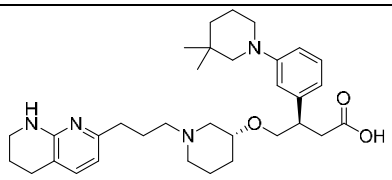
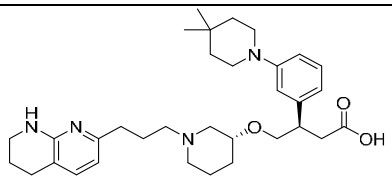
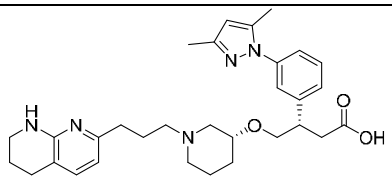
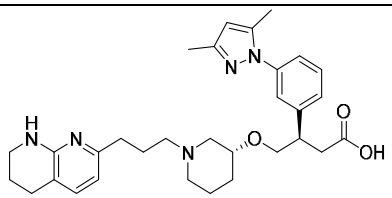
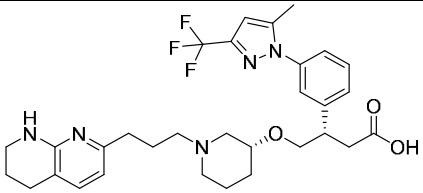
513	
514	
515	
516	
517	
518	
519	
520	
521	
522	
523	

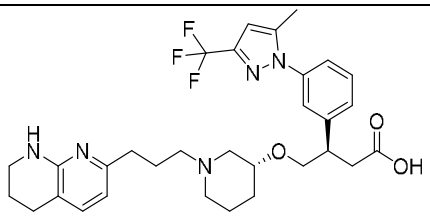
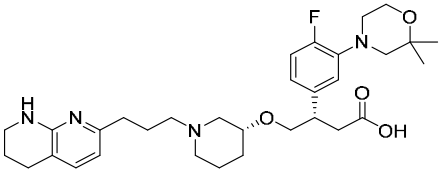
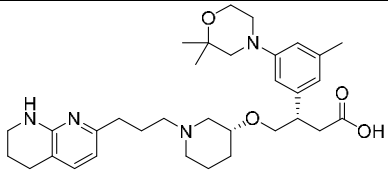
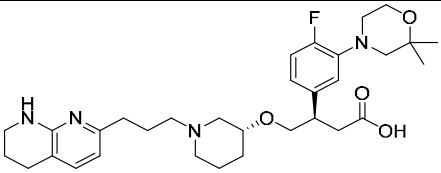
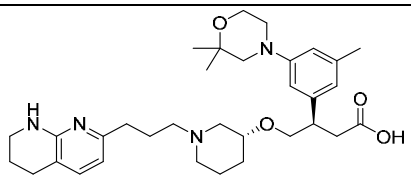
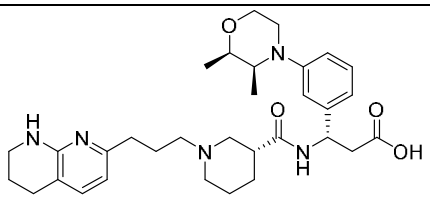
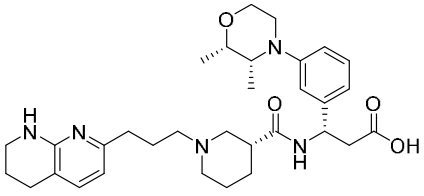
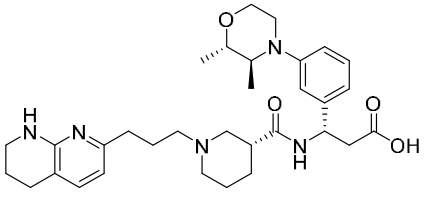
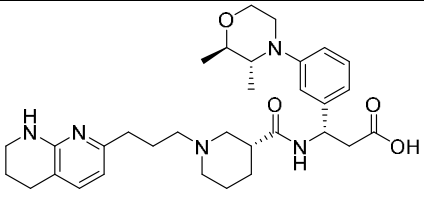
524	
525	
526	
527	
528	
529	
530	
531	
532	
533	
534	

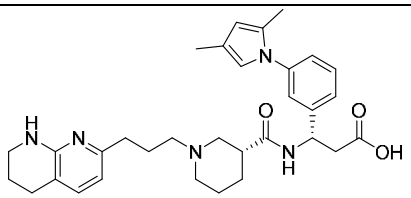
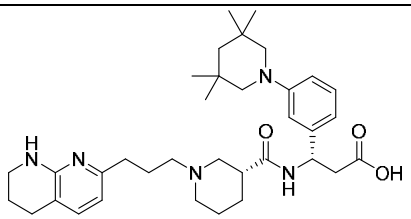
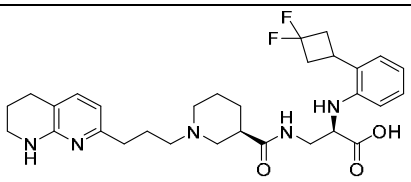
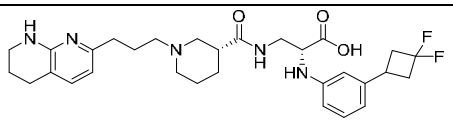
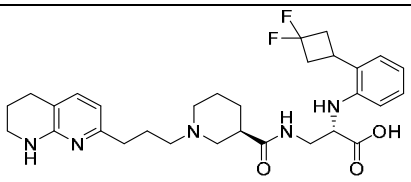
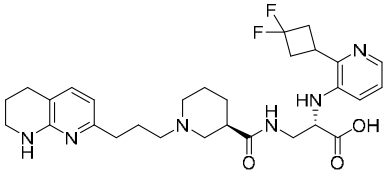
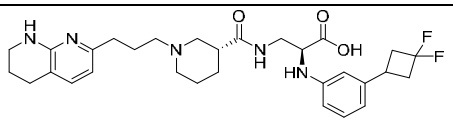
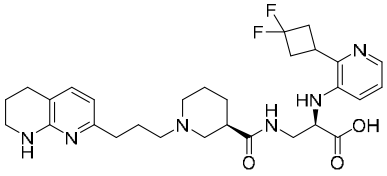
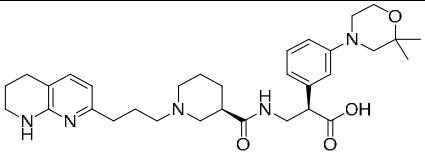
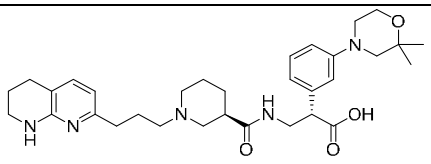
535	
536	
537	
538	
539	
540	
541	
542	
543	
544	
545	
546	

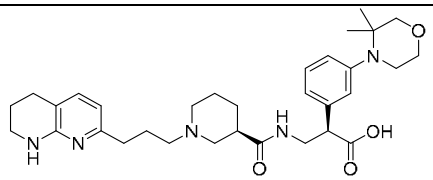
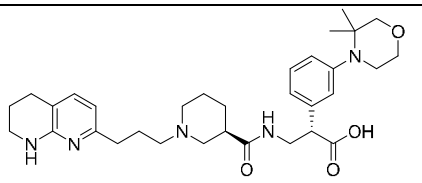
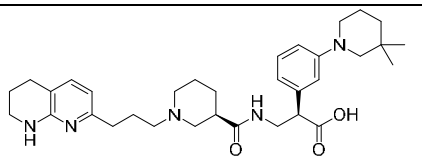
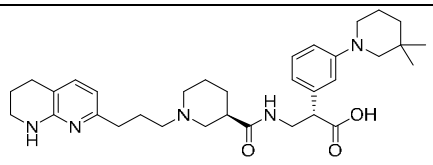
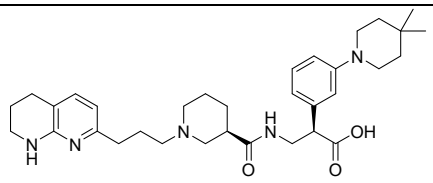
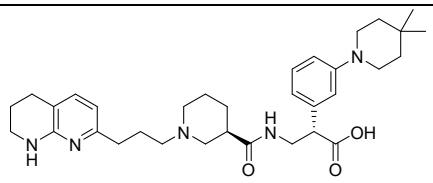
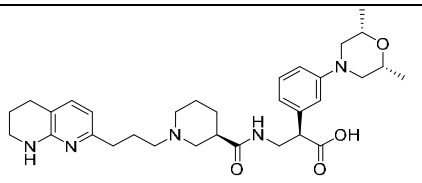
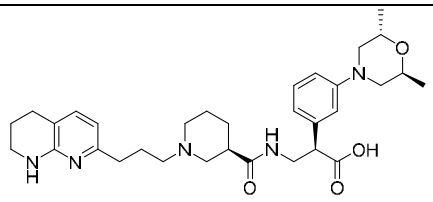
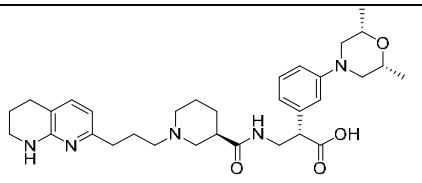
547	
548	
549	
550	
551	
552	
553	
554	
555	
556	
557	

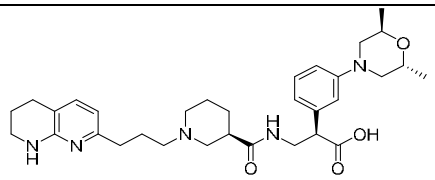
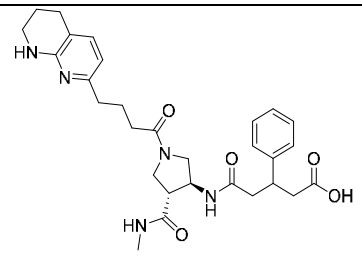
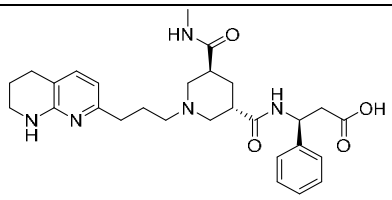
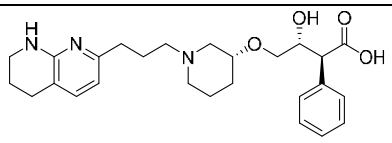
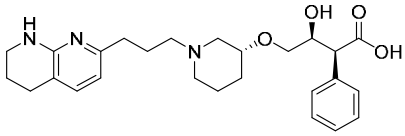
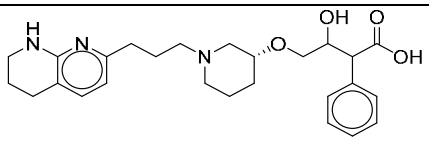
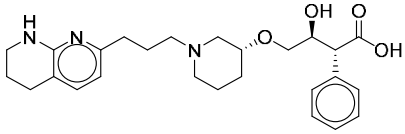
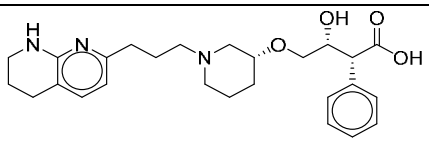
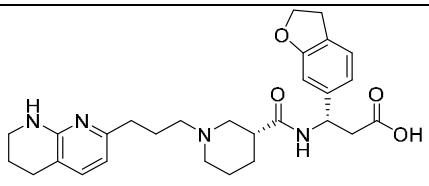
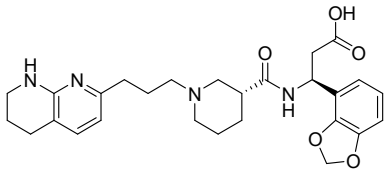
558	
559	
560	
561	
562	
563	
564	
565	
566	
567	

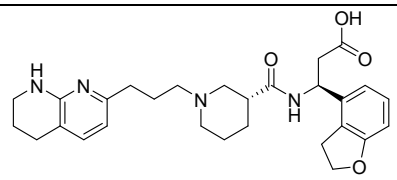
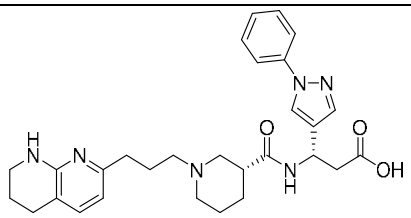
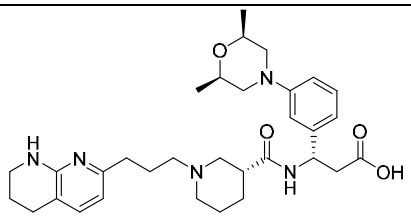
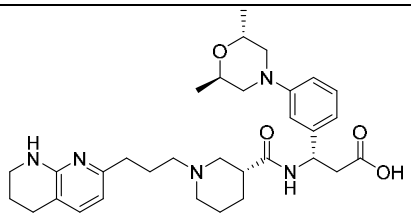
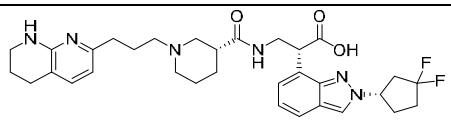
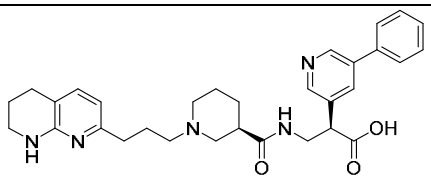
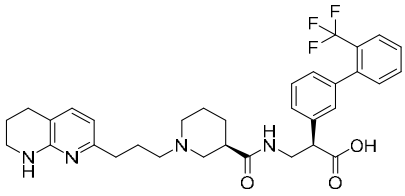
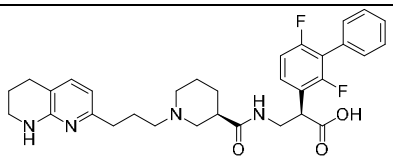
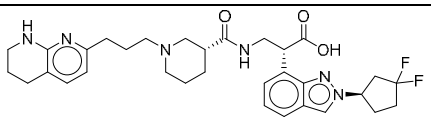
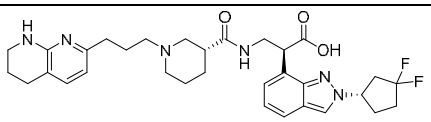
568	
569	
570	
571	
572	
573	
574	
575	
576	

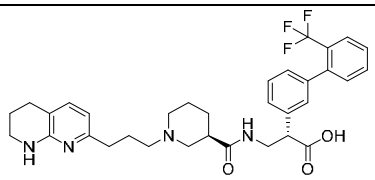
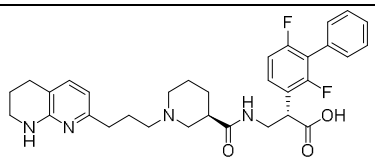
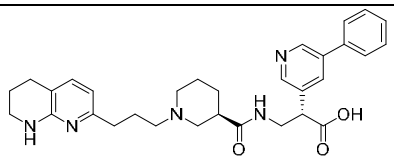
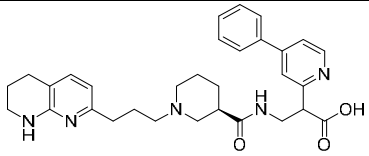
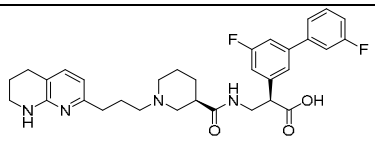
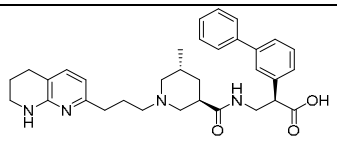
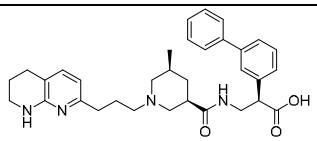
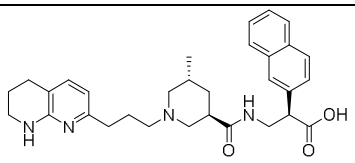
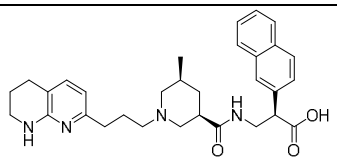
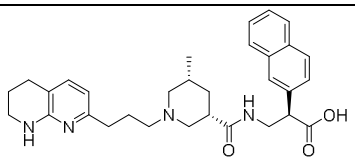
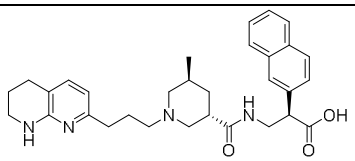
577	
578	
579	
580	
581	
582	
583	
584	
585	

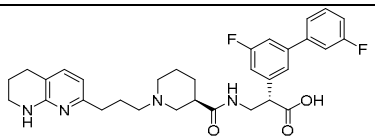
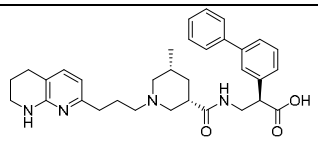
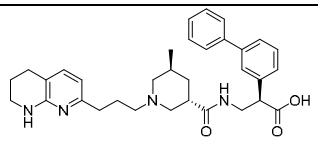
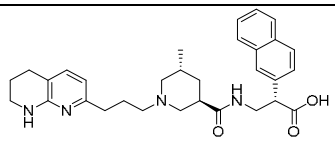
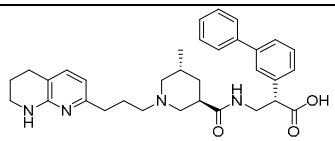
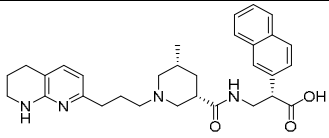
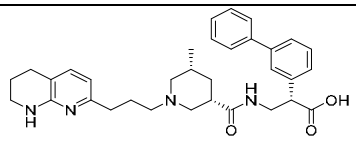
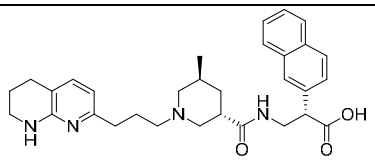
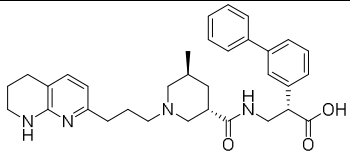
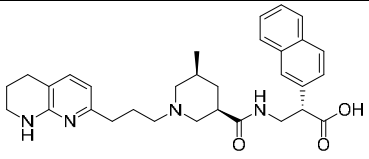
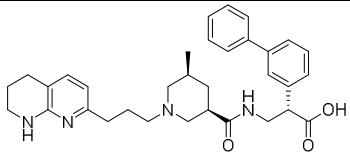
586	
587	
588	
589	
590	
591	
592	
593	
594	
595	

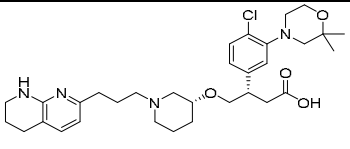
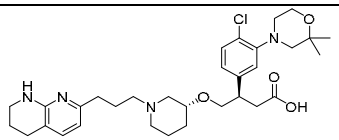
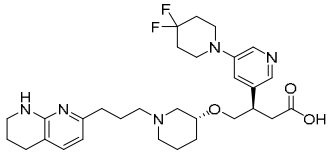
596	
597	
598	
599	
600	
601	
602	
603	
604	

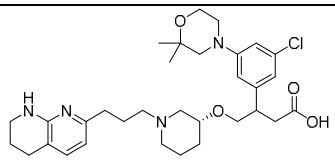
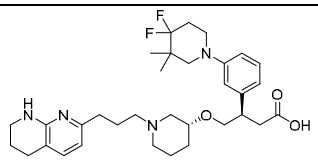
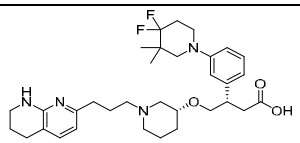
605	
606	
607	
608	
609	
610	
611	
612	
613	
614	

615	
616	
617	
618	
619	
620	
621	
622	
623	
624	

625	
626	
627	
628	
629	
630	
631	
632	
633	
634	
635	

636	
637	
638	
639	
640	
641	
642	
643	
644	
645	
646	

647	
648	
649	

650	
651	
652	

Métodos de Síntesis

Métodos de Síntesis

[0253] Haciendo referencia ahora a la FIG. 1, que describe la síntesis de intermediarios **10**, condensación de piridil aldehído **1** con cetoéster **2** en presencia de pirrolidina en ácido sulfúrico se produce el éster anulado **3**, que se reduce en condiciones convencionales para proporcionar el éster de piridilo crudo **4**. La protección de la amina libre produce el derivado Boc **5**, que se reduce con borohidruro de litio para proporcionar alcohol **6**. La oxidación de Parikh Doering del alcohol **6** produce el aldehído crudo **7** que se condensa con la amina 8 en condiciones reductoras para proporcionar el éster **3** piridílico **9**. La hidrólisis del éster **9** proporciona la sal de litio cruda **10**.

[0254] Haciendo referencia ahora a la FIG. 2, la cual describe la síntesis de compuestos de Fórmula (VII), el aldehído genérico **11** se condensa con ácido malónico **12** en presencia de formiato de amonio para proporcionar el β aminoácido **13** que luego se esterifica para producir el β amino éster **14**. La reacción del β amino éster **14** con el compuesto **10** proporciona el β amino éster amida **15** que globalmente se desprotege para producir compuestos de Fórmula (VII).

[0255] Haciendo referencia ahora a la FIG. 3 que describe otra síntesis de compuestos de Fórmula (VII), el acoplamiento cruzado del haluro de arilo con un compuesto de metal de transición proporciona el compuesto **21** después de la desprotección ácida, que se hace reaccionar con el compuesto **10** para dar el éster amida **22** que se desprotege globalmente para producir compuestos de Fórmula (VII).

[0256] Haciendo referencia ahora a la FIG. 4 la cual describe la síntesis de compuestos de Fórmula (VIII), el nitrilo **28** que reacciona con carbonato de dimetilo **29** para producir el éster **30**. La reducción del nitrilo y la protección de la amina proporcionó el β aminoéster **31**, que se desprotegió

para producir la sal de amina **32**. La reacción de la sal de amina **32** con el compuesto **10** da el éster amida **33**, que se desprotege globalmente para producir compuestos de Fórmula (VIII).

[0257] Haciendo referencia ahora a la FIG. 5 la cual describe la síntesis de compuestos de Fórmula (VIII), el acoplamiento cruzado del haluro de arilo **42** con un compuesto de metal de transición proporciona el compuesto **43** que se desprotege para producir el compuesto **44**. La reacción del compuesto **44** con el compuesto **10** da el éster amida **45** que se desprotege globalmente para producir compuestos de Fórmula (VIII).

[0258] Haciendo referencia ahora a la FIG. 6 que describe la síntesis de amidas y sulfonamidas de Fórmula (VIII), la reacción de la amina libre **51** en una variedad de condiciones se puede usar para proporcionar la amina, amida, urea o sulfonamida **52**, que se desprotege para proporcionar la sal de amina **53**. La reacción de la sal de amina **53** con el compuesto 10 da el éster amida **45** que se desprotege globalmente para producir compuestos de Fórmula (VIII).

[0259] Haciendo referencia ahora a la FIG. 7, el compuesto **62** se acila o se alquila reductivamente con éster piperdinílico sustituido **63** para proporcionar el compuesto **64**. La hidrólisis del compuesto **64** produjo la sal de litio **65**, que luego se hizo reaccionar con el éster **66** para proporcionar el compuesto **67** que se desprotege globalmente para producir el compuesto **68**.

[0260] El experto apreciará que se pueden implementar muchas otras rutas sintéticas para proporcionar el compuesto s de Fórmulas (I) a (VIII) y (Ia) a (IIIa). Por consiguiente, los métodos ilustrados en las FIGS. 1 7 debe considerarse representativo en lugar de completo

Métodos de Uso

[0261] Métodos para tratar, prevenir o mejorar síntomas de trastornos médicos como por ejemplo, fibrosis pulmonar idiopática, enfermedad pulmonar intersticial asociada a esclerosis sistémica, enfermedad pulmonar intersticial asociada a miositis, enfermedad pulmonar intersticial asociada a lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide, enfermedad pulmonar intersticial asociada, nefropatía diabética, glomeruloesclerosis focal y segmentaria, enfermedad renal crónica, esteatohepatitis no alcohólica, colangitis biliar primaria, colangitis esclerosante primaria, tumores sólidos, tumores hematológicos, trasplante de órganos, síndrome de Alport, enfermedad pulmonar intersticial, fibrosis inducida por radiación, fibrosis inducida por bleomicina , se proporcionan fibrosis inducida por asbesto, fibrosis inducida por gripe, fibrosis inducida por coagulación, fibrosis inducida por lesión vascular, estenosis aórtica y fibrosis cardíaca en un paciente que lo necesita. Al practicar los métodos, se administran cantidades terapéuticamente eficaces de los compuestos de Fórmula (I) y/o composiciones farmacéuticas de los mismos al paciente con el trastorno o afección.

[0262] Tumores sólidos ejemplares (por ejemplo, sarcomas, carcinomas y linfomas) que pueden tratarse con compuestos de Fórmula (I) y composiciones farmacéuticas de los mismos incluyen, por ejemplo, sarcoma de Ewing, rabdomiosarcoma, osteosarcoma, mielosarcoma, condrosarcoma, liposarcoma, leiomiosarcoma, sarcoma de tejido blando, cáncer de pulmón de células no pequeñas, cáncer de pulmón de células pequeñas, cáncer de bronquios, cáncer de próstata, cáncer de mama, cáncer de páncreas, cáncer gastrointestinal, cáncer de colon, cáncer de recto, carcinoma de colon, adenoma colorrectal, cáncer de tiroides, cáncer de hígado, cáncer de vías biliares intrahepáticas, cáncer hepatocelular, cáncer de glicemia suprarrenal, cáncer de estómago, cáncer gástrico, glioma (p. ej., adulto, tronco encefálico infantil, infancia astrocitoma cerebral, vía visual infantil e hipotalámica), glioblastoma, cáncer de endometrio, melanoma, cáncer de riñón, cáncer de pelvis renal, cáncer de vejiga urinaria, cuerpo uterino, cáncer de cuello uterino, cáncer de vagina, cáncer de ovario, mieloma múltiple, cáncer de esófago, cáncer de cerebro (p. ej., glioma de tronco encefálico, astrocitoma cerebeloso, astrocitoma cerebral/glioma maligno, ependimoma, meduloblastoma, tumores neuroectodérmicos primitivos supratentoriales, vía visual y glioma hipotalámico), labio y cavidad oral y faringe, laringe, intestino delgado, melanoma , adenoma de colon velloso, una neoplasia, una neoplasia de carácter epitelial, linfomas (p. ej., relacionado con el SIDA, Burkitt, células T cutáneas, Hodgkin, no Hodgkin, y sistema nervioso central primario), un carcinoma mamario, un carcinoma de células basales, un carcinoma de células escamosas, queratosis actínica, enfermedades tumorales, incluidos tumores sólidos, un tumor del cuello o cabeza, policitemia vera, trombocitemia esencial, mielofibrosis con metaplasia mieloide, macroglobulinemia de Waldenstrom, carcinoma adrenocortical, cánceres relacionados con el SIDA, astrocitoma cerebeloso infantil, astrocitoma cerebeloso infantil, carcinoma de células basales, cáncer de conducto biliar extrahepático, histiocitoma fibroso maligno, cáncer de hueso, adenomas/carcinoides bronquiales, tumor carcinoide, tumor carcinoide gastrointestinal, sistema nervioso central primario, astrocitoma cerebeloso, cánceres infantiles, ependimoma, tumor extracraneal de células germinales, tumor extragonadal de células germinales, cáncer de vías biliares extrahepáticas, melanoma intraocular, cáncer de ojo, retinoblastoma, cáncer de ojo, cáncer de vesícula biliar, tumor carcinoide gastrointestinal, tumores de células germinales (p. ej., extracraneal, extragonadal, y ovárico), tumor trofoblástico gestacional, cáncer hepatocelular, cáncer de hipofaringe, glioma hipotalámico y de las vías visuales, carcinoma de células de los islotes (páncreas endocrino), cáncer de laringe, fibrohistiocitoma maligno de hueso/osteosarcoma, meduloblastoma, mesotelioma, cáncer escamoso metastásico de cuello con primario oculto, síndrome de neoplasia endocrina múltiple, mieloma múltiple/neoplasia de células plasmáticas, micosis fungoide, cáncer de cavidad nasal y senos paranasales, cáncer de nasofaringe,

neuroblastoma, cáncer oral, orofaríngeo cáncer, cáncer epitelial de ovario, tumor de células germinales de ovario, tumor de ovario de bajo potencial maligno, cáncer de páncreas de células de los islotes, cáncer de paratiroides, feocromocitoma, pineoblastoma, tumor pituitario, blastoma pleuropulmonar, cáncer de células de transición del uréter, retinoblastoma, rabdomiosarcoma, cáncer de gli salival, síndrome de Sezary , cáncer de piel no melanoma, carcinoma de células de Merkel, carcinoma de células escamosas, cáncer testicular, timoma, tumor trofoblástico gestacional y tumor de Wilms.

[0263] Tumores hematológicos ejemplares (por ejemplo, sarcomas, carcinomas y linfomas) que pueden tratarse con compuestos de Fórmula (I) y composiciones farmacéuticas de los mismos incluyen, por ejemplo, leucemia linfocítica aguda, leucemia mielógena aguda, leucemia linfocítica crónica, leucemia mielógena crónica, leucemia mielógena crónica, leucemia mielógena crónica, linfoma, linfoma no Hodgkin y mieloma múltiple.

[0264] También se proporcionan en el presente documento métodos para inhibir la integrina αVβ6 en un paciente. Al practicar los métodos, se administran cantidades terapéuticamente eficaces de los compuestos de Fórmula (I) o composiciones farmacéuticas de los mismos al paciente con el trastorno o afección.

[0265] También se proporcionan en el presente documento métodos para inhibir la integrina αVβ1 en un paciente. Al practicar los métodos, se administran cantidades terapéuticamente eficaces de los compuestos de Fórmula (I) o composiciones farmacéuticas de los mismos al paciente con el trastorno o afección.

[0266] También se proporcionan en el presente documento métodos para inhibir la activación de TGFβ en una célula. Al practicar los métodos, se administran cantidades terapéuticamente eficaces de los compuestos de Fórmula (I) o composiciones farmacéuticas de los mismos al paciente con el trastorno o afección.

Composiciones y Métodos de Administración

[0267] Las composiciones proporcionadas en el presente documento contienen cantidades terapéuticamente eficaces de uno o más de los compuestos proporcionados en el presente documento que son útiles en la prevención, tratamiento o mejora de uno o más de los síntomas de enfermedades o trastornos descritos en el presente documento en un vehículo. Los vehículos adecuados para la administración de los compuestos proporcionados en el presente documento incluyen cualquiera de dichos vehículos que los expertos saben que son adecuados en la técnica

para el modo de administración particular. Además, los compuestos pueden formularse como el único ingrediente activo en la composición o pueden combinarse con otros ingredientes activos.

[0268] Las composiciones contienen uno o más compuestos proporcionados en el presente documento. Los compuestos, en algunas presentaciones, se formulan en preparaciones adecuadas tales como soluciones, suspensiones, tabletas, comprimidos dispersables, píldoras, cápsulas, polvos, formulaciones o elixires de liberación sostenida, para administración oral o en soluciones o suspensiones estériles para administración parenteral, así como como administración tópica, administración transdérmica e inhalación oral mediante nebulizadores, inhaladores dosificadores presurizados e inhaladores de polvo seco. En algunas presentaciones, los compuestos descritos anteriormente se formulan en composiciones usando técnicas y procedimientos bien conocidos en la técnica (ver, por ejemplo, Ansel, Introducción a *Pharmaceutical Dosage Forms*, séptima edición (1999)).

[0269] En las composiciones, se mezclan concentraciones eficaces de uno o más compuestos o derivados de los mismos con un vehículo adecuado. Los compuestos pueden derivatizarse como las correspondientes sales, ésteres, enol éteres o ésteres, acetales, cetales, ortoésteres, hemiacetales, hemicetales, ácidos, bases, solvatos, pares iónicos, hidratos o profármacos antes de la formulación, como se describió anteriormente. Las concentraciones de los compuestos en las composiciones son eficaces para la administración de una cantidad, tras la administración, que trata, conduce a la prevención o mejora de uno o más de los síntomas de las enfermedades o trastornos descritos en el presente documento. En algunas presentaciones, las composiciones se formulan para administración de dosis única. Para formular una composición, la fracción en peso de un compuesto se disuelve, suspende, dispersa o se mezcla de otro modo en un vehículo seleccionado a una concentración eficaz tal que se alivie, prevenga la afección tratada o se mejoren uno o más síntomas.

[0270] El compuesto activo se incluye en el vehículo en una cantidad suficiente para ejercer un efecto terapéuticamente útil en ausencia de efectos secundarios indeseables en el paciente tratado. La concentración terapéuticamente eficaz se puede predecir empíricamente probando los compuestos en sistemas *in vitro* e *in vivo* bien conocidos por los expertos en la técnica y luego extrapolándolos a partir de los mismos para dosis para humanos. Luego, las dosis en humanos generalmente se ajustan en ensayos clínicos y se ajustan según la respuesta.

[0271] La concentración de compuesto activo en la composición dependerá de las tasas de absorción, inactivación y excreción del compuesto activo, las características fisicoquímicas del compuesto, el programa de dosificación, la cantidad administrada, así como otros factores conocidos por los expertos en la técnica. Por ejemplo, la cantidad que se administra es suficiente

para mejorar uno o más de los síntomas de enfermedades o trastornos como se describe en el presente documento.

[0272] En los casos en los que los compuestos exhiben una solubilidad insuficiente, se pueden usar métodos para solubilizar compuestos tales como el uso de liposomas, profármacos, complejación/quelación, nanopartículas o emulsiones o plantillas terciarias. Dichos métodos son conocidos por los expertos en esta técnica e incluyen, entre otros, el uso de codisolventes, como dimetilosulfóxido (DMSO), el uso de tensioactivos o modificadores de superficie, como TWEEN®, agentes complejantes como ciclodextrina o agentes de disolución mediante ionización mejorada (es decir, disolviendo en bicarbonato de sodio acuoso). También se pueden usar derivados de los compuestos, tales como profármacos de los compuestos, para formular composiciones eficaces.

[0273] Tras mezclar o agregar el compuesto(s), la mezcla resultante puede ser una solución, suspensión, emulsión o similar. La forma de la mezcla resultante depende de varios factores, incluido el modo de administración previsto y la solubilidad del compuesto en el vehículo seleccionado. La concentración eficaz es suficiente para mejorar los síntomas de la enfermedad, trastorno o afección tratada y puede determinarse empíricamente.

[0274] Las composiciones se proporcionan para administración a humanos y animales en formas de dosificación apropiadas para la indicación, tales como inhaladores de polvo seco (DPI), inhaladores de dosis medidas presurizados (pMDI), nebulizadores, tabletas, cápsulas, píldoras, cintas sublinguales/tiras bioerosionables, tabletas o cápsulas, polvos, gránulos, pastillas, lociones, ungüentos, supositorios, productos de fusión rápida, parches transdérmicos u otros dispositivos/preparaciones de aplicación transdérmica, soluciones o suspensiones parenterales estériles, soluciones o suspensiones orales, y emulsiones de agua y aceite que contienen cantidades adecuadas de los compuestos o derivados del mismo. Los compuestos terapéuticamente activos y derivados de los mismos son, en algunas presentaciones, formulados y administrados en formas farmacéuticas unitarias o formas farmacéuticas múltiples. Las formas de dosis unitarias como se usan en el presente documento se refieren a unidades físicamente discretas adecuadas para sujetos humanos y animales y envasadas individualmente como se conoce en la técnica. Cada dosis unitaria contiene una cantidad predeterminada del compuesto terapéuticamente activo suficiente para producir el efecto terapéutico deseado, en asociación con el vehículo requerido. Ejemplos de formas de dosis unitarias incluyen ampollas y jeringas y tabletas o cápsulas envasadas individualmente. Las formas de dosis unitarias pueden administrarse en fracciones o múltiplos de las mismas. Una forma de dosis múltiple es una pluralidad de formas farmacéuticas unitarias idénticas envasadas en un único recipiente para administrarse en forma de dosis unitaria segregada.

Ejemplos de formas de dosis múltiples incluyen viales, frascos de tabletas o cápsulas o frascos de pintas o galones. Por lo tanto, la forma de dosis múltiple es un múltiplo de dosis unitarias que no están segregadas en el envase.

[0275] Las composiciones líquidas se pueden preparar, por ejemplo, disolviendo, dispersando o mezclando de otro modo un compuesto activo como se definió anteriormente y adyuvantes opcionales en un vehículo como, por ejemplo, agua, solución salina, dextrosa acuosa, glicerol, glicoles, etanol, y similares, para formar de ese modo una solución o suspensión, dispersión coloidal, emulsión o formulación liposomal. Si se desea, la composición a administrar también puede contener cantidades menores de sustancias auxiliares no tóxicas tales como agentes humectantes, agentes emulsionantes, agentes solubilizantes, agentes tampón del pH y similares, por ejemplo, acetato, citrato de sodio, derivados de ciclodextrina, monolaurato de sorbitán, acetato de sodio de trietanolamina, oleato de trietanolamina y otros agentes similares.

Los métodos reales para preparar dichas formas de dosificación son conocidos, o serán evidentes, para los expertos en esta técnica; por ejemplo, véase *Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easton, Pa.,* 15ª edición, 1975 o ediciones posteriores del mismo.

Se pueden preparar formas farmacéuticas o composiciones que contengan el ingrediente activo en el intervalo de 0,005 % a 100 % y el resto esté compuesto por vehículo o soporte. Los expertos en la técnica conocen métodos para la preparación de estas composiciones. Las composiciones contempladas pueden contener 0,001% 100% de ingrediente activo, en una presentación 0,1 95%, en otra presentación 0,4 10%.

[0276] En determinadas presentaciones, las composiciones son composiciones sin lactosa que contienen excipientes que son bien conocidos en la técnica y están enumerados, por ejemplo, en la Farmacopea de los Estados Unidos (USP) 25 NF20 (2002). En general, las composiciones sin lactosa contienen ingredientes activos, un aglutinante/relleno y un lubricante en cantidades compatibles. Particulares formas farmacéuticas sin lactosa contienen ingredientes activos, celulosa microcristalina, almidón pregelatinado y estearato de magnesio.

[0277] Además, se proporcionan composiciones anhidras y formas de dosificación que comprenden ingredientes activos, ya que el agua puede facilitar la degradación de algunos compuestos. Por ejemplo, la adición de agua (p.ej., 5%) es ampliamente aceptada como medio para simular el almacenamiento a largo plazo con el fin de determinar características tales como la vida útil o la estabilidad de las formulaciones a lo largo del tiempo. Ver, p.ej., Jens T. Carstensen, *Drug Stability: Principles & Practice*, 2d. Ed., Marcel Dekker, NY, NY, 1995, pp. 379-80. En efecto, el agua y el calor aceleran la descomposición de algunos compuestos. Por lo tanto, el efecto del agua

sobre una formulación puede ser de gran importancia ya que la humedad se encuentra comúnmente durante la fabricación, envasado, almacenamiento, envío y uso de las formulaciones.

[0278] Las composiciones anhidras y las formas de dosificación proporcionadas en el presente documento se pueden preparar usando ingredientes anhidros o que contienen poca humedad y condiciones de baja humedad o baja humedad.

[0279] Una composición anhidra debe prepararse y almacenarse de manera que se mantenga su naturaleza anhidra. Por consiguiente, las composiciones anhidras generalmente se envasan usando materiales que se sabe que previenen la exposición al agua, de modo que puedan incluirse en kits de formulario adecuados. Ejemplos de envases adecuados incluyen, entre otros, láminas herméticamente selladas, plásticos, envases de dosis unitarias (por ejemplo, viales), envases tipo blíster y envases de tiras.

[0280] Las formas de dosificación oral son sólidas, en gel o líquidas. Las formas farmacéuticas sólidas son tabletas, cápsulas, gránulos y polvos a granel. Los tipos de tabletas orales incluyen pastillas y tabletas masticables comprimidas que pueden tener una capa entérica, una capa de azúcar o una película. Las cápsulas pueden ser cápsulas de gelatina dura o blanda, mientras que los gránulos y polvos pueden proporcionarse en forma no efervescente o efervescente con la combinación de otros ingredientes conocidos por los expertos en la técnica.

En determinadas presentaciones, las formulaciones son formas de dosificación sólidas como, por ejemplo, cápsulas o comprimidos. Las tabletas, píldoras, cápsulas, pastillas y similares pueden contener uno o más de los siguientes ingredientes, o compuestos de naturaleza similar: un aglutinante; un lubricante; un diluyente; un deslizador; un agente desintegrante; un agente colorante; un agente edulcorante; un agente aromatizante; un agente humectante; un recubrimiento entérico; un agente de recubrimiento cinematográfico y un agente desmoldante modificado. Ejemplos de aglutinantes incluyen celulosa microcristalina, metilo parabeno, polialquilenóxidos, goma tragacanto, solución de glucosa, mucílago de acacia, solución de gelatina, melaza, polivinilpirrolidina, povidona, crospovidonas, sacarosa y almidón y derivados del almidón. Los lubricantes incluyen talco, almidón, estearato de magnesio/calcio, licopodio y ácido esteárico. Los diluyentes incluyen, por ejemplo, lactosa, sacarosa, trehalosa, lisina, leucina, lecitina, almidón, caolín, sal, manitol y fosfato dicálcico. Los deslizantes incluyen, entre otros, dióxido de silicio coloidal. Los agentes desintegrantes incluyen cruzcarmelosa sódica, glicolato sódico de almidón, ácido algínico, almidón de maíz, almidón de patata, bentonita, metilocelulosa, agar y carboximetilocelulosa. Los agentes colorantes incluyen, por ejemplo, cualquiera de los tintes FD y C solubles en agua certificados aprobados, mezclas de los mismos; y colorantes FD y C insolubles en agua suspendidos sobre hidrato de alúmina y colorantes avanzados o aditivos

opalescentes/colores antifalsificación conocidos por los expertos en la técnica. Los agentes edulcorantes incluyen sacarosa, lactosa, manitol y agentes edulcorantes artificiales como sacarina y cualquier cantidad de sabores se secaron por aspersión. Los agentes saborizantes incluyen sabores naturales extraídos de plantas tales como frutas y mezclas sintéticas de compuestos que producen una sensación agradable o enmascaran un sabor desagradable, tales como, pero no limitado a menta y salicilato de metilo. Los agentes humectantes incluyen monoestearato de propilenglicol, monooleato de sorbitán, monolaurato de dietilenglicol y éter laurílico de polioxietileno. Los recubrimientos entéricos incluyen ácidos grasos, grasas, ceras, goma laca, goma laca amoniacal y ftalatos de acetato de celulosa. Los recubrimientos cinematográficos incluyen hidroxietilcelulosa, carboximetilocelulosa de sodio, polietilenglicol 4000 y acetato ftalato de celulosa. Los agentes de liberación modificados incluyen polímeros como la serie Eudragit® y ésteres de celulosa.

[0281] El compuesto, o derivado del mismo, puede proporcionarse en una composición que lo proteja del ambiente ácido del estómago. Por ejemplo, la composición puede formularse en un recubrimiento entérico que mantiene su integridad en el estómago y libera el compuesto activo en el intestino. La composición también puede formularse en combinación con un antiácido u otro ingrediente similar.

[0282] Cuando la forma unitaria de dosificación es una cápsula y puede contener, además del material del tipo anterior, un vehículo líquido tal como un aceite graso. Además, las formas unitarias de dosificación pueden contener otros materiales diversos que modifican la forma física de la unidad de dosificación; por ejemplo, recubrimientos de azúcar y otros agentes entéricos. Los compuestos también se pueden administrar como componente de un elixir, suspensión, jarabe, oblea, espolvoreado, chicle o similares. Un jarabe puede contener, además de los compuestos activos, sacarosa como agente edulcorante y ciertos conservantes, colorantes y aromas.

[0283] Los materiales activos también se pueden mezclar con otros materiales activos que no perjudiquen la acción deseada, o con materiales que complementen la acción deseada, tales como antiácidos, bloqueadores H2 y diuréticos. El ingrediente activo es un compuesto o derivado del mismo como se describe en el presente documento. Se pueden incluir concentraciones más altas, hasta aproximadamente el 98% en peso del ingrediente activo.

[0284] En todas las presentaciones, las formulaciones de tabletas y cápsulas pueden recubrirse como saben los expertos en la técnica para modificar o mantener la disolución del ingrediente activo. Así, por ejemplo, pueden estar recubiertos con un recubrimiento convencional digestible entéricamente, tal como fenilsalicilato, ceras y acetato ftalato de celulosa.

[0285] Las formas de dosificación oral líquida incluyen soluciones acuosas, emulsiones, suspensiones, soluciones y/o suspensiones reconstituidas a partir de gránulos no efervescentes y

preparaciones efervescentes reconstituidas a partir de gránulos efervescentes. Las soluciones acuosas incluyen, por ejemplo, elixires y jarabes. Las emulsiones son aceite en agua o agua en aceite.

[0286] Los elixires son preparaciones hidroalcohólicas transparentes, endulzadas. Los vehículos utilizados en los elixires incluyen disolventes. Los jarabes son soluciones acuosas concentradas de un azúcar, por ejemplo, sacarosa, y pueden contener un conservante. Una emulsión es un sistema de dos fases en el que un líquido se dispersa en forma de pequeños glóbulos en otro líquido. Los vehículos utilizados en las emulsiones son líquidos no acuosos, agentes emulsionantes y conservantes. Las suspensiones utilizan agentes suspensores y conservantes. Las sustancias aceptables utilizadas en gránulos no efervescentes, para reconstituir en una forma farmacéutica líquida oral, incluyen diluyentes, edulcorantes y agentes humectantes. Las sustancias aceptables utilizadas en gránulos efervescentes, para reconstituir en una forma de dosificación oral líquida, incluyen ácidos orgánicos y una fuente de dióxido de carbono. Se utilizan agentes colorantes y aromatizantes en todas las formas de dosificación indicadas antes.

[0287] Los disolventes incluyen glicerina, sorbitol, alcohol etílico y jarabe. Ejemplos de conservantes incluyen glicerina, metilo y propilparabeno, ácido benzoico, benzoato de sodio y alcohol. Ejemplos de líquidos no acuosos utilizados en emulsiones incluyen aceite mineral y aceite de semilla de algodón. Ejemplos de agentes emulsionantes incluyen gelatina, goma arábiga, tragacanto, bentonita y tensioactivos tales como monooleato de polioxietilensorbitán. Los agentes de suspensión incluyen carboximetilocelulosa de sodio, pectina, tragacanto, Veegum y acacia. Los agentes edulcorantes incluyen sacarosa, jarabes, glicerina y agentes edulcorantes artificiales como la sacarina. Los agentes humectantes incluyen monoestearato de propilenglicol, monooleato de sorbitán, monolaurato de dietilenglicol y éter laurílico de polioxietileno. Los ácidos orgánicos incluyen el ácido cítrico y tartárico. Las fuentes de dióxido de carbono incluyen bicarbonato de sodio y carbonato de sodio. Los agentes colorantes incluyen cualquiera de los colorantes FD y C solubles en agua certificados y aprobados, y mezclas de los mismos. Los agentes aromatizantes incluyen sabores naturales extraídos de plantas como frutas y mezclas sintéticas de compuestos que producen una sensación de sabor agradable.

[0288] Para una forma de dosificación sólida, la solución o suspensión, en, por ejemplo, carbonato de propileno, aceites vegetales o triglicéridos, en algunas presentaciones está encapsulada en una cápsula de gelatina. Dichas soluciones, su preparación y encapsulación, se describen en las patentes estadounidenses Nos. 4.328.245; 4.409.239; y 4.410.545. Para una forma de dosificación líquida, la solución, por ejemplo, en polietilenglicol, se puede diluir con una cantidad suficiente de un vehículo líquido; por ejemplo, agua, para que se pueda medir fácilmente para la administración.

[0289] Alternativamente, se pueden preparar formulaciones orales líquidas o semisólidas disolviendo o dispersando el compuesto activo o la sal en aceites vegetales, glicoles, triglicéridos, ésteres de propilenglicol (p. ej., carbonato de propileno) y otros vehículos similares, y encapsulando estas soluciones o suspensiones en compuestos duros o cubiertas de cápsulas de gelatina blanda. Otras formulaciones útiles incluyen las expuestas en las patentes estadounidenses Nos. RE28.819 y 4.358.603. Brevemente, dichas formulaciones incluyen, entre otras, aquellas que contienen un compuesto proporcionado en el presente documento, un mono o polialquilenglicol dialquilado, que incluye, pero no se limita a, 1,2-dimetoxietano, diglima, triglima, tetraglima, polietilenglicol-350 dimetilo éter, polietilenglicol-550 dimetilo éter, polietilenglicol-750 dimetilo éter donde 350, 550 y 750 se refieren al peso molecular promedio aproximado del polietilenglicol, y uno o más antioxidantes, como hidroxitolueno butilado (BHT), hidroxianisol butilado (BHA), propil galato, vitamina E, hidroquinona, hidroxicumarinas, etanolamina, lecitina, cefalina, ácido ascórbico, ácido málico, sorbitol, ácido fosfórico, ácido tiodipropiónico y sus ésteres, y ditiocarbamatos.

[0290] Otras formulaciones incluyen, pero no se limita a, soluciones alcohólicas acuosas que incluyen un acetal. Los alcoholes utilizados en estas formulaciones son cualquier disolvente miscible en agua que tenga uno o más grupos hidroxilo, incluidos, entre otros, propilenglicol y etanol. Los acetales incluyen, pero no se limitan a, di(alquil inferior) acetales de alquil aldehídos inferiores tales como acetaldehído dietil acetal.

[0291] También se contempla en el presente documento la administración parenteral, en algunas presentaciones caracterizada por inyección, ya sea por vía subcutánea, intramuscular o intravenosa. Los inyectables se pueden preparar en formas convencionales, ya sea como soluciones o suspensiones líquidas, formas sólidas adecuadas para solución o suspensión en líquido antes de la inyección o como emulsiones. Los inyectables, soluciones y emulsiones también contienen uno o más excipientes. Los excipientes adecuados son, por ejemplo, agua, solución salina, dextrosa, glicerol o etanol. Además, si se desea, las composiciones a administrar también pueden contener cantidades menores de sustancias auxiliares no tóxicas tales como agentes humectantes o emulsionantes, agentes tamponadores del pH, estabilizadores, potenciadores de la solubilidad y otros agentes similares, como, por ejemplo, acetato de sodio, monolaurato de sorbitán, oleato de trietanolamina y ciclodextrinas.

[0292] También se contempla en el presente documento la implantación de un sistema de liberación lenta o de liberación sostenida, de modo que se mantenga un nivel constante de dosificación (ver, p.ej., la Patente estadounidense No. 3.710.795). Brevemente, un compuesto proporcionado en el presente documento se dispersa en una matriz interna sólida, por ejemplo, polimetilometacrilato, polibutilmetacrilato, policloruro de vinilo plastificado o no plastificado,

nailon plastificado, polietilentereftalato plastificado, caucho natural, poliisopreno, poliisobutileno, polibutadieno, polietileno, copolímeros de etileno-acetato de vinilo, cauchos de silicona, polidimetilosiloxanos, copolímeros de carbonato de silicona, polímeros hidrófilos tales como hidrogeles de ésteres de ácido acrílico y metacrílico, colágeno, alcohol polivinílico reticulado y acetato de polivinilo parcialmente hidrolizado reticulado, que está rodeado por una membrana polimérica externa, p. ej., polietileno, polipropileno copolímeros de etileno/propileno, copolímeros de etileno/acrilato de etilo, copolímeros de etileno/acetato de vinilo, cauchos de silicona, polidimetilosiloxanos, caucho de neopreno, polietileno clorado, cloruro de polivinilo, copolímeros de cloruro de vinilo con acetato de vinilo, cloruro de vinilideno, etileno y propileno, ionómero tereftalato de polietileno, epiclorhidrina de caucho butílico cauchos, copolímero de etileno/alcohol vinílico, terpolímero de etileno/acetato de vinilo/alcohol vinílico, y copolímero de etileno/viniloxietanol, que es insoluble en fluidos corporales. El compuesto se difunde a través de la membrana polimérica exterior en una etapa de control de la velocidad de liberación. El porcentaje de compuesto activo contenido en tales composiciones parenterales depende en gran medida de la naturaleza específica de las mismas, así como de la actividad del compuesto y las necesidades del sujeto.

[0293] La administración parenteral de las composiciones incluye administraciones intravenosa, subcutánea e intramuscular. Las preparaciones para administración parenteral incluyen soluciones estériles listas para inyección, productos solubles secos estériles, como polvos liofilizados, listos para combinarse con un disolvente justo antes de su uso, incluidas tabletas hipodérmicas, suspensiones estériles listas para inyección, productos insolubles secos estériles listos para ser combinado con un vehículo justo antes de su uso y emulsiones estériles. Las soluciones pueden ser acuosas o no acuosas.

[0294] Si se administran por vía intravenosa, los vehículos adecuados incluyen solución salina fisiológica o solución salina tamponada con fosfato (PBS), y soluciones que contienen agentes espesantes y solubilizantes, tales como glucosa, polietilenglicol y polipropilenglicol y mezclas de los mismos.

[0295] Los vehículos utilizados en preparaciones parenterales incluyen vehículos acuosos, vehículos no acuosos, agentes antimicrobianos, agentes isotónicos, tampones, antioxidantes, anestésicos locales, agentes de suspensión y dispersión, agentes emulsionantes, agentes secuestrantes o quelantes y otras sustancias.

[0296] Ejemplos de vehículos acuosos incluyen Inyección de Cloruro de Sodio, Inyección de Ringers, Inyección de Dextrosa Isotónica, Inyección de Agua Estéril, Inyección de Dextrosa y Ringers Lactados. Los vehículos parenterales no acuosos incluyen aceites fijos de origen vegetal,

aceite de semilla de algodón, aceite de maíz, aceite de sésamo y aceite de maní. Se deben agregar agentes antimicrobianos en concentraciones bacteriostáticas o fungistáticas a las preparaciones parenterales envasadas en envases de dosis múltiples que incluyen fenoles o cresoles, mercuriales, alcohol bencílico, clorobutanol, ésteres del ácido metilo y propil p-hidroxibenzoico, timerosal, cloruro de benzalconio y cloruro de bencetonio. Los agentes isotónicos incluyen cloruro de sodio y dextrosa. Los tampones incluyen fosfato y citrato. Los antioxidantes incluyen bisulfato de sodio. Los anestésicos locales incluyen clorhidrato de procaína. Los agentes de suspensión y dispersión incluyen carboximetilocelulosa de sodio, hidroxipropilmetilocelulosa y polivinilpirrolidona. Los agentes emulsionantes incluyen polisorbato 80 (Tween® 80). Un agente secuestrante o quelante de iones metálicos incluye EDTA. Los vehículos también incluyen alcohol etílico, polietilenglicol y propilenglicol para vehículos miscibles en agua; y hidróxido de sodio, ácido clorhídrico, ácido cítrico o ácido láctico para ajustar el pH.

[0297] La concentración del compuesto se ajusta de manera que una inyección proporcione una cantidad eficaz para producir el efecto farmacológico deseado. La dosis exacta depende de la edad, peso, superficie corporal y condición del paciente o animal como se conoce en la técnica.

[0298] Las preparaciones parenterales de dosis unitarias se envasan en una ampolla, un vial o una jeringa con una aguja. Todas las preparaciones para administración parenteral deben ser estériles, como se sabe y se practica en la técnica.

[0299] De manera ilustrativa, la infusión intravenosa o intraarterial de una solución acuosa estéril que contiene un compuesto activo es un modo de administración eficaz. Otra presentación es una solución o suspensión acuosa u oleosa estéril que contiene un material activo inyectado según sea necesario para producir el efecto farmacológico deseado.

[0300] Los inyectables están diseñados para administración local y sistémica. En algunas presentaciones, se formula una dosis terapéuticamente eficaz para contener una concentración de al menos aproximadamente 0,01 % p/p hasta aproximadamente 90 % w/w o más, en ciertas presentaciones más del 0,1 % w/w del compuesto activo al tejido(s) tratado(s).

[0301] El compuesto puede suspenderse en forma micronizada u otra forma adecuada o puede derivatizarse para producir un producto activo más soluble o para producir un profármaco. La forma de la mezcla resultante depende de varios factores, incluido el modo de administración previsto y la solubilidad del compuesto en el portador o vehículo seleccionado. La concentración eficaz es suficiente para mejorar los síntomas de la afección y puede determinarse empíricamente.

[0302] Los ingredientes activos proporcionados en el presente documento se pueden administrar mediante medios de liberación controlada o mediante dispositivos de administración que son bien conocidos por los expertos en la técnica. Los ejemplos incluyen, entre otros, los descritos en las

Patentes estadounidenses Nos.: 3,845,770; 3,916,899; 3,536,809; 3,598,123; 4,008,719; 5,674,533; 5,059,595; 5,591,767; 5,120,548; 5,073,543; 5,639,476; 5,354,556; 5,639,480; 5,733,566; 5,739,108; 5,891,474; 5,922,356; 5,972,891; 5,980,945; 5,993,855; 6,045,830; 6,087,324; 6,113,943; 6,197,350; 6,248,363; 6,264,970; 6,267,981; 6,376,461; 6,419,961; 6,589,548; 6,613,358; 6,699,500 y 6,740,634. Dichas formas de dosificación se pueden usar para proporcionar una liberación lenta o controlada de uno o más ingredientes activos usando, por ejemplo, hidroxipropilmetilo celulosa, otras matrices poliméricas, geles, membranas permeables, sistemas osmóticos, recubrimientos multicapa, micropartículas, liposomas, microesferas o una combinación del mismo para proporcionar el perfil de liberación deseado en proporciones variables. Las formulaciones de liberación controlada adecuadas conocidas por los expertos en la técnica, incluidas las descritas en el presente documento, se pueden seleccionar fácilmente para su uso con los ingredientes activos proporcionados en el presente documento.

[0303] Todos los productos de liberación controlada tienen el objetivo común de mejorar la terapia farmacológica con respecto a la lograda por sus homólogos no controlados. Idealmente, el uso de una preparación de liberación controlada diseñada de manera óptima en el tratamiento médico se caracteriza por el empleo de un mínimo de sustancia farmacológica para curar o controlar la afección en un período de tiempo mínimo. Las ventajas de las formulaciones de liberación controlada incluyen una actividad prolongada del fármaco, una frecuencia de dosificación reducida y un mayor cumplimiento por parte del paciente. Además, se pueden usar formulaciones de liberación controlada para afectar el tiempo de inicio de la acción u otras características, tales como los niveles sanguíneos del fármaco, y por lo tanto pueden afectar la aparición de efectos secundarios (p. ej., adversos).

[0304] La mayoría de las formulaciones de liberación controlada están diseñadas para liberar inicialmente una cantidad de fármaco (ingrediente activo) que produce rápidamente el efecto terapéutico deseado, y liberan gradualmente y continuamente otras cantidades de fármaco para mantener este nivel de efecto terapéutico o profiláctico durante un período de tiempo prolongado. Con el fin de mantener este nivel constante de fármaco en el cuerpo, el fármaco debe liberarse de la forma farmacéutica a un ritmo que reemplace la cantidad de fármaco que se metaboliza y excreta del cuerpo. La liberación controlada de un ingrediente activo puede estimularse mediante diversas condiciones que incluyen, entre otras, pH, temperatura, enzimas, agua u otras condiciones o compuestos fisiológicos.

[0305] En determinadas presentaciones, el agente puede administrarse mediante infusión intravenosa, una bomba osmótica implantable, un parche transdérmico, liposomas u otros modos de administración. En algunas presentaciones, se puede utilizar una bomba. (ver*,* Sefton, *CRC Crit.*

Ref. Biomed. Eng. 14:201 (1987); Buchwald *et al*., *Surgery* 88:507 (1980); Saudek *et al*., *N. Engl. J. Med.* 321:574 (1989)). En otras presentaciones, se pueden usar materiales poliméricos. En otras presentaciones, se puede colocar un sistema de liberación controlada cerca del objetivo terapéutico, p.ej., requiriendo así sólo una fracción de la dosis sistémica (ver, p.ej., Goodson, *Medical Applications of Controlled Release*, vol. 2, pp. 115-138 (1984)). En algunas presentaciones, se introduce un dispositivo de liberación controlada en un sujeto cerca del sitio de activación inmune inapropiada o de un tumor. Otros sistemas de liberación controlada se analizan en la revisión de Langer (*Science* 249:1527 1533 (1990)). El ingrediente activo se puede dispersar en una matriz interna sólida, p.ej., polimetilometacrilato, polibutilmetacrilato, policloruro de vinilo plastificado o no plastificado, nailon plastificado, polietilentereftalato plastificado, caucho natural, poliisopreno, poliisobutileno, polibutadieno, polietileno, copolímeros de etileno-acetato de vinilo, cauchos de silicona, polidimetilosiloxanos, copolímeros de carbonato de silicona, polímeros hidrófilos tales como hidrogeles de ésteres de ácido acrílico y metacrílico, colágeno, alcohol polivinílico reticulado y acetato de polivinilo parcialmente hidrolizado reticulado, que está rodeado por una membrana polimérica externa, por ejemplo, polietileno, polipropileno, copolímeros de etileno/propileno, copolímeros de etileno/acrilato de etilo, copolímeros de etileno/acetato de vinilo, cauchos de silicona, polidimetilosiloxanos, caucho de neopreno, polietileno clorado, cloruro de polivinilo, copolímeros de cloruro de vinilo con acetato de vinilo, cloruro de vinilideno, etileno y propileno, tereftalato de polietileno ionómero, cauchos de epiclorhidrina de caucho butílico, copolímero de etileno/alcohol vinílico, terpolímero de etileno/acetato de vinilo/alcohol vinílico, y copolímero de etileno/viniloxietanol, que es insoluble en fluidos corporales. Luego, el ingrediente activo se difunde a través de la membrana polimérica externa en una etapa de control de la velocidad de liberación. El porcentaje de ingrediente activo contenido en dichas composiciones parenterales depende en gran medida de su naturaleza específica, así como de las necesidades del sujeto.

[0306] En este documento también son de interés los polvos liofilizados, que pueden reconstituirse para administración como soluciones, emulsiones y otras mezclas. También pueden reconstituirse y formularse como sólidos o geles.

[0307] El polvo liofilizado estéril se prepara disolviendo un compuesto proporcionado en el presente documento, o un derivado del mismo, en un disolvente adecuado. El disolvente puede contener un excipiente que mejore la estabilidad u otro componente farmacológico del polvo o solución reconstituida, preparada a partir del polvo. Los excipientes que pueden usarse incluyen, entre otros, un antioxidante, un tampón y un agente de carga. En algunas presentaciones, el excipiente se selecciona de dextrosa, sorbitol, fructosa, jarabe de maíz, xilitol, glicerina, glucosa, sacarosa y otro agente adecuado. El disolvente puede contener un tampón, tal como citrato, fosfato

de sodio o potasio u otro tampón conocido por los expertos en la técnica a un pH aproximadamente neutro. La posterior filtración estéril de la solución seguida de liofilización en condiciones ambientales conocidas por los expertos en la técnica proporciona la formulación deseada. En algunas presentaciones, la solución resultante se distribuirá en viales para su liofilización. Cada vial contendrá una dosis única o dosis múltiples del compuesto. El polvo liofilizado se puede almacenar en condiciones apropiadas, entre aproximadamente 4 °C y temperatura ambiente.

[0308] La reconstitución de este polvo liofilizado con agua para inyección proporciona una formulación para uso en administración parenteral. Para la reconstitución, el polvo liofilizado se añade a agua esterilizada u otro vehículo adecuado. La cantidad precisa depende del compuesto seleccionado. Esta cantidad puede determinarse empíricamente.

[0309] Las mezclas tópicas se preparan como se describe para la administración local y sistémica. La mezcla resultante puede ser una solución, suspensión, emulsiones o similares y se formulan como cremas, geles, ungüentos, emulsiones, soluciones, elixires, lociones, suspensiones, tinturas, pastas, espumas, aerosoles, irrigaciones, pulverizaciones, supositorios, soluciones, parches dérmicos o cualquier otra formulación adecuada para administración tópica.

[0310] Los compuestos o derivados de los mismos pueden formularse como aerosoles para aplicación tópica, tal como por inhalación (ver, p. ej., las Patentes estadounidenses Nos. 4.044.126, 4.414.209, y 4.364.923, que describen aerosoles para la administración de un esteroide útil para el tratamiento de enfermedades inflamatorias, particularmente asma). Estas formulaciones para administración al tracto respiratorio pueden estar en forma de aerosol o solución para nebulizador, o como polvo microfino para insuflación, solas o en combinación con un vehículo inerte tal como lactosa. En tal caso, las partículas de la formulación tendrán, en algunas presentaciones, diámetros geométricos medios de masa inferiores a 5 micras, en otras presentaciones inferiores a 10 micras.

[0311] Las formulaciones para inhalación oral de los compuestos o derivados adecuados para inhalación incluyen inhaladores de dosis medidas, inhaladores de polvo seco y preparaciones líquidas para administración desde un nebulizador o sistema dispensador de líquidos de dosis medida. Tanto para los inhaladores de dosis medidas como para los inhaladores de polvo seco, una forma cristalina de los compuestos o derivados es la forma física preferida del fármaco para conferir una mayor estabilidad al producto.

[0312] Además de los métodos de reducción del tamaño de partículas conocidos por los expertos en la técnica, se pueden generar partículas cristalinas de los compuestos o derivados usando un procesamiento con fluido supercrítico que ofrece ventajas significativas en la producción de dichas partículas para administración por inhalación al producir partículas respirables del tamaño deseado en un solo paso. (p. ej., publicación internacional nº WO2005/025506). Puede seleccionarse un

tamaño de partícula controlado para los microcristales para garantizar que una fracción significativa de los compuestos o derivados se deposite en el pulmón. En algunas presentaciones, estas partículas tienen un diámetro aerodinámico medio de masa de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 10 micrómetros, en otras presentaciones, de aproximadamente 1 a aproximadamente 5 micrómetros y aún en otras presentaciones, de aproximadamente 1,2 a aproximadamente 3 micrómetros.

[0313] Los propulsores HFA inertes y no inflamables se seleccionan entre HFA 134a (1,1,1,2 tetraflúoretano) y HFA 227e (1,1,1,2,3,3,3 heptaflúorpropano) y se proporcionan solos o en una proporción que coincida la densidad de las partículas cristalinas de los compuestos o derivados. También se selecciona una proporción para asegurar que la suspensión del producto evite una sedimentación o crema perjudicial (que puede precipitar una aglomeración irreversible) y en su lugar promueva un sistema floculado libremente, que se dispersa fácilmente cuando se agita. Se considera que los sistemas con ligeras fluctuaciones proporcionan una estabilidad óptima para los recipientes de pMDI. Como resultado de las propiedades de la formulación, la formulación no contenía etanol ni tensioactivos/agentes estabilizantes.

[0314] Los compuestos pueden formularse para aplicación local o tópica, tal como para aplicación tópica en la piel y membranas mucosas, como en el ojo, en forma de geles, cremas, y lociones y para aplicación en el ojo o para aplicación intracisternal o intraespinal. Se contempla la administración tópica para administración transdérmica y también para administración a los ojos o mucosas, o para terapias de inhalación. También se pueden administrar soluciones nasales del compuesto activo solo o en combinación con otros excipientes.

[0315] Para administración nasal, la preparación puede contener un compuesto de fosfonato esterificado disuelto o suspendido en un vehículo líquido, en particular, un vehículo acuoso, para aplicación en aerosol. El vehículo puede contener agentes solubilizantes o de suspensión tales como propilenglicol, tensioactivos, potenciadores de la absorción tales como lecitina o ciclodextrina, o conservantes. Las soluciones, particularmente aquellas destinadas a uso oftálmico, pueden formularse como soluciones isotónicas al 0,01% y al 10%, pH aproximadamente 5-7,4, con las sales apropiadas.

[0316] También se contemplan en el presente documento otras vías de administración, tales como parches transdérmicos, incluidos dispositivos iontoforéticos y electroforéticos, y administración rectal. Los parches transdérmicos, incluidos los dispositivos iontoforéticos y electroforéticos, son bien conocidos por los expertos en la técnica. Por ejemplo, dichos parches se describen en Patentes estadounidenses Nos. 6,267,983, 6,261,595, 6,256,533, 6,167,301, 6,024,975, 6,010715, 5,985,317, 5,983,134, 5,948,433 y 5,860,957.

[0317] Por ejemplo, las formas de dosificación para administración rectal son supositorios rectales, cápsulas y comprimidos para efecto sistémico. Los supositorios rectales se utilizan aquí como cuerpos sólidos para inserción en el recto que se funden o ablandan a la temperatura corporal liberando uno o más ingredientes farmacológica o terapéuticamente activos. Las sustancias utilizadas en los supositorios rectales son bases o vehículos y agentes para elevar el punto de fusión. Ejemplos de bases incluyen manteca de cacao (aceite de teobroma), gelatina de glicerina, carbowax (polioxietilenglicol) y mezclas apropiadas de mono, di y triglicéridos de ácidos grasos. Se pueden usar combinaciones de las diversas bases. Los agentes para elevar el punto de fusión de los supositorios incluyen espermaceti y cera. Los supositorios rectales pueden prepararse mediante el método comprimido o mediante moldeo. El peso de un supositorio rectal, en una presentación, es de aproximadamente 2 a 3 g. Los comprimidos y cápsulas para administración rectal se fabrican utilizando la misma sustancia y mediante los mismos métodos que las formulaciones para administración oral.

[0318] Los compuestos proporcionados en el presente documento, o sus derivados, también pueden formularse para dirigirse a un tejido, receptor u otra área particular del cuerpo del sujeto que se va a tratar. Muchos de estos métodos de focalización son bien conocidos por los expertos en la técnica. Todos estos métodos de focalización se contemplan en el presente documento para su uso en las presentes composiciones. Para ejemplos no limitantes de métodos de focalización, ver, p.ej., Patente estadounidense Nos. 6,316,652, 6,274,552, 6,271,359, 6,253,872, 6,139,865, 6,131,570, 6,120,751, 6,071,495, 6,060,082, 6,048,736, 6,039,975, 6,004,534, 5,985,307, 5,972,366, 5,900,252, 5,840,674, 5,759,542 y 5,709,874.

[0319] En algunas presentaciones, las suspensiones liposomales, incluidos los liposomas dirigidos a tejidos, tales como los liposomas dirigidos a tumores, también pueden ser adecuados como vehículos. Estos pueden prepararse según métodos conocidos por los expertos en la técnica. Por ejemplo, las formulaciones de liposomas se pueden preparar como se describe en Patente estadounidense No. 4,522,811. Brevemente, se pueden formar liposomas tales como vesículas multilaminares (MLV) secando fosfatidilcolina y fosfatidilserina (relación molar 7:3) en el interior de un matraz. Se añade una solución de un compuesto proporcionado en el presente documento en solución salina tamponada con fosfato que carece de cationes divalentes (PBS) y se agita el matraz hasta que se dispersa la película lipídica. Las vesículas resultantes se lavan para eliminar el compuesto no encapsulado, se sedimentan mediante centrifugación y luego se resuspenden en PBS.

[0320] Los compuestos o derivados de los mismos pueden envasarse como artículos de fabricación que contienen material de embalaje, un compuesto o derivado del mismo proporcionado en el presente documento, que es eficaz para el tratamiento, prevención o mejora de uno o más síntomas

de las enfermedades o trastornos, supra, dentro del material de embalaje, y una etiqueta que indica que el compuesto o composición o derivado del mismo, se usa para el tratamiento, prevención o mejora de uno o más síntomas de las enfermedades o trastornos, supra.

[0321] Los artículos de fabricación proporcionados en este documento contienen materiales de embalaje. Los materiales de embalaje para uso en productos de embalaje son bien conocidos por los expertos en la técnica. Ver, p.ej., Patente estadounidense Nos. 5,323,907, 5,052,558 y 5,033,252. Ejemplos de materiales de embalaje incluyen, entre otros, blísteres, frascos, tubos, inhaladores, bombas, bolsas, viales, recipientes, jeringas, frascos y cualquier material de embalaje adecuado para una formulación seleccionada y modo de administración y tratamiento previsto. Se contempla una amplia gama de formulaciones de los compuestos y composiciones proporcionadas en el presente documento, así como una variedad de tratamientos para cualquier enfermedad o trastorno descrito en el presente documento.

Dosis

[0322] Para su uso para tratar o prevenir enfermedades, los compuestos descritos en el presente documento, o composiciones farmacéuticas de los mismos, se administran o aplican en una cantidad terapéuticamente eficaz. En terapéutica humana, el médico determinará la pauta posológica que resulte más adecuada según un tratamiento preventivo o curativo y según la edad, peso, estadio de la enfermedad y otros factores propios del sujeto a tratar. La cantidad de ingrediente activo en las formulaciones proporcionadas en el presente documento, que será eficaz en la prevención o el tratamiento de una enfermedad infecciosa, variará según la naturaleza y gravedad de la enfermedad o afección, y la vía por la que se administra el ingrediente activo. La frecuencia y dosis también variará según factores específicos de cada sujeto dependiendo de la terapia específica administrada (p. ej., agentes terapéuticos o profilácticos), la gravedad de la infección, la vía de administración, así como la edad, el cuerpo, el peso y la respuesta, y el historial médico pasado del sujeto.

[0323] Las dosis ejemplares de una formulación incluyen cantidades de miligramos o microgramos del compuesto activo por kilogramo de sujeto (por ejemplo, desde aproximadamente 1 microgramo por kilogramo hasta aproximadamente 50 miligramos por kilogramo, desde aproximadamente 10 microgramos por kilogramo hasta aproximadamente 30 miligramos por kilogramo, desde aproximadamente 100 microgramos por kilogramo a aproximadamente 10 miligramos por kilogramo, o desde aproximadamente 100 microgramos por kilogramo a aproximadamente 5 miligramos por kilogramo).

[0324] En algunas presentaciones, una dosis terapéuticamente eficaz debería producir una concentración sérica de ingrediente activo de aproximadamente 0,001 ng/ml a aproximadamente 50-200 μg/ml. Las composiciones, en otras presentaciones, deben proporcionar una dosis de aproximadamente 0,0001 mg a aproximadamente 70 mg de compuesto por kilogramo de peso corporal por día. Se preparan formas unitarias de dosificación para proporcionar desde aproximadamente 0,01 mg, 0,1 mg o 1 mg hasta aproximadamente 500 mg, 1000 mg o 5000 mg, y en algunas presentaciones desde aproximadamente 10 mg hasta aproximadamente 500 mg del ingrediente activo o una combinación de ingredientes esenciales por forma unitaria de dosificación.

[0325] El ingrediente activo puede administrarse de una vez o puede dividirse en varias dosis más pequeñas para administrarse a intervalos de tiempo. Se entiende que la dosis precisa y la duración del tratamiento son una función de la enfermedad que se está tratando y pueden determinarse empíricamente usando protocolos de prueba conocidos o mediante extrapolación de datos de pruebas *in vivo* o *in vitro* o pruebas clínicas posteriores. Cabe señalar que las concentraciones y los valores de dosificación también pueden variar según la gravedad de la afección que se desea aliviar. Debe entenderse además que, para cualquier sujeto en particular, los regímenes de dosificación específicos deben ajustarse con el tiempo de acuerdo con la necesidad individual y el criterio profesional de la persona que administra o supervisa la administración de las composiciones y que los rangos de concentración establecidos en el presente documento son ejemplares. sólo y no pretenden limitar el alcance o la práctica de las composiciones reivindicadas.

[0326] Puede ser necesario usar dosis del ingrediente activo fuera de los rangos descritos en el presente documento en algunos casos, como será evidente para los expertos en la técnica. Además, se observa que el clínico o médico tratante sabrá cómo interrumpir, ajustar o terminar la terapia junto con la respuesta del sujeto.

[0327] Para la administración sistémica, inicialmente se puede estimar una dosis terapéuticamente eficaz a partir de ensayos *in vitro*. Por ejemplo, se puede formular una dosis en modelos animales para lograr un rango de concentración circulante que incluya la IC_{50} determinada en cultivo celular (p.ej., la concentración del compuesto de prueba que es letal para el 50% de un cultivo celular), o la IC_{100} según se determinó en cultivo celular (p.ej., la concentración de compuesto que es letal para el 100% de un cultivo celular). Esta información se puede utilizar para determinar con mayor precisión las dosis útiles en humanos.

[0328] Las dosis iniciales también pueden estimarse a partir de datos *in vivo* (p. ej., modelos animales) usando técnicas que son bien conocidas en la técnica. Un experto en la técnica puede optimizar fácilmente la administración a humanos basándose en datos de animales.

[0329] Alternativamente, las dosis iniciales se pueden determinar a partir de las dosis administradas de agentes conocidos comparando IC_{50}, MIC y/or I_{100} del compuesto específico descrito en el presente documento con la de un agente conocido y ajustando las dosis iniciales en consecuencia. La dosis óptima se puede obtener a partir de estos valores iniciales mediante optimización de rutina.

[0330] En casos de administración local o absorción selectiva, la concentración local eficaz del compuesto utilizado puede no estar relacionada con la concentración plasmática. Un experto en la técnica podrá optimizar dosis locales terapéuticamente eficaces sin experimentación indebida.

[0331] Idealmente, una dosis terapéuticamente eficaz de los compuestos descritos en el presente documento proporcionará un beneficio terapéutico sin causar una toxicidad sustancial. La toxicidad de los compuestos se puede determinar utilizando procedimientos farmacéuticos convencionales en cultivos celulares o animales de experimentación, por ejemplo, determinando la LD_{50} (la dosis letal para el 50% de la población) o la LD_{100} (la dosis letal para el 100% de la población). La relación de dosis entre efecto tóxico y terapéutico es el índice terapéutico. Se prefieren los compuestos que presentan índices terapéuticos elevados. Los datos obtenidos de estos ensayos de cultivos celulares y estudios en animales se pueden usar para formular un rango de dosificación que no sea tóxico para su uso en sujetos. La dosificación de los compuestos descritos en el presente documento se encuentra preferiblemente dentro de un rango de concentraciones circulantes que incluyen la dosis eficaz con poca o ninguna toxicidad. La dosis puede variar dentro de este rango dependiendo de la forma de dosificación empleada y la vía de administración utilizada. La formulación exacta, la vía de administración y la dosificación pueden ser elegidas por el médico individual en vista de la condición del paciente (Ver, p.ej., Fingl et al., 1975, en *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, Ch.1, p.1).

[0332] La terapia puede repetirse de forma intermitente. En ciertas presentaciones, la administración de la misma formulación proporcionada en el presente documento puede repetirse y las administraciones pueden estar separadas por al menos 1 día, 2 días, 3 días, 5 días, 10 días, 15 días, 30 días, 45 días, 2 meses, 75 días, 3 meses o 6 meses.

Terapia de Combinación

[0333] Los compuestos de Fórmula (I) y sus composiciones farmacéuticas divulgadas en el presente documento también se pueden usar en combinación con uno o más ingredientes activos diferentes. En ciertas presentaciones, los compuestos de Fórmula (I) y sus composiciones farmacéuticas se pueden administrar en combinación, o secuencialmente, con otro agente terapéutico. Estos otros agentes terapéuticos incluyen aquellos conocidos para el tratamiento, prevención o mejora de uno o más síntomas asociados con fibrosis pulmonar idiopática,

enfermedad pulmonar intersticial, enfermedad pulmonar intersticial asociada al lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide, nefropatía diabética, glomeruloesclerosis focal y segmentaria, enfermedad renal crónica, esteatohepatitis no alcohólica, colangitis biliar primaria, colangitis esclerosante primaria, tumores sólidos, tumores hematológicos, trasplante de órganos, síndrome de Alport, enfermedad pulmonar intersticial, fibrosis inducida por radiación, fibrosis inducida por bleomicina, fibrosis inducida por amianto, fibrosis inducida por gripe, fibrosis inducida por coagulación, lesión vascular fibrosis inducida, estenosis aórtica y fibrosis cardíaca.

[0334] Los agentes terapéuticos ejemplares que se pueden usar con los compuestos de Fórmula (I) y composiciones farmacéuticas de los mismos incluyen, entre otros, componentes y fragmentos de veneno de abeja, polen, leche, maní, motivos CpG, colágeno, otros componentes de la matriz extracelular, antihistamínicos (p. ej., cetirizina, loratidina, acrivastina, fexofenidina, clorfenamina, etc.), corticosteroides (p. ej., propionato de fluticasona, furoato de fluticasona, dipropionato de beclometasona, budesonida, ciclesonida, furoato de mometasona, triamcinolona, flunisolida, prednisolona, hidrocortisona, etc.), NSAIDs (p. ej., aspirina, ibuprofeno, naproxeno, etc.), moduladores de leucotrienos (p. ej., montelukast, zafirlukast, pranlukast, etc.), inhibidores de iNOS, inhibidores de triptasa, inhibidores de p38 (p. ej., losmapimod, dilmapimod, etc.), inhibidores de elastasa, agonistas beta2, antagonistas de DP1, antagonistas de DP2, inhibidores delta pl 3K, inhibidores lisofosfatídicos o inhibidores de la proteína activadora de 5 lipoxigenasa (p. ej., sodio 3-(3-(terc butiltio)-1-(4-(6 etoxipiridina 3-il)bencilo)-5-((5-metilopiridina 2-il) metoxi)-1 H-indol-2-il) 2,2-dimetilopropanoato, etc.), agonista de adenosina (p. ej., adenosina, regadenosón, etc.), antagonistas de quimiocinas (p. ej., antagonistas de CCR3, antagonistas de CCR4, etc.), inhibidores de la liberación de mediadores, DMARDS (p. ej., metotrexato, leflunomida, azatioprina, etc.), terapias biofarmacéuticas (p. ej., anti-LgE, anti-TNF, anti-interleucinas (p. ej., anti IL-1, anti IL-6, anti IL-12, anti IL-17, anti IL-18, etc.), terapias con receptores (p. ej., etanercept), interferón, citocinas, quimiocinas, citocinas y moduladores de receptores de quimiocinas, citocinas agonistas o antagonistas, agonistas de TLR, inhibidores de la síntesis de TGF (p. ej., pirfenidona), inhibidores de la tirosina quinasa dirigidos al factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF), quinasas receptoras del factor de crecimiento de fibroblastos (FGF), mesilato de imatinib (es decir, Gleevec), antagonistas del receptor de endotelina (p. ej., ambrisentan o macitentan), antioxidantes (p. ej., N-acetilcisteína (NAC), antibióticos de amplio espectro (p. ej., cotrimoxazol, tetraciclinas, etc.), inhibidores de la fosfodiesterasa 5 (p. ej., sildenafil), anticuerpos anti αvβχ y anticuerpos monoclonales anti-αvββ, broncodilatadores (p. ej., salbutamol), agonistas-2 de acción prolongada (p. ej., salmeterol, formoterol, vilanterol, etc.), antagonistas muscarínicos de acción-corta (p. ej.,

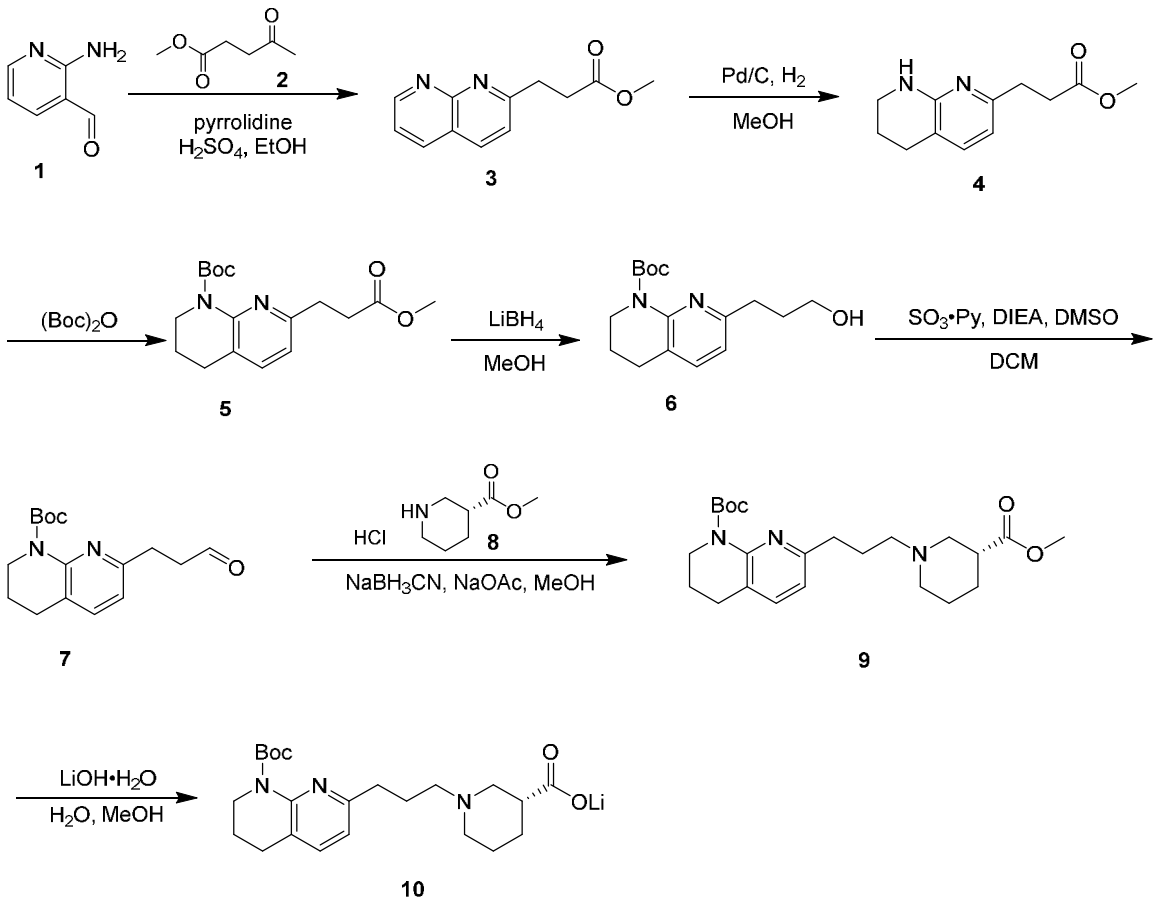
bromuro de ipratropio), antagonistas muscarínicos de acción prolongada (p. ej., tiotropio, umeclidinio), Lucentis® y Avastin®.

[0335] Debe entenderse que cualquier combinación adecuada de los compuestos y composiciones proporcionadas en el presente documento con uno o más de los agentes terapéuticos anteriores y opcionalmente una o más sustancias farmacológicamente activas adicionales se considera que está dentro del alcance de la presente divulgación. En algunas presentaciones, los compuestos y composiciones proporcionados en el presente documento se administran antes o después de uno o más ingredientes activos adicionales.

[0336] Finalmente, cabe señalar que existen formas alternativas de implementar la presente invención. En consecuencia, las presentes presentaciones deben considerarse ilustrativas y no restrictivas, y la invención no debe limitarse a los detalles aquí proporcionados, sino que puede modificarse dentro del alcance y equivalentes de las reivindicaciones adjuntas. Todas las publicaciones y patentes citadas aquí se incorporan como referencia en su totalidad.

[0337] Los siguientes ejemplos se proporcionan sólo con fines ilustrativos y no pretenden limitar el alcance de la invención.

EJEMPLOS



Esquema 1

FIG. 1

[0338] FIG. 1, Esquema 1 ilustra la síntesis del compuesto intermedio clave **10**.

Preparación del compuesto 3

[0339] A una solución del compuesto **1** (60.0 g, 491 mmol, 1.00 *eq*) y compuesto **2** (70.3 g, 540 mmol, 66.9 mL, 1.10 *eq*) en EtOH (500 mL) se agregó H_2SO_4 (2.36 g, 24.0 mmol, 1.28 mL, 0.0490 *eq*) y pirrolidina (38.4 g, 540 mmol, 45.1 mL, 1.10 *eq*). La mezcla se agitó a 25 °C por 12 hrs. LC-MS detectó la masa deseada. La mezcla de reacción se concentró para dar un residuo que se trituró con **EtOAc (80.0 mL)** a 25 ºC por 30 min. El compuesto **3** (52.0 g, 231 mmol, 47.0% producción, 96.1% pureza) se obtuvo como un sólido amarillo claro. **LC-MS** $(M+H)^+$: 217.2; **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$): δ 9.04 (dd, J_1 = 4.0 Hz, J_2 = 1.6 Hz, 1H), 8.13 (dd, J_1 = 8.0 Hz, J_2 = 2.0 Hz, 1H), 8.07 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.45 - 7.37 (m, 2H), 3.64 (s, 3H), 3.33 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 3.04 (t, J = 7.6 Hz, 2H).

Preparación del compuesto 4

[0340] A una solución del compuesto **3** (52.0 g, 240 mmol, 1.00 eq) en MeOH (500 mL) se agregó Pd/C (7.60 g, 2.03 mL, 10.0% pureza) bajo N_2 atmósfera. La suspensión fue desgasificada y purgada con H_2 por 3 veces y se revolvió bajo H_2 (50 Psi) a 25 °C por 12 hrs. LC-MS detectó un pico principal con la masa deseada. La mezcla de reacción se filtró y se concentró para dar el compuesto **4** (52.2 g, crudo) como un aceite amarillo. **LC-MS** $(M+H)^+$: 221.3; **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.01 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.30 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 3.62 (s, 3H), 3.40 - 3.25 (m, 2H), 2.90 - 2.71 (m, 2H), 2.70 - 2.55 (m, 4H), 1.95 - 1.70 (m, 2H).

Preparación del compuesto 5

[0341] Una mezcla de compuesto **4** (47.0 g, 213 mmol, 1.00 eq) y $(Boc)_2O$ (139 g, 640 mmol, 147 mL, 3.00 eq) se agitó a 75 °C por 16 hrs. La mezcla de reacción se concentró para dar un residuo que se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo: EtOAc=1: 0 a 0: 1, éter de petróleo: EtOAc = 1: 1, R_f = 0.50) para proporcionar el compuesto **5** (35.0 g, 92.9 mmol, 43.5% producción, 85.1% pureza) como un sólido amarillo. **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.29 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.84 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 3.75 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.67 (s, 3H), 3.03 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.81 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.72 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 1.96 - 1.86 (m, 2H), 1.52 (s, 9H); **LC-MS**: $(M-55)^+$: 265.2.

Preparación del compuesto 6

[0342] A una solución del compuesto **5** (30.0 g, 93.6 mmol, 1.00 eq) en THF (300 mL) se agregó $LiBH_4$ (4.00 M, 30.4 mL, 1.30 eq) a 0 °C. La mezcla fue se agitó a 25 °C por 8 hrs. LC-MS mostró que el compuesto **5** se consumió completamente y detectó un pico principal con la masa deseada. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de sat.aq NH_4Cl (100 mL) a 0 °C y luego se extrajo con EtOAc (300 mL * 3). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (200 mL), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró para dar un residuo que se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, Éter de petróleo: EtOAc=1: 0 to 1: 2, Éter de petróleo: EtOAc = 1: 1, R_f = 0.25) para proporcionar el compuesto **6** (23.0 g, 78.6 mmol, 84.0% producción) como un aceite amarillo. **LC-MS** $(M-55)^+$: 237.3; **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.31 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.83 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 3.78 - 3.73 (m, 2H), 3.72 - 3.65 (m, 2H), 2.90 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.72 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 1.98 - 1.86 (m, 4H), 1.53 (s, 9H).

Preparación del compuesto 7

[0343] A una solución del compuesto **6** (5.00 g, 17.1 mmol, 1.00 eq) en DCM (50.0 mL) se agregó DMSO (4.01 g, 51.3 mmol, 4.01 mL, 3.00 eq), SO_3•Py (8.17 g, 51.3 mmol, 3.00 eq) y DIEA (6.63

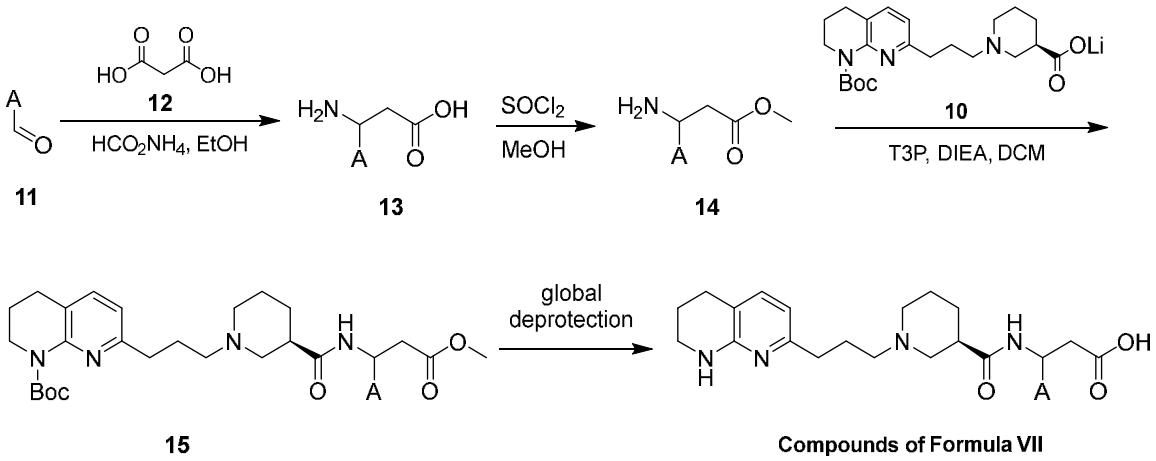
g, 51.3 mmol, 8.94 mL, 3.00 eq) y la mezcla se agitó a 25 °C por 2 hrs. LC-MS mostró que el compuesto **6** se había consumido por completo. La mezcla de reacción se lavó con una solución saturada de ácido cítrico (30.0 mL * 3), secado sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró a presión reducida para dar el compuesto **7** (6.00 g, crudo) como un aceite marrón. **LC-MS** $(M-55)^+$: 235.2; **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.76 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.93 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 3.62 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.97 - 2.87 (m, 2H), 2.85 - 2.77 (m, 2H), 2.68 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 1.83 - 1.76 (m, 2H), 1.43 (s, 9H).

Preparación del compuesto 9

[0344] A una solución del compuesto **7** (4.00 g, 13.7 mmol, 1.00 eq) en MeOH (40.0 mL) se agregó AcONa (1.47 g, 17.9 mmol, 1.30 eq), $NaBH_3CN$ (1.73 g, 27.5 mmol, 2.00 eq) y compuesto **8** (2.97 g, 16.5 mmol, 1.20 eq, HCl). La mezcla se agitó a 25 °C por 2 hrs. LC-MS detectó ~ 50% de la masa deseada. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de agua (15.0 mL) a 0 °C y se extrajo con EtOAc (40.0 mL * 3). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (30,0 ml), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró a presión reducida para dar un residuo. La HPLC mostró la detección del 50,5% del compuesto deseado. El producto bruto se combinó con una reacción similar a escala de 1,80 g para una purificación adicional. El producto bruto combinado se purificó mediante HPLC preparatoria (condición básica, columna: Kromasil Eternity XT 250 * 80 mm * 10 um; fase móvil: [agua (0,05% hidróxido de amoníaco v/v) - ACN]; B%: 45% - 70%, 17 min). Compuesto **9** (2.35 g, 5.63 mmol, 20.43% producción) se obtuvo como un aceite marrón. **LC-MS** $(M+H)^+$: 418.3; HPLC pureza: 50.5% (220 nm); **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.39 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.87 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.61 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.58 (s, 3H), 2.80 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 2.67 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.59 (t, J = 7.6 Hz, 3H), 2.49 - 2.44 (m, 1H), 2.30 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.12 (t, J = 10.0 Hz, 1H), 1.96 (t, J = 10.4 Hz, 1H), 1.85 - 1.73 (m, 5H), 1.66 - 1.57 (m, 1H), 1.48 - 1.44 (m, 1H), 1.43 (s, 9H), 1.40 - 1.35 (m, 1H); SFC pureza quiral: 95.6%.

Preparación del compuesto 10

[0345] A una solución del compuesto **9** (2.35 g, 5.63 mmol, 1.00 eq) en MeOH (20.0 mL) se agregó una solución de $LiOH•H_2O$ (354 mg, 8.44 mmol, 1.50 eq) en H_2O (5.00 mL) y se agitó a 25 °C por 6 hrs. LC-MS mostró que el compuesto **9** se consumió completamente y detectó un pico principal con la masa deseada. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar el compuesto **10** (2.31 g, crudo) como un sólido marrón. **LC-MS** $(M+H)^+$: 404.1.



Esquema 2

FIG. 2

[0346] FIG. 2, Esquema 2, anterior ilustra procedimientos generales para preparar algunos compuestos de Fórmula (VII).

Procedimiento general para la preparación de aminoácidos 13

[0347] A una solución de aldehído **11** (1.00 eq) y ácido malónico **12** (1.10 eq) en EtOH (2.00 mL) se agregó amoníaco y ácido fórmico (2.00 eq). La mezcla se agitó a 80 °C por 12 hrs. La reacción se monitoreó usando TLC y LC-MS y la mezcla se concentró al vacío para dar el producto crudo **13** cuya estructura se confirmó usando LC-MS.

Procedimiento general para la preparación de aminoésteres 14

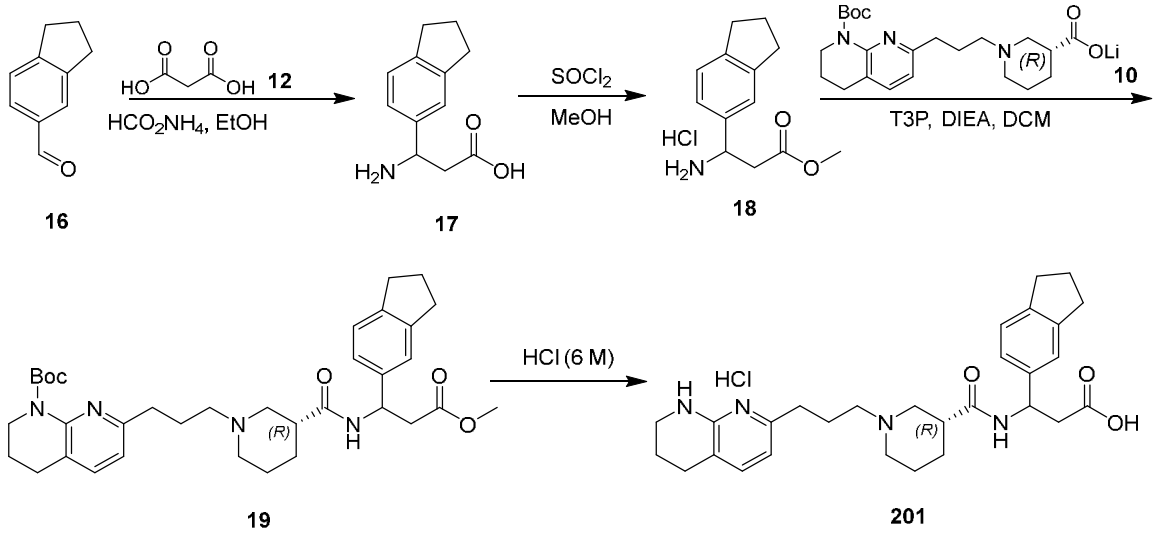
[0348] A una solución de aminoácido **13** (1.00 eq) en MeOH (2.00 mL) se agregó $SOCl_2$ (0.50 eq) y se agitó la mezcla a 25 °C por 12 hrs. La reacción fue monitoreada usando TLC y LC-MS y la mezcla se concentró para obtener aminoéster **14**.

Procedimiento general para la preparación de aminoésteres 15

[0349] A una solución de aminoéster **14** (1.00 eq) y compuesto **10** (1.00 eq) en DCM (2.00 mL) se agregó T3P (1.00 eq) y DIEA (1.00 eq). La mezcla se agitó a 25 °C por 5 hrs y se monitoreó usando TLC y LC-MS. La mezcla de reacción se diluyó con H_2O (10.0 mL) y se extrajo con DCM (10.0 mL * 3). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (20.0 mL), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y concentraron para dar un residuo. El residuo se purificó por Prep-HPLC (columna: Phenomenex Gemini - NX C18 75 * 30 mm * 3 um; fase móvil: agua (10 mM NH_4HCO_3) – acetonitrilo) para producir compuesto **15**.

Procedimiento general para la preparación de algunos compuestos de fórmula (VII)

[0350] El compuesto **15** (1.00 eq) se disolvió en una solución de HCl (121 eq) y la mezcla se agitó a 60 °C por 2 hrs mientras está siendo monitoreada por TLC y LC-MS. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó por Prep-HPLC (columna: Phenomenex luna C18 80 * 40 mm * 3 um; fase móvil: [agua (0.05% HCl) - ACN]) para obtener un compuesto de fórmula (VII). Se utilizó SFC para separar isómeros (enantiómeros, diastereómeros o epímeros) cuando fue necesario.



Esquema 3

[0351] El esquema 3 ilustra la síntesis del compuesto 201, que ejemplifica la síntesis de los compuestos de Fórmula (VII) mostrados en la FIG. 2, Esquema 2.

Preparación de 3-amino-3 (2,3 dihidro-1H-indeno-5-il) ácido propanoico (17)

[0352] A una solución de 2,3-dihidro-1H- indeno-5-carbaldehído **16**, (300 mg, 2.05 mmol, 1.00 eq) y ácido malónico **12**, 235 mg, 2.26 mmol, 235 uL, 1.10 eq) en EtOH (2.00 mL) se agregó amoníaco; ácido fórmico (259 mg, 4.10 mmol, 2.00 eq). La mezcla se agitó a 80 °C por 12 hrs cuando TLC (éter de petróleo: acetato de etilo= 5: 1, R_f (P1) = 0.80) indicó que el compuesto **16** se consumió por completo. La mezcla se concentró para dar 3-amino-3-(2,3-dihidro-1H-indeno-5-il) ácido propanoico crudo **17** como un sólido blanco, (200mg) cuya estructura fue confirmada por **LC-MS**.

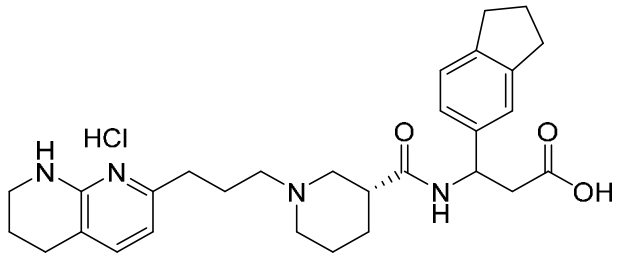
Preparación de metilo 3-amino-3-(2,3-dihidro-1H-indeno-5-il)clorhidrato de propanoato (18)

[0353] A una solución del compuesto **17** (100 mg, 487 umol, 1.00 eq) en MeOH (2.00 mL) se agregó $SOCl_2$ (29.0 mg, 244 umol, 17.7 uL, 0.500 eq) y la mezcla se agitó a 25 °C por 12 hrs. LC-MS detectó la presencia de la masa deseada. La mezcla de reacción se concentró para producir metilo 3-amino-3-(2,3-dihidro-1H-indeno-5-ilo)clorhidrato de propanoato crudo **18 (**70.0 mg, sólido blanco). **LC-MS** $(M+H)^+$: 220.2.

Preparación de terc butilo 7-(3-((3R)-3-((1-(2,3-dihidro-1H-indeno-5-il)-3-metoxi-3-oxopropilo)carbamoilo)piperidina-1-ilo)propilo)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxilato(19)

[0354] A una solución del compuesto **18** (70.0 mg, 274 umol, 1.00 eq, HCl) y compuesto **10** (117 mg, 274 umol, 1.00 eq, LiOH) en DCM (2.00 mL) se agregó T3P (174 mg, 274 umol, 163 uL, 50.0% pureza, 1.00 eq), DIEA (35.4 mg, 274 umol, 47.7 uL, 1.00 eq) y la mezcla se agitó a 25 °C por 5 hrs cuando LC-MS mostró que el compuesto **18** se consumió por completo. Se detectó un nuevo pico principal de la masa correcta. La mezcla de reacción se diluyó con H_2O (10.0 mL) y se extrajo con DCM (10.0 mL * 3). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (20.0 mL), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró a presión reducida para dar un residuo el cual se purificó por Prep-HPLC (columna: Phenomenex Gemini - NX C18 75 * 30 mm * 3 um; fase móvil: [agua (10 mM NH_4HCO_3) - ACN]; B%: 15% - 85%, 18 min) para producir el compuesto **19** (40.0 mg, 66.1 umol, 24.2% producción) como un aceite amarillo claro. **LC-MS** $(M+H)^+$: 605.6.

Ejemplo 1:
3-(2,3-dihidro-1H-indeno-5-ilo)-3-((R)-1-(3-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridina-2-ilo)propilo)piperidina-3-carboxamido)clorhidrato de ácido propanoico(201)



201

[0355] El compuesto **19** (40.0 mg, 66.1 umol, 1.00 eq) se disolvió en HCl (6.00 M, 1.33 mL, 121 eq) y agitó a 60 °C por 2 hrs cuando LC-MS detectó el producto deseado. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante Prep-HPLC (columna: Phenomenex luna C18 80 * 40 mm * 3 um; fase móvil: [agua (0.05% HCl) - ACN]; B%: 0% - 60%, 10 min) para proporcionar el compuesto **201** (24.03 mg, 44.8 umol, 67.7% producción, 98.3% pureza, HCl) como un sólido blanco. **LC-MS** $(M+H)^+$: 491.4; **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6): δ 14.1 - 14.0 (m, 1H), 10.7 - 10.6 (m, 1H), 8.83 - 8.65 (m, 1H), 8.25 - 7.84 (m, 1H), 7.62 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 7.16 - 7.10 (m, 2H), 7.09 - 7.03 (m, 1H), 6.70 - 6.64 (m, 1H), 5.21 - 5.08 (m, 1H), 3.36 - 3.21 (m, 5H), 3.08 - 3.00 (m, 2H), 2.96 - 2.69 (m, 12H), 2.68 - 2.61 (m, 2H), 2.20 - 2.05 (m, 2H), 2.02 - 1.96 (m,

2H), 1.93 - 1.81 (m, 4H). Prep-SFC (columna: DAICEL CHIRALPAK AS (250 mm * 30 mm, 10 um); fase móvil: [0.1% NH_3H_2O IPA]; B%: 65% - 65%, 4.0 min; 20 min, SFC (EW24694-70-P1A_A13), RT (pico 1) = 0.541 min, RT (pico 2) = 1.521 min).

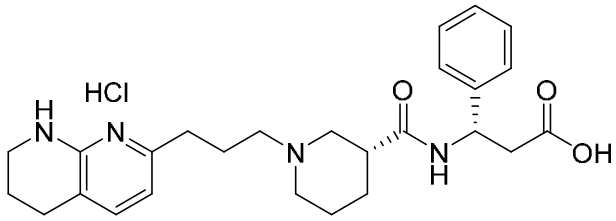
[0356] Los estereoisómeros del compuesto **201** se resolvieron usando preparación SFC (Prep-SFC (columna: DAICEL CHIRALPAK AS (250 mm * 30 mm, 10 um); fase móvil: [0.1% NH_3H_2O IPA]; B%: 65% - 65%, 4.0 min; 20 min, SFC, RT (pico 1) = 0.541 min, RT (pico 2) = 1.521 min) para proporcionar dos isómeros: compuesto **201-A** y compuesto **201-B**.

[0357] El compuesto **201-A**: **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$): δ 10.6 (br s, 1H), 9.28 (br s, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.23 - 7.17 (m, 2H), 7.11 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.24 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.45 - 5.43 (m, 1H), 3.43 - 3.36 (m, 2H), 3.30 - 3.26 (m, 1H), 3.07 - 2.92 (m, 3H), 2.91 - 2.75 (m, 7H), 2.70 - 2.64 (m, 3H), 2.55 - 2.39 (m, 3H), 2.14 - 2.08 (m, 1H), 2.05 - 1.99 (m, 2H), 1.89 - 1.82 (m, 2H), 1.79 - 1.73 (m, 1H), 1.66 - 1.53 (m, 2H), 1.33 - 1.25 (m, 2H); **LC-MS** $(M+H)^+$: 491.2; **HPLC** pureza: 85.3% (220 nm); **SFC** pureza quiral: 100%.

[0358] El compuesto **201-B**: **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.84 (br s, 1H), 8.40 (br s, 1H), 7.30 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.15 - 7.10 (m, 2H), 6.48 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 5.34 - 5.33 (m, 1H), 4.06 - 4.00 (m, 1H), 3.73 (br s, 1H), 3.51 - 3.40 (m, 3H), 3.24 - 3.15 (m, 2H), 3.05 - 2.98 (m, 1H), 2.95 - 2.78 (m, 8H), 2.75 - 2.71 (m, 3H), 2.37 - 2.29 (m, 1H), 2.06 - 2.00 (m, 2H), 1.95 - 1.87 (m, 3H), 1.75 - 1.64 (m, 1H), 1.49 - 1.39 (m, 1H), 1.34 - 1.24 (m, 3H), 1.21 (d, J = 6.0 Hz, 2H); **LC-MS** $(M+H)^+$: 491.2; **HPLC** pureza: 91.5% (215 nm); **SFC** pureza quiral: 97.8%.

Ejemplo 2:

(S)-3-fenilo-3-((R)-1-(3-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridina-2-ilo)propilo)piperidina-3-carboxamido)clorhidrato de ácido propanoico(202)

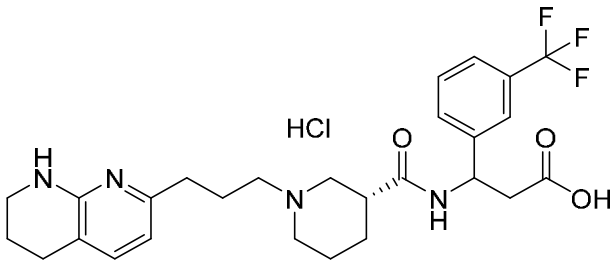


202

[0359] Siguiendo el procedimiento ilustrado en la FIG. 2, Esquema 2, compuesto producido **202**. **LC-MS** $(M+H)^+$: 451.4; **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ 14.1 (s, 1H), 10.9(br s, 1H), 8.78 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.01(s, 1H), 7.63 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.33 - 7.30 (m, 4H), 7.24 - 7.22 (m, 1H), 6.68 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 5.17 - 5.12 (m, 1H), 3.43 - 3.41 (m, 4H), 3.06 - 3.02 (m, 2H), 2.93 - 2.89 (m, 2H), 2.75 - 2.68 (m, 5H), 2.68 - 2.65 (m, 2H), 2.12 - 2.09 (m, 2H), 1.97 - 1.90 (m, 2H), 1.83 - 1.80 (m, 3H), 1.33 - 1.27 (m, 1H); **HPLC** pureza: 99.5% (215 nm); **SFC** pureza quiral: 100%.

Ejemplo 3:

3-((R)-1-(3-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridina-2-ilo)propilo)piperidina-3-carboxamido)-3-(3-(triflúormetilo)fenilo)clorhidrato de ácido propanoico(203)



203

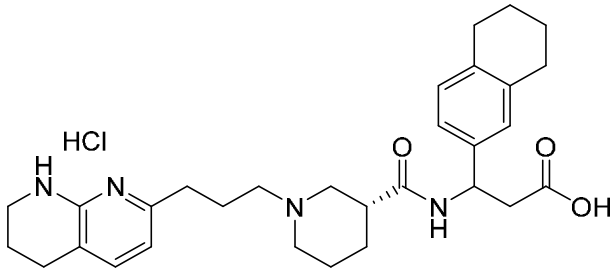
[0360] Siguiendo el procedimiento ilustrado en la FIG. 2, Esquema 2, el compuesto producido **203** se resolvió usando el procedimiento general del Ejemplo 1 para producir el compuesto de dos isómeros **203-A** y compuesto **203-B**.

[0361] El compuesto **203-A**: **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.76 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.64 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.58 - 7.52 (m, 2H), 7.13 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.31 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 5.24 (q, J = 6.0 Hz, 1H), 3.25 - 3.19 (m, 3H), 2.69 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 2.64 - 2.56 (m, 3H), 2.44 - 2.36 (m, 3H), 2.34 - 2.25 (m, 3H), 2.24 - 2.15 (m, 1H), 1.79 - 1.65 (m, 4H), 1.62 - 1.50 (m, 3H), 1.46 - 1.38 (m, 1H); **LC-MS** $(M+H)^+$: 519.1.

[0362] El compuesto **203-B**: **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.86 - 8.78 (m, 1H), 7.66 - 7.46 (m, 4H), 7.07 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.92 - 6.73 (m, 1H), 6.27 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 5.20 (q, J = 7.2 Hz, 1H), 3.25 - 3.21 (m, 3H), 2.76 - 2.68 (m, 1H), 2.65 - 2.57 (m, 4H), 2.47 - 2.42 (m, 2H), 2.41 - 2.32 (m, 2H), 2.31 - 2.24 (m, 2H), 2.04 - 1.95 (m, 1H), 1.78 - 1.67 (m, 4H), 1.66 - 1.57 (m, 2H), 1.47 - 1.30 (m, 2H); LC-MS $(M+H)^+$: 519.1.

Ejemplo 4:

3-((R)-1-(3-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridina-2-ilo)propilo)piperidina-3-carboxamido)-3-(5,6,7,8-tetrahidronaftaleno-2-ilo)ácido propanoico(204)



204

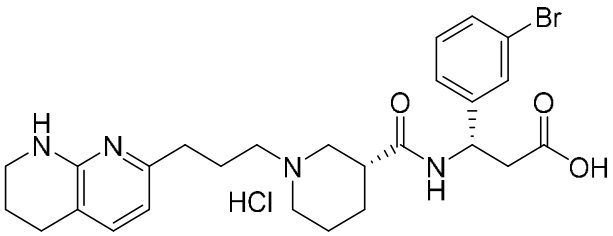
[0363] Siguiendo el procedimiento ilustrado en la FIG. 2, Esquema 2, el compuesto producido **204** se resolvió usando el procedimiento general del Ejemplo 1 para producir el compuesto de dos isómeros **204-A** y el compuesto **204-B**.

[0364] El compuesto **204-A**: **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.7 - 10.6 (m, 1H), 9.96 - 9.75 (m, 1H), 7.18 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.08 (s, 1H), 6.92 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.21 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 5.46 - 5.35 (m, 1H), 4.78 - 4.51 (m, 1H), 3.47 - 3.32 (m, 2H), 2.95 - 2.80 (m, 5H), 2.71 - 2.55 (m, 8H), 2.52 - 2.37 (m, 3H), 2.33 - 2.30 (m, 1H), 2.01 - 1.90 (m, 2H), 1.89 - 1.84 (m, 2H), 1.64 - 1.55 (m, 2H), 1.32 - 1.21 (s, 6H); **LC-MS** $(M+H)^+$: 505.6.

[0365] El compuesto **204-B**: **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.7 (br s, 1H), 9.34 (br s, 1H), 7.19 - 7.15 (m, 3H), 6.95 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.24 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 5.43 - 5.41 (m, 1H), 3.39 (br s, 2H), 3.32 - 3.29 (m, 1H), 3.12 - 2.95 (m, 3H), 2.93 - 2.77 (m, 3H), 2.74 - 2.60 (m, 7H), 2.51 - 2.35 (m, 3H), 2.22 - 1.99 (m, 4H), 1.90 - 1.81 (m, 2H), 1.60 - 1.46 (m, 2H), 1.39 - 1.24 (m, 4H); **LC-MS**: $(M+H)^+$: 505.5.

Ejemplo 5:

(S)-3-(3-bromofenilo)-3-((R)-1-(3-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridina-2-ilo)propilo)piperidina-3-carboxamido)clorhidrato de ácido propanoico(205)

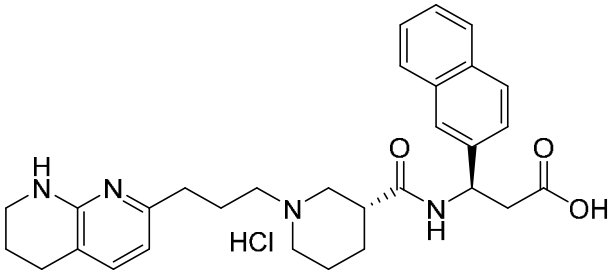


205

[0366] Siguiendo el procedimiento ilustrado en la FIG. 2, Esquema 2, el compuesto producido **205**. **LC-MS** $(M+H)^+$: 531.0; **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.79 (br s, 1H), 8.12 - 7.66 (m, 1H), 7.64 - 7.53 (m, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.44 - 7.42 (m, 1H), 7.34 - 7.25 (m, 2H), 6.63 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 5.15 - 5.09 (m, 1H), 3.51 - 3.40 (m, 5H), 3.05 (t, 8.0 Hz, 3H), 2.92 - 2.91 (m, 2H), 2.78 - 2.67 (m, 6H), 2.17 - 2.06 (m, 2H), 1.95 - 1.77 (m, 5H).

Ejemplo 6:

(R)-3-(naftalina-2-ilo)-3-((R)-1-(3-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridina-2-ilo)propilo)piperidina-3-carboxamido)clorhidrato de ácido propanoico(206)

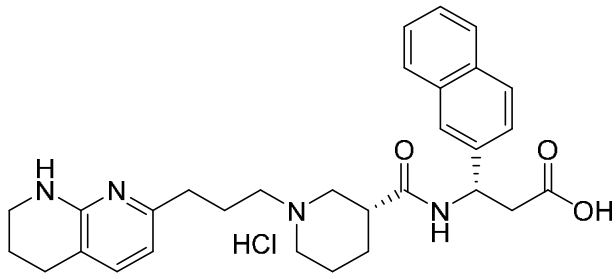


206

[0367] Siguiendo el procedimiento ilustrado en la FIG. 2, Esquema 2, el compuesto producido **206**. **LC-MS** $(M+H)^+$: 501.3; **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ 14.1 (s, 1H), 10.8 (s, 1H), 8.88 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.89 - 7.86 (m, 3H), 7.77 (s, 1H), 7.62 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.54 - 7.44 (m, 3H), 6.67 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.31 (q, J = 7.2 Hz, 1H), 3.41 - 3.38 (m, 2H), 3.13 - 2.87 (m, 5H), 2.88 - 2.81 (m, 7H), 2.21 - 2.06 (m, 2H), 2.02 - 1.75 (m, 5H), 1.41 - 1.20 (m, 2H); **HPLC** pureza: 93.9% (220 nm); **SFC pureza quiral**: 100%.

Ejemplo 7:

(S)-3-(naftalina-2-ilo)-3-((R)-1-(3-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridina-2-ilo)propilo)piperidina-3-carboxamido)clorhidrato de ácido propanoico(207)

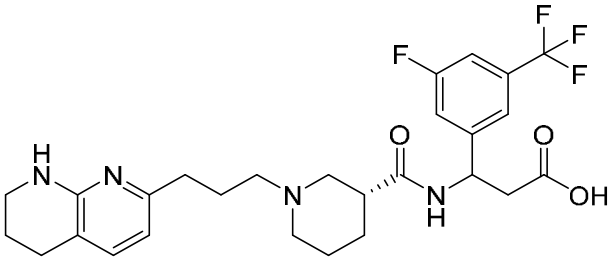


207

[0368] Siguiendo el procedimiento ilustrado en la FIG. 2, Esquema 2, el compuesto producido **207**. **LC-MS** $(M+H)^+$: 501.1; **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ 14.3 (s, 1H), 11.0 (s, 1H), 8.90 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.89 - 7.87 (m, 3H), 7.80 (s, 1H), 7.59 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.52 - 7.46 (m, 3H), 6.64 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 5.31 (q, J = 7.2 Hz, 1H), 3.41 - 3.38 (m, 1H), 3.09 - 2.96 (m, 3H), 2.95 - 2.91 (m, 2H), 2.86 - 2.69 (m, 8H), 2.20 - 2.12 (m, 2H), 2.03 - 2.88 (m, 2H), 2.86 - 2.70 (m, 4H), 1.51 - 1.45 (m, 1H); **HPLC** pureza: 93.7% (220 nm); **SFC** pureza quiral: 100%.

Ejemplo 8:

3-(3-flúor-5-(triflúormetilo)fenilo)-3-((R)-1-(3-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridina-2-ilo)propilo)piperidina-3-carboxamido)ácido propanoico(208)



208

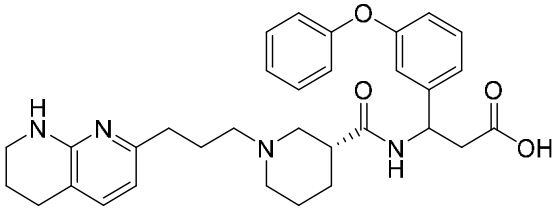
[0369] Siguiendo el procedimiento ilustrado en la FIG. 2, Esquema 2, el compuesto producido **208** que se separó siguiendo el procedimiento general del Ejemplo 1 para producir el compuesto de dos isómeros **208-A** y el compuesto **208-B**.

[0370] El compuesto **208-A**: **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.6 (s, 1H), 10.04 (br s, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.29 (d, J = 10 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.23 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 5.55 - 5.52 (m, 1H), 3.39 (t, J = 5.20 Hz, 2H), 3.02 (s, 2H), 2.91 - 2.86 (m, 3H), 2.67 (t, J = 6.0 Hz, 4H), 2.56 - 2.51 (m, 1H), 2.48 - 2.43 (m, 3H), 2.01 (d, J = 12.4 Hz, 2H), 1.90 - 1.79 (m, 6H); **LC-MS**: $(M+H)^+$: 537.3; **HPLC** pureza: 100% (220 nm); **SFC** pureza quiral: 100%.

[0371] El compuesto **208-B**: **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.20 (br s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.46 - 7.30 (m, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.11 (d, J = 8 Hz, 1H), 6.33 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 5.41 (s, 1H), 3.49 - 3.37 (m, 2H), 3.29 - 3.00 (m, 2H), 2.92 - 2.84 (m, 5H), 2.77 - 2.49 (m, 5H), 2.42 - 2.30 (br s, 1H), 2.20 - 1.65 (m, 3H), 1.86 (t, J = 5.2 Hz, 3H), 1.75 (s, 2H); **LC-MS**: $(M+H)^+$: 537.7; **SFC** pureza quiral: 100%.

Ejemplo 9:

3-(3-fenoxifenilo)-3-((R)-1-(3-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridina-2-ilo)propilo)piperidina-3-carboxamido)ácido propanoico(209)



209

[0372] Siguiendo el procedimiento ilustrado en la FIG. 2, Esquema 2, el compuesto producido **209** que se resolvió siguiendo el procedimiento general del Ejemplo 1 para producir el compuesto de dos isómeros **209-A** y el compuesto **209-B**.

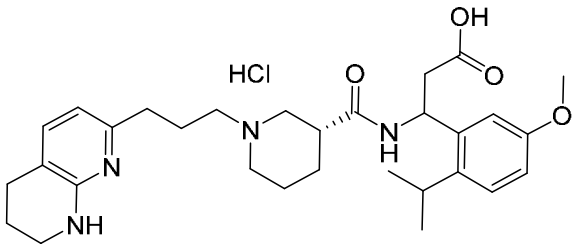
[0373] El compuesto **209-A**: **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.65 - 8.63 (m, 1H), 7.36 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.30 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.13 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 6.99 - 6.95 (m,

3H), 6.84 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 5.16 - 5.11 (m, 1H), 3.26 - 3.22 (m, 4H), 2.64 - 2.56 (m, 4H), 2.46 - 2.41 (m, 3H), 2.33 - 2.29 (m, 2H), 2.23 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.08 - 1.95 (m, 2H), 1.79 - 1.66 (m, 4H), 1.59 - 1.58 (m, 2H); **LC-MS** $(M+H)^+$: 543.4.

[0374] El compuesto **209-B**: **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.75 (brs, 1H), 7.39 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.32 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.14 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.12 - 7.08 (m, 2H), 7.01 - 6.98 (m, 3H), 6.84 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.40 (brs, 1H), 5.15 - 5.13 (m, 1H), 3.33 - 3.25 (m, 4H), 3.06 - 2.96 (m, 3H), 2.91 - 2.79 (m, 2H), 2.68 - 2.63 (m, 4H), 2.57 - 2.54 (m, 2H), 2.01 (brs, 2H), 1.87 - 1.75 (m, 5H), 1.52 - 1.49 (m, 1H); **LC-MS** $(M+H)^+$: 543.4.

Ejemmplo 10:

3-(2-isopropilo-5-metoxifenilo)-3-((R)-1-(3-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridina-2-ilo)propilo) piperidina-3-carboxamido)clorhidrato de ácido propanoico(210)

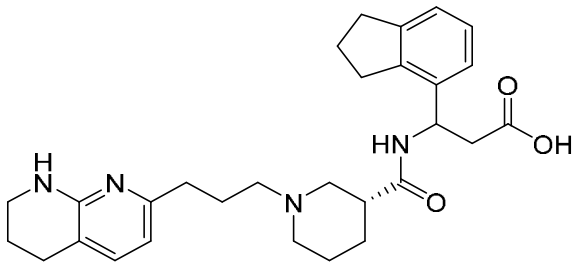


210

[0375] Siguiendo el procedimiento ilustrado en la FIG. 2, Esquema 2, el compuesto producido **210**. **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ 14.1 (brs, 1H), 10.9 - 10.7 (m, 1H), 8.79 - 8.75 (m, 1H), 8.09 - 7.99 (m, 1H), 7.62 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.16 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H,), 6.97 - 6.89 (m, 1H), 6.83 - 6.76 (m, 1H), 6.69 - 6.60 (m, 1H), 5.52 - 5.44 (m, 1H), 3.71 - 3.70 (m, 3H), 3.42 - 3.34 (m, 6H), 3.24 - 3.15 (m, 1H), 3.09 - 2.98 (m, 2H), 2.93 - 2.2.86 (m, 2H), 2.77 - 2.71 (m, 4H), 2.67 - 2.59 (m, 1H), 2.20 - 2.07 (m, 2H), 1.97 - 1.90 (m, 1H), 1.86 - 1.81 (m, 2H), 1.55 - 1.42 (m, 1H), 1.23 (s, 2H), 1.18 (d, *J* = 8.0 Hz, 6H); **LC-MS** $(M+H)^+$: 523.2.

Ejemplo 11:

3-(2,3-dihidro-1H-indeno-4-ilo)-3-((R)-1-(3-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridina-2-ilo)propilo)pi peridina-3-carboxamido)ácido propanoico(211)



211

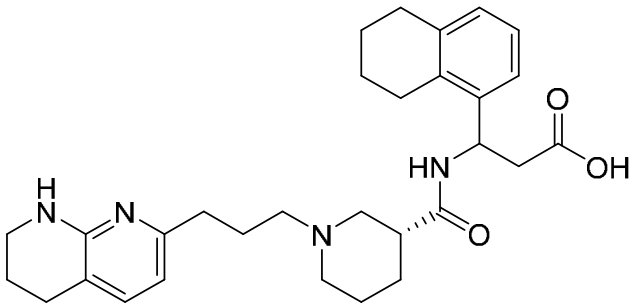
[0376] Siguiendo el procedimiento ilustrado en la FIG. 2, Esquema 2, el compuesto producido **211** que se resolvió siguiendo el procedimiento general del Ejemplo 1 para producir el compuesto de dos isómeros **211-A** y el compuesto **211-B**.

[0377] El compuesto **211-A**: **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.53 - 8.42 (m, 1H), 7.10 - 7.01 (m, 4H), 6.57 - 6.51 (m, 1H), 6.47 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 5.21 - 5.16 (m, 1H), 3.24 - 3.22 (m, 2H), 2.93 - 2.81 (m, 5H), 2.69 - 2.66 (m, 1H), 2.62 - 2.56 (m, 5H), 2.33 - 2.32 (m, 2H), 2.29 - 2.24 (m, 2H), 2.03 - 1.92 (m, 4H), 1.77 - 1.66 (m, 4H), 1.64 - 1.54 (m, 2H), 1.26 - 1.24 (m, 3H): **LC-MS** $(M+H)^+$: 419.5.

[0378] El compuesto **211-B**: **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.72 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.18 - 7.05 (m, 4H), 6.34 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 5.26 - 5.19 (m, 1H), 3.251 - 3.20 (m, 2H), 3.04 - 2.96 (m, 3H), 2.94 - 2.79 (m, 8H), 2.64 - 2.60 (m, 4H), 2.03 - 1.96 (m, 4H), 1.84 - 1.71 (m, 4H), 1.59 - 1.44 (m, 2H), 1.26 - 1.24 (m, 3H); **LC-MS** $(M+H)^+$: 419.5.

Ejemplo 12:

3-((R)-1-(3-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridina-2-ilo)propilo)piperidina-3-carboxamido)-3-(5,6,7,8-tetrahidronaftaleno-1-ilo)ácido propanoico(212)



212

[0379] Siguiendo el procedimiento ilustrado en la FIG. 2, Esquema 2, producido que se resolvió siguiendo el procedimiento general del Ejemplo 1 para producir el compuesto de dos isómeros **212-A** y el compuesto **212-B**.

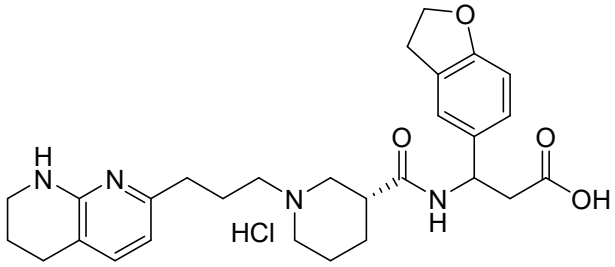
[0380] El compuesto **212-A**: **^{1}H NMR:** (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.52 (s, 1H), 7.13 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 6.90 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 6.51 (s, 1H), 6.24 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 5.33 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 3.30 - 3.19 (m, 3H), 2.90 - 2.80 (m, 1H), 2.75 - 2.55 (m, 7H), 2.44 - 2.38 (m, 1H), 2.35 - 2.20 (m, 3H), 2.08 - 1.90 (m, 2H), 1.80 - 1.60 (m, 8H), 1.59 - 1.50 (m, 1H), 1.48 - 1.25 (m, 2H), 1.15 - 1.10 (m, 3H): **LC-MS** $(M+H)^+$: 505.5.

[0381] El compuesto **212-B**: **^{1}H NMR:** (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.52 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.12 - 7.01 (m, 2H), 6.92 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.58 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 5.33 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 3.37 - 3.33 (m, 2H), 3.31 - 3.26 (m, 1H), 3.07 - 3.01 (m, 2H), 2.93 - 2.84 (m, 1H), 2.82 - 2.73 (m,

2H), 2.73 - 2.61 (m, 7H), 2.60 - 2.56 (m, 2H), 2.06 - 1.93 (m, 2H), 1.85 - 1.57 (m, 9H), 1.53 - 1.35 (m, 1H), 1.22 - 1.12 (m, 2H); **LC-MS** $(M+H)^+$: 505.5.

Ejemplo 13:

3-(2,3-dihidrobenzofurano-5-ilo)-3-((R)-1-(3-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridina-2-ilo)propilo)piperidina-3-carboxamido)clorhidrato de ácido propanoico(213)

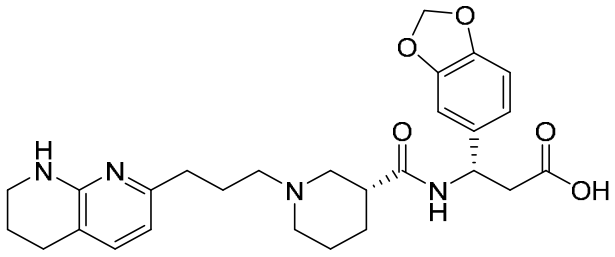


213

[0382] Siguiendo el procedimiento ilustrado en la FIG. 2, Esquema 2, el compuesto producido **213**. **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ 14.3 (br s, 1H), 10.9 (br s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.65 - 7.57 (m, 1H), 7.16 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.01 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 6.71 - 6.61 (m, 2H), 5.15 - 5.00 (m, 1H), 4.48 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 3.62 - 3.56 (m, 1H), 3.18 - 2.98 (m, 5H), 2.93 - 2.84 (m, 2H), 2.81 - 2.69 (m, 5H), 2.68- 2.56 (m, 2H), 2.48 - 2.40 (m, 2H), 2.20 - 2.07 (m, 2H), 1.96 - 1.74 (m, 5H), 1.52 - 1.25 (m, 1H); **LC-MS** $(M+H)^+$: 493.3.

Ejemplo 14:

(S)-3-(benzo[d][1,3]dioxol-5-ilo)-3-((R)-1-(3-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridina-2-ilo)propilo)piperidina-3-carboxamido)ácido propanoico(214)

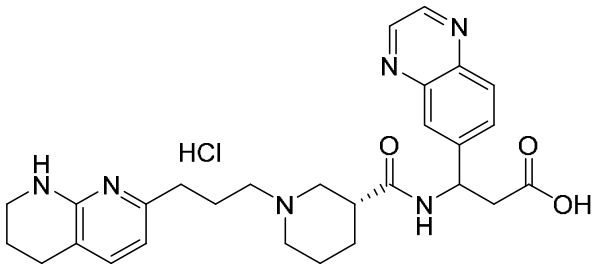


214

[0383] Siguiendo el procedimiento ilustrado en la FIG. 2, Esquema 2, el compuesto producido **214**. **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.7 (br s, 1H), 9.62 (br s, 1H), 7.20 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 6.86 (dd, J_1 = 8.0 Hz, J_2 = 1.2 Hz, 1H), 6.70 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.24 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 5.88 - 5.87 (m, 2H), 5.36 (br s, 1H), 3.41 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.93 - 2.89 (m, 4H), 2.79 (d, J = 4.4 Hz, 2H), 2.69 (t, J = 6.0 Hz, 4H), 2.56 - 2.55 (m, 2H), 2.40 - 2.38 (m, 1H), 1.90 - 1.86 (m, 5H), 1.82 - 1.79 (m, 1H), 1.67 (br s, 2H); **LC-MS** $(M+H)^+$: 495.4.

Ejemplo 15:

3-(quinoxalina-6-ilo)-3-((R)-1-(3-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridina-2-ilo)propilo)piperidina-3-carboxamido)ácido propanoico(215)



215

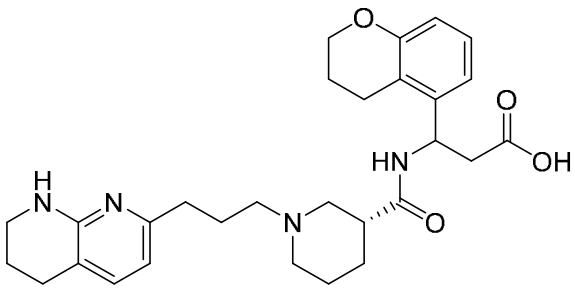
[0384] Siguiendo el procedimiento ilustrado en la FIG. 2, Esquema 2, el compuesto producido **215** que se resolvió siguiendo el procedimiento general del Ejemplo 1 para producir el compuesto de dos isómeros **215-A** y el compuesto **215-B**.

[0385] El compuesto **215-A**: **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ 14.18 (s, 1H), 10.96 (s, 1H), 9.03 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.93 (d, J = 3.6 Hz, 2H), 8.06 - 8.03 (m, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.86 - 7.84 (m, 1H), 7.62 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.68 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 5.39 - 5.37 (m, 1H), 3.49 - 3.43 (m, 4H), 3.04 - 2.85 (m, 4H), 2.83 - 2.75 (m, 4H), 2.73 - 2.72 (m, 4H), 2.18 - 2.11 (m, 2H), 1.99 - 1.93 (m, 2H), 1.83 - 1.80 (m, 3H); **LC-MS** $(M+H)^+$: 503.4.

[0386] El compuesto **215-B**: **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ 14.12 (s, 1H), 10.80 (s, 1H), 9.01 - 8.99 (m, 1H), 8.94 - 8.93 (m, 2H), 8.09 - 8.07 (m, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.88 - 7.86 (m, 1H), 7.60 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.65 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 5.38 (q, J = 8.0 Hz, 1H), 3.47 - 3.42 (m, 4H), 3.03 (m, 2H), 2.85 - 2.74 (m, 6H), 2.73 - 2.72 (m, 4H), 2.12 - 2.09 (m, 2H), 1.99 - 1.92 (m, 2H), 1.81 - 1.79 (m, 3H); **LC-MS** $(M+H)^+$: 503.4.

Ejemplo 16:

3-(cromano-5-ilo)-3-((R)-1-(3-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridina-2-ilo)propilo)piperidina-3-carboxamido)ácido propanoico(216)



216

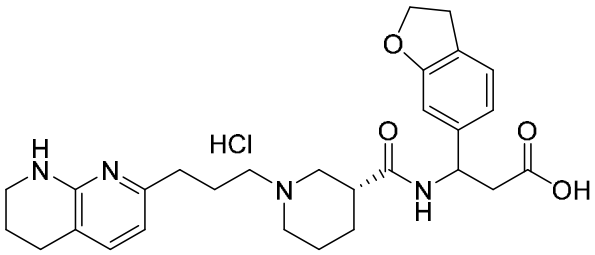
[0387] Siguiendo el procedimiento ilustrado en la FIG. 2, Esquema 2, el compuesto producido **216** que se resolvió siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1 para producir el compuesto **216-A** y el compuesto **216-B**.

[0388] El compuesto **216-A**: **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.04 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 6.84 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.62 (dd, J_1 = 8.4 Hz, J_2 = 1.2 Hz, 1H), 6.52 (s, 2H), 5.28 (q, J = 7.2 Hz, 1H), 4.12 - 3.97 (m, 2H), 3.07 - 3.00 (m, 3H), 2.95 - 2.86 (m, 3H), 2.84 - 2.78 (m, 2H), 2.73 - 2.65 (m, 4H), 2.60 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 2.34 - 2.31 (m, 1H), 2.06 - 1.84 (m, 6H), 1.83 - 1.74 (m, 4H), 1.24 - 1.22 (m, 2H); **LC-MS** $(M+H)^+$: 507.5.

[0389] El compuesto **216-B: ^{1}H NMR** (400MHz, DMSO-d_6) δ 8.78 - 8.70 (m, 1H), 7.05 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.62 (dd, J = 8.0 Hz, 1H), 6.52 (s, 2H), 5.39 - 5.20 (m, 1H), 4.12 - 3.97 (m, 2H), 3.06 - 2.97 (m, 3H), 2.94 - 2.82 (m, 4H), 2.80 - 2.71 (m, 2H), 2.69 - 2.57 (m, 5H), 2.34 - 2.30 (m, 1H), 2.04 - 1.85 (m, 6H), 1.84 - 1.74 (m, 4H), 1.28 - 1.20 (m, 2H); **LC-MS** $(M+H)^+$: 507.5.

Ejemplo 17:

3-(2,3-dihidrobenzofurano-6-ilo)-3-((R)-1-(3-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridina-2-ilo)propilo)piperidina-3-carboxamido)clorhidrato de ácido propanoico(217)

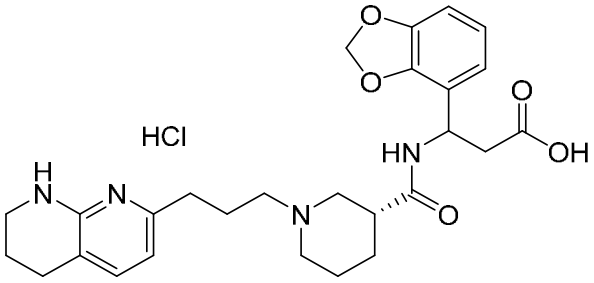


217

[0390] Siguiendo el procedimiento ilustrado en la FIG. 2, Esquema 2, el compuesto producido **217**. **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ 14.3 - 14.1 (m, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.65 - 7.53 (m, 1H), 7.17 - 7.06 (m, 1H), 6.82 - 6.58 (m, 3H), 5.15 - 5.01 (m, 1H), 4.49 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 3.47 - 3.40 (m, 4H), 3.18 - 2.97 (m, 5H), 2.95 - 2.85 (m, 2H), 2.80 - 2.67 (m, 4H), 2.66- 2.56 (m, 2H), 2.22 - 2.08 (m, 2H), 1.93 - 1.76 (m, 4H), 1.52 - 1.20 (m, 2H); **LC-MS** $(M+H)^+$: 493.2.

Ejemplo 18:

3-(benzo[d][1,3]dioxol-4-ilo)-3-((R)-1-(3-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridina-2-ilo)propilo)piperidina-3-carboxamido)clorhidrato de ácido propanoico(218)

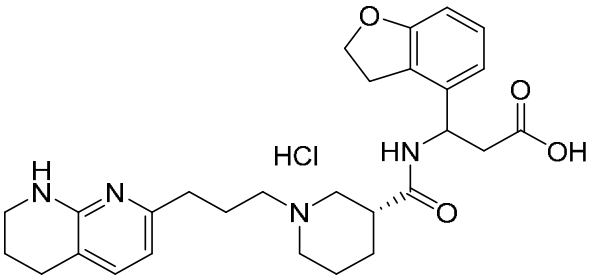


218

[0391] Siguiendo el procedimiento ilustrado en la FIG. 2, Esquema 2, el compuesto producido **218**. **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.23 (br s, 1H), 10.95 (s, 1H), 8.74 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.62 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.80 - 6.75 (m, 3H), 6.68 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.00 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 5.28 - 5.22 (m, 1H), 3.42 - 3.37 (m, 4H), 3.05 (br s, 2H), 2.98 - 2.88 (m, 2H), 2.81 - 2.68 (m, 5H), 2.66 - 2.62 (m, 2H), 2.18 - 2.08 (m, 2H), 2.00 - 1.91 (m, 2H), 1.82 - 1.74 (m, 3H), 1.39 - 1.29 (m, 1H); **LC-MS** $(M+H)^+$: 495.2.

Ejemplo 19:

3-(2,3-dihidrobenzofurano-4-ilo)-3-((R)-1-(3-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridina-2-ilo)propilo)piperidina-3-carboxamido)clorhidrato de ácido propanoico(219)

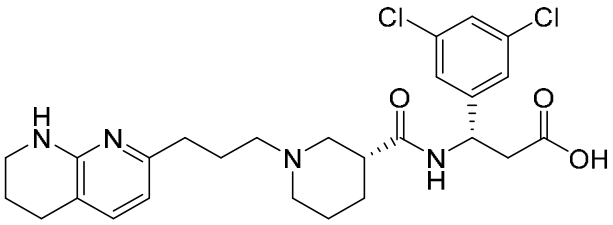


219

[0392] Siguiendo el procedimiento ilustrado en la FIG. 2, Esquema 2, el compuesto producido **219**. **^{1}H NMR** (400MHz,DMSO-d_6) δ 10.66 - 10.50 (m, 1H), 8.77 - 8.73 (m, 1H), 7.99 (br s, 1H), 7.60 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 7.08 - 7.03 (m, 1H), 6.78 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 6.67 - 6.60 (m ,2H), 5.09 (q, J = 7.6 Hz, 1H), 4.50 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 3.41 - 3.40 (m, 4H), 3.23 - 3.16 (m, 3H), 3.05 - 3.01 (m, 2H), 2.88 - 2.82 (m, 2H), 2.73 - 2.63 (m, 6H), 2.10 - 2.08 (m, 2H), 1.93 - 1.75 (m, 5H), 1.47 - 1.25 (m, 1H); **LC-MS** $(M+H)^+$: 493.2.

Ejemplo 20:

(S)-3-(3,5-dichlorofenilo)-3-((R)-1-(3-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridina-2-ilo)propilo)piperidina-3-carboxamido)ácido propanoico(220)

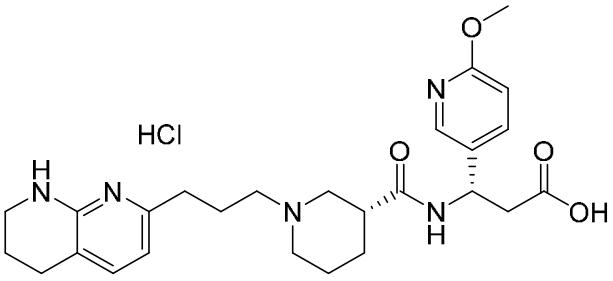


220

[0393] Siguiendo el procedimiento ilustrado en la FIG. 2, Esquema 2, el compuesto producido **220**. **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.60 (br s, 1H), 9.93 (br s, 1H), 7.28 (d, J = 1.6 Hz, 2H), 7.19 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.25 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.43 (br s, 1H), 3.41 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.99 - 2.95 (m, 3H), 2.83 (t, J = 4.4 Hz, 2H), 2.69 (t, J = 6.0 Hz, 3H), 2.63 - 2.32 (m, 5H), 1.97 - 1.84 (m, 8H); **LC-MS** $(M+H)^+$: 519.3.

Ejemplo 21:

(S)-3-(6-metoxipiridina-3-ilo)-3-((R)-1-(3-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridina-2-ilo)propilo)piperidina-3-carboxamido)clorhidrato de ácido propanoico(221)

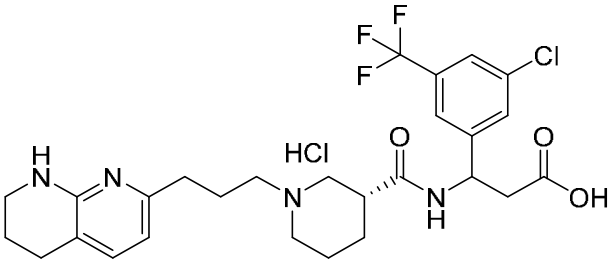


221

[0394] Siguiendo el procedimiento ilustrado en la FIG. 2, Esquema 2, el compuesto producido **221**. **^{1}H NMR** (400MHz, DMSO-d_6) δ 8.57 (br s, 1H), 8.10 - 8.05 (m, 1H), 7.67 - 7.61 (m, 1H), 7.07- 7.04 (m, 1H), 6.76 - 6.75 (m, 1H), 6.27 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 5.22 - 5.09 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.22 (br s, 3H), 2.61 - 2.58 (m, 6H), 2.32 - 2.26 (m, 7H), 2.05 - 1.98 (m, 1H), 1.74 - 1.38 (m, 7H); **LC-MS** $(M+H)^+$: 481.2.

Ejemplo 22:

3-(3-cloro-5-(triflúormetilo)fenilo)-3-((R)-1-(3-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridina-2-ilo)propilo)piperidina-3-carboxamido)clorhidrato de ácido propanoico(222)

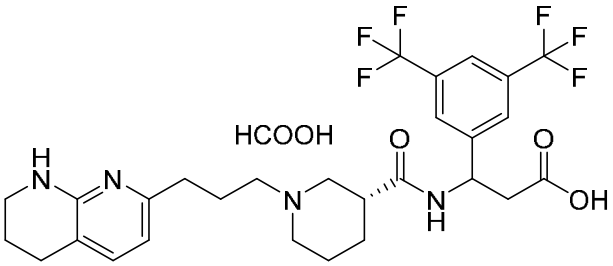


222

[0395] Siguiendo el procedimiento ilustrado en la FIG. 2, Esquema 2, el compuesto producido **222**. **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ 14.11 (br s, 1H), 10.90 - 10.67 (m, 1H), 8.94 - 8.89 (m, 1H), 8.00 (br s, 1H), 7.75 - 7.60 (m, 4H), 6.66 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 5.22 - 5.16 (m, 1H), 3.45 - 3.44 (m, 2H), 3.04 (br s, 3H), 2.90 - 2.89 (m, 2H), 2.75 - 2.73 (m, 7H), 2.52 - 2.51 (m, 1H), 2.12 - 2.11 (m, 2H), 1.94 - 1.81 (m, 5H), 1.46 - 1.34 (m, 1H); **LC-MS** $(M+H)^+$: 553.3.

Ejemplo 23:

3-(3,5-bis(triflúormetilo)fenilo)-3-((R)-1-(3-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridina-2-ilo)propilo)piperidina-3-carboxamido)ácido propanoicofórmico(223)



223

[0396] Siguiendo el procedimiento ilustrado en la FIG. 2, Esquema 2, el compuesto producido **223**. **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.91 - 8.89 (m, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.95 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.15 (dd, J_1 = 35.6 Hz, J_2 = 7.2 Hz, 1H), 6.32 (dd, J_1 = 18.8 Hz, J_2= 7.2 Hz, 1H), 5.38 - 5.26 (m, 1H), 4.57 - 4.43 (m, 2H), 3.23 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 2.75 - 2.59 (m, 7H), 2.47 - 2.42 (m, 4H), 1.74 - 1.37 (m, 8H); **LC-MS** $(M+H)^+$: 587.7.

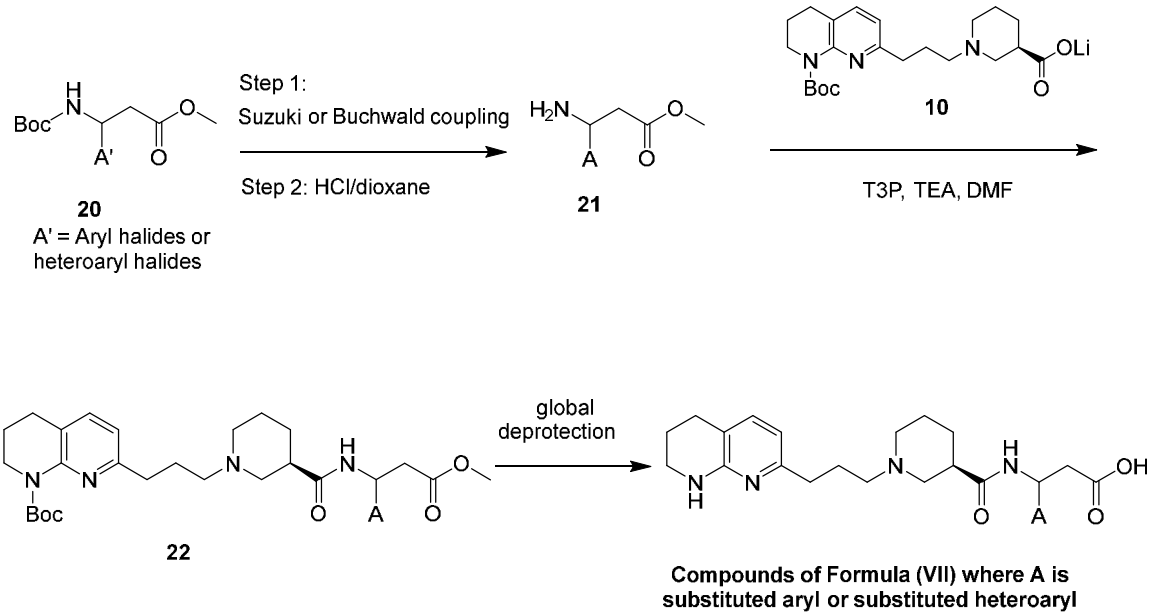
[0397] Los siguientes compuestos, establecidos en la Tabla 2, se prepararon de acuerdo con el procedimiento general ilustrado en el Esquema 2, o procedimientos análogos al mismo:

Tabla 2

Compuesto No.	Datos ^{1}H NMR
328	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.52 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.11 - 7.07 (m, 2H), 7.02 - 7.00 (m, 1H), 6.68 (s, 1H), 6.29 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 5.11 (q, J = 8.0 Hz, 1H), 3.23 - 3.21 (m, 2H), 2.91 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.62 - 2.57 (m, 4H), 2.43 - 2.26 (m, 6H), 2.12 (s, 1H), 2.05 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 1.75 - 1.68 (m, 4H), 1.57 - 1.41 (m, 5H), 1.24 (s, 1H), 0.92 - 0.89 (m, 2H), 0.78 - 0.77 (m, 2H).
345	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 14.18 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 11.05 - 10.85 (m, 1H), 8.82 - 8.70 (m, 1H), 8.10 - 7.94 (m, 1H), 7.67 - 7.57 (m, 1H), 7.30 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.18 - 7.10 (m, 2H), 6.97 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 6.72 - 6.63 (m, 1H), 5.80 - 5.68 (m, 1H), 2.87 (s, 5H), 2.74 (d, J = 6.0 Hz, 5H), 2.67 - 2.61 (m, 2H), 2.40 - 2.29 (m, 1H), 2.21 - 2.11 (m, 2H), 2.11 - 1.97 (m, 2H), 1.97 - 1.87 (m, 2H), 1.87 - 1.67 (m, 4H), 1.34 - 1.21 (m, 1H), 0.93 - 0.84 (m, 2H), 0.81 - 0.69 (m, 1H), 0.64 - 0.53 (m, 1H).
374	(400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.77 (s, 1H), 9.58 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 9.19 (s, 1H), 8.11 - 7.91 (m, 2H), 7.74 - 7.63 (m, 2H), 7.15 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.20 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 5.85 - 5.68 (m, 1H), 5.07 - 4.81 (m, 1H), 3.41 - 3.34 (m, 3H), 3.16 - 3.04 (m, 2H), 3.03 - 2.99 (m, 1H), 2.74 - 2.69 (m, 1H), 2.63 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.47 - 2.35 (m, 3H), 2.27 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 2.16 (dd, J_1 = 12.4 Hz, J_2 = 3.2 Hz, 1H), 2.06 - 1.97 (m, 2H), 1.85 - 1.78 (m, 3H), 1.62 - 1.50 (m, 2H), 1.29 - 1.22 (m, 1H), 0.96 - 0.84 (m, 1H).
377	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.32 (br s, 1H), 8.47 (br t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.10 - 7.01 (m, 2H), 6.76 - 6.63 (m, 3H), 6.61 - 6.56 (m, 1H), 6.29 - 6.23 (m, 1H), 5.07 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 3.23 (br s, 3H), 2.77 - 2.66 (m, 1H), 2.61 - 2.57 (m, 4H), 2.46 - 2.40 (m, 2H), 2.36 - 2.31 (m, 1H), 2.26 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.14 - 1.94 (m, 2H), 1.76 - 1.58 (m, 6H), 1.46 - 1.30 (m, 2H).
412	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.50 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.21 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.72 (s, 1H), 6.68 (br s, 1H), 6.60 (dd, J_1 = 8.0 Hz, J_2 = 2.0 Hz, 1H), 6.27 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 5.26 - 5.19 (m, 1H), 5.13 (q, J = 7.2 Hz, 1H), 4.90 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 4.55 - 4.48 (m, 2H), 3.23 (t, J = 5.2 Hz, 3H), 2.74 (m, J = 10.0 Hz, 1H), 2.62 - 2.59 (m, 4H), 2.44 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.37 - 2.32 (m, 1H), 2.31 - 2.25 (m, 2H), 2.09 (t, J = 9.6 Hz, 1H), 1.99 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 1.78 - 1.69 (m, 4H), 1.66 - 1.59 (m, 2H), 1.47 - 1.31 (m, 2H).

Compuesto No.	Datos ^{1}H NMR
413	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.89 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.80 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 8.19 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.99 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.75 - 6.68 (m, 1H), 7.59 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.95 - 6.80 (m, 1H), 6.27 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 5.36 (q, J = 7.6 Hz, 1H), 3.22 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 2.82 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 2.74 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 2.63 - 2.53 (m, 3H), 2.46 - 2.38 (m, 3H), 2.35 - 2.25 (m, 2H), 2.23 - 2.14 (m, 1H), 2.07 - 1.97 (m, 1H), 1.80 - 1.57 (m, 6H), 1.50 - 1.28 (m, 2H).
535	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.52 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.20 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.82 (br s, 1H), 6.74 (s, 1H), 6.60 (dd, J_1 = 8.0 Hz, J_2 = 2.0 Hz, 1H), 6.27 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 5.26 - 5.18 (m, 1H), 5.13 (q, J = 8.0 Hz, 1H), 4.90 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 4.54 - 4.48 (m, 2H), 3.23 (br s, 3H), 2.97 - 2.86 (m, 1H), 2.68 - 2.63 (m, 1H), 2.62 - 2.59 (m, 3H), 2.46 - 2.40 (m, 2H), 2.37 - 2.33 (m, 1H), 2.27 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.17 - 2.10 (m, 1H), 2.06 - 1.98 (m, 1H), 1.77 - 1.69 (m, 4H), 1.67 - 1.57 (m, 2H), 1.47 - 1.38 (m, 2H)
539	(400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.63 - 10.36 (m, 1H), 9.04 - 8.94 (m, 1H), 8.01 (t, J = 4.0 Hz, 2H), 7.74 - 7.58 (m, 2H), 7.13 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.15 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 5.80 - 5.78 (m, 1H), 3.75 - 3.63 (m, 1H), 3.40 - 3.32 (m, 2H), 3.17-3.11 (m, 1H), 2.98 - 2.93 (m, 2H), 2.87 - 2.76 (m, 3H), 2.63 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.53 - 2.37 (m, 4H), 2.07 - 2.01 (m, 1H), 1.96 - 1.95 (m, 1H), 1.84 - 1.81 (m, 2H), 1.69 - 1.65 (m, 2H), 1.26 (s, 1H), 0.89 - 0.87 (m, 1H).
540	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.91 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.79 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.24 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.99 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.76 - 6.68 (m, 1H), 7.59 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.27 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.37 (q, J = 7.6 Hz, 1H), 3.21 (br s, 2H), 2.82 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 2.76 - 2.64 (m, 2H), 2.58 (t, J = 6.0 Hz, 3H), 2.47 - 2.40 (m, 3H), 2.37 - 2.31 (m, 2H), 2.24 - 2.14 (m, 1H), 1.81 - 1.67 (m, 4H), 1.65 - 1.40 (m, 4H).
541	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.45 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.09 - 7.04 (m, 2H), 7.00 - 6.98(m, 1H), 6.63 (s, 1H), 6.26 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 5.10 (q, J = 7.6 Hz, 1H), 3.23 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 2.91 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.71 - 2.67 (m, 1H), 2.62 - 2.56 (m, 5H), 2.44 - 2.42 (m, 2H), 2.34 - 2.33 (m, 1H), 2.29 - 2.25 (m, 2H), 2.05 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 1.76 - 1.69 (m, 4H), 1.64 - 1.59 (m, 2H), 1.46 - 1.20 (m, 4H), 0.93 - 0.90 (m, 2H), 0.81 - 0.79 (m, 2H).

Compuesto No.	Datos ^{1}H NMR
556	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 14.27 - 14.10 (m, 1H), 10.91 - 10.78 (m, 1H), 8.84 - 8.73 (m, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.61 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.39 - 7.30 (m, 1H), 7.20 - 7.10 (m, 2H), 6.98 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.69 - 6.62 (m, 1H), 5.81 - 5.70 (m, 1H), 3.07 - 2.84 (m, 5H), 2.77 - 2.52 (m, 8H), 2.21 - 1.89 (m, 6H), 1.89 - 1.73 (m, 4H), 1.52 - 1.37 (m, 1H), 0.95 - 0.86 (m, 2H), 0.77 - 0.70 (m, 1H), 0.62 - 0.54 (m, 1H).



Esquema 4

FIG. 3

[0398] La FIG. 3, Esquema 4, ilustra procedimientos generales para la preparación de los compuestos de Fórmula (VII) donde A es arilo sustituido o heteroarilo sustituido.

Procedimiento general para la preparación del compuesto 21

Paso 1

[0399] A una solución del compuesto **20** (1.00 eq), ácido/éster borónico (1.50 eq), K_2CO_3 (3.00 eq) en dioxano y H_2O se agregó $Pd(dppf)Cl_2$ (0.100 eq) bajo N_2. La mezcla se agitó a 80 °C por 5 hrs, se enfrió con agua y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na_2SO_4, se concentró para dar un residuo que se purificó mediante cromatografía en columna para producir el producto protegido con Boc del acoplamiento cruzado mediado por metal de transición.

Paso 2

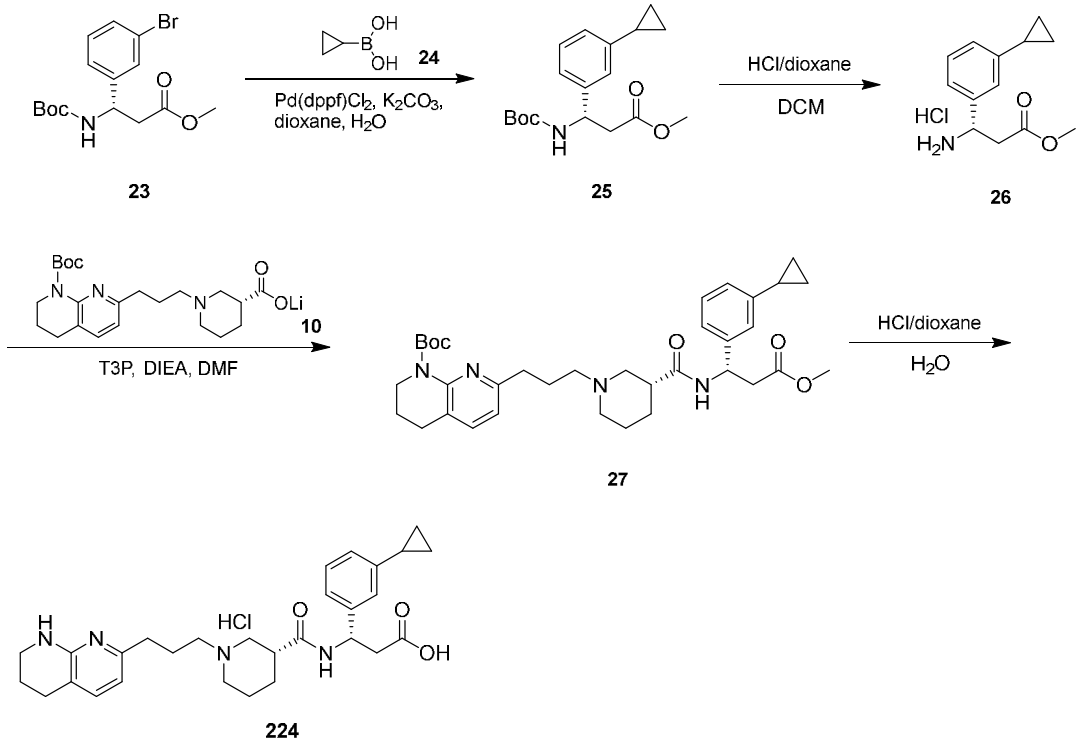
[0400] A una solución de producto protegido con Boc de la reacción de acoplamiento cruzado (1.00 *eq*) desde el paso 1 en DCM se agregó HCl/ dioxano (5.00 *eq*) at 0 °C. La mezcla se agitó a 25 °C por 2 hrs y se concentró para dar compuesto crudo **21**.

Procedimiento general para la preparación del compuesto 22

[0401] A una solución del compuesto **21** (1.20 *eq*) y compuesto **10** (1.00 *eq*) en DCM se agregó T3P (2.00 *eq*) y DIEA (2.00 *eq*). La mezcla se agitó a 25 °C por 2 hrs, diluido con **agua** y se extrajo con **EtOAc**. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con **salmuera**, se secaron sobre **Na_2SO_4,** se filtró y se concentró para dar un residuo que se purificó mediante prep-HPLC (condición básica, columna: Aguas Xbridge 150 * 25 mm* 5 um; fase móvil: [agua (0.05% hidróxido de amoníaco v/v) - ACN]) para proporcionar el compuesto **22**.

Procedimiento general para la preparación de los compuestos de fórmula (VII)

[0402] A una solución del compuesto **22** (1.00 *eq*) en H_2O se agregó HCl/dioxano (100 *eq*). La mezcla se agitó a 60 °C por 3 hrs, se concentró para dar un residuo que se purificó mediante prep-HPLC (HCl condición; columna: Phenomenex luna C18 150 * 25 mm * 10 um; fase móvil: [agua (0.05% HCl) - ACN] para proporcionar un compuesto de fórmula (**VII**). Se utilizó SFC para separar los isómeros que fueran necesarios.



Esquema 5

[0403] El esquema 5 ilustra la síntesis de compuestos **224** y ejemplifica la preparación de los compuestos de fórmula (VII) como se muestra en la FIG. 3, Esquema 4.

Preparación de Metilo (S)-3-((Terc-butoxicarbonilo)Amino)-3-(3-Ciclopropilofenilo) Propanoato (25)

[0404] A una solución de metilo (S)-3-(3-bromofenilo)-3-((terc-butoxicarbonilo)amino)propanoato (**23)** (0.500 g, 1.40 mmol, 1.00 eq) y ácido ciclopropiloborónico (**24**) (180 mg, 2.09 mmol, 1.50 eq), K_2CO_3 (579 mg, 4.19 mmol, 3.00 eq) en dioxano (8.00 mL) y H_2O (2.00 mL) se agregó $Pd(dppf)Cl_2$ (102 mg, 139 umol, 0.100 eq) bajo N_2 y la mezcla se agitó a 80 °C por 5 hrs hasta TLC (Éter de petróleo: Acetato de etilo = 10: 1, R_f = 0.38) El compuesto **23** indicado se consumió por completo y se detectaron varias manchas nuevas con mayor polaridad. La mezcla de reacción se enfrió con agua. (15.0 mL) y se extrajo con acetato de etilo 30.0 mL (10.0 mL * 3). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentró al vacío para dar un residuo que se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, Éter de petróleo: Acetato de etilo = 10:1 a 20:1) para producir compuesto **25** (320 mg, 956 umol, 68.5% producción, 95.4% pureza) como un aceite incoloro. **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.21 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.95 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.40 (br s, 1H), 5.06 (br s, 1H), 3.63 (s, 3H), 2.86 - 2.78 (m, 2H), 1.92 - 1.87 (m, 1 H), 1.43 (s, 9H), 0.97 - 0.93 (m, 2H)), 0.70 - 0.67 (m, 2H); **LC-MS** $(M+H)^+$: 320.2; **SFC** pureza quiral: 99.4%.

Preparación de Metilo (S)-3-Amino-3-(3-Ciclopropilofenilo)Clorhidrato de propanoato (26)

[0405] A una solución del compuesto **25** (0.300 g, 939 umol, 1.00 *eq*) en DCM (3.00 mL) se agregó HCl/dioxano (4.00 M, 1.17 mL, 5.00 *eq*) a 0 °C. La mezcla se agitó a 25 °C por 2 hrs hasta que LC-MS mostró que el compuesto **25** se había consumido por completo y detectó un pico principal con la masa correcta. La mezcla de reacción se concentró para dar el compuesto **26** (240 mg, 938 umol, 99.9% producción, HCl) como un sólido amarillo. **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.68 (s, 3H), 7.28 - 7.22 (m, 3H), 7.11 - 7.08 (m, 1H), 4.53 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 3.56 (s, 3H), 3.47 - 3.36 (m, 2H), 1.95 - 1.87 (m, 1H), 0.99 - 0.94 (m, 2H), 0.73 - 0.69 (m, 2H).

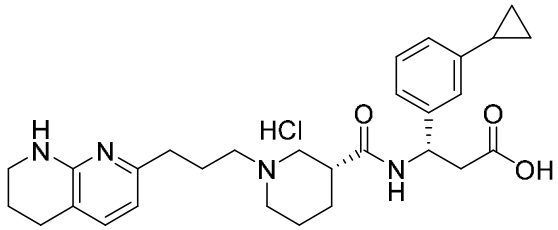
Preparación de terc-butilo 7-(3-((R)-3-(((S)-1-(3-Ciclopropilofenilo)-3-Metoxi-3-Oxopropilo)Carbamoilo)Piperidina-1-Ilo)Propilo)-3,4-Dihidro-1,8-Naftiridina-1(2H)-Carboxilato(27)

[0406] A una solución del compuesto **26** (59.8 mg, 234 umol, 1.20 *eq*, HCl) y compuesto **10** (80.0 mg, 195 umol, 1.00 *eq*, Li) en DCM (1.00 mL) se agregó T3P (124 mg, 390 umol, 116 uL, 2.00 *eq*)

y DIEA (50.4 mg, 390 umol, 67.9 uL, 2.00 *eq*). La mezcla se agitó a 25 °C por 2 hrs hasta que LC-MS detectó ~ **50%** del producto deseado, diluido con **agua (2.00** mL) y extraido con **EtOAc (3.00** mL *** 3)**. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera **(3.00** mL), se secaron sobre **Na_2SO_4**, se filtró y se concentró a presión reducida para dar un residuo. El producto crudo se combinó con una reacción similar en una escala de 10,0 mg y el residuo combinado se purificó mediante prep-HPLC (condición básica, columna: Aguas Xbridge 150 * 25 mm* 5 um; fase móvil: [agua (0.05% hidróxido de amoníaco v/v) - ACN]; B%: 48% - 78%, 10 min) para producir el compuesto **27** (38.0 mg, 54.0 umol, 13.8% producción, 85.9% pureza) como un aceite incoloro. **LC-MS** $(M+H)^+$: 605.5; **SFC** pureza quiral: 100%.

Ejemplo 24:

(S)-3-(3-Ciclopropilofenilo)-3-((R)-1-(3-(5,6,7,8-Tetrahidro-1,8-Naftiridina-2-Ilo)Propilo)Piperidina-3-Carboxamido)Clorhidrato de ácido propanoico(224)

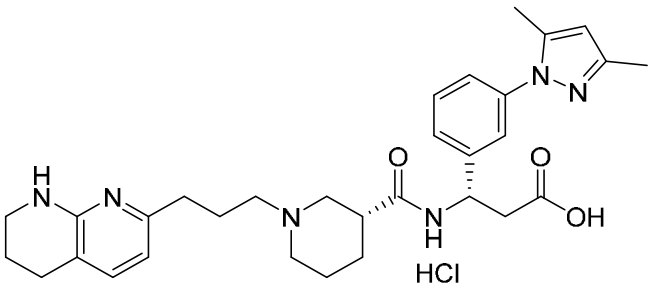


224

[0407] A una solución del compuesto **27** (28.0 mg, 46.3 umol, 1.00 *eq*) en H_2O (1.00 mL) se agregó HCl/dioxano (4.00 M, 1.07 mL, 100 *eq*). La mezcla se agitó a 60 °C por 3 hrs hasta que LC-MS mostró consumo completo del compuesto **27** y la detección de un pico principal con la masa correcta. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar un residuo, que se purificó por prep-HPLC (condición HCl; columna: Phenomenex luna C18 150 * 25 mm * 10 um; fase móvil: [agua (0.05% HCl) - ACN]; B%: 11% - 41%, 10min) para producir el compuesto **224** (23.7 mg, 44.9 umol, 97.1% producción, 97.7% pureza, HCl) como un sólido blanco. **LC-MS** $(M+H)^+$: 491.1; **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.72 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.60 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.04 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.99 (s, 1H), 6.92 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.65 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 5.11 (q, J = 7.6 Hz, 1H), 3.21 - 3.16 (m, 2H), 3.10 - 3.02 (m, 3H), 2.93 - 2.86 (m, 2H), 2.76 - 2.54 (m, 8H), 2.10 (s, 2H), 1.92 - 1.76 (m, 6H), 1.41 - 1.28 (m, 1H), 0.97 - 0.90 (m, 2H), 0.64 - 0.60 (m, 2H); **HPLC** pureza: 97.7% (215 nm); **SFC pureza quiral**: 100%.

Ejemplo 25: Preparación de

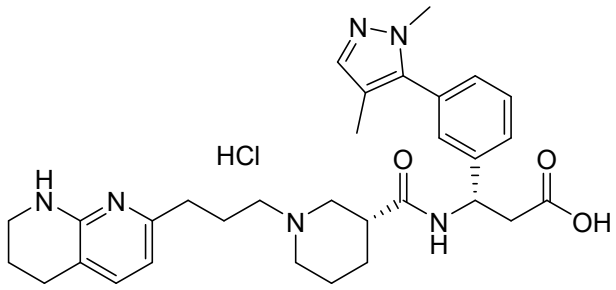
(S)-3-(3-(3,5-dimetilo-1H-pirazol-1-ilo)fenilo)-3-((R)-1-(3-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridina-2-ilo)propilo)piperidina-3-carboxamido)clorhidrato de ácido propanoico(225)



225

[0408] Siguiendo el procedimiento ilustrado en la FIG. 3, Esquema 4, el compuesto producido **225**. **LC-MS** $(M+H)^+$: 545.4; **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ 14.44 (brs, 1H), 11.20 (brs, 1H), 8.91 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.12 (brs, 1H), 7.61 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.46 - 7.40 (m, 2H), 7.36 - 7.30 (m, 2H), 6.68 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.10 (s, 1H), 5.23 - 5.17 (m, 1H), 3.42 - 3.38 (m, 4H), 3.04 - 2.89 (m, 4H), 2.83 - 2.67 (m, 7H), 2.54 (m, 1H), 2.28 (s, 3H), 2.18 - 2.12 (m, 5H), 2.00 - 1.90 (m, 2H), 1.82 - 1.77 (m, 3H); **HPLC** pureza: 92.6% (254 nm); **SFC** pureza quiral: 100%.

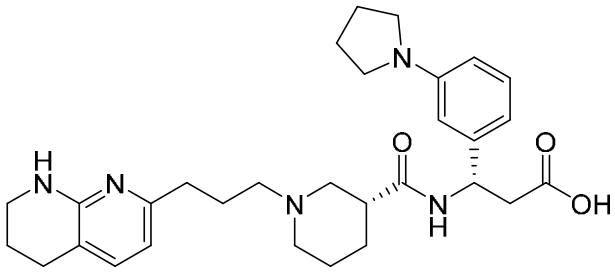
Ejemplo 26*:* Preparación de (S)-3-(3-(1,4-dimetilo-1H-pirazol-5-ilo)fenilo)-3-((R)-1-(3-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridina-2-ilo)propilo)piperidina-3-carboxamido)clorhidrato de ácido propanoico(226)



226

[0409] Siguiendo el procedimiento ilustrado en la FIG. 3, Esquema 4, el compuesto producido **226**. **LC-MS** $(M+H)^+$: 545.3; **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ 14.32 (s, 1H), 11.08 (s, 1H), 8.88 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.62 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.48 - 7.44 (m, 1H), 7.38 - 7.37 (m, 2H), 7.34 (s, 1H), 7.29 - 7.27 (m, 1H), 6.68 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.22 (q, J = 7.6 Hz, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.42 - 3.40 (m, 4H), 3.05 -3.04 (m, 2H), 2.97 - 2.90 (m, 2H), 2.76 - 2.73 (m, 7H), 2.19 - 2.12 (m, 2H), 1.96 (s, 3H), 1.92 - 1.76 (m, 5H), 1.34 - 1.31 (m, 1H); **HPLC** pureza: 93.7%, (220nm); **SFC** pureza quiral: 100%.

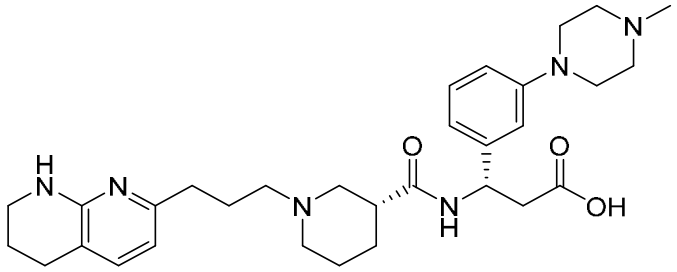
Ejemplo 27: Preparación de (S)-3-(3-(pirrolidina-1-ilo)fenilo)-3-((R)-1-(3-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridina-2-ilo)propilo)piperidina-3-carboxamido)ácido propanoico(227)



227

[0410] Siguiendo el procedimiento ilustrado en la FIG. 3, Esquema 4, el compuesto producido **227**. **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.59 (s, 1H), 7.09 - 7.04 (m, 2H), 6.51 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.45 (s, 1H), 6.37 (dd, J = 8.0 Hz, J = 2.0 Hz, 1H), 6.28 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.13 - 5.07 (m, 1H), 3.23 (t, J = 4.8 Hz, 4H), 3.18 (t, J = 7.6 Hz, 4H), 2.67 - 2.66 (m, 1H), 2.63 - 2.59 (m, 4H), 2.52 - 2.51 (m, 2H), 2.47 - 2.45 (m, 4H), 1.94 - 1.92 (m, 6H), 1.76 - 1.70 (m, 4H), 1.44 - 1.14 (m, 2H); **LC-MS** $(M+H)^+$: 520.4; **HPLC** pureza: 97.5% (220 nm); **SFC pureza quiral**: 100%.

Ejemplo 28: Preparación de (S)-3-(3-(4-metilopiperazina-1-ilo)fenilo)-3-((R)-1-(3-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridina-2-ilo)propilo)piperidina-3-carboxamido)ácido propanoico(228)

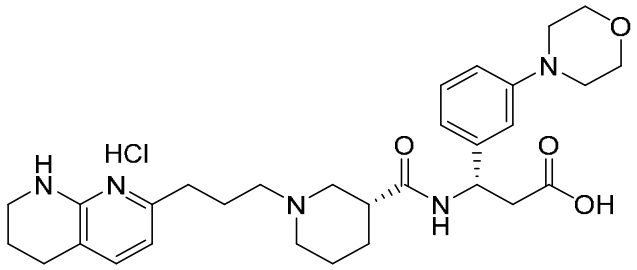


228

[0411] Siguiendo el procedimiento ilustrado en la FIG. 3, Esquema 4, el compuesto producido **228**. **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.66 (br s, 1H), 9.79 (br s, 1H), 7.18 - 7.11 (m, 2H), 7.01 (s, 1H), 6.93 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.70 (dd, J_1 = 8.0 Hz, J_2 = 2.0 Hz, 1H), 6.19 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 5.47 - 5.45 (m, 1H), 3.40 - 3.39 (m, 2H), 3.17 (t, J = 4.4 Hz, 4H), 2.89 - 2.80 (m, 5H), 2.67 - 2.60 (m, 4H), 2.56 (t, J = 4.8 Hz, 4H), 2.52 - 2.37 (m, 3H), 2.35 (s, 3H), 2.33 - 2.28 (m, 1H), 1.88 - 1.79(m, 6H), 1.59 - 1.56 (m, 2H); **LC-MS** $(M+H)^+$: 549.5; **HPLC** pureza: 96.6%, (220nm); **SFC** pureza quiral: 100%.

Ejemplo 29:

(S)-3-(3-morfolinofenilo)-3-((R)-1-(3-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridina-2-ilo)propilo)piperidina-3-carboxamido)clorhidrato de ácido propanoico(229)

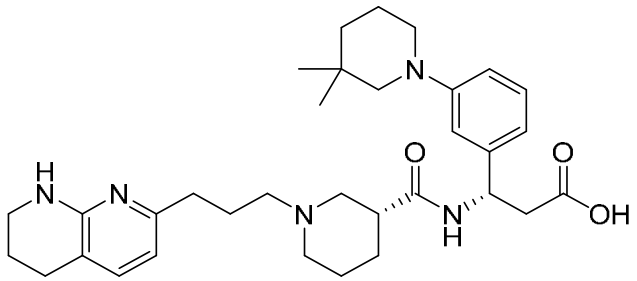


229

[0412] Siguiendo el procedimiento ilustrado en la FIG. 3, Esquema 4, el compuesto producido **229**. **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ 14.22 (s, 1H), 11.05 (s, 1H), 8.73 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.62 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.18 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.98 (s, 1H), 6.89 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.68 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 5.15 - 5.09 (m, 1H), 3.76 (t, J = 4.8 Hz ,4H), 3.12 (s, 4H), 3.04 - 2.91 (m, 6H), 2.79 - 2.63 (m, 9H), 2.16 - 2.14 (m, 2H), 1.93 - 1.80 (m, 6H); **LC-MS** $(M+H)^+$: 536.6.

Ejemplo 30:

(S)-3-(3-(3,3-dimetilopiperidina-1-ilo)fenilo)-3-((R)-1-(3-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridina-2-ilo)propilo)piperidina-3-carboxamido)ácido propanoico(230)

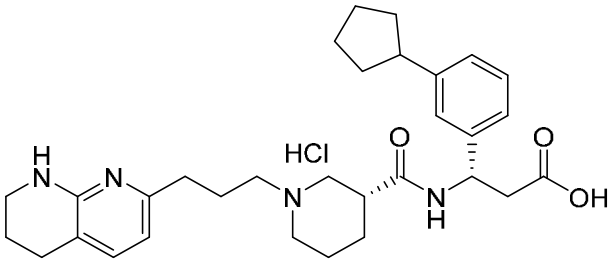


230

[0413] Siguiendo el procedimiento ilustrado en la FIG. 3, Esquema 4, el compuesto producido **230**. **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.70 (br s, 1H), 9.79 (br s, 1H), 7.17 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.10 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 6.97 (s, 1H), 6.86 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.68 (dd, J_1 = 8.0 Hz, J_2 = 2.0 Hz, 1H), 6.19 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 5.48 - 5.45 (m, 1H), 3.40 - 3.39 (m, 2H), 3.02 - 2.99 (m, 2H), 2.89 - 2.85 (m, 5H), 2.73 (d, J = 4.4 Hz, 2H), 2.67 - 2.40 (m, 7H), 2.34 - 2.29 (m, 1H), 1.88 - 1.80 (m, 6H), 1.78 - 1.64(m, 4H), 1.32 - 1.29 (m, 2H), 0.96 (s, 6H); **LC-MS** $(M+H)^+$: 562.2.

Ejemplo 31:

(S)-3-(3-ciclopentilfenilo)-3-((R)-1-(3-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridina-2-ilo)propilo)piperidina-3-carboxamido)clorhidrato de ácido propanoico(231)

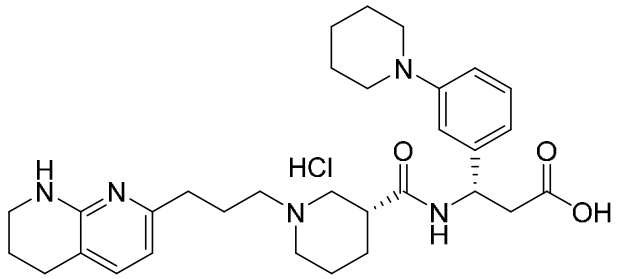


231

[0414] Siguiendo el procedimiento ilustrado en la FIG. 3, Esquema 4, el compuesto producido **231**. **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ 14.4 - 14.1 (m, 1H), 11.2 - 10.9 (m, 1H), 8.77 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.26 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.23 - 7.15 (m, 2H), 7.12 - 7.06 (m, 2H), 6.67 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 5.20 - 5.07 (m, 1H), 3.46 - 3.42 (m, 3H), 3.13 - 2.84 (m, 6H), 2.83 - 2.60 (m, 7H), 2.21 - 2.10 (m, 2H), 2.04 - 1.88 (m, 4H), 1.86 - 1.70 (m, 5H), 1.68 - 1.58 (m, 2H), 1.56 - 1.44 (m, 2H), 1.43 - 1.25 (m, 1H); **LC-MS** $(M+H)^+$: 519.4.

Ejemplo 32:

(S)-3-(3-(piperidina-1-ilo)fenilo)-3-((R)-1-(3-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridina-2-ilo)propilo)piperidina-3-carboxamido)clorhidrato de ácido propanoico(232)

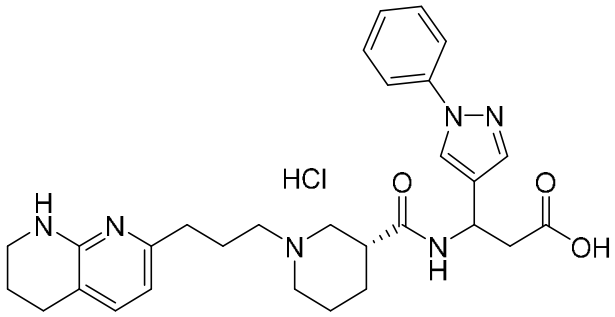


232

[0415] Siguiendo el procedimiento ilustrado en la FIG. 3, Esquema 4, el compuesto producido **232**. **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ 14.3 - 14.1 (m, 1H), 11.1 - 10.8 (m, 1H), 8.86 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.62 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.46 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.40 - 7.30 (m, 1H), 6.68 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 5.25 - 5.10 (m, 1H), 4.62 - 4.47 (m, 1H), 3.40 - 3.34 (m, 8H), 3.12 - 3.01 (m, 3H), 3.00 - 2.87 (m, 3H), 2.82 - 2.65 (m, 6H), 2.22 - 2.09 (m, 2H), 2.03 - 1.77 (m, 9H), 1.68 - 1.59 (m, 2H), 1.40 - 1.22 (m, 1H); **LC-MS** $(M+H)^+$: 534.4.

Ejemplo 33:

3-(1-fenilo-1H-pirazol-4-ilo)-3-((R)-1-(3-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridina-2-ilo)propilo)pi peridina-3-carboxamido)clorhidrato de ácido propanoico(233)

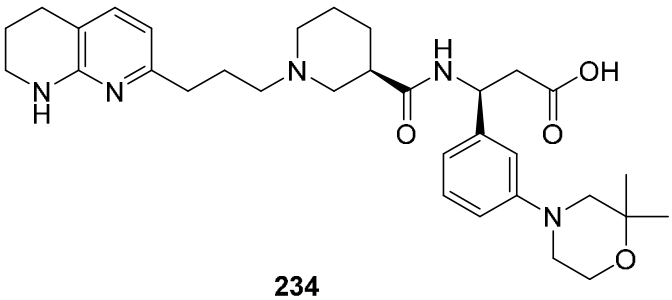


233

[0416] Siguiendo el procedimiento ilustrado en la FIG. 3, Esquema 4, el compuesto producido **233**. **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ 14.24 (br s, 1H), 10.92 - 10.82 (m, 1H), 8.66 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 8.38 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 8.06 (br s, 1H), 7.77 (dd, J_1 = 7.2 Hz, J_2 = 5.6 Hz, 2H), 7.63 - 7.50 (m, 2H), 7.48 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 7.29 (m, 1H), 6.67 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 5.21(dd, J_1 = 7.2 Hz, J_2 = 4.4 Hz, 1H), 3.29 (m, 2H), 3.06 (br s, 2H), 2.79 (m, 10H), 2.14 (s, 2H), 1.91 - 1.80 (m, 5H), 1.44 - 1.41 (m, 1H); **LC-MS** $(M+H)^+$: 517.3.

Ejemplo 34:

(S)-3-(3-(2,2-dimetilomorfolino)fenilo)-3-((R)-1-(3-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridina-2-ilo) propilo)piperidina-3-carboxamido)ácido propanoico(234)

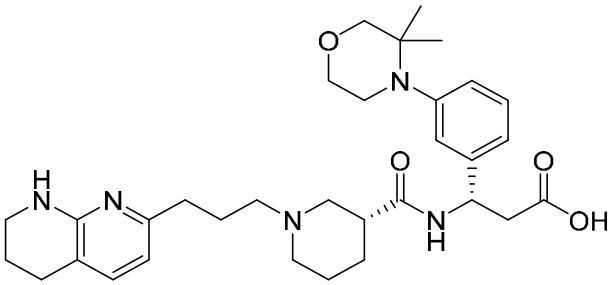


234

[0417] Siguiendo el procedimiento ilustrado en la FIG. 3, Esquema 4, el compuesto producido **234**. **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.50 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.12 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.78 - 6.64 (m, 2H), 6.264 (s, 1H), 6.26 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 5.14 - 5.06 (m, 1H), 3.72 (t, J = 4.2 Hz, 2H), 3.23 (t, J = 4.2 Hz, 2H), 3.00 (t, J = 4.2 Hz, 2H), 2.89 (s, 2H), 2.73 - 2.70 (m, 1H), 2.62 - 2.58 (m ,5H), 2.45 - 2.41 (m, 2H), 2.38 - 2.36 (m, 1H), 2.29 - 2.25 (m, 2H), 2.12 - 2.07 (m, 2H), 1.77 - 1.67 (m, 4H), 1.64 - 1.61 (m, 2H), 1.47 - 1.29 (m, 2H), 1.23 - 1.21 (m, 6H); **LC-MS** $(M+H)^+$: 564.5.

Ejemplo 35:

(S)-3-(3-(3,3-dimetilomorfolino)fenilo)-3-((R)-1-(3-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridina-2-ilo)propilo)piperidina-3-carboxamido)ácido propanoico(235)

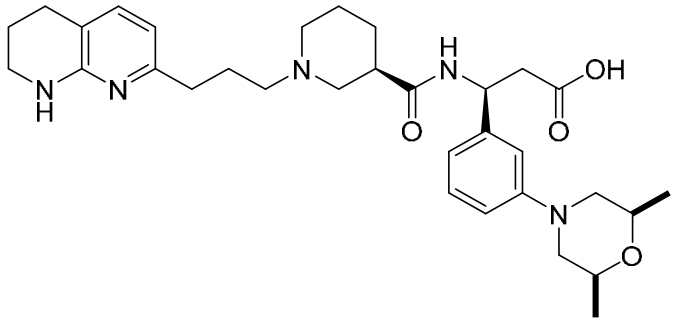


235

[0418] Siguiendo el procedimiento ilustrado en la FIG. 3, Esquema 4, el compuesto producido **235**. **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.54 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.19 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.07 - 6.97 (m, 4H), 6.71 (br s, 1H), 6.27 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 5.16 - 5.11 (m, 1H), 3.68 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 3.38 (s, 2H), 3.23 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.00 - 2.99 (m, 2H), 2.72 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 2.62 - 2.59 (m, 5H), 2.44 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 2.38 - 2.33 (m, 1H), 2.28 - 2.26 (m, 2H), 2.12 - 2.07 (m, 1H), 2.02 - 1.97 (m, 1H), 1.75 - 1.61 (m, 6H), 1.44 - 1.36 (m, 2H), 0.92 (d, J = 2.0 Hz, 6H); **LC-MS** $(M+H)^+$: 564.1.

Ejemplo 36:

(S)-3-(3-((2S,6R)-2,6-dimetilomorfolino)fenilo)-3-((R)-1-(3-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridina-2-ilo)propilo)piperidina-3-carboxamido)ácido propanoico(236)

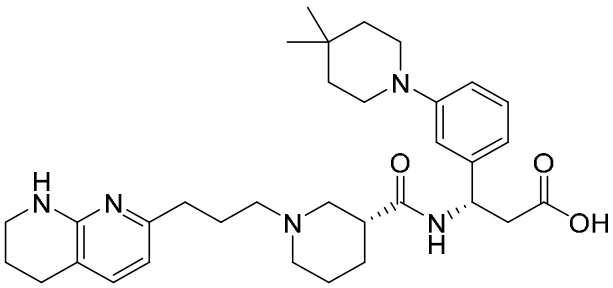


236

[0419] Siguiendo el procedimiento ilustrado en la FIG. 3, Esquema 4, el compuesto producido **236**. **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.71 (s, 1H), 9.82 (br s, 1H), 7.19-7.12 (m, 2H), 6.98 - 6.95 (m, 2H), 6.70 (dd, J_1 = 8.0 Hz, J_2 = 6.0 Hz, 1H), 6.20 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 5.49 - 5.46 (m, 1H), 3.78 - 3.74 (m, 2H), 3.41 - 3.39 (m, 4H), 2.88 - 2.81 (m, 5H), 2.68 - 2.31 (m, 10H), 1.88 - 1.77 (m, 6H), 1.59 - 1.55(m, 2H), 1.21 (dd, J_1 = 6.4 Hz, J_2 = 4.4 Hz, 6H); **LC-MS** $(M+H)^+$: 564.1.

Ejemplo 37:

(S)-3-(3-(4,4-dimetilopiperidina-1-ilo)fenilo)-3-((R)-1-(3-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridina-2-ilo)propilo)piperidina-3-carboxamido)ácido propanoico(237)

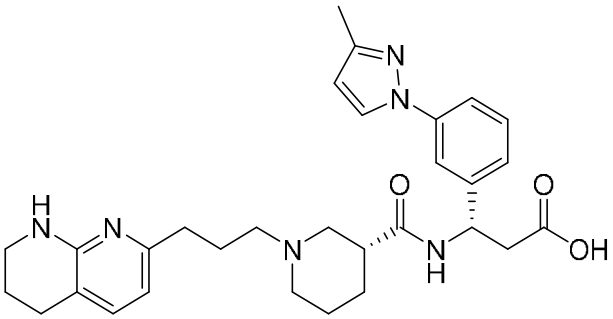


237

[0420] Siguiendo el procedimiento ilustrado en la FIG. 3, Esquema 4, el compuesto producido **237**. **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.69 (s, 1H), 9.80 (s, 1H), 7.17 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.12 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.89 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.73 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.19 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 5.49 - 5.47 (m, 1H), 3.40 - 3.39 (m, 2H), 3.09 (t, J = 5.6 Hz, 4H), 2.89 - 2.85 (m, 5H), 2.67 - 2.63 (m, 3H), 2.54 (br s, 1H), 2.44 - 2.29 (m, 4H), 1.92 - 1.85 (m, 6H), 1.66 - 1.55 (m, 2H), 1.47 (t, J = 5.6 Hz, 4H), 0.95 (s, 6H); **LC-MS** $(M+H)^+$: 562.5.

Ejemplo 38:

(S)-3-(3-(3-metilo-1H-pirazol-1-ilo)fenilo)-3-((R)-1-(3-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridina-2-ilo) propilo)piperidina-3-carboxamido)ácido propanoico(238)

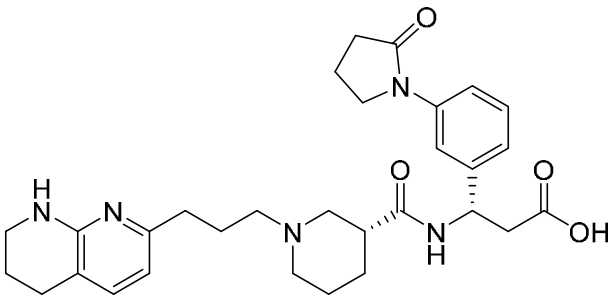


238

[0421] Siguiendo el procedimiento ilustrado en la FIG. 3, Esquema 4, el compuesto producido **238**. **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.58 (s, 1H), 9.99 (br s, 1H), 7.75 - 7.72 (m, 2H), 7.43 - 7.41 (m, 1H), 7.30 - 7.29 (m, 2H), 7.14 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.17 - 6.15 (m, 2H), 5.58 - 5.56 (m, 1H), 3.36 - 3.34 (m, 2H), 2.97 - 2.86 (m, 5H), 2.67 - 2.61 (m, 3H), 2.50 - 2.48 (m, 2H), 2.43 - 2.39 (m, 1H), 2.33 - 2.30 (m, 4H), 1.83 - 1.79 (m, 7H), 1.61-1.58 (m, 2H); **LC-MS** $(M+H)^+$: 531.0.

Ejemplo 39:

(S)-3-(3-(2-oxopirrolidina-1-ilo)fenilo)-3-((R)-1-(3-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridina-2-ilo) propilo)piperidina-3-carboxamido)ácido propanoico(239)

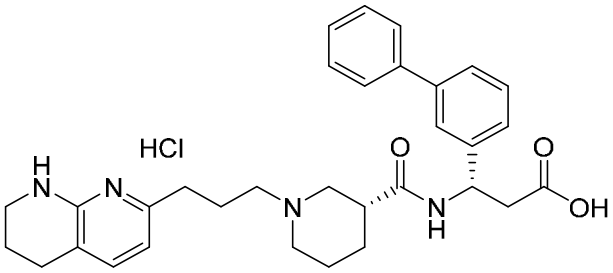


239

[0422] Siguiendo el procedimiento ilustrado en la FIG. 3, Esquema 4, el compuesto producido **239**. **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.65 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.51 - 7.48 (m, 1H), 7.27 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 6.69 (s, 1H), 6.26 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.17 - 5.11 (m, 1H), 3.79 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.38 - 3.37 (m, 1H), 3.23 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 2.71 - 2.65 (m, 2H), 2.61 - 2.58 (m, 4H), 2.49 - 2.41 (m, 4H), 2.29 - 2.21 (m, 2H), 2.15 - 2.00 (m, 4H), 1.76 - 1.67 (m, 4H), 1.64 - 1.62 (m, 2H), 1.47 - 1.31 (m, 2H); **LC-MS** $(M+H)^+$: 534.1.

Ejemplo 40:

(S)-3-([1,1'-bifenilo]-3-ilo)-3-((R)-1-(3-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridina-2-ilo)propilo) piperidina-3-carboxamido)clorhidrato de ácido propanoico(240)

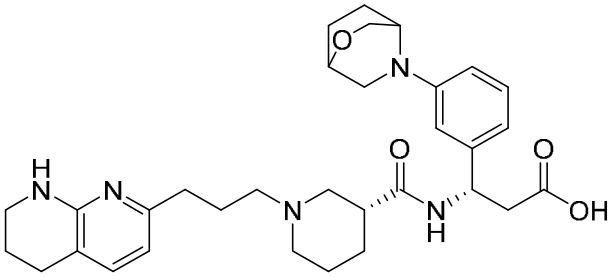


240

[0423] Siguiendo el procedimiento ilustrado en la FIG. 3, Esquema 4, producido **240**. **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ 14.00 (s, 1H), 10.72 (s, 1H), 8.80 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.64 - 7.60 (m, 4H), 7.54 - 7.46 (m, 3H), 7.43 - 7.37 (m, 2H), 7.29 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.68 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.25 - 5.22 (m, 1H), 3.06 (br s, 3H), 2.93 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 2.83 - 2.67 (m, 10H), 2.14 - 2.12 (m, 2H), 1.96 - 1.82 (m, 6H); **LC-MS** $(M+H)^+$: 527.3.

Ejemplo 41:

(3S)-3-(3-(2-oxa-5-azabiciclo[2.2.2]octano-5-ilo)fenilo)-3-((R)-1-(3-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridina-2-ilo)propilo)piperidina-3-carboxamido)ácido propanoico(241)



241

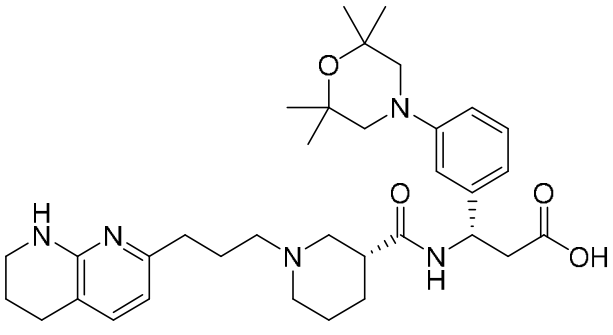
[0424] Siguiendo el procedimiento ilustrado en la FIG. 3, Esquema 4, el compuesto producido **241** cuyos isómeros se separaron usando Prep-SFC para producir el compuesto **241-A** y el compuesto **241-B**.

[0425] El compuesto **241-A**: **^{1}H NMR** (400MHz, DMSO-d_6) δ 8.56 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.10 - 7.05 (m, 2H), 6.58 - 6.50 (m, 4H), 6.28 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 5.14 - 5.08 (m, 1H), 3.97 - 3.90 (m, 5H), 3.64 - 3.62 (m, 2H), 3.28 - 3.22 (m, 3H), 2.99 (br s, 2H), 2.63 - 2.61 (m, 6H), 2.46 - 2.44 (m, 3H), 2.03 - 1.97 (m, 1H), 1.91 - 1.85 (m, 4H), 1.75 - 1.66 (m, 6H), 1.42 - 1.40 (m, 1H); **LC-MS** (M+H)$^+$: 562.5.

[0426] El compuesto **241-B**: **^{1}H NMR** (400MHz, DMSO-d_6) δ 8.52 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.10 - 7.05 (m, 2H), 6.57 - 6.50 (m, 4H), 6.28 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 5.13 - 5.08(m, 1H), 3.96 - 3.90 (m, 5H), 3.63- 3.61 (m, 2H), 3.28 - 3.22 (m, 4H), 2.92 (brs, 1H), 2.62 - 2.59 (m, 5H), 2.47 - 2.43 (m, 4H), 2.01 - 1.97 (m, 1H), 1.91- 1.66 (m, 11H), 1.41 - 1.38 (m, 1H); **LC-MS** (M+H)$^+$: 562.5.

Ejemplo 42:

(S)-3-((R)-1-(3-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridina-2-ilo)propilo)piperidina-3-carboxamido)-3-(3-(2,2,6,6-tetrametilomorfolino)fenilo)ácido propanoico(242)



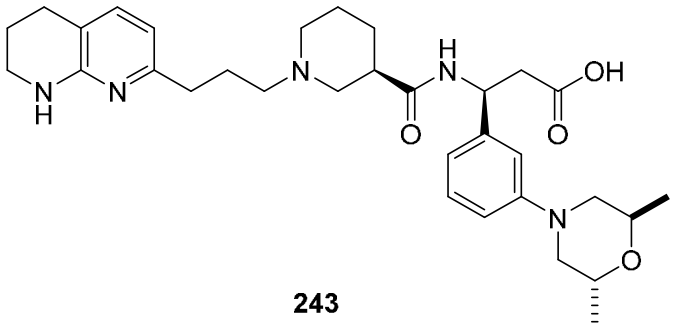
242

[0427] Siguiendo el procedimiento ilustrado en la FIG. 3, Esquema 4, el compuesto producido **242**. **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.50 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.13 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.83 (s, 1H), 6.75 - 6.69 (m, 3H), 6.26 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 5.15 - 5.09 (m, 1H), 3.23 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 2.95 (s, 4H), 2.73 - 2.71 (m, 1H), 2.62 - 2.58 (m, 5H), 2.44 (t, J = 7.2 Hz, 2H),

2.39 - 2.34 (m, 1H), 2.27 - 2.26 (m, 2H), 2.12 - 1.96 (m, 2H), 1.75 - 1.71 (m, 4H), 1.65 - 1.62 (m, 2H), 1.46 - 1.34 (m, 2H), 1.20 (s, 12H); **LC-MS** $(M+H)^+$: 592.2.

Ejemplo 43:

(S)-3-(3-((2R,6R)-2,6-dimetilomorfolino)fenilo)-3-((R)-1-(3-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridina-2-ilo)propilo)piperidina-3-carboxamido)ácido propanoico(243)

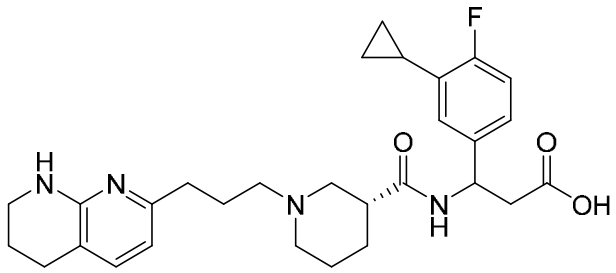


243

[0428] Siguiendo el procedimiento ilustrado en la FIG. 3, Esquema 4, el compuesto producido **243**. **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.72 (br s, 1H), 9.81 (br s, 1H), 7.16-7.14 (m, 2H), 6.96 - 6.92 (m, 2H), 6.67 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.20 (dd,J_1 = 7.2 Hz, J_2 = 1.2 Hz, 1H), 5.49 - 5.46 (m, 1H), 4.12 - 4.08 (m, 2H), 3.41 - 3.36 (m, 2H), 3.16 - 3.12 (m, 2H), 2.87 - 2.79 (m, 7H), 2.68 - 2.31 (m, 8H), 1.92 - 1.84 (m, 6H), 1.59 (br s, 2H), 1.27 (dd, J_1 = 6.4 Hz, J_2 = 0.8 Hz, 6H); **LC-MS** $(M+H)^+$: 564.1.

Ejemplo 44:

3-(3-ciclopropilo-4-flúorfenilo)-3-((R)-1-(3-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridina-2-ilo)propilo)piperidina-3-carboxamido)ácido propanoico(244)



244

[0429] Siguiendo el procedimiento ilustrado en la FIG. 3, Esquema 4, el compuesto producido **244** que se separó en el compuesto de isómeros **244-A** y el compuesto **244-B** usando Prep-SFC.

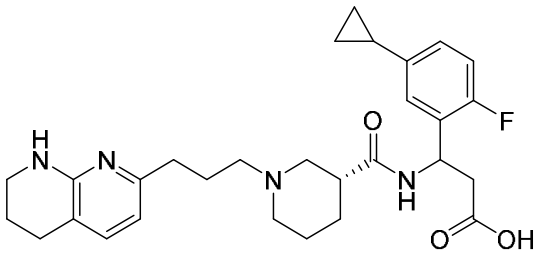
[0430] El compuesto **244-A**: **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.82 (s, 1H), 9.35 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.20 - 7.18 (m, 2H), 7.05 (dd, J_1 = 7.2 Hz, J_2 = 2.0 Hz, 1H), 6.91 - 6.87 (m, 1H), 6.24 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 5.44 - 5.41(m, 1H), 3.39 - 3.34 (m, 3H), 3.08 - 3.00 (m, 2H), 2.84 - 2.83 (m, 1H), 2.80 - 2.79 (m, 1H), 2.67 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.61 - 2.60 (m, 1H), 2.44 - 2.40 (m, 3H), 2.23 (d, J =

13.6 Hz, 1H), 2.04 - 2.02 (m, 4H), 1.86 - 1.84 (m, 2H), 1.76 - 1.61 (m, 2H), 1.57 - 1.44 (m, 2H), 0.91 - 0.87 (m, 2H), 0.69 - 0.66 (m, 2H); **LC-MS** $(M+H)^+$: 509.1.

[0431] El compuesto **244-B**: **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.68 (s, 1H), 9.84 (s, 1H), 7.19 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.16 - 7.12 (m, 1H), 6.95 (dd, J_1 = 7.2 Hz, J_2 = 2.0 Hz, 1H), 6.88 - 6.84 (m, 1H), 6.22 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 5.43 - 5.41 (m, 1H), 3.40 (t, J = 4.0 Hz, 2H), 2.94 (br s, 2H), 2.83 - 2.81 (m, 3H), 2.60 - 2.63 (m, 4H), 2.52 - 2.46 (m, 2H), 2.41 - 2.30 (m, 3H), 2.02 - 1.97 (m, 2H), 1.90 - 1.85 (m, 2H), 1.80 - 1.77 (m, 2H), 1.59 - 1.50 (m, 2H), 0.89 - 0.87 (m, 2H), 0.64 - 0.63 (m, 2H); **LC-MS** $(M+H)^+$: 509.1.

Ejemplo 45:

3-(5-ciclopropilo-2-flúorfenilo)-3-((R)-1-(3-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridina-2-ilo)propilo)piperidina-3-carboxamido)ácido propanoico(245)



245

[0432] Siguiendo el procedimiento ilustrado en la FIG. 3, Esquema 4, el compuesto producido **245** que se separó en el compuesto de isómeros **245-A** y compuesto **245-B** usando Prep-SFC.

[0433] El compuesto **245-A**: **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.70 (s, 1H), 9.86 (s, 1H), 7.19 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.86 - 6.84 (m, 2H), 6.25 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 5.73 - 5.69 (m, 1H), 3.38 - 3.37 (m, 2H), 3.08 - 3.00 (m, 3H), 2.92 - 2.87 (m, 1H), 2.83-2.78 (m, 1H), 2.69 - 2.62 (m, 5H), 2.51 - 2.45 (m, 2H), 2.39 - 2.34 (m, 1H), 2.02 - 1.99 (m, 1H), 1.88 - 1.77 (m, 6H), 1.62 - 1.58 (m, 2H), 0.82 - 0.79 (m, 2H), 0.53 - 0.52 (m, 2H); **LC-MS** $(M+H)^+$: 509.1.

[0434] El compuesto **245-B**: **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.61 (s, 1H), 7.20 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 6.8 Hz, **1**1H), 6.89 - 6.84 (m, 2H), 6.26 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 5.66 (s, 1H), 3.41-3.38 (m, 2H), 2.95 - 2.67 (m, 14H), 1.93 - 1.79 (m, 8H), 0.84 - 0.81 (m, 2H), 0.55-0.53 (m, 2H); **LC-MS** $(M+H)^+$: 509.1.

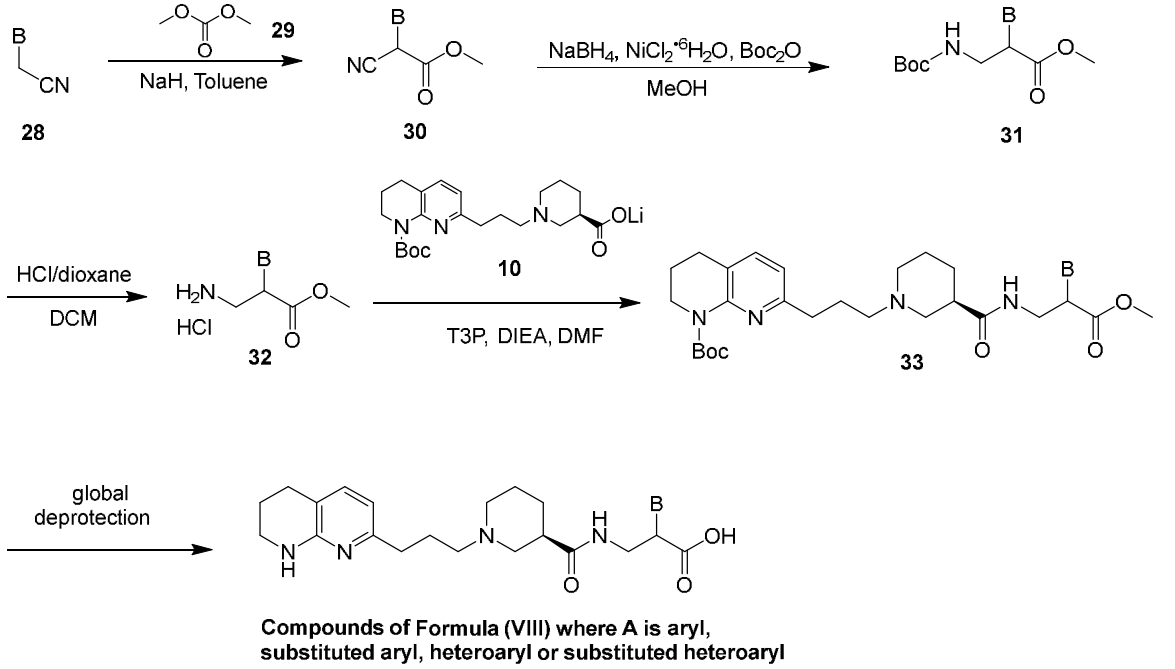
[0435] Los siguientes compuestos establecidos en la Tabla 3, se prepararon de acuerdo con el procedimiento general ilustrado en la FIG. 3, Esquema 4 o procedimientos análogos a los mismos.

Tabla 3

Compuesto No.	Datos ^{1}H NMR
344	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.63 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.15 - 6.98 (m, 3H), 6.86 - 6.70 (m, 2H), 6.27 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 5.41 (q, J = 7.2 Hz, 1H), 3.23 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 2.73 - 2.67 (m, 1H), 2.63 - 2.58 (m, 4H), 2.46 - 2.42 (m, 2H), 2.38 - 2.32 (m, 1H), 2.31 - 2.24 (m, 2H), 2.14 - 2.06 (m, 1H), 2.05 - 1.98 (m, 2H), 1.78 - 1.68 (m, 4H), 1.66 - 1.56 (m, 2H), 1.46 - 1.31 (m, 2H), 1.25 - 1.22 (m, 1H), 1.00 - 0.90 (m, 2H), 0.73 - 0.64 (m, 2H).
347	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.58 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.90 - 6.88 (m, 2H), 6.75 - 6.73 (m, 1H), 6.29 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.11 (q, J = 8.0 Hz, 1H), 3.24 - 3.23 (m, 2H), 2.67 - 2.59 (m, 5H), 2.45 - 2.12 (m, 8H), 1.92 - 1.85 (m, 1H), 1.79 - 1.67 (m, 4H), 1.58 - 1.42 (m, 4H), 0.94 (dd, J_1= 8.0 Hz, J_2 = 4.8 Hz, 2H), 0.68 - 0.64 (m, 2H).
533	(400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.68 (br s, 1H), 9.80 (br s, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.26 (br s, 1H), 7.22 - 7.17 (m, 2H), 7.03 (d, J= 7.6 Hz, 1H), 6.21 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 5.49 - 5.47 (m, 1H), 4.08 - 3.97 (m, 2H), 3.90 - 3.83 (m, 1H), 3.62 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 3.44 - 3.29 (m, 3H), 2.99 - 2.76 (m, 5H), 2.73 - 2.54 (m, 4H), 2.53 - 2.39 (m, 2H), 2.38 - 2.21 (m, 2H), 2.10 - 1.91 (m, 4H), 1.89 - 1.74 (m, 4H), 1.69 - 1.54 (m, 2H).
534	(400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.73 - 10.66 (m, 1H), 9.87 - 9.78 (m, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.26 (br s, 1H), 7.22 - 7.17 (m, 2H), 7.02 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.21 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 5.50 - 5.47 (m, 1H), 4.14 - 3.96 (m, 2H), 3.88 (q, J = 8.0 Hz, 1H), 3.62 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 3.46 - 3.30 (m, 3H), 3.03 - 2.79 (m, 5H), 2.67 (t, J = 6.0 Hz, 3H), 2.57 - 2.22 (m, 5H), 2.11 - 1.89 (m, 4H), 1.89 - 1.74 (m, 4H), 1.68 - 1.54 (m, 2H).
536	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.60 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.42 - 7.35 (m, 2H), 7.31 (t, J = 2.2 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.75 (s, 1H), 6.27 - 6.25 (m, 3H), 5.25 - 5.19 (m, 1H), 3.22 (s, 2H), 2.75 - 2.72 (m, 1H), 2.69 - 2.66 (m, 2H), 2.60 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.42 - 2.41 (m, 2H), 2.34 - 2.32 (m, 1H), 2.30 - 2.26 (m, 3H), 2.12 - 2.08 (m, 1H), 2.01 - 1.95 (m, 1H), 1.75 - 1.69 (m, 4H), 1.63 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 1.44 - 1.36 (m, 2H).
537	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.67 (br d, J = 7.4 Hz, 1H), 8.44 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.73 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.66 (dd, J_1 = 8.0 Hz, J_2 = 1.4 Hz, 1H), 7.41 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.80 (br s, 1H), 6.53 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 6.26 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 5.23 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 3.22 (br t, J = 5.4 Hz, 2H), 2.75 (br d, J = 10.0 Hz, 1H), 2.69 (br d, J = 7.2 Hz, 2H), 2.59 (br t, J = 6.0 Hz, 3H), 2.47 - 2.38 (m, 3H), 2.34 - 2.26 (m, 2H), 2.15 (br s, 1H), 2.02 (br s, 1H), 1.77 - 1.68 (m, 4H), 1.63 (br d, J = 9.6 Hz, 2H), 1.49 - 1.30 (m, 2H).

Compuesto No.	Datos ^{1}H NMR
558	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.56 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.87 - 6.83 (m, 2H), 6.77 - 6.70 (m, 2H), 6.27 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 5.11 (q, J = 8.0 Hz, 1H), 3.23 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 2.73 - 2.67 (m, 1H), 2.62 - 2.59 (m, 4H), 2.45 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.39 - 2.25 (m, 4H), 2.12 - 1.97 (m, 2H), 1.93 - 1.86 (m, 1H), 1.77 - 1.68 (m, 4H), 1.64 - 1.62 (m, 2H), 1.45 - 1.33 (m, 2H), 0.97 - 0.92 (m, 2H), 0.68 - 0.66 (m, 2H).
559	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.68 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.21 - 7.01 (m, 3H), 6.85 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 6.30 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 5.44 (q, J = 7.2 Hz, 1H), 3.26 - 3.21 (m, 2H), 3.13 - 2.94 (m, 2H), 2.87 - 2.72 (m, 2H), 2.67 - 2.58 (m, 5H), 2.10 - 1.94 (m, 2H), 1.88 (s, 2H), 1.80 - 1.67 (m, 4H), 1.66 - 1.36 (m, 3H), 1.31 - 1.19 (m, 2H), 1.02 - 0.92 (m, 2H), 0.74 - 0.64 (m, 2H).
582	(400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.68 (s, 1H), 9.79 (br s, 1H), 7.18 - 7.11 (m, 2H), 6.92 - 6.87 (m, 2H), 6.64 (dd, J_1 = 8.0 Hz, J_2 = 2.4 Hz, 1H), 6.19 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 5.48 - 5.46 (m, 1H), 3.97 - 3.94 (m, 1H), 3.85 - 3.84 (m, 1H), 3.67 - 3.64 (m, 2H), 3.40 - 3.38 (m, 2H), 3.06 - 3.04 (m, 2H), 2.89 - 2.84 (m, 5H), 2.68 - 2.65 (m, 4H), 2.42 - 2.30 (m, 3H), 1.89 - 1.72 (m, 7H), 1.60 (br s, 2H), 1.15 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 0.86 (d, J = 6.4 Hz, 3H).
583	(400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.69 (s, 1H), 9.78 (br s, 1H), 7.18 - 7.11 (m, 2H), 6.93 (s, 1H), 6.88 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.62 (dd, J_1 = 8.0 Hz, J_2 = 2.0 Hz, 1H), 6.19 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 5.47 - 5.45 (m, 1H), 3.95 - 3.92 (m, 1H), 3.84 - 3.82 (m, 1H), 3.66 - 3.62 (m, 2H), 3.40 - 3.39 (m, 2H), 3.05 - 3.03 (m, 2H), 2.87 - 2.83 (m, 5H), 2.67 - 2.65 (m, 4H), 2.41 - 2.29 (m, 3H), 1.89 - 1.72 (m, 7H), 1.59 (br s, 2H), 1.12 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 0.85 (d, J = 6.8 Hz, 3H).
584	(400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.73 (s, 1H), 9.86 (br s, 1H), 7.18 - 7.16 (m, 3H), 7.11 - 7.09 (m, 1H), 6.86 - 6.84 (m, 1H), 6.20 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 5.50 - 5.48 (m, 1H), 3.81 - 3.80 (m, 2H), 3.44 - 3.39 (m, 3H), 2.92 - 2.85 (m, 8H), 2.67 - 2.65 (m, 3H), 2.54 - 2.30 (m, 4H), 1.91 - 1.84 (m, 7H), 1.59 (br s, 2H), 1.23 (d, J = 6.0 Hz, 3H), 0.83 (d, J = 6.0 Hz, 3H).
585	(400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.68 (s, 1H), 9.86 (br s, 1H), 7.18 - 7.10 (m, 4H), 6.84 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.20 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 5.51 - 5.49 (m, 1H), 3.82 - 3.75 (m, 2H), 3.45 - 3.39 (m, 3H), 2.96 - 2.86 (m, 8H), 2.66 - 2.65 (m, 3H), 2.54 - 2.29 (m, 4H), 1.91 - 1.84 (m, 7H), 1.59 (br s, 2H), 1.26 (d, J = 6.0 Hz, 3H), 0.84 (d, J = 6.0 Hz, 3H).
586	(400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.7 (s, 1H), 9.94 (s, 1H), 7.34 - 7.29 (m, 3H), 7.19 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 6.43 (s, 1H), 6.20 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 5.83 (s, 1H), 5.54 (s, 1H), 3.40 (s, 2H), 2.98 - 2.79 (m, 6H), 2.67 (t, J = 6.00 Hz, 4H), 2.33 (s, 4H), 2.11 (s, 3H), 2.07 (s, 3H), 1.94 - 1.83 (m, 6H), 1.73 (s, 1H), 1.61 (s, 1H).

Compuesto No.	Datos ^{1}H NMR
587	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.50 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.11 - 7.04 (m, 2H), 6.83 (s, 1H), 6.73 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.65 (d,J = 7.2 Hz, 2H), 6.26 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 5.11 (q, J = 7.6 Hz, 1H), 3.23 (s, 2H), 2.78 (s, 4H), 2.74 - 2.71 (m, 1H), 2.61 - 2.60 (m, 4H), 2.46 - 2.42 (m, 3H), 2.34 - 2.28 (m, 3H), 2.11 - 1.99(m, 2H), 1.76 - 1.63 (m, 6H), 1.45 - 1.34 (m, 2H), 1.22 (s, 2H), 0.98 - 0.97 (m, 12H).



Esquema 6

FIG. 4

[0436] La FIG. 4, Esquema 6, ilustra una síntesis general de compuestos de fórmula (VIII).

Procedimiento general para la preparación del compuesto 30

[0437] A una solución de nitrilo **28** (1.00 eq) en tolueno se agregó NaH (1.50 eq) a 0 °C, la mezcla se calentó a 20 °C, se agitó por 0.5 hrs y se agregó carbonato de dimetilo **29** (1.20 eq). La mezcla resultante se agitó a 80 °C por 2 hrs, apagado con solución saturada NH_4Cl a 0 °C y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na2SO4 y se concentraron al vacío para dar el compuesto crudo **30** que se purificó mediante cromatografía en columna o se usó directamente para el siguiente paso.

Procedimiento general para la preparación del compuesto 31

[0438] A una solución se agitó del compuesto **30** (1.00 eq) en MeOH se agregó Boc_2O (2.00 eq), $NiCl_2$•$6H_2O$ (0.100 eq) y $NaBH_4$ (7.00 eq) a 0 °C. La mezcla se calentó a 20 °C, se agitó por 6 hrs,

apagado por adición de 40.0 mL de MeOH, se agitó por 0.5 hr y se filtró a través de una almohadilla de celite. El filtrado se concentró para dar un residuo, que se purificó mediante cromatografía en columna para dar el compuesto **31**, cuya identidad se confirmó mediante ^{1}H NMR y LC-MS. Los isómeros del compuesto **31** se separaron (si era necesario) mediante Prep-SFC (columna: Phenomenex-Celulosa -2 (250 mm * 30 mm, 10 um); fase móvil: [0.1% NH_3H_2O IPA]).

Procedimiento general para la preparación del compuesto 32

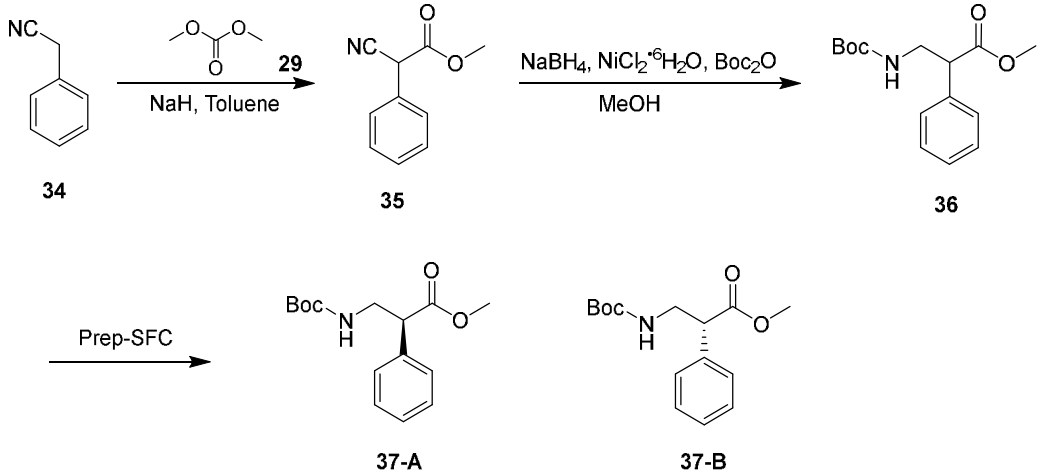
[0439] A una solución del compuesto **31** (racemato o estereoisómero puro) (1.00 eq) en DCM se agregó HCl/dioxano (5.08 eq) a 0 °C, que luego se agitó a 25 °C por 2 hrs. La mezcla de reacción se concentró para obtener el compuesto crudo **32** que se purificó mediante cromatografía en columna o se usó directamente para el siguiente paso.

Procedimiento general para la preparación del compuesto 33

[0440] A una solución del compuesto **32** (1.20 eq) y compuesto **10** (1.00 eq) en DMF se agregó DIEA (3.00 eq) y T3P (1.50 eq), y la mezcla se agitó a 25 °C por 3 hrs y se concentró para proporcionar un residuo. El residuo se purificó por prep-HPLC (columna: Aguas Xbridge 150 * 25 mm * 5 um; fase móvil: [agua (10 mM NH_4HCO_3) - ACN]) para proporcionar el compuesto **33**.

Procedimiento general para preparation de compuestos de fórmula (VIII)

[0441] A una solución del compuesto **33** (1.00 eq) in H_2O se agregó HCl/dioxano(90.4 eq). La mezcla se agitó a 60 °C por 4 hrs, se concentró y purificó por prep-HPLC (columna: 3_Phenomenex Luna C18 75 * 30 mm * 3 um; fase móvil: [agua (0.05% HCl) - ACN]) para proporcionar un compuesto de fórmula (VIII).



Esquema 7

[0442] Esquema 7, arriba, ilustra la preparación de intermedios **37-A** y **37-B** para la síntesis de compuestos **246** y **247**, que ejemplifican la preparación de los compuestos de Fórmula (VIII) según se describe en la FIG. 4, Esquema 6.

Preparación del compuesto 35

[0443] A una solución de nitrilo **34** (1.00 eq) en tolueno se agregó NaH (2.56 g, 64.0 mmol, 60.0% pureza, 1.50 eq) a 0 °C, la mezcla se calentó a 20 °C, se agitó por 0.5 h y se agregó el compuesto **29** (4.61 g, 51.2 mmol, 4.31 mL, 1.20 eq). La mezcla resultante se agitó a 80 °C por 2 hrs. TLC (Éter de petróleo: Acetato de etilo= 5: 1, R_f = 0.24) el compuesto 34 indicado se consumió por completo, y se formó una nueva mancha. La mezcla de reacción se inactivó mediante saturación de solución NH_4Cl (150 mL) a 0 °C, se extrajo con EtOAc (80.0 mL * 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se concentró al vacío para dar el compuesto crudo **35** (7.00 g) que se obtuvo como aceite naranja. **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.48 - 7.42 (m, 5H), 4.75 (s, 1H), 3.82 (s, 3H).

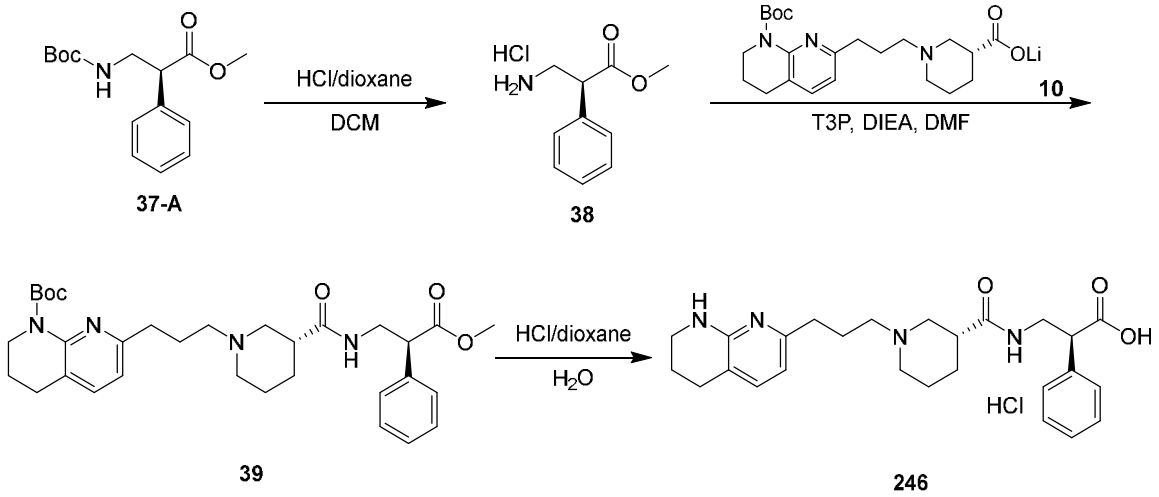
Preparación del compuesto 36

[0444] A una solución se agitó del compuesto **35** (800 mg, 4.57 mmol, 1.00 eq) en MeOH (40.0 mL) se agregó Boc_2O (1.99 g, 9.13 mmol, 2.10 mL, 2.00 eq), $NiCl_2$•$6H_2O$ (109 mg, 457 umol, 0.100 eq), $NaBH_4$ (1.21 g, 32.0 mmol, 7.00 eq) a 0 °C. La mezcla se calentó a 20 °C y se agitó por 6 hrs. TLC (Éter de petróleo: Acetato de etilo= 4: 1, R_f = 0.44) El compuesto **35** indicado se consumió por completo y se formaron varias manchas nuevas. La mezcla de reacción se inactivó añadiendo 40,0 ml de MeOH, se agitó durante 0,5 horas y se filtró a través de una almohadilla de celite. El filtrado se concentró al vacío para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna. (SiO_2, Éter de petróleo: Acetato de etilo= 60: 1 to 20: 1) para proporcionar el compuesto **36** (480 mg, 1.72 mmol, 37.6% producción) como un aceite incoloro. **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.36 - 7.25 (m, 5H), 4.89 (br s, 1H), 3.90 - 3.88 (m, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.60 - 3.53 (m, 2H), 1.43 (s, 9H); **LC-MS** $(M-99)^+$: 180.3.

Preparación de los compuestos 37-A y 37-B

[0445] Los isómeros del compuesto **36** se separaron por Prep-SFC (columna: Phenomenex-Celulosa-2 (250 mm * 30 mm, 10 um); fase móvil: [0.1% NH_3H_2O IPA]; B%: 15% - 15%, 5.0 min; 280 min). El compuesto **37-A** (220 mg, 787.60 umol, 36.67% producción) se obtuvo como aceite

incoloro: **LC-MS** $(M-99)^+$: 180.1; **SFC** (RT = 0.730). El compuesto **37-B** (250 mg, 895.00 umol, 41.67% producción) se obtuvo como aceite incoloro: **LC-MS** $(M-99)^+$: 180.1; **SFC** (RT = 0.848).



Esquema 8

[0446] El esquema 8 anterior, ilustra la preparación del compuesto **246**, que ejemplifica la prepración de los compuestos de Fórmula (VIII) como se describe en la FIG. 4, Esquema 6.

Preparación del compuesto 38

[0447] A una solución del compuesto **37-A** (220 mg, 788 umol, 1.00 eq) en DCM (10.0 mL) se agregó HCl/dioxano(4.00 M, 1.00 mL, 5.08 eq) a 0 °C y la mezcla se agitó a 25 °C por 2 hrs. El TLC (Éter de petróleo: Acetato de etilo= 3:1, R_f= 0.01) indicó que el compuesto **37-A** se consumió por completo y se formó una nueva mancha con mayor polaridad. La mezcla de reacción se concentró al vacío para dar un residuo. Se obtuvo el compuesto **38** (170 mg, crudo, HCl) como un sólido blanco. **LC-MS** $(M-99)^+$: 180.2.

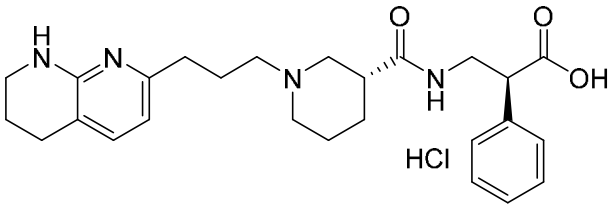
Preparación del compuesto 39

[0448] A una solución del compuesto **38** (44.1 mg, 205 umol, 1.20 eq, HCl) y compuesto **10** (70.0 mg, 171 umol, 1.00 eq, Li) in DMF (2.00 mL) se agregó DIEA (66.1 mg, 512 umol, 89.1 uL, 3.00 eq) y T3P (163 mg, 256 umol, 152 uL, 50.0% pureza, 1.50 eq) y la mezcla se agitó a 25 °C por 3 hrs. LC-MS indicó la detección de un pico principal con la masa deseada. La mezcla de reacción se purificó mediante prep-HPLC (columna: Aguas Xbridge 150 * 25 mm * 5 um; fase móvil: [agua (10 mM NH_4HCO_3) - ACN]; B%: 51% - 81%, 10 min). 45 mg del compuesto 39 se obtuvo como goma incolora. **LC-MS** $(M+H)^+$: 565.6; **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.39 (br s, 1H), 7.34 - 7.29 (m, 5H), 7.26 - 7.24 (m, 1H), 6.85 (d, J = 7.6Hz, 1H), 3.97 (t, J = 7.6Hz, 1H), 3.78 - 3.69 (m, 4H),

3.67 (s, 3H), 2.76 - 2.61 (m, 6H), 2.05 - 2.01 (m, 1H), 2.36 - 2.22 (m, 3H), 2.05 - 2.01 (m, 1H), 1.96 - 1.89 (m, 2H), 1.85 - 1.77 (m, 3H), 1.52 - 1.46 (m, 12H).

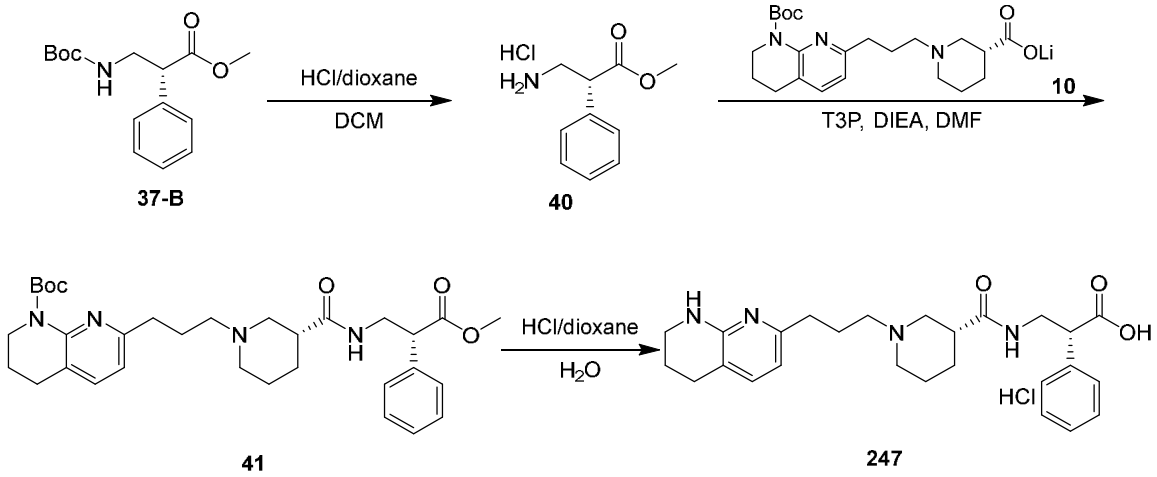
Ejemplo 46:

(S)-2-fenilo-3-((R)-1-(3-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridina-2-ilo)propilo)piperidina-3-carboxamido)ácido propanoico(246)



246

[0449] A una solución del compuesto **39** (40.0 mg, 70.8 umol, 1.00 eq) en H_2O (0.200 mL) se agregó HCl/dioxano(4.00 M, 1.60 mL, 90.4 eq). La mezcla se agitó a 60 °C por 4 hrs. LC-MS indicó que el compuesto **39** se consumió completamente y detectó un pico mayor con la masa deseada. La mezcla de reacción se purificó mediante prep-HPLC (columna: 3_Phenomenex Luna C18 75 * 30 mm * 3 um; fase móvil: [agua (0.05% HCl) - ACN]; B%: 5% - 25%, 7 min). 22.28 mg of **246** (96.3% pureza, HCl) se obtuvo como aceite incoloro. **LC-MS** $(M+H)^+$: 451.4; **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ 14.38 (br s, 1H), 10.95 (br s, 1H), 8.35 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.63 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.36 - 7.23 (m, 5H), 6.67 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 3.76 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 3.60 - 3.28 (m, 7H), 3.03 (br s, 2H), 2.91 - 2.66 (m, 7H), 2.16 - 2.07 (m, 2H), 1.92 - 1.80 (m, 4H), 1.40 - 1.30 (m, 1H); **HPLC** pureza: 96.3% (254 nm); **SFC** pureza quiral: 100%.



Esquema 9

[0450] El esquema 9, de arriba ilusta la Preparación del compuesto **247**, que ejemplifica la preparación de los compuestos de Fórmula (VIII) como se describe en la FIG. 4, Esquema 6.

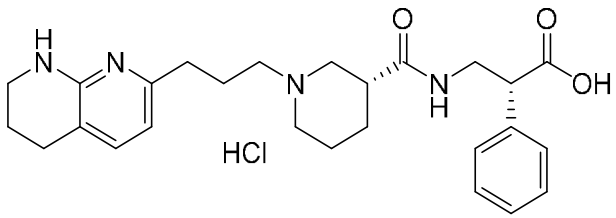
Preparación del compuesto 40

[0451] A una solución del compuesto **37-B** (250 mg, 895umol, 1.00 eq) en DCM (10.0 mL) se agregó HCl/dioxano(4.00 M, 1.00 mL, 4.47 eq) a 0 °C se agitó a 25 °C por 2 hrs. El TLC (Éter de petróleo: Acetato de etilo= 3: 1, R_f = 0.01) indicó que el compuesto **37-B** se consumió por completo, y se formó una nueva mancha con mayor polaridad. La mezcla de reacción se concentró al vacío para dar un residuo. Se obtuvo el compuesto crudo **40** (180 mg, HCl) en forma de un sólido blanco. **LC-MS** $(M+H)^+$: 180.1.

Preparación del compuesto 41

[0452] A una solución del compuesto **40** (36.7 mg, 205 umol, 1.20 eq, HCl) y compuesto **10** (70.0 mg, 171 umol, 1.00 eq, Li) en DMF (2.00 mL) se agregó DIEA (66.1 mg, 512 umol, 89.1 uL, 3.00 eq) y T3P (163 mg, 256 umol, 152 uL, 50.0% pureza, 1.50 eq), y la mezcla se agitó a 25 °C por 3 hrs. LC-MS indicó la detección de un pico principal con la masa deseada. La mezcla de reacción se purificó mediante prep-HPLC (columna: Aguas Xbridge 150 * 25 mm * 5 um; fase móvil: [agua (10 mM NH_4HCO_3) - ACN]; B%: 51% - 81%, 10 min). 45 mg de compuesto **41** se obtuvo como una goma de color amarillo claro. **LC-MS** $(M+H)^+$: 565.6; **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.24 (br s, 1H), 7.33 - 7.26 (m, 5H), 7.25 - 7.23 (m, 1H), 6.83 (d, J = 7.6Hz, 1H), 3.95 - 3.91 (m, 1H), 3.88 - 3.80 (m, 1H), 3.77 - 3.74 (m, 2H), 3.68 - 3.60 (m, 4H), 2.74 (t, J = 6.8 Hz, 3H), 2.65 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.57 - 2.55 (m, 1H), 2.44 - 2.41 (m, 1H), 2.37 - 2.25 (m, 3H), 2.07 (br s, 1H), 1.96 - 1.89 (m, 2H), 1.88 - 1.81 (m, 3H), 1.52 (s, 9H), 1.49 - 1.44 (m, 3H); **SFC** pureza quiral: 100%.

Ejemplo 47:
(R)-2-fenilo-3-((R)-1-(3-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridina-2-ilo)propilo)piperidina-3-carboxamido)ácido propanoico(247)



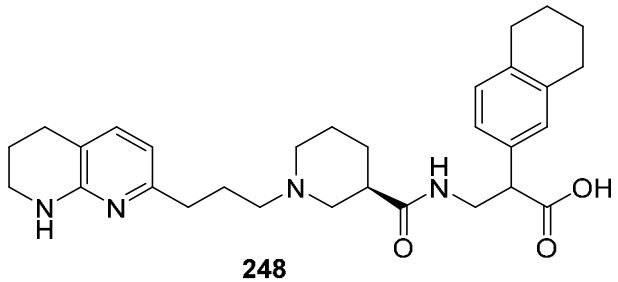
247

[0453] A una solución del compuesto **41** (40.0 mg, 70.8 umol, 1.00 eq) en H_2O (0.200 mL) se agregó HCl/dioxano(4.00 M, 1.60 mL, 904 eq). La mezcla se agitó a 60 °C por 2 hrs. LC-MS

indicó que el compuesto 41 se consumió por completo, se detectó un pico importante con la masa deseada. La mezcla de reacción se concentró al vacío para dar un residuo. El residuo se purificó mediante prep-HPLC (columna: 3_Phenomenex Luna C18 75 * 30 mm * 3 um; fase móvil: [agua (0.05% HCl) - ACN]; B%: 5% - 25%, 7 min). 33.77 mg de **247** (97.1% pureza, HCl) se obtuvo como un aceite de color amarillo claro. **LC-MS** $(M+H)^+$: 451.3; **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ 14.42 (br s, 1H), 10.96 (br s, 1H), 8.34 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.63 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.36 - 7.26 (m, 5H), 6.68 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 3.75 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 3.53 - 3.32 (m, 6H), 3.06 - 2.98 (m, 2H), 2.91 - 2.73 (m, 7H), 2.18 - 2.10 (m, 2H), 1.89 - 1.71 (m, 5H), 1.33 - 1.26 (m, 1H); **HPLC** pureza: 97.1% (254 nm); **SFC** pureza quiral: 98.6%.

Ejemplo 48:

3-((R)-1-(3-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridina-2-ilo)propilo)piperidina-3-carboxamido)-2-(5 ,6,7,8-tetrahidronaftaleno-2-ilo)ácido propanoico(248)



248

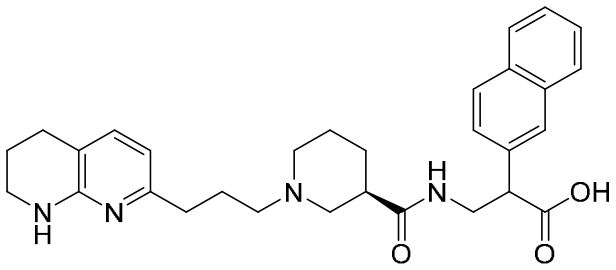
[0454] Siguiendo el procedimiento ilustrado en la FIG. 4, Esquema 6 y ejemplificado en los Esquemas 7, 8 y 9, el compuesto producido **248** como isómeros **248-A** y **248-B**.

[0455] El compuesto **248-A**: **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.47 (s, 1H), 8.83 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 7.2 Hz,1H), 7.10 - 7.07 (m, 2H), 6.98 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.28 (d, J = 7.2 Hz,1H), 4.03 - 3.95 (m, 1H), 3.59 (dd, J_1 = 10.0 Hz, J_2 = 2.8 Hz, 1H), 3.54 - 3.44 (m, 1H), 3.40 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.14 - 3.03 (m, 2H), 2.93 - 2.85 (m, 1H), 2.84 - 2.76 (m, 1H), 2.76 - 2.66 (m, 6H), 2.56 - 2.50 (m, 1H), 2.36 - 2.21 (m, 2H), 2.16 - 2.04 (m, 2H), 2.03 - 1.94 (m, 1H), 1.91 - 1.83 (m, 2H), 1.81 - 1.65 (m, 7H), 1.56 - 1.45 (m, 2H); **LC-MS** $(M+H)^+$: 505.3.

[0456] El compuesto **248-B**: **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.80 (s, 1H), 8.70 - 8.69 (m, 1H), 7.23 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.14 - 7.10 (m, 2H), 6.99 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.29 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 3.94 - 3.86 (m, 1H), 3.70 (dd, J_1 = 10.8 Hz, J_2 = 3.2 Hz, 1H), 3.46 - 3.36 (m, 3H), 3.23 - 3.10 (m, 2H), 3.01 (br d, J = 10.4 Hz, 1H), 2.82 - 2.47 (m, 8H), 2.35 - 2.18 (m, 2H), 2.09 - 1.95 (m, 2H), 1.92 - 1.83 (m, 4H), 1.82 - 1.56 (m, 6H), 1.55 - 1.39 (m, 2H); **LC-MS** $(M+H)^+$: 505.3.

Ejemplo 49:

2-(naftalina-2-ilo)-3-((R)-1-(3-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridina-2-ilo)propilo) piperidina-3-carboxamido)ácido propanoico(249)



249

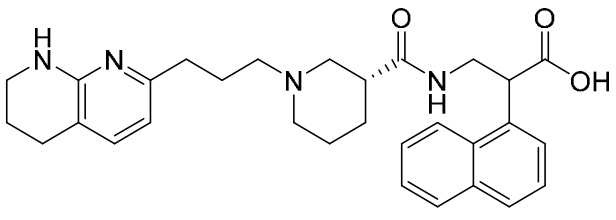
[0457] Siguiendo el procedimiento ilustrado en la FIG. 4, Esquema 6 y ejemplificado en los Esquemas 7, 8 y 9, el compuesto producido **249** como isómeros **249-A** y **249-B**.

[0458] El compuesto **249-A**: **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.52 (s, 1H), 8.91 (br s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.80 - 7.77 (m, 3H), 7.54 (dd, J_1 = 8.8 Hz, J_2 = 2.0 Hz, 1H), 7.44 - 7.37 (m, 2H), 7.25 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.31 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.09 - 4.03 (m, 1H), 3.85 (dd, J_1 = 9.6 Hz, J_2 = 2.8 Hz, 1H), 3.71 - 3.63 (m, 1H), 3.39 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.13 - 3.01 (m, 2H), 2.93 - 2.80 (m, 2H), 2.70 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.56 - 2.47 (m, 1H), 2.41 - 2.23 (m, 2H), 2.21 - 2.11 (m, 1H), 2.11 - 1.98 (m, 2H), 1.90 - 1.75 (m, 4H), 1.61 - 1.40 (m, 2H); **LC-MS** $(M+H)^+$: 501.3.

[0459] El compuesto **249-B**: **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.85 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.83 - 7.76 (m, 3H), 7.58 (dd, J_1 = 8.8 Hz, J_2 = 2.0 Hz, 1H), 7.45 - 7.37 (m, 2H), 7.25 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.31 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.05 - 3.91 (m, 2H), 3.64 - 3.51 (m, 1H), 3.39 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.26 - 3.14 (m, 2H), 3.01 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 2.70 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.67 - 2.54 (m, 2H), 2.37 - 2.25 (m, 2H), 2.07 - 1.97 (m, 2H), 1.95 - 1.76 (m, 5H), 1.74 - 1.59 (m, 1H), 1.53 - 1.40 (m, 2H); **LC-MS** $(M+H)^+$: 501.3.

Ejemplo 50:

2-(naftalina-1-ilo)-3-((R)-1-(3-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridina-2-ilo)propilo) piperidina-3-carboxamido)ácido propanoico(250)



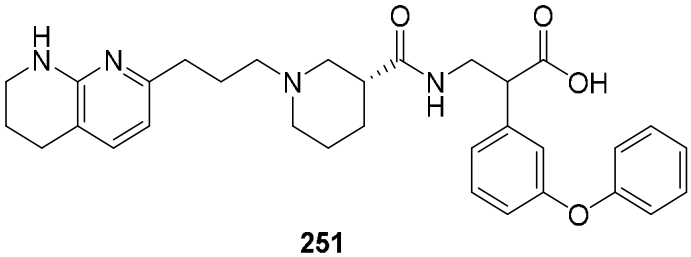
250

[0460] Siguiendo el procedimiento ilustrado en la FIG. 4, Esquema 6 y ejemplificado en los Esquemas 7, 8 y 9, el compuesto producido **250** como isómeros **250-A** y **250-B**.

[0461] **250-A**: **^{1}H NMR** (400 MHz,$CDCl_3$) δ 10.93 (s, 1H), 8.91 - 8.82 (m, 1H), 8.57 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 8.0 Hz, 1H),7.73 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.63 - 7.51 (m, 2H), 7.48 - 7.38 (m, 2H), 7.26 (d, J = 7.2 Hz, 1H),6.33 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.63 (dd, J_1 = 10.8 Hz, J_2 = 3.2 Hz, 1H), 4.08 - 4.01 (m, 1H), 3.50 - 3.44 (m, 1H), 3.39 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.32 - 3.21 (m, 2H), 3.03 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 2.70 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.63 - 2.60 (m, 1H), 2.31 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 2.07 - 2.00 (m, 3H), 1.92 - 1.80 (m, 5H), 1.79 - 1.68 (m, 1H), 1.55 - 1.47 (m, 2H); **LC-MS** $(M+H)^+$: 501.5.

[0462] El compuesto **250-B**: **^{1}H NMR** (400MHz,$CDCl_3$) δ 10.37 (s, 1H), 8.78 (br s, 1H),8.35 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.60 - 7.50 (m, 2H), 7.50 - 7.36 (m, 2H), 7.25 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.31 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.52 - 4.41 (m, 1H), 4.15 - 4.06 (m, 1H), 3.67 - 3.60 (m, 1H), 3.38 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.08 (br s, 2H), 2.92 - 2.79 (m, 2H), 2.70 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.64 - 2.43 (m, 2H), 2.33 (br s, 1H), 2.11 - 2.02 (m, 2H), 1.93 - 1.74 (m, 5H), 1.70 - 1.51 (m, 2H), 1.36 - 1.23 (m, 1H); **LC-MS** $(M+H)^+$: 501.4.

Ejemplo 51: 2-(3-fenoxifenilo)-3-((R)-1-(3-(5,6,7,8-tetrahidro-1, (8-naftiridina-2-ilo)propilo) piperidina-3-carboxamido)ácido propanoico(251)



251

[0463] Siguiendo el procedimiento ilustrado en la FIG. 4, Esquema 6 y ejemplificado en los Esquemas 7, 8 y 9, el compuesto producido **251** como isómeros **251-A** y **251-B**.

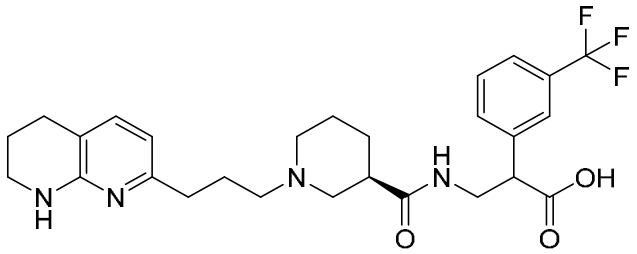
[0464] El compuesto **251-A**: **^{1}H NMR** (400MHz, $CDCl_3$): δ 10.55 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 7.33 - 7.27 (m, 3H), 7.27 - 7.21 (m, 2H), 7.17 - 7.11 (m, 1H), 7.10 (t, J = 4.0 Hz, 1H), 7.08 - 7.02 (m, 1H), 7.03- 6.96 (m, 1H), 6.88 -6.82 (m, 1H), 6.28 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 3.98 - 3.87 (m, 1H), 3.70 - 3.55 (m, 2H), 3.42 (t, J = 10.8 Hz, 2H), 3.04 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 2.97 - 2.65 (m, 5H), 2.55 - 2.42 (m, 1H), 2.35 - 2.20 (m, 2H), 2.15 - 1.95 (m, 3H), 1.93 - 1.84 (m, 2H), 1.82 - 1.61 (m, 3H), 1.56 - 1.41 (m, 2H); **LC-MS** $(M+H)^+$: 543.3.

[0465] El compuesto **251-B**: **^{1}H NMR** (400MHz, $CDCl_3$): δ 10.75 (s, 1H), 8.72 (s, 1H),7.32 - 7.26 (m, 2H), 7.25 - 7.22 (m, 2H), 7.19 - 7.15 (m, 1H), 7.14 (t, J = 3.6 Hz, 1H), 7.08 - 7.03 (m, 1H), 7.03- 6.96 (m, 2H), 6.86 -6.81 (m, 1H), 6.29 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 3.95 - 3.84 (m, 1H), 3.80 - 3.70 (m, 1H), 3.53 - 3.44 (m, 1H), 3.41 (t, J = 11.2 Hz, 2H), 3.17 - 3.04 (m, 2H), 3.00 - 2.89 (m, 1H),

2.70 (t, *J* = 12.4 Hz, 2H),2.65 - 2.50 (m, 2H), 2.38 - 2.21 (m, 2H), 2.08 - 1.99 (m, 2H), 1.92 - 1.76 (m, 5H), 1.72 - 1.60 (m, 1H), 1.56 - 1.41 (m, 2H); **LC-MS** $(M+H)^+$: 543.4.

Ejemplo 52:

3-((R)-1-(3-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridina-2-ilo)propilo)piperidina-3-carboxamido)-2-(3-(trifluórmetilo)fenilo)ácido propanoico(252)



252

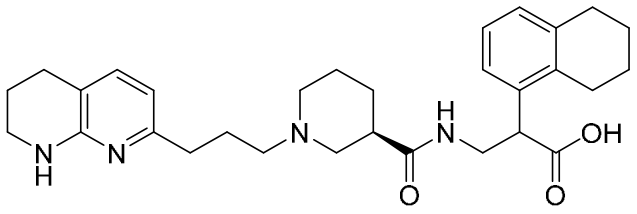
[0466] Siguiendo el procedimiento ilustrado en la FIG. 4, Esquema 6 y ejemplificado en los Esquemas 7, 8 y 9, el compuesto producido **252** como isómeros **252-A** y **252-B**.

[0467] El compuesto **252-A**: **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.56 (br s, 1H), 8.89 (br s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.56 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.48 - 7.46 (m, 1H), 7.43 - 7.39 (m, 1H), 7.25 (s, 1H), 6.32 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 3.92 - 3.86 (m, 1H), 3.75 (dd, J_1 = 8.8 Hz, J_2 = 2.4 Hz, 1H), 3.68 - 3.61 (m, 1H), 3.42 (t, *J* = 5.2 Hz, 2H), 3.09 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H), 2.98 - 2.84 (m, 3H), 2.71 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 2.50 (br s, 1H), 2.42 - 2.26 (m, 2H), 2.18 - 2.02 (m, 3H), 1.92 - 1.72 (m, 5H), 1.61 - 1.48 (m, 2H); **LC-MS** $(M+H)^+$: 519.3.

[0468] El compuesto **252-B**: **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.75 (br s, 1H), 8.77 (br s, 1H), 7.70 (m, 1H), 7.61 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.48 - 7.40 (m, 2H), 7.26 - 7.21 (m, 1H), 6.32 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 3.89 - 3.82 (m, 2H), 3.58 - 3.50 (m, 1H), 3.42 (t, *J* = 5.2 Hz, 2H), 3.16 - 2.96 (m, 4H), 2.73 - 2.58 (m, 4H), 2.31 (br s, 2H), 2.10 - 1.79 (m, 6H), 1.73 - 1.43 (m, 3H); **LC-MS** $(M+H)^+$: 519.1.

Ejemplo 53:

3-((R)-1-(3-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridina-2-ilo)propilo)piperidina-3-carboxamido)-2-(5,6,7,8-tetrahidronaftaleno-1-ilo)ácido propanoico(253)



253

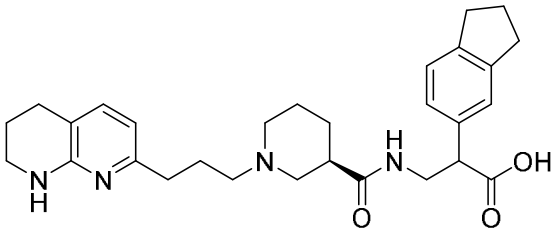
[0469] Siguiendo el procedimiento ilustrado en la FIG. 4, Esquema 6 y ejemplificado en los Esquemas 7, 8 y 9, el compuesto producido **253** como isómeros**253-A** y **253-B**.

[0470] El compuesto **253-A**: **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.13 (s, 1H), 7.11 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.06 - 6.97 (m, 2H), 6.93 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 6.29 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 3.96 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 3.25 - 3.22 (m, 2H), 2.76 - 2.66 (m, 4H), 2.62 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.47 - 2.38 (m, 4H), 2.34 - 2.23 (m, 2H), 2.22 - 2.16 (m, 2H), 2.15 - 1.98 (m, 2H), 1.84 - 1.60 (m, 9H), 1.57 - 1.47 (m, 2H), 1.43 - 1.34 (m, 2H); **LC-MS** $(M+H)^+$: 505.4.

[0471] El compuesto **253-B**: **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.16 (s, 1H), 7.11 - 6.97 (m, 3H), 6.93 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 6.88 - 6.79 (m, 1H), 6.29 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 3.95 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 3.25 - 3.22 (m, 2H), 2.77 - 2.67 (m, 4H), 2.61 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.48 - 2.41 (m, 4H), 2.30 - 1.96 (m, 6H), 1.84 - 1.62 (m, 9H), 1.58 - 1.48 (m, 2H), 1.44 - 1.34 (m, 2H); **LC-MS** $(M+H)^+$: 505.5.

Ejemplo 54:

2-(2,3-dihidro-1H-indeno-5-ilo)-3-((R)-1-(3-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridina-2-ilo)propilo)piperidina-3-carboxamido)ácido propanoico(254)



254

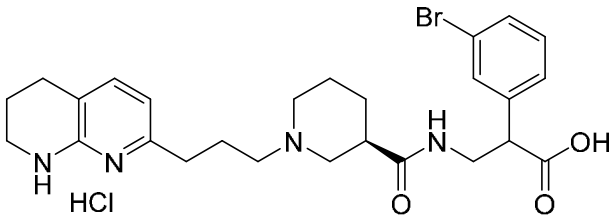
[0472] Siguiendo el procedimiento ilustrado en la FIG. 4, Esquema 6 y ejemplificado en los Esquemas 7, 8 y 9, el compuesto producido **254** como isómeros **254-A** y **254-B**.

[0473] El compuesto **254-A**: **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.40 (s, 1H), 8.74 (br s, 1H), 7.24 - 7.22 (m, 2H), 7.14 (s, 2H), 6.29 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.04 - 3.90 (m, 1H), 3.64 (dd, J_1 = 10.0 Hz, J_2 = 3.2 Hz, 1H), 3.54 - 3.47 (m, 1H), 3.40 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.16 - 3.00 (m, 2H), 2.94 - 2.74 (m, 6H), 2.70 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.57 (br s, 1H), 2.47 - 2.15 (m, 3H), 2.07 - 2.00 (m, 4H), 1.92 - 1.70 (m, 5H), 1.64 - 1.47 (m, 2H); **LC-MS** $(M+H)^+$: 491.4.

[0474] El compuesto **254-B**: **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.27 - 7.22 (m, 2H), 7.15 (s, 2H), 6.30 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 3.94 - 3.79 (m, 1H), 3.74 (dd, J_1 = 10.8 Hz, J_2 = 3.6 Hz, 1H), 3.54 - 3.45 (m, 1H), 3.41 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.20 - 3.02 (m, 2H), 3.01 - 2.92 (m, 1H), 2.86 (q, J = 8.0 Hz, 4H), 2.82 - 2.73 (m, 1H), 2.70 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.66 - 2.48 (m, 2H), 2.47 - 2.25 (m, 2H), 2.16 - 1.78 (m, 8H), 1.77 - 1.46 (m, 3H); **LC-MS** $(M+H)^+$: 491.4.

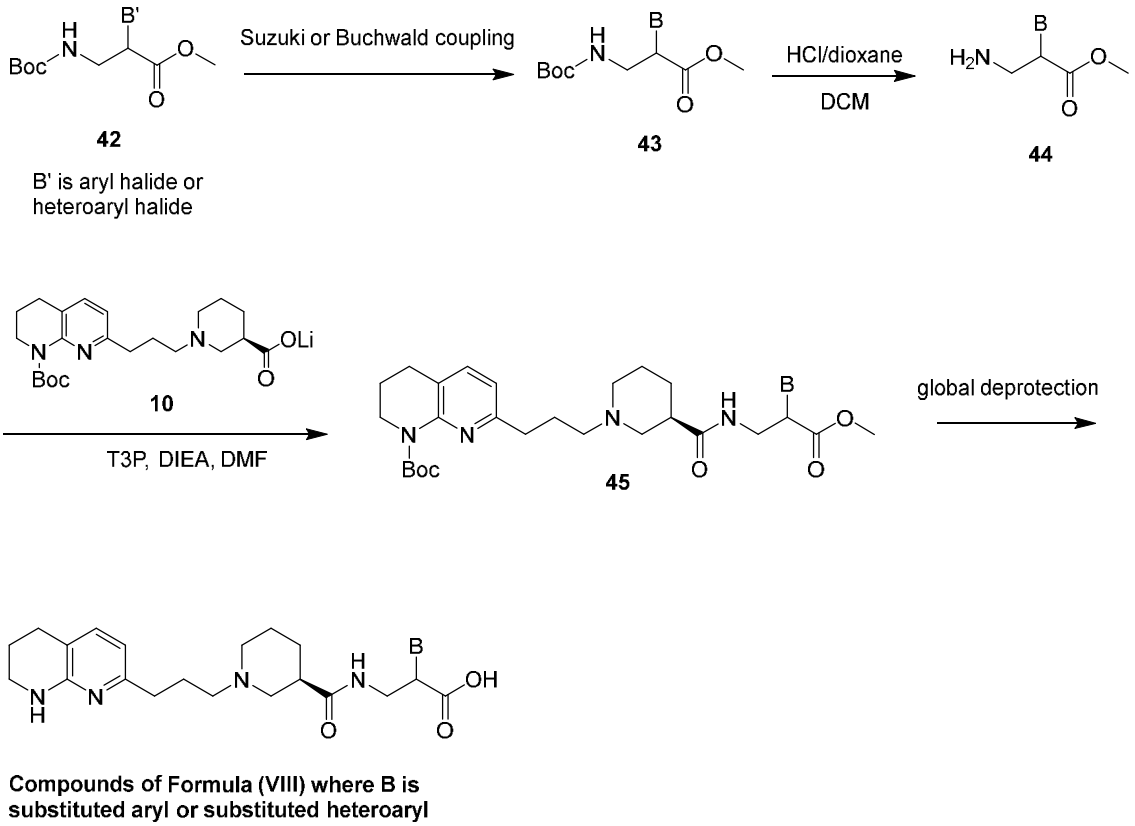
Ejemplo 55:

2-(3-bromofenilo)-3-((R)-1-(3-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridina-2-ilo)propilo) piperidina-3-carboxamido)clorhidrato de ácido propanoico(255)



255

[0475] Siguiendo el procedimiento ilustrado en la FIG. 4, Esquema 6 y ejemplificado en los Esquemas 7, 8 y 9, el compuesto producido **255**. **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ 14.03 - 13.97 (m, 1H), 10.44 - 10.38 (m, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.00 - 7.83 (m, 1H), 7.63 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.53 - 7.43 (m, 2H), 7.36 - 7.21 (m, 2H), 6.66 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 3.87 - 3.55 (m, 4H), 3.35 - 3.28 (m, 3H), 3.12 - 2.93 (m, 3H), 2.90 - 2.82 (m, 1H), 2.79 - 2.69 (m, 5H), 2.13 - 2.01 (m, 2H), 1.92 - 1.56 (m, 6H); **LC-MS** $(M+H)^+$: 531.3.



Esquema 10

FIG. 5

[0476] La FIG. 5, el esquema 10 de arriba ilusta una síntesis general de los compuestos de Fórmula (VIII).

Procedimiento general para la preparación del compuesto 43

[0477] A una solución del compuesto **42** (1.00 eq) y ácido borónico/éster (1,20 eq) en dioxano y H_2O se agregó K_2CO_3 (2.00 eq) y $Pd(dppf)Cl_2$ (0.100 eq). La mezcla se agitó a 90 °C por 12 hrs, se filtró y se concentró para dar un residuo que se purificó para obtener el compuesto **43**.

Procedimiento general para la preparación del compuesto 44

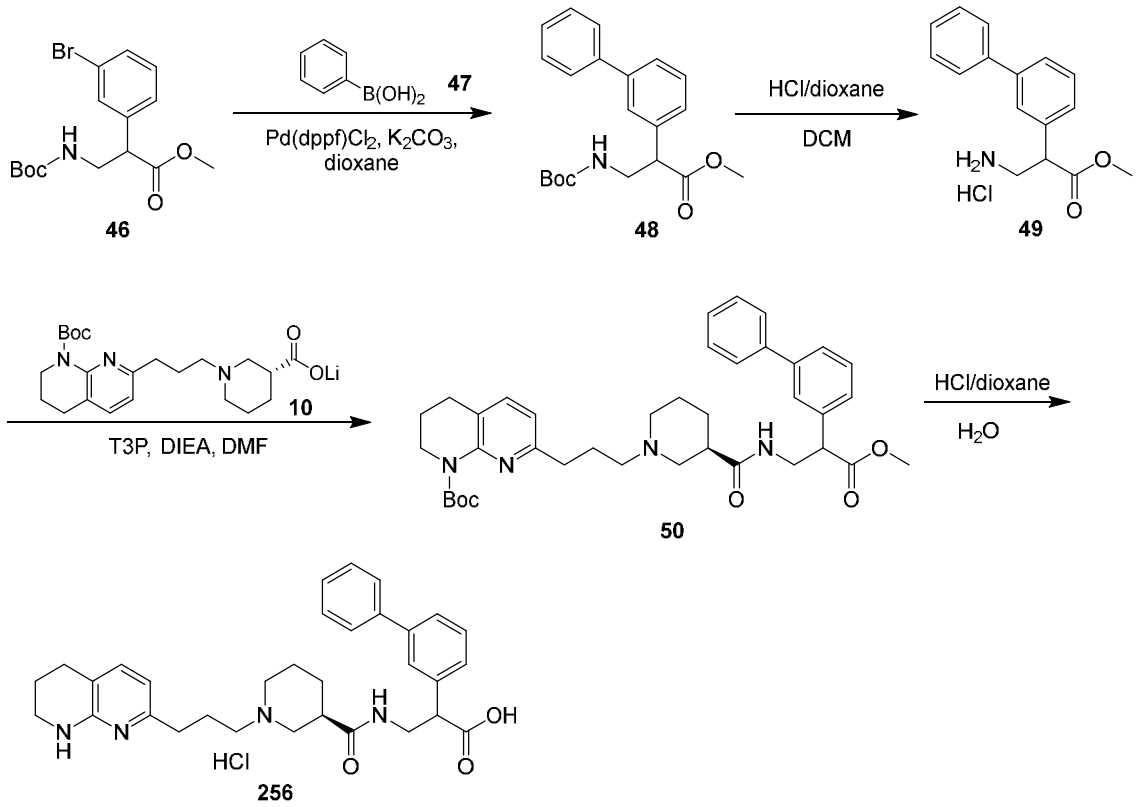
[0478] A una solución del compuesto **43** (1.00 eq) en DCM se agregó HCl/dioxano(9.48 eq) a 0 °C. La mezcla se agitó a 25 °C por 2 hrs y se concentró para dar un amino éster **44**.

Procedimiento general para la preparación del compuesto 45

[0479] A una solución del compuesto **44** (1.00 eq) y compuesto **10** (1.01 eq) in DMF (2.00 mL) se agregó T3P (2.00 eq) y DIEA (3.00 eq) a 0 °C. La mezcla se agitó a 25 °C por 12 hrs, diluido con $NaHCO_3$ saturado y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró para dar un residuo que se purificó para obtener el compuesto **45**.

Procedimiento general para la pareparación de un compuesto de Fórmula (VIII)

[0480] A una solución del compuesto **45** (1.00 eq) en H_2O se agregó HCl/dioxano(25 eq). La mezcla se agitó a 60 °C por 3 hrs y y se concentró para dar un residuo que se purificó para obtener un compuesto de Fórmula (VIII).



Esquema 11

[0481] El esquema 11 de arriba ilustra la síntesis del compuesto **256** que ejemplifica la preparación de los componentes de la Fórmula (VIII) que se muestran en la FIG. 5. Esquema 10.

Preparación del compuesto 48

[0482] A una solución del compuesto **46** (500 mg, 1.40 mmol, 1.00 eq) y compuesto **47** (204 mg, 1.67 mmol, 1.20 eq) en dioxano(5.00 mL) y H_2O (0.500 mL) se agregó K_2CO_3 (386 mg, 2.79 mmol, 2.00 eq) y $Pd(dppf)Cl_2$ (102 mg, 139 umol, 0.100 eq). La mezcla se agitó a 90 °C por 12 hrs hasta que el TLC indicó que el compuesto **46** se había consumido por completo y se formaron muchas manchas nuevas (Éter de petróleo: Acetato de etilo= 5: 1). La mezcla de reacción se filtró, se concentró para dar un residuo, que se purificó mediante Prep-TLC para producir el compuesto **48** (250 mg, 703 umol, 50.3% producción) como un aceite amarillo. **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$); δ 7.60 - 7.57 (m, 2H), 7.54 - 7.51 (m, 1H), 7.48 - 7.41 (m, 4H), 7.40 - 7.34 (m, 1H), 7.26 - 7.24 (m, 1H), 4.92 (brs, 1H), 3.98 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.66 - 3.53 (m, 2H), 1.43 (s, 9H); **LCMS** $(M-99)^+$: 256.2.

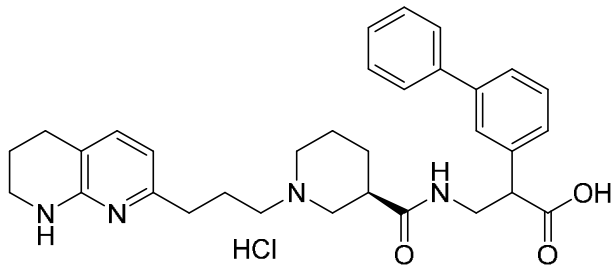
Preparación del compuesto 49

[0483] A una solución del compuesto **48** (150 mg, 422 umol, 1.00 eq) en DCM (2.00 mL) se agregó HCl/dioxano(4 M, 1.00 mL, 9.48 eq) a 0 °C. La mezcla se agitó a 25 °C por 2 hrs hasta que LC-MS mostró que el compuesto **48** se consumió completamente y se detectó un pico principal con la masa correcta. La mezcla de reacción se concentró para dar el compuesto crudo **49** (130 mg) como un sólido blanco. **LCMS** $(M+H)^+$: 256.2.

Preparación del compuesto 50

[0484] A una solución del compuesto **49** (130 mg, 445 umol, 1.00 eq, HCl) y compuesto **10** (184 mg, 450 umol, 1.01 eq, Li) en DMF (2.00 mL) se agregó T3P (567 mg, 891 umol, 529 uL, 50% pureza, 2.00 eq) y DIEA (172 mg, 1.34 mmol, 233 uL, 3.00 eq) a 0 °C. La mezcla se agitó a 25 °C por 12 hrs hasta que LC-MS detectó la masa correcta. La mezcla de reacción se diluyó con $NaHCO_3$ (10.0 mL) saturado y se extrajo con Acetato de etilo (10.0 mL * 3). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (10.0 mL * 2), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y concentraron para dar un residuo que se purificó por Prep-TLC (Éter de petróleo: Acetato de etilo= 0: 1) para proporcionar el compuesto **50** (100 mg, 156 umol, 35.0% producción) como un aceite amarillo. **LCMS** $(M+H)^+$: 641.3; **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.56 - 7.35 (m, 9H), 7.24 (s, 2H), 6.80 - 6.75 (m, 1H), 4.04 - 3.91 (m, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.69 - 3.61 (m, 4H), 2.72 - 2.43 (m, 8H), 2.27 - 2.25 (m, 4H), 1.92 - 1.81 (m, 6H), 1.51 - 1.48 (m, 9H) .

Ejemplo 56:
2-([1,1'-bifenilo]-3-ilo)-3-((R)-1-(3-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridina-2-ilo)propilo)piperidina-3-carboxamido)ácido propanoico(256)



256

[0485] A una solución del compuesto **50** (100 mg, 156 umol, 1.00 eq) en H_2O (2.00 mL) se agregó HCl/dioxano(4 M, 1.00 mL, 25.6 eq). La mezcla se agitó a 60 °C por 3 hrs hasta que la masa deseada se dectetó por LC-MS, se concentró para dar un residuo que se purificó mediante Prep-HPLC (columna: Phenomenex luna C18 150 * 25 mm * 10 um; fase móvil: [agua (0.05% HCl) - ACN]; B%: 11% - 41%, 10 min) para dar un racemato **256** (40.0 mg, 71.0 umol, 45.5%

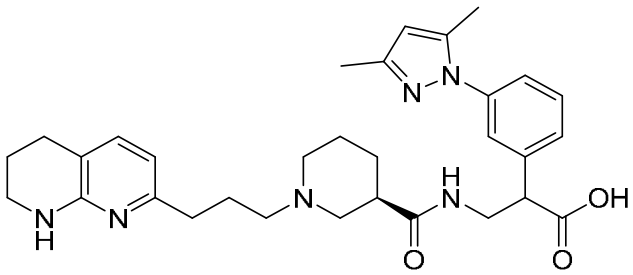
producción, HCl) como un aceite amarillo. Los estereoisómeros **256-A** y **256-B** se purificaron mediante Prep-SFC (columna: DAICEL CHIRALPAK AD (250 mm * 30 mm, 10 um); fase móvil: [0.1% NH_3H_2O IPA]; B%: 60% - 60%, 6; 30 min).

[0486] El compuesto **256-A** (18.91 mg, 33.50 umol, 47.16% producción, 93.3% pureza) se obtuvo como una goma amarilla. **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.14 (brs, 1H), 7.61 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.53 - 7.43 (m, 4H), 7.41 - 7.34 (m, 2H), 7.24 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.27 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 3.76 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 3.60 - 3.53 (m, 3H), 3.24 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 2.61 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.43(t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.25 - 2.03 (m, 6H), 1.77 - 1.62 (m, 4H),1.47 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 1.23 (brs, 2H); **LC-MS** (M+H) $^+$: 527.4. **SFC** pureza quiral: 100%.

[0487] El compuesto **256-B** (17.00 mg, 31.79 umol, 44.76% producción, 98.5% pureza) se obtuvo como una goma amarilla. **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.12 (brs, 1H), 7.62 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.53 - 7.44 (m, 4H), 7.42 - 7.34 (m, 2H), 7.24 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.27 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 3.78 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 3.60 - 3.53 (m, 1H), 3.51 - 3.43 (m, 2H), 3.24 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 2.61 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.43 - 2.48 (m, 2H), 2.25 - 2.19 (m, 2H), 2.16 - 2.01 (m,4H), 1.77 - 1.61 (m, 4H), 1.47 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 1.34 (brs, 2H); **LC-MS** (M+H) $^+$: 527.4; **SFC** pureza quiral: 100%.

Ejemplo 57:

2-(3-(3,5-dimetilo-1H-pirazol-1-ilo)fenilo)-3-((R)-1-(3-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridina-2-ilo) propilo)piperidina-3-carboxamido)ácido propanoico(257)



257

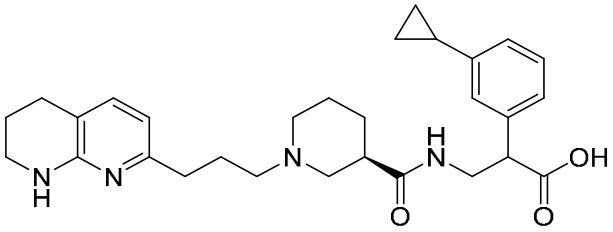
[0488] Siguiendo el procedimiento ilustrado en la FIG. 5, Esquema 10 y ejemplificado en el Esquema 11, compuesto producido **257** como isómeros. Los compuestos **257-A** y **257-B** se resolvieron por el procedimiento del Ejemplo 56.

[0489] El compuesto **257-A**: **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.15 (s, 1H), 7.40 - 7.31 (m, 4H), 7.23 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.29 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.05 (s, 1H), 3.70 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 3.24 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 2.61 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.46 - 2.44 (m, 4H), 2.26 - 2.18 (m, 6H), 2.16 - 2.10 (m, 5H), 2.10 - 2.00 (m, 2H), 1.77 - 1.64 (m, 4H), 1.52 - 1.50 (m, 2H), 1.37 (s, 23.; **LC-MS** (M+H) $^+$: 545.5.

[0490] El compuesto **257-B**: **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6 + D_2O) δ 7.59 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.44 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.36 - 7.33 (m, 2H), 7.24 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.61 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.07 (s, 1H), 3.91 - 3.89 (m, 1H), 3.57 - 3.44 (m, 2H), 3.43 - 3.30 (m, 4H), 3.02 - 3.00 (m, 2H), 2.91 - 2.81 (m, 1H), 2.78 - 2.60 (m, 6H), 2.24 (s, 3H), 2.15 (s, 3H), 2.01 - 1.93 (m, 2H), 1.81 - 1.78 (m, 2H), 1.68 - 1.65 (m, 2H), 1.26 - 1.16 (m, 2H); **LC-MS** $(M+H)^+$: 545.5.

Ejemplo 58:

2-(3-ciclopropilofenilo)-3-((R)-1-(3-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridina-2-ilo)propilo)piperidina -3-carboxamido)ácido propanoico(258)



258

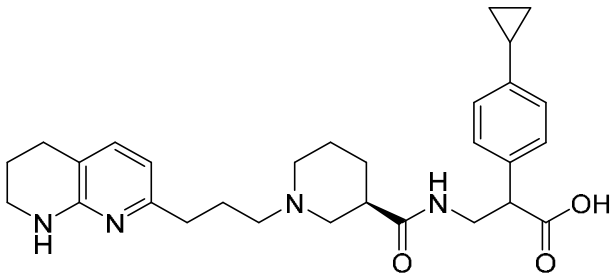
[0491] Siguiendo el procedimiento ilustrado en la FIG. 5, Esquema 10 y ejemplificado en el Esquema 11, compuesto producido **258** como isómeros. El compuesto **258-A** y compuesto **258-B** se resolvieron por medio del procedimiento del Ejemplo 56.

[0492] El compuesto **258-A**: **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.29 (t, J = 4.8 Hz, 1H), 7.22 - 7.12 (m, 2H), 7.01 - 6.92 (m, 3H), 6.58 (br s,1H), 6.34(d, J = 6.8 Hz, 1H), 3.71 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 3.59 - 3.53 (m, 2H), 3.35 - 3.26 (m, 4H), 2.98 - 2.82 (m ,6H), 2.70 - 7.61 (m, 3H), 1.97 - 1.85 (m, 3H), 1.75 (s, 5H), 1.43 (br s, 1H), 0.94 - 0.92 (m, 2H), 0.63 (d, J = 4.0 Hz, 2H); **LC-MS** $(M+H)^+$: 491.3

[0493] El compuesto **258-B**: **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.08 (s, 1H), 7.17 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.99 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.95 (s, 1H), 6.89 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.29 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 3.64 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 3.53 - 3.46 (m, 2H), 3.39 - 3.32 (m, 2 H), 3.24 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 2.61 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.46 - 2.41 (m, 2H), 2.25 - 2.07 (m, 5H), 1.89 - 1.84 (m, 1H), 1.76 - 1.67 (m, 4H), 1.51 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 1.38 - 1.36 (m, 2H), 0.93 - 0.88 (m, 2H), 0.64 - 0.60 (m, 2H); **LC-MS:** $(M+H)^+$: 491.2.

Ejemplo 59:

2-(4-ciclopropilofenilo)-3-((R)-1-(3-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridina-2-ilo)propilo)piperidina -3-carboxamido)ácido propanoico(259)



259

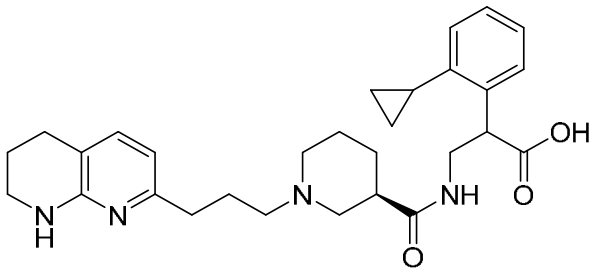
[0494] Siguiendo el procedimiento ilustrado en la FIG. 5, Esquema 10 y ejemplificado en el Esquema 11, compuesto producido **259** como isómeros. El compuesto **259-A** y compuesto **259-B** se resolvieron por medio del procedimiento del Ejemplo 56.

[0495] 259-B: **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.09 (br s, 1H), 7.13 - 7.07 (m, 3H), 7.00 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.30 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 3.62 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 3.23 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 2.61 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.47 - 2.40 (m, 3H), 2.35 - 1.97 (m, 7H), 1.87 - 1.80 (m, 1H), 1.78 - 1.65 (m, 4H), 1.55 - 1.47 (m, 2H), 1.41 - 1.33 (m, 2H), 0.95 - 0.87 (m, 2H), 0.65 - 0.57 (m, 2H); **LC-MS** $(M+H)^+$: 491.4.

[0496] 259-B: **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.11 (br s, 1H), 7.15 - 7.06 (m, 3H), 7.00 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.95 - 6.85 (m, 1H), 6.29 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 3.62 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 3.24 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 2.61 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.47 - 2.43 (m, 3H), 2.30 - 2.14 (m, 4H), 2.12 - 1.95 (m, 3H), 1.90 - 1.81 (m, 1H), 1.78 - 1.65 (m, 4H), 1.77 - 1.47 (m, 2H), 1.43 - 1.34 (m, 2H), 0.95 - 0.87 (m, 2H), 0.65 - 0.57 (m, 2H); **LC-MS** $(M+H)^+$: 491.6.

Ejemplo 60:

2-(2-ciclopropilofenilo)-3-((R)-1-(3-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridina-2-ilo)propilo)piperidina -3-carboxamido)ácido propanoico(260)



260

[0497] Siguiendo el procedimiento ilustrado en la FIG. 5, Esquema 10 y ejemplificado en el Esquema 11, compuesto producido **260** como isómeros. El compuesto **260-A** y compuesto **260-B** se resolvieron por medio del procedimiento del Ejemplo 56.

[0498] 260-A: **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.25 (br s, 1H), 7.22 - 7.06 (m, 4H), 7.03 - 6.97 (m, 1H), 6.30 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.38 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 3.55 - 3.35 (m, 4H), 3.27 - 3.22 (m, 2H),

3.11 - 3.05 (m, 1H), 2.87 - 2.70 (m, 1H), 2.62 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 2.47 - 2.30 (m, 4H), 2.13 - 2.02 (m, 1H), 1.90 - 1.70 (m, 5H), 1.68 - 1.56 (m, 2H), 1.55 - 1.35 (m, 2H), 0.95 - 0.85 (m, 2H), 0.70 - 0.54 (m, 2H); **LC-MS** $(M+H)^+$: 491.5.

[0499] 260-B: **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.21 (br s, 1H), 7.24 - 7.06 (m, 4H), 7.03 - 6.96 (m, 1H), 6.95 - 6.70 (m, 1H), 6.30 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.37 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 3.50 - 3.45 (m, 2H), 3.24 (t, *J* = 5.2 Hz, 2H), 2.69 - 2.58 (m, 3H), 2.48 - 2.45 (m, 3H), 2.36 - 2.15 (m, 5H), 2.09 - 2.03 (m, 1H), 1.78 - 1.66 (m, 4H), 1.61 - 1.51 (m, 2H), 1.48 - 1.36 (m, 2H), 0.94 - 0.85 (m, 2H), 0.70 - 0.54 (m, 2H); **LC-MS** $(M+H)^+$: 491.5.

[0500] Los siguientes compuestos, establecidos en la Tabla 4, se prepararon de acuerdo con los procedimientos generales proporcionados en los Esquemas 6, y 10, o procedimientos análogos a los mismos.

Tabla 4

Compuesto No.	**Datos ^{1}H NMR**
302	(400 MHz, DMSO_d_6) δ 8.18 - 8.16 (m, 1H), 7.45 - 7.43 (m, 2H), 7.30 - 7.24 (m, 2H), 7.14 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 6.32 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 3.68 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.47 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.25 (t, *J* = 5.2 Hz, 4H), 2.62 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 2.30 - 2.10 (m, 6H), 1.80 - 1.67 (m, 4H), 1.59 - 1.47 (m, 2H), 1.45 - 1.35 (m, 2H).
303	(400 MHz, DMSO_d_6) δ 8.16 (br s, 1H), 7.45 - 7.42 (m, 2H), 7.29 - 7.24 (m, 2H), 7.15 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.32 (d, *J*= 7.2 Hz, 1H), 3.69 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.54 - 3.49 (m, 2H), 3.44 - 3.39 (m, 2H), 3.25 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 2.62 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 2.35 - 2.10 (m, 6H), 1.79 - 1.67 (m, 4H), 1.54 - 1.46 (m, 2H), 1.43 - 1.33 (m, 2H).
306	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.17 (br s, 1H), 7.66 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.47 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 7.41 - 7.34 (m, 3H), 7.13 - 7.07 (m, 2H), 6.29 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 3.80 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 3.63 - 3.49 (m, 3H), 3.24 (t, *J*= 5.2 Hz, 2H), 2.61 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 2.45 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H), 2.27 - 2.07 (m, 5H), 1.77 - 1.62 (m, 4H), 1.52 - 1.49 (m, 2H), 1.40 - 1.36 (m, 2H).
307	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.16 (br s, 1H), 7.66 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.47 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 7.41 - 7.36 (m, 3H), 7.13 - 7.06 (m, 2H), 6.28 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 3.81 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 3.63 - 3.43 (m, 3H), 3.24 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 2.61 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 2.47 - 2.36 (m, 3H), 2.30 - 2.05 (m, 5H), 1.79 - 1.60 (m, 4H), 1.48 - 1.45 (m, 2H), 1.36 - 1.33 (m, 2H).
308	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.14 (br s, 1H), 7.53 - 7.46 (m, 4H), 7.42 - 7.35 (m, 2H), 7.31 - 7.22 (m, 2H), 7.10 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.28 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 3.77 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 3.55 - 3.49 (m, 3H), 3.24 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 2.61 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 2.48 - 2.43 (m, 3H), 2.33 - 2.07 (m, 5H), 1.77 - 1.68 (m, 4H), 1.55 - 1.48 (m, 2H), 1.41 - 1.35 (m, 2H).

Compuesto No.	Datos ^{1}H NMR
309	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.14 (br s, 1H), 7.53 - 7.45 (m, 4H), 7.42 - 7.35 (m, 2H), 7.29 - 7.22 (m, 2H), 7.11 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.29 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 377 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 3.54 - 3.51 (m, 3H), 3.24 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 2.61 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.44 - 2.38 (m, 3H), 2.31 - 2.08 (m, 5H), 1.78 - 1.62 (m, 4H), 1.53 - 1.42 (m, 2H), 1.40 - 1.29 (m, 2H).
314	(400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.43 (s, 1H), 8.99 (br s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.33 - 7.28 (m, 2H), 7.25 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.14 (dd, J_1 = 6.0 Hz, J_2 = 1.6 Hz, 1H), 6.31 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.24 (dd, J_1 = 6.8 Hz, J_2 = 1.6 Hz, 2H), 4.10 - 4.01 (m, 2H), 3.75 - 3.69 (m, 1H), 3.36 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.14 - 3.07 (m, 2H), 2.95 - 2.93 (m, 1H), 2.86 - 2.79 (m, 1H), 2.69 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.51 (br s, 1H), 2.39 - 2.24 (m, 2H), 2.17 - 1.97 (m, 3H), 1.88 - 1.79 (m, 5H), 1.57 - 1.48 (m, 2H), 1.35 - 1.30 (m, 1H), 0.58 - 0.54 (m, 2H), 0.42 - 0.38 (m, 2H).
315	(400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.79 (s, 1H), 8.83 (br s, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.34 - 7.29 (m, 2H), 7.25 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 6.32 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.25 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 4.17 (dd, J_1 = 11.2 Hz, J_2 = 3.2 Hz, 1H), 4.05 - 3.99 (m, 1H), 3.62 - 3.55 (m, 1H), 3.36 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.27 - 3.18 (m, 2H), 3.03 (d, J = 10.0 Hz, 2H), 2.69 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.66 - 2.59 (m, 2H), 2.36 - 2.29 (m, 2H), 2.09 - 1.98 (m, 2H), 1.91 - 1.81 (m, 4H), 1.77 - 1.64 (m, 1H), 1.55 - 1.43 (m, 2H), 1.38 - 1.29 (m, 1H), 0.57 - 0.52 (m, 2H), 0.42 - 0.38 (m, 2H).
316	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.40 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.49 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.16 (dd, J_1 = 8.4 Hz, J_2 = 6.8, 1H), 7.10 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.04 - 6.92 (m, 1H), 6.88 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 6.30 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.28 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 4.02 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 3.66 - 3.50 (m, 6H), 3.23 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 2.61 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.30 - 2.09 (m, 5H), 1.78 - 1.64 (m, 4H), 1.56 - 1.48 (m, 2H), 1.43 - 1.33 (m, 3H), 0.58 - 0.53 (m, 2H), 0.46 - 0.41 (m, 2H).
317	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.40 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.49 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.18 - 7.10 (m, 2H), 6.87 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 6.30 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.27 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 4.01 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 3.67 - 3.48 (m, 6H), 3.23 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 2.62 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.44 - 2.42 (m, 2H), 2.22 - 2.19 (m, 3H), 1.78 - 1.72 (m, 2H), 1.70 - 1.65 (m, 2H), 1.51 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 1.42 - 1.34 (m, 3H), 0.58 - 0.52 (m, 2H), 0.45- 0.41 (m, 2H).
318	(400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.44 (s, 1H), 8.99 (br s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.34 - 7.28 (m, 2H), 7.26 (s, 1H), 7.20 - 7.12 (m, 1H), 6.31 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.11 - 4.03 (m, 2H), 3.79 - 3.69 (m, 1H), 3.37 - 3.30 (m, 2H), 3.16 - 3.05 (m, 2H), 3.00 - 2.90 (m, 1H), 2.88 - 2.79 (m, 1H), 2.69 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.54 - 2.49 (m, 1H), 2.43 - 2.24 (m, 2H), 2.19 - 1.96 (m, 3H), 1.91 - 1.71 (m, 5H), 1.60 - 1.45 (m, 2H).

Compuesto No.	Datos ^{1}H NMR
319	(400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.81 (s, 1H), 8.86 - 8.83 (m, 1H), 8.45 (s, 1H), 7.37 - 7.28 (m, 2H), 7.25 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.21 - 7.14 (m, 1H), 6.32 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.19 (dd, J_1 = 11.2 Hz, J_2 = 3.6 Hz, 1H), 4.08 - 3.99 (m, 1H), 3.64 - 3.55 (m, 1H), 3.39 - 3.32 (m, 2H), 3.29 - 3.17 (m, 2H), 3.03 (br d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 2.69 (br t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 2.65 - 2.57 (m, 2H), 2.37 - 2.25 (m, 2H), 2.10 - 1.97 (m, 2H), 1.96 - 1.79 (m, 5H), 1.78 - 1.63 (m, 1H), 1.57 - 1.42 (m, 2H).
320	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.37 (br s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.66 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.27 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 7.17 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 7.10 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.33 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 5.91 (br s, 1H), 4.38 (br s, 1H), 4.10 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.01 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.90 - 3.86 (m, 2H), 3.64 - 3.58 (m, 4H), 3.24 (s, 2H), 2.67 - 2.55 (m, 4H), 2.40 - 2.28 (m, 4H), 2.27 - 2.19 (m, 2H), 1.74 (s, 4H), 1.60 - 1.39 (m, 4H).
321	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.40 (br s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.66 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.28 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 7.18 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 7.11 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.34 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 5.89 (br s, 1H), 4.39 (br s, 1H), 4.08 - 3.97 (m, 4H), 3.94 - 3.85 (m, 3H), 3.65 - 3.62 (m, 2H), 3.24 (s, 2H), 2.63 (s, 2H), 2.59 - 2.53 (m, 2H), 2.43 - 2.29 (m, 4H), 2.24 - 2.15 (m, 2H), 1.81 - 1.66 (m, 4H), 1.62 - 1.37 (m, 4H).
322	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.39 (br s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.66 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.28 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 7.21 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.10 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.36 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 5.92 (br s, 1H), 4.41 (br s, 1H), 4.10 - 4.01 (m, 3H), 3.98 - 3.89 (m, 4H), 3.57 (s, 2H), 3.24 (s, 2H), 2.63 (br s, 3H), 2.44 - 2.30 (m, 5H), 2.25 (s, 2H), 1.80 - 1.66 (m, 4H), 1.57 - 1.38 (m, 4H).
323	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.38 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.66 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.28 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 7.20 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 7.10 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.36 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 5.93 (br s, 1H), 4.43 (br s, 1H), 4.15 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.06 - 3.97 (m, 3H), 3.93 - 3.86 (m, 3H), 3.58 (s, 2H), 3.24 (s, 2H), 2.63 (s, 2H), 2.43 - 2.32 (m, 6H), 2.26 (s, 2H), 1.79 - 1.66 (m, 4H), 1.57 - 1.37 (m, 4H).
324	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.57 (s, 1H), 8.12 (br s, 1H), 8.06 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.81 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.43 (t, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.09 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 7.04 - 6.92 (m, 1H), 6.40 (dd, J_1 = 3.2 Hz, J_2 = 1.6 Hz, 1H), 6.29 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 3.75 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 3.23 (t, *J* = 5.2 Hz, 2H), 2.61 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 2.48 - 2.41 (m, 5H), 2.26 - 2.11 (m, 4H), 2.04 - 1.95 (m, 2H), 1.77 - 1.60 (m, 4H), 1.55 - 1.47 (m, 2H), 1.39 - 1.32 (m, 2H).

Compuesto No.	Datos ^{1}H NMR
325	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.53 (s, 1H), 8.14 - 8.03 (m, 2H), 7.80 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.43 - 7.37 (m, 2H), 7.09 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.96 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.38 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 6.28 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 3.71 - 3.67 (m, 1H), 3.23 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 2.61 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.45 - 2.40 (m, 5H), 2.25 - 2.14 (m, 4H), 2.03 - 1.95 (m, 2H), 1.76 - 1.72 (m, 2H), 1.68 - 1.64 (m, 2H), 1.55 - 1.47 (m, 2H), 1.36 - 1.30 (m, 2H).
326	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.13 (br s, 1H), 8.10 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.06 - 6.95 (m, 1H), 6.42 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 6.29 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.08 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 3.78 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 3.63 - 3.44 (m, 3H), 3.23 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 2.61 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.47 - 2.40 (m, 3H), 2.30 - 2.15 (m, 3H), 2.10 - 1.95 (m, 2H), 1.80 - 1.62 (m, 4H), 1.56 - 1.47 (m, 2H), 1.43 - 1.32 (m, 2H), 1.30 - 1.21 (m, 1H), 0.50 - 0.43 (m, 2H), 0.42 - 0.35 (m, 2H).
327	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.12 (br s, 1H), 8.09 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.42 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 6.29 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.08 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 3.79 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 3.65 - 3.56 (m, 1H), 3.48 - 3.37 (m, 1H), 3.23 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 2.61 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.48 - 2.38 (m, 4H), 2.30 - 2.13 (m, 4H), 2.10 - 2.03 (m, 1H), 1.78 - 1.71 (m, 2H), 1.70 - 1.62 (m, 2H), 1.54 - 1.45 (m, 2H), 1.38 - 1.32 (m, 2H), 1.26 - 1.22 (m, 1H), 0.50 - 0.42 (m, 2H), 0.41 - 0.36 (m, 2H).
340	(400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.74 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 7.61 - 7.56 (m, 2H), 7.50 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.47 - 7.40 (m, 2H), 7.35 - 7.27 (m, 3H), 7.27 - 7.19 (m, 2H), 6.29 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 3.93 (dd, J_1 = 10.4 Hz, J_2 = 3.2 Hz, 1H), 3.90 - 3.82 (m, 1H), 3.43 - 3.34 (m, 3H), 3.21 - 3.13 (m, 1H), 3.08 - 2.94 (m, 2H), 2.68 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 2.63 - 2.53 (m, 1H), 2.45 (s, 1H), 2.26 - 2.25 (m, 2H), 2.06 - 1.94 (m, 2H), 1.89 - 1.76 (m, 5H), 1.74 - 1.62 (m, 1H), 1.52 - 1.36 (m, 2H).
341	(400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.48 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 7.57 - 7.52 (m, 2H), 7.44 - 7.36 (m, 3H), 7.33 - 7.27 (m, 2H), 7.26 - 7.21 (m, 3H), 6.28 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 3.85 (dd, J_1 = 8.4 Hz, J_2 = 2.4 Hz, 1H), 3.82 - 3.76 (m, 1H), 3.57 - 3.50 (m, 1H), 3.41 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 3.11 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 2.96 - 2.79 (m, 3H), 2.69 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 2.44 (s, 1H), 2.39 - 2.21 (m, 2H), 2.11 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 2.01 - 1.83 (m, 4H), 1.81 - 1.62 (m, 2H), 1.61 - 1.50 (m, 1H), 1.48 - 1.36 (m, 2H).
342	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.25 (s, 1H), 7.66 - 7.60 (m, 4H), 7.49 - 7.42 (m, 2H), 7.39 - 7.32 (m, 3H), 7.09 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.90 - 6.70 (m, 1H), 6.28 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 3.77 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 3.63 - 3.39 (m, 4H), 3.24 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 2.88 - 2.73 (m, 2H), 2.64 - 2.57 (m, 3H), 2.47 - 2.42 (m, 4H), 1.83 - 1.77 (m, 2H), 1.76 - 1.72 (m, 2H), 1.67 - 1.60 (m, 2H), 1.56 - 1.41 (m, 2H).

Compuesto No.	Datos ^{1}H NMR
343	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.16 (s, 1H), 7.66 - 7.57 (m, 4H), 7.48 - 7.42 (m, 2H), 7.38 - 7.31 (m, 3H), 7.08 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.28 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 3.72 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 3.58 - 3.53 (m, 2H), 3.47 - 3.41 (m, 2H), 3.23 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 2.60 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.46 - 2.40 (m, 2H), 2.32 - 2.07 (m, 5H), 1.80 - 1.63 (m, 4H), 1.57 - 1.47 (m, 2H), 1.45 - 1.33 (m, 2H).
538	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 14.32 (s, 1H), 11.05 - 10.73 (m, 1H), 8.44 - 8.31 (m, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.62 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.18 - 7.06 (m, 2H), 6.96 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 6.67 (dd, J_1 = 7.6 Hz, J_2 = 1.6 Hz, 1H), 4.83 - 4.62 (m, 2H), 4.06 - 3.96 (m, 1H), 3.57 - 3.48 (m, 2H), 3.47 - 3.41 (m, 5H), 3.37 - 3.32 (m, 2H), 3.18 (s, 3H), 3.08 - 2.97 (m, 2H), 2.90 - 2.70 (m, 7H), 2.20 - 2.07 (m, 2H), 2.05 - 1.75 (m, 5H), 1.45 - 1.30 (m, 1H), 1.25 - 1.14 (m, 6H).
560	(400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.51 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 7.24 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.14 - 7.11 (m, 1H), 7.10 - 7.05 (m, 2H), 6.29 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 3.95 - 3.88 (m, 1H), 3.76 (dd, J_1 = 9.6 Hz, J_2 = 2.8 Hz, 1H), 3.54 - 3.47 (m, 1H), 3.41 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.14 - 2.98 (m, 4H), 2.96 - 2.88 (m, 3H), 2.86 - 2.78 (m, 1H), 2.70 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.51 (br s, 1H), 2.43 - 2.25 (m, 2H), 2.21 - 1.95 (m, 5H), 1.92 - 1.67 (m, 5H), 1.60 - 1.42 (m, 2H).
561	(400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.86 (br s, 1H), 8.73 (br s, 1H), 7.23 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.16 - 7.11 (m, 1H), 7.11 - 7.08 (m, 2H), 6.30 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 3.92 - 3.83 (m, 2H), 3.40 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.37 - 3.28 (m, 1H), 3.27 - 2.96 (m, 5H), 2.92 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.70 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.63 - 2.50 (m, 2H), 2.29 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 2.10 - 1.95 (m, 4H), 1.92 - 1.65 (m, 6H), 1.57 - 1.41 (m, 2H).
565	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.05 (br s, 1H), 7.12 - 7.05 (m, 2H), 6.89 (br s, 1H), 6.55 - 6.44 (m, 3H), 6.28 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 3.97 - 3.88 (m, 4H), 3.63 - 3.57 (m, 4H), 3.30 - 3.21 (m, 8H), 2.67 - 2.59 (m, 2H), 2.34 - 2.29 (m, 1H), 2.28 - 2.18 (m, 3H), 2.07 - 1.97 (m, 2H),1.92 - 1.82 (m, 2H), 1.77 - 1.65 (m, 4H), 1.52 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 1.41 - 1.32 (m, 2H).
566	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.06 (br s, 1H), 7.12 - 7.05 (m, 2H), 6.92 (br s, 1H), 6.56 - 6.45 (m, 3H), 6.28 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 3.96 - 3.88 (m, 4H), 3.64 - 3.59 (m, 4H), 3.39 - 3.34 (m, 4H), 3.27 - 3.21 (m, 4H), 2.61 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.34 - 2.11 (m, 4H), 2.08 - 1.96 (m, 2H), 1.93 - 1.81 (m, 2H), 1.75 - 1.64 (m, 4H), 1.56 - 1.48 (m, 2H), 1.42 - 1.34 (m, 2H).

Compuesto No.	Datos ^{1}H NMR
594	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.10 (s, 1H), 7.16 - 7.08 (m, 2H), 6.88 (s, 1H), 6.80 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.68 (d,J = 7.6 Hz, 1H), 6.29 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 3.73 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 3.62 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 3.44 (t, J = 6.4 Hz, 3H), 3.24 (t, J = 5.2 Hz, 3H), 3.00 (t, J = 4.4 Hz, 2H), 2.89 (s, 2H), 2.61 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.44 (s, 1H), 2.33 - 2.05 (m, 6H), 1.76 - 1.66 (m, 4H), 1.54 - 1.52 (m, 2H), 1.41 - 1.38 (m, 2H), 1.22 (s, 6H).
595	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.08 (s, 1H), 7.16 - 7.09 (m, 2H), 7.00 (br s, 1H), 6.80 - 6.78 (m, 2H), 6.68 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.29 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 3.73 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 3.62 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 3.53 - 3.46 (m, 2H), 3.41 - 3.34 (m, 2H), 3.25 - 3.23 (m, 2H), 3.00 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 2.89 (s, 2H), 2.61 (t, J= 6.0 Hz, 2H), 2.44 - 2.40 (m, 1H), 2.28 - 2.07 (m, 6H), 1.78 - 1.66 (m, 4H), 1.53 - 1.51 (m, 2H), 1.41 - 1.37 (m, 2H), 1.22 (s, 6H).
596	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.09 (s, 1H), 7.20 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.00 - 6.94 (m, 4H), 6.29 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 3.69 - 3.62 (m, 4H), 3.46 - 3.41 (m, 3H), 3.38 (s, 2H), 3.24 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.03 - 2.96 (m, 2H), 2.61 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.46 - 2.44 (m, 2H), 2.26 - 2.01 (m, 5H), 1.78 - 1.66 (m, 4H), 1.53 - 1.52 (m, 2H), 1.41 - 1.37 (m, 2H), 0.93 (s, 6H).
597	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.09 (s, 1H), 7.21 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.00 - 6.96 (m, 3H), 6.29 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 3.69 - 3.64 (m, 5H), 3.41 - 3.39 (m, 2H), 3.38 (s, 2H), 3.24 (t, J = 4.4 Hz, 2H), 3.02 - 2.99 (m, 2H), 2.61 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.45 - 2.41 (m, 2H), 2.26 - 2.08 (m, 5H), 1.76 - 1.67 (m, 4H), 1.51 - 1.49 (m, 2H), 1.36 - 1.35 (m, 2H), 0.93 (s, 6H).
598	(400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.43 (br s, 1H), 8.80 (br s, 1H), 7.23 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.15 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 6.92 (s, 1H), 6.82 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.75 (dd, J_1 = 8.0 Hz, J_2 = 2.0 Hz, 1H), 6.29 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.02 - 4.00 (m, 1H), 3.59 - 3.49 (m, 2H), 3.40 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.08 - 3.06 (m, 4H), 2.90 - 2.89 (m, 1H), 2.80 - 2.75 (m, 3H), 2.69 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.54 (s, 1H), 2.37 - 2.22 (m, 2H), 2.15 - 1.98 (m, 3H), 1.88 - 1.67 (m, 7H), 1.52 - 1.45 (m, 2H), 1.33 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 1.00 (s, 6H).
599	(400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.74 (br s, 1H), 8.70 (br s, 1H), 7.22 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.15 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.94 (s, 1H), 6.85 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.75 (dd, J_1 = 8.0 Hz, J_2 = 2.0 Hz, 1H), 6.29 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 3.96 - 3.94 (m, 1H), 3.71 (dd, J_1 = 10.8 Hz, J_2 = 3.6 Hz, 1H), 3.41 - 3.38 (m, 3H), 3.09 - 3.06 (m, 5H), 2.81 (s, 2H), 2.70 - 2.67 (m, 4H), 2.28 - 2.27 (m, 2H), 2.02 (t, J = 13.2 Hz, 2H), 1.87 - 1.85 (m, 5H), 1.69 - 1.68 (m, 3H), 1.50 - 1.45 (m, 2H), 1.33 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 0.99 (s, 6H).

Compuesto No.	Datos ^{1}H NMR
600	(400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.42 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 7.23 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.17 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.97 (s, 1H), 6.85 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.81 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.29 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.05 - 3.96 (m, 1H), 3.64 - 3.59 (m, 1H), 3.56 - 3.47 (m, 1H), 3.40 (t, *J* = 5.2 Hz, 2H), 3.18 - 3.14 (m, 4H), 3.12 - 3.01 (m, 2H), 2.93 - 2.85 (m, 1H), 2.83 - 2.75 (m, 1H), 2.70 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 2.54 (s, 1H), 2.36 - 2.21 (m, 2H), 2.16 - 1.96 (m, 3H), 1.91 - 1.74 (m, 5H), 1.54 - 1.46 (m, 6H), 0.97 (s, 6H).
601	(400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.74 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 7.23 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.17 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.88 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.81 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.30 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 3.98 - 3.88 (m, 1H), 3.72 (dd, J_1= 10.8 Hz, J_2= 3.2, 1H), 3.47 - 3.37 (m, 3H), 3.20 - 3.11 (m, 6H), 3.03 - 2.96 (m, 1H), 2.69 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 2.65 - 2.53 (m, 2H), 2.29 - 2.27 (m, 2H), 2.03 (d, *J* = 12.0 Hz, 2H), 1.91 - 1.80 (m, 5H), 1.68 (d, *J* = 12.4 Hz, 1H), 1.53 - 1.46 (m, 6H), 0.97 (s, 6H).
602	(400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.47 (br s, 1H), 8.83 - 8.81 (m, 1H), 7.24 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.19 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.93 - 6.88 (m, 2H), 6.76 (dd, J_1 = 8.0 Hz, J_2 = 2.0 Hz, 1H), 6.29 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.03 - 3.97 (m, 1H), 3.85 - 3.71 (m, 2H), 3.65 - 3.36 (m, 6H), 3.16 - 3.00 (m, 2H), 2.93 - 2.74 (m, 2H), 2.70 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 2.54 (br s, 1H), 2.47 - 2.38 (m, 2H), 2.35 - 2.20 (m, 2H), 2.17 - 1.96 (m, 3H), 1.91 - 1.84 (m, 2H), 1.83 - 1.66 (m, 3H), 1.60 - 1.41 (m, 2H), 1.25 (d, *J* = 6.0 Hz, 6H).
603	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.30 (br s, 1H), 8.04 (br s, 1H), 7.15 - 7.07 (m, 2H), 6.78 - 6.76 (m, 2H), 6.67 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.28 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.07 - 4.00 (m, 3H), 3.58 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.51 - 3.43 (m, 2H), 3.41 - 3.32 (m, 2H), 3.23 (t, *J* = 5.2 Hz, 2H), 3.13 (dd, J_1 = 11.6 Hz, J_2 = 3.2 Hz, 2H), 2.79 (dd, J_1 = 11.6 Hz, J_2 = 6.0 Hz, 2H), 2.61 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 2.44 - 2.40 (m, 1H), 2.30 - 2.16 (m, 3H), 2.13 - 2.02 (m, 1H), 1.82 - 1.60 (m, 4H), 1.58 - 1.45 (m, 2H), 1.42 - 1.31 (m, 2H), 1.25 - 1.17 (m, 6H).
604	(400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.80 (br s, 1H), 8.73 - 8.70 (m, 1H), 7.26 - 7.17 (m, 2H), 6.96 - 6.91 (m, 2H), 6.76 (dd, J_1 = 8.0 Hz, J_2 = 2.0 Hz, 1H), 6.30 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 3.97 - 3.88 (m, 1H), 3.84 - 3.70 (m, 3H), 3.53 - 3.36 (m, 5H), 3.26 - 3.11 (m, 2H), 3.00 (br d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 2.70 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 2.65 - 2.51 (m, 2H), 2.44 - 2.38 (m, 2H), 2.34 - 2.21 (m, 2H), 2.10 - 1.95 (m, 2H), 1.92 - 1.76 (m, 5H), 1.75 - 1.61 (m, 1H), 1.54 - 1.39 (m, 2H), 1.25 (d, *J* = 6.0 Hz, 6H).

Compuesto No.	Datos ^{1}H NMR
605	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.15 - 8.11 (m, 1H), 7.16 - 7.08 (m, 2H), 6.99 - 6.85 (m, 1H), 6.80 - 6.75 (m, 2H), 6.67 (d, J= 7.6 Hz, 1H), 6.29 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.05 - 3.99 (m, 2H), 3.63 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 3.52 - 3.46 (m, 3H), 3.42 - 3.37 (m, 2H), 3.26 - 3.22 (m, 2H), 3.14 (dd, J_1 = 11.6 Hz, J_2 = 2.8 Hz, 2H), 2.80 (dd, J_1 = 12.0 Hz, J_2 = 6.4 Hz, 2H), 2.61 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.46 - 2.40 (m, 2H), 2.36 - 2.30 (m, 3H), 1.78 - 1.69 (m, 4H), 1.59 - 1.49 (m, 2H), 1.44 - 1.34 (m, 2H), 1.19 (d, J = 6.4 Hz, 6H).
619	(400 MHz, DMSO-d6) δ 8.44 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.56 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.10 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 7.01 - 6.95 (m, 1H), 6.29 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 5.25 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 4.31 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 3.79 - 3.72 (m, 2H), 3.59 - 3.55 (m, 2H), 3.26 - 3.23 (m, 3H), 2.85 - 2.74 (m, 2H), 2.62 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 2.43 - 2.40 (m, 2H), 2.34 - 2.23 (m, 6H), 1.77 - 1.64 (m, 4H), 1.52 - 1.46 (m, 2H), 1.40 - 1.33 (m, 2H), 1.25 - 1.16 (m, 2H)
620	(400 MHz, DMSO-d6) δ 8.75 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.44 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.19 (br s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.70 (br d, J= 7.6 Hz, 2H), 7.50 (br t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.45 - 7.39 (m, 1H), 7.13 (br d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.29 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 3.83 (br t, J = 7.2 Hz, 1H), 3.69 - 3.56 (m, 2H), 3.24 (br s, 2H), 2.61 (br t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.47 - 2.36 (m, 4H), 2.29 - 2.09 (m, 5H), 1.78 - 1.63 (m, 4H), 1.49 - 1.31 (m, 4H)
621	(400 MHz, CDCl3) δ 10.74 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 7.71 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.56 - 7.50 (m, 1H), 7.44 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 7.40 (s, 1H), 7.38 - 7.31 (m, 2H), 7.24 - 7.16 (m, 2H), 6.28 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 3.98 - 3.89 (m, 1H), 3.86 - 3.80 (m, 1H), 3.54 - 3.45 (m, 1H), 3.41 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.18 - 3.08 (m, 2H), 2.95 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 2.69 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 2.63 - 2.52 (m, 2H), 2.33 - 2.21 (m, 2H), 2.06 - 1.97 (m, 2H), 1.92 - 1.83 (m, 4H), 1.81 (s, 1H), 1.71 - 1.58 (m, 1H), 1.52 - 1.40 (m, 2H)
622	(400 MHz, DMSO-d6). δ 8.18 (s, 1H), 7.51 - 7.33 (m, 7H), 7.15 (t, J = 9.2 Hz, 2H), 6.30 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 3.91 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 3.57 - 3.44 (m, 3H), 3.24 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.67 - 2.60 (m, 3H), 2.49 - 2.43 (m, 2H), 2.29 - 2.17 (m, 5H), 1.77 - 1.63 (m, 4H), 1.53 - 1.39 (m, 4H).
623	(400 MHz, DMSO-d6) δ 8.44 (s, 1H), 8.07 (br s, 1H), 7.56 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.10 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 6.98 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 6.29 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 5.31 - 5.19 (m, 1H), 4.31 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 3.77 - 3.72 (m, 2H), 3.60 - 3.54 (m, 3H), 3.24 (br s, 2H), 2.85 - 2.74 (m, 2H), 2.62 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.45 - 2.41 (m, 2H), 2.33 - 2.25 (m, 4H), 2.23 - 2.09 (m, 2H), 1.78 - 1.63 (m, 4H), 1.50 (br d, J = 6.0 Hz, 2H), 1.36 (br s, 2H), 1.23 (br s, 2H)

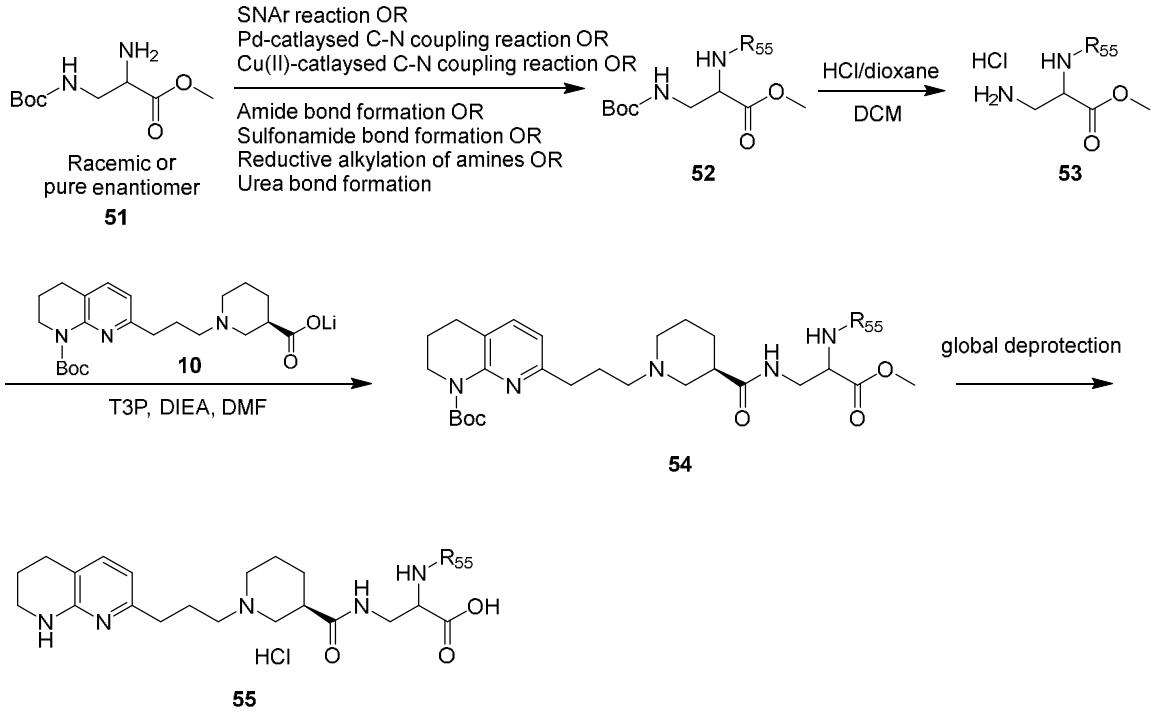
Compuesto No.	Datos ^{1}H NMR
624	(400 MHz, CDCl3) δ 10.51 (br s 1H), 8.96 (br s, 1H), 7.92 (br s, 1H), 7.49 (br d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.24 (br d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.01 (br t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.31 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 5.16 - 5.03 (m, 1H), 4.66 (br s, 1H), 4.44 (dd, J1 = 8.0 Hz, J2 = 2.8 Hz, 1H), 4.00 - 3.88 (m, 2H), 3.40 - 3.36 (m, 2H), 3.11 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 2.96 - 2.89 (m, 2H), 2.70 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.49 - 2.41 (m, 3H), 2.35 - 2.30 (m, 1H), 2.23 - 2.16 (m, 1H), 2.07 - 1.99 (m, 2H), 1.88 - 1.76 (m, 4H), 1.57 - 1.46 (m, 2H), 1.31 - 1.23 (m, 4H), 0.93 - 0.81 (m, 2H)
625	(400 MHz, CDCl3) δ = 10.55 - 10.37 (m, 1H), 8.89 - 8.73 (m, 1H), 7.74 - 7.68 (m, 1H), 7.55 - 7.49 (m, 1H), 7.45 - 7.40 (m, 2H), 7.36 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.34 - 7.30 (m, 1H), 7.23 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.20 - 7.16 (m, 1H), 6.28 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.02 - 3.95 (m, 1H), 3.77 - 3.71 (m, 1H), 3.62 - 3.56 (m, 1H), 3.42 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.09 - 2.87 (m, 4H), 2.87 - 2.73 (m, 2H), 2.70 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.53 (s, 1H), 2.32 - 2.20 (m, 2H), 2.10 - 2.02 (m, 2H), 1.89 - 1.84 (m, 2H), 1.79 (s, 2H), 1.59 - 1.44 (m, 2H)
626	(400 MHz, DMSO-d6). δ 8.16 (s, 1H), 7.50 - 7.40 (m, 7H), 7.34 - 7.12 (m, 2H), 6.30 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 3.92 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 3.61 - 3.47 (m, 3H), 3.24 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 2.67 - 2.60 (m, 3H), 2.49 - 2.45 (m, 2H), 2.43 - 2.18 (m, 5H), 1.77 - 1.69 (m, 4H), 1.51 - 1.39 (m, 4H).
627	(400 MHz, DMSO-d6) δ 8.75 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.19 (br s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.69 (br d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.50 (br t, J = 7.2 Hz, 2H), 7.45 - 7.39 (m, 1H), 7.13 (br d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.29 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 3.81 (br t, J = 7.2 Hz, 1H), 3.68 - 3.55 (m, 2H), 3.25 -3.22 (m, 2H), 2.61 (br t, J = 6.0 Hz, 4H), 2.47 - 2.44 (m, 2H), 2.31 - 2.05 (m, 5H), 1.78 - 1.63 (m, 4H), 1.54 - 1.32 (m, 4H)
628	(400 MHz, CDCl3). δ 10.83 - 10.44 (m, 1H), 9.01 - 8.84 (m, 1H), 8.62 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 7.70 - 7.55 (m, 3H), 7.50 - 7.38 (m, 3H), 7.35 (dd, J1 = 4.8 Hz, J2 = 1.6 Hz, 1H), 7.23 (dd, J1 = 7.2 Hz, J2 = 3.2 Hz, 1H), 6.28 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.14 - 3.90 (m, 2H), 3.80 - 3.71 (m, 1H), 3.40 (br t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.20 - 3.08 (m, 2H), 3.00 - 2.92 (m, 1H), 2.79 - 2.74 (m, 1H), 2.69 (br t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.64 - 2.55 (m, 2H), 2.37 - 2.24 (m, 2H), 2.08 - 1.96 (m, 2H), 1.90 - 1.79 (m, 4H), 1.76 - 1.67 (m, 1H), 1.61 - 1.42 (m, 2H)
629	(400 MHz, DMSO-d6) δ 8.18 (s, 1H), 7.62 - 7.38 (m, 6H), 7.31 - 7.18 (m, 1H), 7.12 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 6.28 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 3.82 (br t, J = 7.6 Hz, 1H), 3.60 - 3.55 (m, 2H), 3.24 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 2.61 (t, J= 6.0 Hz, 2H), 2.45 (t, J = 7.6 Hz, 3H), 2.38 - 2.09 (m, 6H), 1.81 - 1.62 (m, 4H), 1.58 - 1.46 (m, 2H), 1.45 - 1.33 (m, 2H).

Compuesto No.	Datos ^{1}H NMR
630	(400 MHz, CDCl3) δ 10.82 (s, 1H), 8.78 - 8.67 (m, 1H), 7.67 - 7.56 (m, 3H), 7.46 - 7.35 (m, 5H), 7.34 - 7.28 (m, 1H), 7.24 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.31 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 3.98 - 3.89 (m, 1H), 3.85 (dd, J1 = 10.4 Hz, J2 = 3.6 Hz, 1H), 3.60 - 3.49 (m, 1H), 3.41 (br t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.22 - 3.10 (m, 2H), 2.93 - 2.82 (m, 1H), 2.74 - 2.54 (m, 4H), 2.35 - 2.20 (m, 2H), 2.07 - 1.97 (m, 1H), 1.96 - 1.83 (m, 5H), 1.78 - 1.66 (m, 1H), 1.39 (t, J = 11.2 Hz, 1H), 1.12 - 1.01 (m, 1H), 0.77 (d, J = 6.4 Hz, 3H)
631	(400 MHz, CDCl3). δ 7.61 - 7.57 (m, 3H), 7.43 - 7.28 (m, 6H), 7.22 - 7.10 (m, 1H), 6.21 (s, 1H), 3.85 - 3.72 (m, 2H), 3.68 - 3.59 (m, 1H), 3.41 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.31 - 3.11 (m, 1H), 2.74 - 2.59 (m, 6H), 2.34 - 2.17 (m, 1H), 1.95 - 1.85 (m, 7H), 1.76 - 1.69 (m, 1H), 1.33 - 1.26 (m, 2H), 0.93 (d, J = 7.6 Hz, 3H).
632	(400 MHz, CDCl3) δ 10.57 (br s, 1H), 8.94 - 8.85 (m, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.81 - 7.75 (m, 3H), 7.53 (dd, J1 = 8.4 Hz, J2 = 1.2 Hz, 1H), 7.44 - 7.36 (m, 2H), 7.25 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.31 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.09 - 3.98 (m, 1H), 3.84 (dd, J1 = 9.6 Hz, J2 = 2.8 Hz, 1H), 3.75 - 3.64 (m, 1H), 3.39 (br t, J = 4.8 Hz, 2H), 3.15 (br d, J = 11.6 Hz, 1H), 3.09 - 2.95 (m, 1H), 2.91 - 2.80 (m, 2H), 2.70 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.57 - 2.49 (m, 1H), 2.41 - 2.25 (m, 2H), 2.15 - 1.98 (m, 3H), 1.96 - 1.83 (m, 3H), 1.82 - 1.71 (m, 1H), 1.40 (t, J = 11.2 Hz, 1H), 1.15 - 1.05 (m, 1H), 0.84 (d, J = 6.4 Hz, 3H)
633	(400 MHz, CDCl3). δ 7.82 (s, 1H), 7.78 - 7.75 (m, 3H), 7.52 - 7.49 (m, 1H), 7.44 - 7.38 (m, 2H), 7.01 - 6.96 (m, 1H), 5.95 (s, 1H), 3.85 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.67 - 3.62 (m, 1H), 3.95 (t, J = 5.6 Hz, 3H), 2.91 - 2.84 (m, 1H), 2.67 - 2.40 (m, 6H), 2.19 - 2.13 (m, 1H), 2.01 - 1.76 (m, 8H), 1.38 - 1.26 (m, 1H),0.91 (d, J = 5.6 Hz, 3H).
634	(400 MHz, CDCl3) δ 7.84 (s, 1H), 7.82 - 7.78 (m, 3H), 7.56 (dd, J1 = 8.4 Hz, J2 = 1.6 Hz, 1H), 7.45 - 7.40 (m, 2H), 7.23 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.28 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.01 - 3.92 (m, 1H), 3.91 - 3.85 (m, 1H), 3.59 - 3.51 (m, 2H), 3.43 - 3.38 (m, 2H), 2.90 - 2.83 (m, 1H), 2.80 - 2.75 (m, 1H), 2.70 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 2.67 - 2.60 (m, 1H), 2.57 - 2.45 (m, 1H), 2.37 - 2.28 (m, 1H), 2.18 - 2.11 (m, 1H), 2.02 - 1.96 (m, 1H), 1.94 (s, 1H), 1.92 - 1.89 (m, 1H), 1.88 - 1.83 (m, 3H), 1.78 - 1.70 (m, 1H), 1.39 - 1.32 (m, 1H), 1.27 (s, 1H), 0.99 - 0.93 (m, 3H).

Compuesto No.	Datos ^{1}H NMR
635	(400 MHz, CDCl3). δ 10.50 (br s, 1H), 8.89 (br s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.79 - 7.77 (m, 3H), 7.52 (dd, J1 = 8.8 Hz, J2 = 1.6 Hz, 1H), 7.46 - 7.34 (m, 2H), 7.27 - 7.22 (m, 1H), 6.31 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.06 - 4.00 (m, 1H), 3.91 - 3.79 (m, 1H), 3.76 - 3.62 (m, 1H), 3.39 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.14 (br d, J = 11.6 Hz, 1H), 3.09 - 2.98 (m, 1H), 2.92 - 2.79 (m, 2H), 2.70 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.57 - 2.46 (m, 1H), 2.41 - 2.24 (m, 2H), 2.13 - 1.98 (m, 3H), 1.95 - 1.84 (m, 3H), 1.82 - 1.70 (m, 1H), 1.40 (t, J = 10.8 Hz, 1H), 1.14 - 1.06 (m, 1H), 0.84 (d, J = 6.4 Hz, 3H)
636	(400 MHz, DMSO-d6) δ 8.17 (s, 1H), 7.58 - 7.40 (m, 6H), 7.26 - 7.19 (m, 1H), 7.12 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 6.28 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 3.82 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 3.63 - 3.51 (m, 2H), 3.24 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 2.61 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.47 - 2.38 (m, 3H), 2.36 - 2.12 (m, 6H), 1.76 - 1.66 (m, 4H), 1.48 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 1.36 (s, 2H)
637	(400 MHz, CDCl3) δ 7.60 (d, J = 8.8 Hz, 3H), 7.47 - 7.38 (m, 5H), 7.35 - 7.31 (m, 1H), 7.22 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.28 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 3.96 - 3.88 (m, 1H), 3.82 - 3.75 (m, 1H), 3.53 - 3.47 (m, 1H), 3.45 - 3.39 (m, 2H), 2.92 - 2.80 (m, 3H), 2.72 - 2.66 (m, 3H), 2.44 - 2.33 (m, 1H), 2.21 - 2.07 (m, 2H), 1.96 - 1.79 (m, 6H), 1.42 - 1.23 (m, 3H), 0.96 (d, J = 5.6 Hz, 3H).
638	(400 MHz, CDCl3). δ 10.82 (br s, 1H), 8.75 - 8.72 (m, 1H), 7.65 - 7.60 (m, 3H), 7.48 - 7.35 (m, 5H), 7.34 - 7.28 (m, 1H), 7.24 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.31 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.03 - 3.81 (m, 2H), 3.60 - 3.48 (m, 1H), 3.41 (t, J = 4.4 Hz, 2H), 3.23 - 3.10 (m, 2H), 2.95 - 2.84 (m, 1H), 2.75 - 2.53 (m, 4H), 2.36 - 2.20 (m, 2H), 2.07 - 1.97 (m, 1H), 1.96 - 1.82 (m, 5H), 1.80 - 1.64 (m, 1H), 1.39 (t, J = 10.8 Hz, 1H), 1.11 - 1.03 (m, 1H), 0.77 (d, J = 6.8 Hz, 3H).
639	(400 MHz, CDCl3). δ 10.83 (br s, 1H), 8.77 (t, J = 4.8 Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.84 - 7.75 (m, 3H), 7.57 (dd, J1 = 8.4 Hz, J2 = 2.0 Hz, 1H), 7.46 - 7.37 (m, 2H), 7.25 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.32 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.01 - 3.89 (m, 2H), 3.67 - 3.57 (m, 1H), 3.40 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.24 - 3.12 (m, 2H), 2.96 - 2.88 (m, 1H), 2.72 - 2.63 (m, 3H), 2.58 (br d, J = 2.0 Hz, 1H), 2.38 - 2.23 (m, 2H), 2.00 - 1.84 (m, 6H), 1.74 - 1.62 (m, 1H), 1.39 (t, J = 11.2 Hz, 1H), 1.14 - 1.00 (m, 1H), 0.71 (d, J = 6.8 Hz, 3H)

Compuesto No.	Datos ^{1}H NMR
640	(400 MHz, CDCl3). δ 10.56 (br s, 1H), 8.87 (br d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.63 - 7.56 (m, 3H), 7.45 - 7.35 (m, 5H), 7.33 - 7.28 (m, 1H), 7.24 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.30 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.04 - 3.94 (m, 1H), 3.74 (dd, J1 = 9.6 Hz, J2 = 2.4 Hz, 1H), 3.67 - 3.57 (m, 1H), 3.41 (br t, J = 4.8 Hz, 2H), 3.12 (br d, J = 12.0 Hz, 1H), 3.07 - 2.95 (m, 1H), 2.89 - 2.78 (m, 2H), 2.70 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.54 (br d, J = 1.6 Hz, 1H), 2.37 - 2.24 (m, 2H), 2.12 - 1.98 (m, 3H), 1.95 - 1.83 (m, 3H), 1.79 - 1.69 (m, 1H), 1.39 (t, J = 10.8 Hz, 1H), 1.18 - 1.03 (m, 1H), 0.83 (d, J = 6.4 Hz, 3H)
641	(400 MHz, CDCl3) δ 7.83 (s, 1H), 7.80 - 7.74 (m, 3H), 7.50 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.44 - 7.38 (m, 2H), 7.11 - 6.98 (m, 1H), 6.19 - 5.98 (m, 1H), 3.90 - 3.82 (m, 2H), 3.70 - 3.61 (m, 1H), 3.41 - 3.35 (m, 2H), 2.85 - 2.73 (m, 1H), 2.67 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 2.63 - 2.48 (m, 3H), 2.47 - 2.35 (m, 1H), 2.17 - 2.06 (m, 1H), 1.98 - 1.91 (m, 2H), 1.90 - 1.83 (m, 4H), 1.81 - 1.74 (m, 1H), 1.39 - 1.24 (m, 3H), 0.93 - 0.90 (m, 3H).
642	(400 MHz, CDCl3) δ 7.62 - 7.57 (m, 3H), 7.45 - 7.42 (m, 1H), 7.41 - 7.37 (m, 2H), 7.37 - 7.34 (m, 2H), 7.33 - 7.28 (m, 1H), 7.19 - 7.11 (m, 1H), 6.24 - 6.17 (m, 1H), 3.85 - 3.73 (m, 2H), 3.69 - 3.57 (m, 1H), 3.41 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.69 (t, J = 6.0 Hz, 3H), 2.64 - 2.56 (m, 2H), 2.39 - 2.23 (m, 1H), 2.02 - 1.83 (m, 6H), 1.80 - 1.57 (m, 2H), 1.35 - 1.22 (m, 4H), 0.93 (d, J = 6.0 Hz, 3H).
643	(400 MHz, CDCl3). δ 8.79 - 8.74 (m, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.80 - 7.77 (m, 3H), 7.56 - 7.52 (m, 1H), 7.48 - 7.34 (m, 2H), 6.33 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 3.98 - 3.95 (m, 2H), 3.72 - 3.53 (m, 1H), 3.41 (br t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.23 - 3.13 (m, 1H), 3.11 - 3.00 (m, 1H), 2.95 - 2.86 (m, 1H), 2.75 - 2.57 (m, 4H), 2.44 - 2.26 (m, 2H), 2.05 - 1.84 (m, 6H), 1.78 - 1.66 (m, 1H), 1.52 - 1.38 (m, 1H), 1.15 - 1.03 (m, 1H), 0.73 (d, J = 3.6 Hz, 3H).
644	(400 MHz, CDCl3). δ 10.56 (br s, 1H), 8.88 - 8.86 (m, 1H), 7.66 - 7.55 (m, 3H), 7.46 - 7.35 (m, 5H), 7.25 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.26 - 7.22 (m, 1H), 6.30 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.02 - 3.96 (m, 1H), 3.74 (dd, J1 = 9.6 Hz, J2 = 2.8 Hz, 1H), 3.68 - 3.57 (m, 1H), 3.41 (br t, J = 4.4 Hz, 2H), 3.18 - 3.08 (m, 1H), 3.06 - 2.96 (m, 1H), 2.91 - 2.78 (m, 2H), 2.70 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.57 - 2.51 (m, 1H), 2.38 - 2.21 (m, 2H), 2.13 - 1.98 (m, 3H), 1.95 - 1.82 (m, 3H), 1.80 - 1.68 (m, 1H), 1.39 (t, J = 10.8 Hz, 1H), 1.18 - 1.04 (m, 1H), 0.83 (d, J = 6.8 Hz, 3H).
645	(400 MHz, CDCl3). δ 7.83 - 7.75 (m, 5H), 7.55 (dd, J1 = 8.8 Hz, J2 = 1.6 Hz, 1H), 7.45 - 7.38 (m, 2H), 7.20 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.27 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 3.98 - 3.86 (m, 3H), 3.60 - 3.50 (m, 2H), 3.41 - 3.38 (m, 2H), 2.88 - 2.76 (m, 3H), 2.69 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.65 - 2.55 (m, 1H), 2.36 - 2.33 (m, 1H), 2.12 (s, 1H), 2.04 - 1.99 (m, 1H), 1.92 - 1.76 (m, 6H), 1.38 - 1.26 (m, 1H), 0.95 (d, J = 5.6 Hz, 3H).

Compuesto No.	Datos ^{1}H NMR
646	(400 MHz, CDCl3). δ 7.77 - 7.72 (m, 1H), 7.61 - 7.59 (m, 3H), 7.47 - 7.36 (m, 5H), 7.33 - 7.30 (m, 1H), 7.21 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.27 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 3.90 - 3.89 (m, 1H), 3.79 - 3.76 (m, 1H), 3.54 - 3.48 (m, 2H), 3.42 - 3.40 (m, 2H), 2.83 - 2.78 (m, 3H), 2.69 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.64 - 2.53 (m, 2H), 2.36 - 2.34 (m, 1H), 2.11 - 2.02 (m, 2H), 1.92 - 1.77 (m, 6H), 1.35 - 1.32 (m, 1H), 0.94 (d, J = 5.2 Hz, 3H).



Compounds of formula VIII wherein B is -NHR55 and R55 is aryl, substituted aryl, heteroaryl, substituted heteroaryl, -C(O)R58, -SO2R62 or -CONHR62

Esquema 12

FIG. 6

[0501] La FIG. 6, Esquema 12 de arriba ilustra una síntesis general de los compuestos de la Fórmula VIII.

Procedimiento general para la preparación del compuesto 52

SNAr (Sustitución Aromática Nucleofílica)

[0502] A una solución del compuesto **51** (1.00 eq) en propano-2-ol se agregó DIEA (2.00 eq) y haluro de arilo o heteroarilo (1.20 eq). La mezcla se agitó a 60 °C por 4 hrs. Después de que se completó la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar un residuo que se purificó mediante prep TLC o mediante cromatografía flash en gel de sílice para obtener el compuesto **52**.

Acoplamiento C-N catalizado por Pd

[0503] A una solución del compuesto **51** en dioxano y tolueno se agregó K_3PO_4 (3.00 eq), TTBP (0.200 eq), la mezcla de reacción se desgasificó y se purgó con N_2 (3x) luego $Pd_2(dba)_3$ o se añadió otro catalizador de Pd (0,100 eq). La mezcla se agitó a 110 °C por 12 hrs bajo atmósfera N_2, diluido con H_2O y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con 10,0 mL de salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró a presión reducida para dar un residuo que se purificó mediante Prep-TLC o mediante cromatografía flash en gel de sílice o mediante prep-HPLC para proporcionar el compuesto **52**.

Acoplamiento C-N catalizado por Cu(II)

[0504] A una solución del compuesto **51** (1.00 eq) y compuesto ácido/éster aril/heteroaril borónico (1.20 eq) en DCM se agregó TEA (2.00 eq), $Cu(OAc)_2$ u otro catalizador de Cu (0.100 eq). La mezcla se agitó a 25 °C por 12 hrs, concentrado, diluido por agua y se extrajo con DCM. Luego las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró a presión reducida para dar un residuo que fue purificado mediante cromatografía flash en gel de sílice para proporcionar el compuesto **52**.

Formación de Enlaces Amida

[0505] A una solución del compuesto **51** (1.10 eq) en DMF se agregó DIEA (4.00 eq), HATU (1.50 eq) y la mezcla se agitó por 0.5 hr. Luego se agregó el ácido carboxílico (1.00 eq), la mezcla se agitó hasta que terminó la reacción, se diluyó con H_2O, se extrajo con DCM y los extractos orgánicos combinados se lavaron con solución de agua saturada $NaHCO_3$ y salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y concentraron bajo para dar un residuo que se purificó mediante Prep-TLC o por cromatografía flash en gel de sílice o por Prep-HPLC para proporcionar el compuesto **52**.

Formación de Enlaces de Sulfonamida

[0506] A una solución del compuesto **51** (1.00 eq) en DMF se agregó haluro de sulfonilo (0.90 eq) y TEA (2.00 eq) a 0 °C. La mezcla se agitó a 25 °C por 3 hrs, se diluyó con H_2O (20.0 mL) y se extrajo con diclorometano. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y concentraron para dar un residuo que se purificó por prep-TLC o por cromatografía flash en gel de sílice para proporcionar el compuesto **52**.

Alquilación Reductora de Aminas

[0507] Una mezcla del compuesto **51** (1.00 eq), aldehído (1.70 mmol), NaOAc (1.50 eq) y AcOH (0.500 eq) en MeOH se agitó a 25 °C por 1hr, luego $NaBH_3CN$ (2.00 eq) se agregó y agitó a 25 °C por 2 hrs. Se agregó agua y la mezcla se extrajo con con EtOAc, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró al vacío para dar un residuo que se purificó mediante prep-TLC o por cromatografía flash en gel de sílice para proporcionar el compuesto **52**.

Procedimiento general para la preparación del compuesto 53

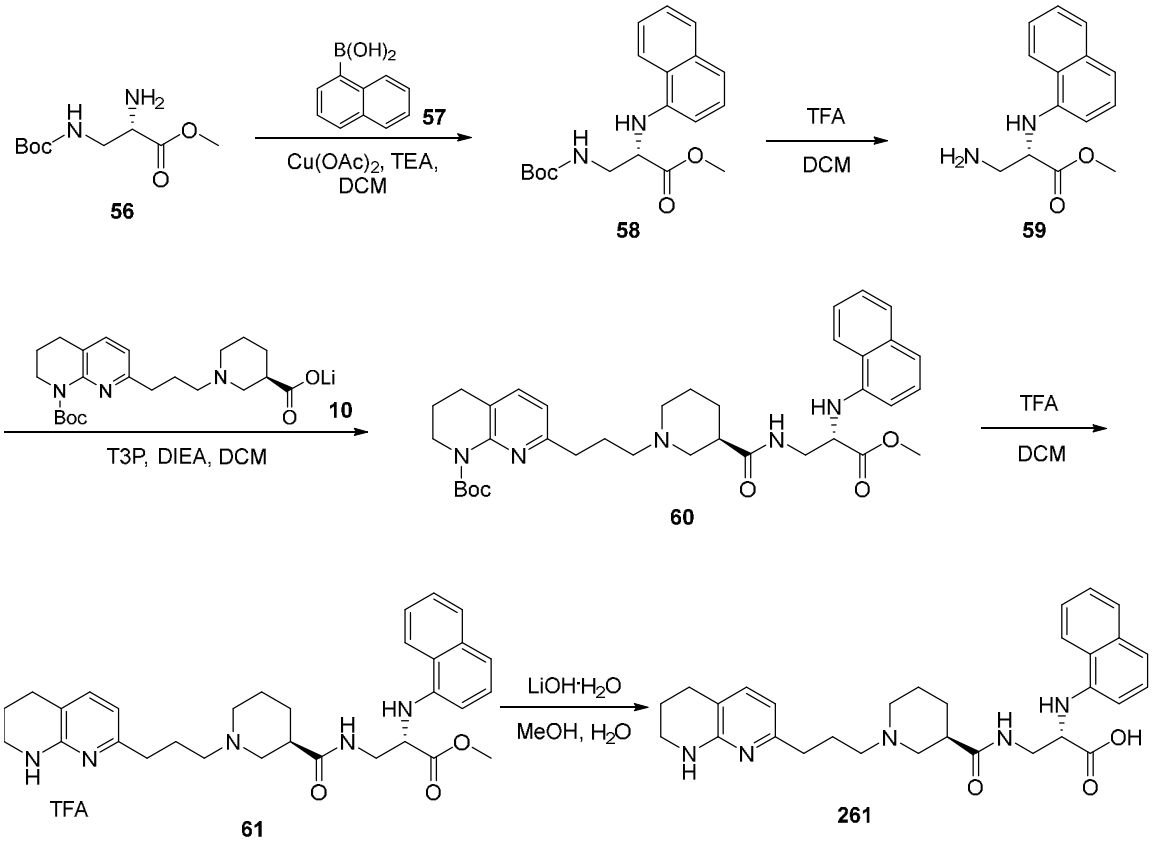
[0508] A una solución del compuesto **52** (1.00 eq) en diclorometano (2.00 mL) se agregó HCl/dioxano(14.5 eq). La mezcla se agitó a 25 °C por 2 hrs, se concentró para dar un residuo que no se purificó y se usó directamente para la siguiente reacción. Si fue necesario, el residuo se purificó mediante Prep-TLC o por cromatografía flash en gel de sílice o mediante Prep-HPLC para proporcionar el compuesto **53**.

Procedimiento general para la preparación del compuesto 54

[0509] A una solución del compuesto **53** (HCl) y compuesto **10** (1.00 eq, Li) en diclorometano (5.00 mL) se agregó T3P (1.00 eq) y DIEA (4.00 eq) a 0 °C. La mezcla se agitó a 25 °C por 3 hrs, se diluyó con solución saturada $NaHCO_3$ y se extrajo con diclorometano. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y concentraron para dar un residuo que se purificó por Prep-TLC o por cromatografía flash en gel de sílice o por Prep-HPLC para proporcionar el compuesto **54**.

Procedimiento general para la preparación de un compuesto 57

[0510] Una solución del compuesto **54** (1.00 eq) en HCl/dioxano(10.00 eq) se agitó a 60 °C por 2 hrs. La mezcla de reacción se concentró para dar un residuo que se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice o mediante Prep-HPLC para obtener el compuesto **55** que es un compuesto de la Fórmula (VIII) cuando B es $-NHR_{55}$.



Esquema 13

[0511] El esquema 13 de arriba ilustra la síntesis del compuesto **261** que ejemplifica la preparación de los compuestos de la Fórmula (VIII) mostrada en la FIG. 6., Esquema 2.

Preparación del compuesto 58

[0512] A una solución del compuesto **56** (2.00 g, 9.16 mmol, 1.00 eq) y compuesto **57** (1.89 g, 11.0 mmol, 1.20 eq) en DCM (20.0 mL) se agregó TEA (1.85 g, 18.3 mmol, 2.55 mL, 2.00 eq), Cu $(OAc)_2$ (166 mg, 916 umol, 0.100 eq). La mezcla se agitó a 25 °C por 12 hrs. El TLC (Éter de petróleo: Acetato de etilo= 3: 1, R_f(P1） = 0.4, I_2) indicó que el compuesto **56** se consumió por completo y se detectaron nuevas manchas. La reacción de la mezcla se concentró, se diluyó con agua 30.0 mL, se extrajo con DCM (30.0 mL * 3). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y concentraron para dar un residuo que se purificó por cromatografía flash silica gel (ISCO®; 8 g SepaFlash® Columna Silica Flash, eluyente de 0~50% acetato de etilo: éter de petróleo degradado @ 20 mL/min) para proporcionar el compuesto **58** (200 mg, 581 umol, 6.34% producción) como un aceite marrón. **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.97 - 7.95 (m, 1H), 7.81 - 7.77 (m, 1H), 7.49 - 7.45 (m, 2H), 7.34 - 7.29 (m, 2H), 6.52 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 5.52 (br s, 1H), 4.95 (br s, 1H), 4.40 - 4.35 (m, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.72 - 3.62 (m, 1H), 1.47 (s, 9H); **LC-MS** $(M+H)^+$: 345.3.

Preparación del compuesto 59

[0513] A una solución del compuesto **58** (200 mg, 581 umol, 1.00 eq) en DCM (3.00 mL) se agregó TFA (1.32 g, 11.6 mmol, 860 uL, 20.0 eq). La mezcla se agitó a 25 °C por 2 hrs, se diluyó con DCM (20.0 mL), lavado con solución saturada $NaHCO_3$ (30.0 mL * 2) y salmuera (30.0 mL * 1). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró para dar un residuo que contenga el compuesto **59** que se utilizó en el siguiente paso sin ninguna purificación. **LC-MS** $(M+H)^+$: 245.3.

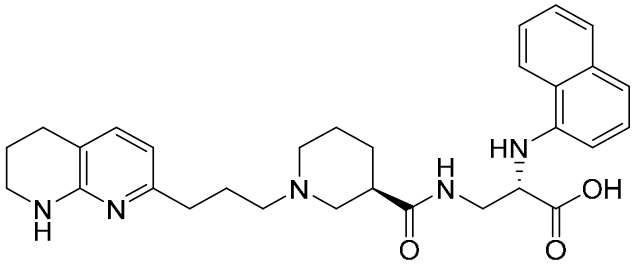
Preparación del compuesto 60

[0514] A una solución del compuesto **59** (100 mg, 409 umol, 1.00 eq) y compuesto **10** (192 mg, 450 umol, 1.10 eq, LiOH) en DCM (4.00 mL) se agregó T3P (521 mg, 819 umol, 487 uL, 50.0% pureza, 2.00 eq) y DIEA (212 mg, 1.64 mmol, 285 uL, 4.00 eq). La mezcla se agitó a 25 °C por 4 hrs. LC-MS detectó la masa correcta. La mezcla de reacción se diluyó con H_2O (20.0 mL) y se extrajo con DCM (20.0 mL * 3). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con solución saturada $NaHCO_3$ (30.0 mL * 2) y salmuera (30.0 mL * 1). Las capas orgánicas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtró y concentró para dar un residuo que se purificó mediante Prep-TLC (SiO_2, DCM: MeOH = 10: 1) para proporcionar el compuesto **60** (38.8% producción) como un sólido amarillo. **LC-MS** $(M+H)^+$: 630.3; **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.95 - 7.92 (m, 1H), 7.76 - 7.75 (m, 1H), 7.47 - 7.42 (m, 2H), 7.30 - 7.27 (m, 1H), 7.26 - 7.22 (m, 3H), 6.61 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.48 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 5.74 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 4.38 - 4.33 (m, 1H), 4.07 - 3.99 (m, 1H), 3.79 - 3.76 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.75 - 3.68 (m, 3H), 2.96 - 2.93 (m, 1H), 2.81 - 2.75 (m, 1H), 2.71 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.61 - 2.50 (m, 3H), 2.42 - 2.19 (m, 3H), 1.96 - 1.85 (m, 4H), 1.82 - 1.70 (m, 4H), 1.50 (s, 9H).

Preparación del compuesto 61

[0515] A una solución del compuesto **60** (35.0 mg, 55.6 umol, 1.00 eq) en DCM (1.00 mL) se agregó TFA (127 mg, 1.11mmol, 82.3 uL, 20.0 eq) a 0 °C. La mezcla se agitó a 25 °C por 2 hrs. LC-MS detectó la masa correcta. La reacción de la mezcla se concentró para proporcionar un residuo que contiene el compuesto **61** que se usó en el siguiente paso sin ninguna purificación. **LC-MS** $(M+H)^+$: 530.5.

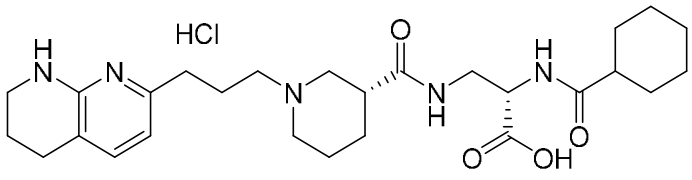
Ejemplo 61:
(S)-2-(naftalina-1-ilamino)-3-((R)-1-(3-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridina-2-ilo)propilo)piperidina-3-carboxamido)ácido propanoico(261)



261

[0516] A una solución del compuesto **61** (30.0 mg, 46.6 umol, 1.00 eq, TFA) en MeOH (1.00 mL) se agregó una solución de LiOH•H_2O (3.91 mg, 93.2 umol, 2.00 eq) en H_2O (0.200 mL) y la mezcla se agitó a 25 °C por 5 hrs. LC-MS detectó la masa correcta. La reacción de la mezcla se concentró y se purificó mediante Prep-HPLC (columna: Aguas Xbridge 150 * 25 mm * 5 um; fase móvil: [agua (10 mM NH_4HCO_3) - ACN]; B%: 17% - 47%, 10 min) y purificado aún más por Prep-SFC (columna: DAICEL CHIRALCELOD (250 mm * 30 mm, 10 um); fase móvil: [0.1% NH_3H_2O ETOH]; B%: 50% - 50%. para obtener **261** (14.49 mg, 27.0 umol, 57.9% producción, 96.0% pureza) como un sólido amarillo. **LC-MS** $(M+H)^+$: 516.5; **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.6 - 10.3 (m, 1H), 9.06 - 8.98 (m, 1H), 8.03 - 7.96 (m, 1H), 7.82 - 7.72 (m, 1H), 7.47 - 7.40 (m, 3H), 7.30 - 7.27 (m, 1H), 7.27 - 7.24 (m, 1H), 7.20 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.99 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.31 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.00 - 5.85 (m, 1H), 4.46 - 4.39 (m, 1H), 3.94 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 3.58 - 3.48 (m, 3H), 3.14 - 3.08 (m, 1H), 2.98 - 2.91 (m, 2H), 2.75 - 2.56 (m, 5H), 2.52 - 2.31 (m, 3H), 2.17 - 2.08 (m, 1H), 1.99 - 1.89 (m, 4H), 1.87 - 1.79 (m, 1H), 1.68 - 1.53 (m, 2H).

Ejemplo 62:
(S)-2-(ciclohexanocarboxamido)-3-((R)-1-(3-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridina-2-ilo)propilo)piperidina-3-carboxamido)clorhidrato de ácido propanoico(262)



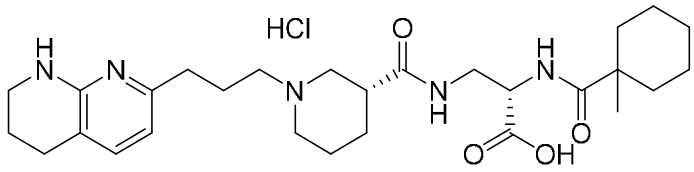
262

[0517] El compuesto **262** se preparó usando el Esquema 12 ilustrado en la FIG. 6. **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ 14.2 (br s, 1H), 10.7 (br s, 1H), 8.34 (t, J = 4.8 Hz, 1H), 8. 05 (s, 2H), 7.96 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.67 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 3.44 - 3.43 (m, 4H), 3.26 - 3.20 (m, 2H), 3.10 - 3.01 (m, 2H), 2.95 - 2.81 (m, 3H), 2.77 - 2.72 (m, 4H), 2.21 - 2.07 (m, 3H),

1.94 - 1.76 (m, 5H), 1.72 - 1.65 (m, 4H), 1.62 - 1.56 (m, 1H), 1.40 - 1.16 (m, 6H); **LC-MS** $(M+H)^+$: 500.8.

Ejemplo 63:

(S)-2-(1-metilciclohexano-1-carboxamido)-3-((R)-1-(3-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridina-2-ilo) propilo)piperidina-3-carboxamido)clorhidrato de ácido propanoico(263)

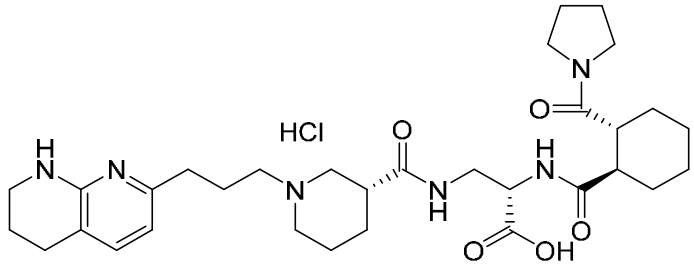


263

[0518] El compuesto **263** se preparó usando el Esquema 12 ilustrado en la FIG. 6. **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ 14.3 (s, 1H), 10.9 (m, 1H), 8.47 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 8.20 - 8.04 (m, 1H), 7.75 - 7.57 (m, 2H), 6.67 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.32 - 4.27 (m, 1H), 3.45 - 3.27 (m, 7H), 3.05 (br s, 2H), 2.93 - 2.84 (m, 2H), 2.79 - 2.71 (m, 4H), 2.21 - 2.06 (m, 2H), 1.99 - 1.90 (m, 3H), 1.86 - 1.78 (m, 3H), 1.48 - 1.07 (m, 10H), 1.03 (s, 3H); **LC-MS** $(M+H)^+$: 514.3.

Ejemplo 64:

(S)-2-((1R,2R)-2-(pirrolidinae-1-carbonilo)ciclohexano-1-carboxamido)-3-((R)-1-(3-(5,6,7,8-te trahidro-1,8-naftiridina-2-ilo)propilo)piperidina-3-carboxamido)ácido propanoico(264)

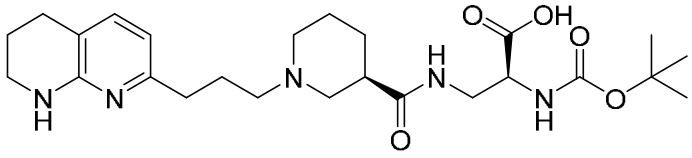


264

[0519] El compuesto **264** se preparó usando el Esquema 12 ilustrado en la FIG. 6. **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ 14.2 (br s, 1H), 10.7 (br s, 1H), 8.29 - 8.21 (m, 1H), 8.03 (br s, 1H), 7.90 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.66 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.18 (q, J = 6.4 Hz, 1H), 3.55 - 3.48 (m, 2H), 3.46 - 3.39 (m, 4H), 3.30 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.23 - 3.14 (m, 2H), 3.10 - 3.03 (m, 2H), 2.93 - 2.83 (m, 2H), 2.78 - 2.69 (m, 4H), 2.62 - 2.56 (m, 1H), 2.19 - 2.08 (m, 2H), 1.91 - 1.80 (m, 8H), 1.75 - 1.68 (m, 6H), 1.43 - 1.38 (m, 1H), 1.28 - 1.14 (m, 5H); **LC-MS** $(M+H)^+$: 597.5.

Ejemplo 65:

(S)-2-((tert-butoxicarbonilo)amino)-3-((R)-1-(3-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridina-2-ilo)propilo)piperidina-3-carboxamido)ácido propanoico(265)

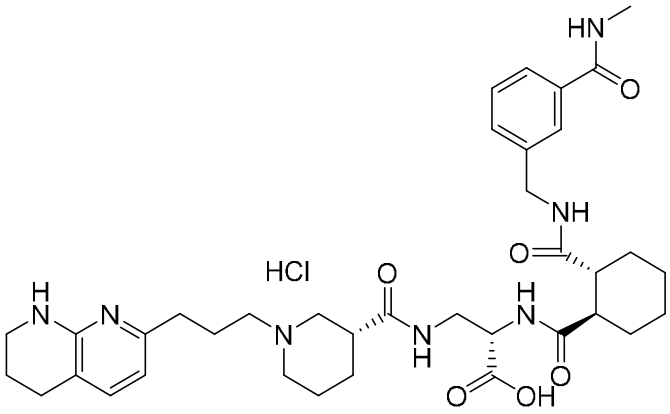


265

[0520] El compuesto **265** se preparó usando el Esquema 12 ilustrado en la FIG. 6. **1H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.4 (br s, 1H), 8.69 (br s, 1H), 7.26 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.30 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 5.56 - 5.35 (m, 1H), 4.15 (br s, 1H), 3.94 - 3.90 (m, 1H), 3.48 (m, J = 5.6 Hz, 3H), 2.96 - 2.91 (m, 2H), 2.77 - 2.71 (m, 4H), 2.55 (br s, 1H), 2.30 - 2.29 (m, 3H), 1.91 - 1.85 (m, 7H), 1.52 - 1.50 (m, 2H), 1.46 (s, 9H); **LC-MS** $(M+H)^+$: 490.4.

Ejemplo 66:

(S)-2-((1R,2R)-2-((3-(metilocarbamoilo)bencilo)carbamoilo)ciclohexano-1-carboxamido)-3-((R)-1-(3-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridina-2-ilo)propilo)piperidina-3-carboxamido)ácido propanoico(266)

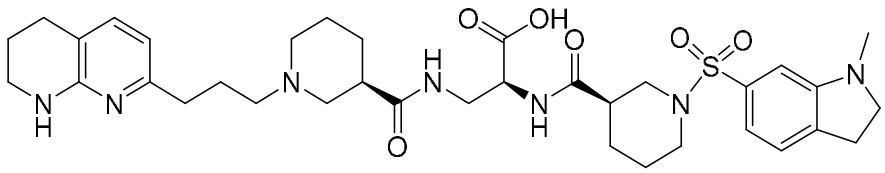


266

[0521] El compuesto **266** se preparó usando el Esquema 12 ilustrado en la FIG. 6. **^{1}H NMR** (400 MHz, D_2O) δ 7.60 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.52 - 7.38 (m, 4H), 6.53 - 6.50 (m, 1H), 4.44 - 4.22 (m, 3H), 3.55 - 3.32 (m, 5H), 3.18 - 3.07 (m, 2H), 2.97 - 2.91 (m, 1H), 2.89 (s, 3H), 2.85 - 2.65 (m, 6H), 2.58 - 2.48 (m, 2H), 2.12 - 2.03 (m, 2H), 1.95 - 1.67 (m, 10H), 1.35 - 1.29 (m, 5H); **LC-MS** $(M+H)^+$: 690.4.

Ejemplo 67:

(S)-2-((R)-1-((1-metiloindolina-6-ilo)sulfonilo)piperidina-3-carboxamido)-3-((R)-1-(3-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridina-2-ilo)propilo)piperidina-3-carboxamido)ácido propanoico(267)

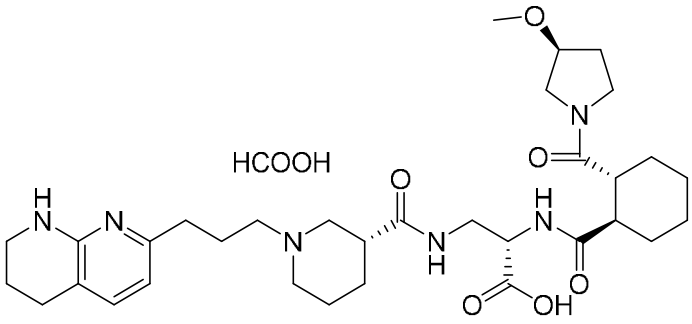


267

[0522] El compuesto **267** se preparó usando el Esquema 12 ilustrado en la FIG. 6. **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.96 - 13.95 (m, 1H), 10.52 - 10.49 (m, 1H), 8.35 - 8.30 (m, 1H), 8.25 - 8.23 (m, 1H), 8.02 - 7.93 (m, 1H), 7.62 - 7.60 (m, 1H), 7.23 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.87 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 6.64 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 4.35 - 4.31 (m, 1H), 3.59 - 3.57 (m, 5H), 3.47 - 3.37 (m, 3H), 2.97 - 2.90 (m, 3H), 2.59 - 2.56 (m, 3H), 2.55 - 2.53 (m, 8H), 2.51 - 2.49 (m, 5H), 2.33 - 1.82 (m, 8H), 1.82 - 1.75 (m, 2H), 1.25 - 1.23 (m, 2H); **LC-MS** $(M+H)^+$: 696.7.

Ejemplo 68:

(S)-2-((1R,2R)-2-((S)-3-metoxipirrolidina-1-carbonilo)ciclohexano-1-carboxamido)-3-((R)-1-(3-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridina-2-ilo)propilo)piperidina-3-carboxamido)ácido propanoico(268)

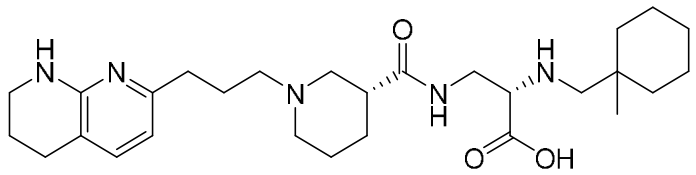


268

[0523] El compuesto **268** se preparó usando el Esquema 12 ilustrado en la FIG. 6. **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.20 (s, 1H), 7.99 - 7.93 (m, 1H), 7.77 - 7.57 (m, 2H), 7.16 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 6.34 - 6.31 (m, 1H), 4.12 - 3.97 (m, 4H), 3.51 - 3.33 (m, 5H), 3.31 - 3.24 (m, 3H), 3.23 - 3.18 (m, 3H), 3.16 - 3.02 (m, 2H), 2.93 - 2.87 (m, 1H), 2.69 - 2.55 (m, 4H), 2.39 - 2.23 (m, 4H), 1.99 - 1.59 (m, 12H), 1.46 - 1.44 (m, 2H), 1.34 - 1.17 (m, 4H); **LC-MS** $(M+H)^+$: 627.8.

Ejemplo 69:

(S)-2-(((1-metilociclohexilo)metilo)amino)-3-((R)-1-(3-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridina-2-ilo) propilo)piperidina-3-carboxamido)ácido propanoico(269)

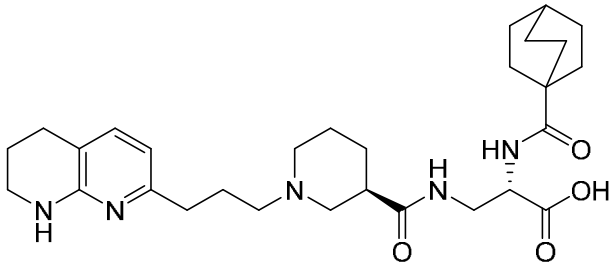


269

[0524] El compuesto **269** se preparó usando el Esquema 12 ilustrado en la FIG. 6. **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.2 (br s, 1H), 8.92 (br s, 1H), 7.21 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.27 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 3.94 - 3.87 (m, 1H), 3.49 - 3.45 (m, 3H), 3.30 - 3.22 (m, 2H), 3.09 (dd, J_1 = 8.4 Hz, J_2 = 3.2 Hz, 1H), 2.95 - 2.77 (m, 3H), 2.71 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.67 - 2.59 (m, 1H), 2.57 - 2.53 (m, 2H), 2.41 - 2.26 (m, 3H), 2.01 -1.72 (m, 7H), 1.53 - 1.30 (m, 12H), 0.96 (s, 3H); **LC-MS** $(M+H)^+$: 500.6.

Ejemplo 70:

(S)-2-(bicilo[2.2.2]octano-1-carboxamido)-3-((R)-1-(3-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridina-2-ilo) propilo)piperidina-3-carboxamido)ácido propanoico(270)

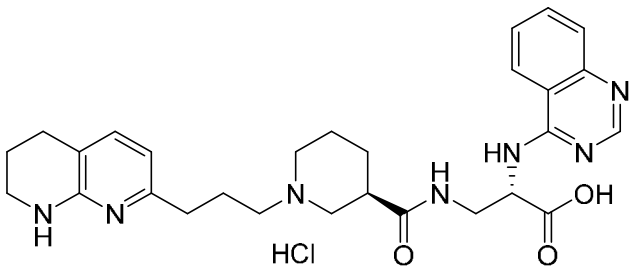


270

[0525] El compuesto **270** se preparó usando el Esquema 12 ilustrado en la FIG. 6. **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.06 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 6.87 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 6.30 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.46 - 4.40 (m, 1H), 3.81 - 3.74 (m, 1H), 3.73 - 3.51 (m, 2H), 3.48 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 2.96 (t, J = 13.6 Hz, 2H), 2.89 - 2.80 (m, 1H), 2.75 - 2.66 (m, 3H), 2.54 (s, 1H), 2.62 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 2.16 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 1.98 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 1.94 - 1.84 (m, 4H), 1.80 - 1.75 (m, 6H), 1.62 - 1.45 (m, 10H); **LC-MS** $(M+H)^+$: 526.4.

Ejemplo 71:

(S)-2-(quinazolina-4-ilamino)-3-((R)-1-(3-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridina-2-ilo)propilo)pipe ridina-3-carboxamido)ácido propanoico(271)

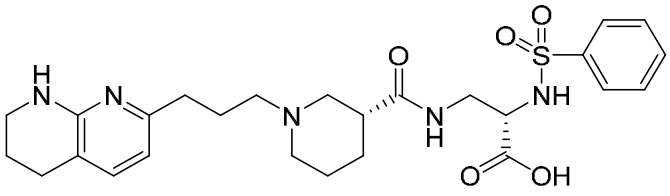


271

[0526] El compuesto **271** se preparó usando el Esquema 12 ilustrado en la FIG. 6. **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.96 (s, 1H), 8.72 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.10 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.85 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.65 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 5.14 - 5.07 (m, 1H), 3.93 - 3.88 (m, 1H), 3.43 - 3.36 (m, 3H), 3.07 - 3.02 (m, 3H), 2.93 - 2.81 (m, 3H), 2.75 - 2.71 (m, 4H), 2.17 - 1.95 (m, 3H), 1.86 - 1.74 (m, 5H), 1.51 - 1.34 (m, 1H); **LC-MS** $(M+H)^+$: 518.3.

Ejemplo 72:

(S)-2-(fenilosulfonamido)-3-((R)-1-(3-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridina-2-ilo)propilo)piperidina-3-carboxamido)ácido propanoico(272)

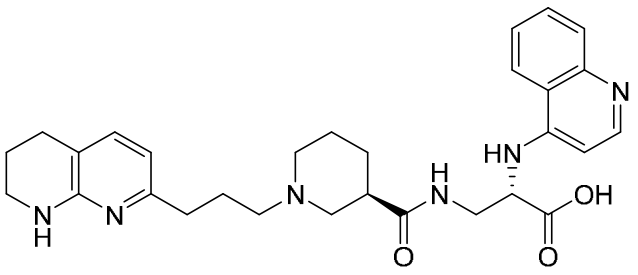


272

[0527] El compuesto **272** se preparó usando el Esquema 12 ilustrado en la FIG. 6. **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.13 (s, 1H), 8.58 (br s, 1H), 8.04 - 7.89 (m, 2H), 7.56 - 7.43 (m, 3H), 7.27 - 7.24 (m, 1H), 6.30 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 5.97 (s, 1H), 4.05 - 3.93 (m, 1H), 3.63 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 3.48 - 3.42 (m, 2H), 3.30 - 3.19 (m, 1H), 2.82 - 2.63 (m, 6H), 2.53 (s, 1H), 2.44 - 2.19 (m, 4H), 1.94 - 1.91 (m, 2H), 1.86 - 1.80 (m, 2H), 1.70 - 1.63 (m, 1H), 1.56 - 1.47 (m, 2H), 1.32 - 1.25 (m, 1H); **LC-MS** $(M+H)^+$: 530.4.

Ejemplo 73:

(S)-2-(quinolina-4-ilamino)-3-((R)-1-(3-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridina-2-ilo)propilo)piperidina-3-carboxamido)ácido propanoico(273)

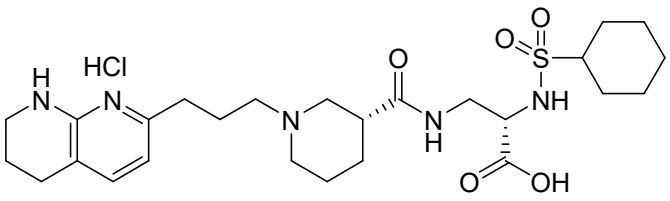


273

[0528] El compuesto **273** se preparó usando el Esquema 12 ilustrado en la FIG. 6. **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.19 (s, 1H), 9.07 (br s, 1H), 8.58 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.07 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.99 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.64 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.46 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.16 - 6.94 (m, 1H), 6.88 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 6.35 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.36 - 4.26 (m, 1H), 4.07 - 3.99 (m, 1H), 3.53 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.32 - 3.23 (m, 1H), 3.01 - 2.84 (m, 3H), 2.81 - 2.67 (m, 4H), 2.62 (s, 1H), 2.39 - 2.32 (m, 2H), 2.09 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 1.99 - 1.76 (m, 7H), 1.63 - 1.60 (m, 1H); **LC-MS** $(M+H)^+$: 517.

Ejemplo 74:

(S)-2-(ciclohexanosulfonamido)-3-((R)-1-(3-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridina-2-ilo)propilo)piperidina-3-carboxamido)clorhidrato de ácido propanoico(274)

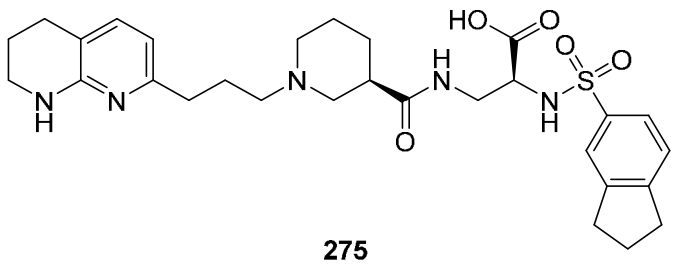


274

[0529] El compuesto **274** se preparó usando el Esquema 12 ilustrado en la FIG. 6. **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ 14.19 (br s, 1H), 10.77 (br s, 1H), 8.41 - 8.27 (m, 1H), 8.02 (br s, 1H), 7.62 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 6.67 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 3.96 - 3.90 (m, 1H), 3.46 - 3.41 (m, 5H), 3.26 - 3.14 (m, 2H), 3.05 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.92 - 2.80 (m, 3H), 2.79 - 2.70 (m, 4H), 2.17 - 2.07 (m, 3H), 2.01 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 1.97 - 1.69 (m, 7H), 1.61 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 1.51 - 1.04 (m, 6H); **LC-MS** $(M+H)^+$: 536.3.

Ejemplo 75:

(2S)-2-(indan-5-ilsulfonilamino)-3-[[(3R)-1-[3-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridina-2-ilo)prop ilo]piperidina-3-carbonilo]amino]ácido propanoico(275)

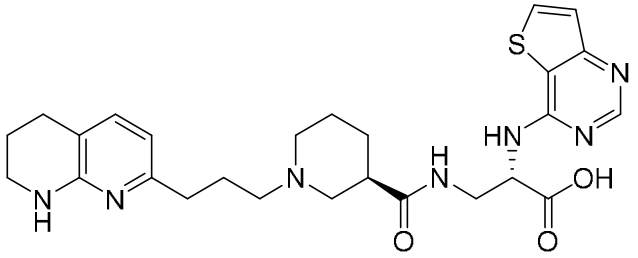


275

[0530] El compuesto **275** se preparó usando el Esquema 12 ilustrado en la FIG. 6. **^{1}H NMR** (400MHz, $CDCl_3$) δ 10.24 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.75 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 8.0Hz, 1H), 7.25 (s, 1H), 6.29 (d, J = 7.2Hz, 1H), 5.86 (s, 1H), 4.08 - 4.00 (m, 1H), 3.63 (d, J = 8.4Hz, 1H), 3.49 - 3.45 (m, 2H), 3.28 - 3.19 (m, 1H), 2.94 (q, J = 7.6Hz, 5H), 2.85 -2.77 (m, 2H), 2.73 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.70 - 2.63 (m, 1H), 2.53 (s, 1H), 2.35 - 2.26 (m, 2H), 2.10 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 1.99 - 1.90 (m, 4H), 1.84 (br s, 2H), 1.72 - 1.65 (m, 2H),1.53 - 1.47 (m, 2H); **LC-MS** $(M+H)^+$: 570.3.

Ejemplo 76:

(2S)-3-[[(3R)-1-[3-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridina-2-ilo)propilo]piperidina-3-carbonilo] amino]-2-(tieno[3,2-d]pirimidina-4-ilamino)ácido propanoico(276)

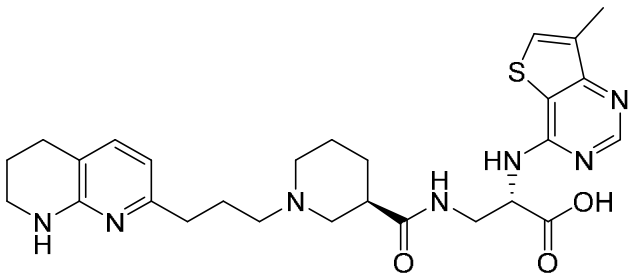


276

[0531] El compuesto **276** se preparó usando el Esquema 12 ilustrado en la FIG. 6. **^{1}HNMR** (400MHz, $CDCl_3$) δ 10.20 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 7.66 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.32 - 7.28 (m, 1H), 6.58 - 6.67 (m, 1H), 6.33 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.90 - 4.82 (m, 1H), 4.11 - 4.03 (m, 1H), 3.81 - 3.70 (m, 2H), 3.49 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 2.99 - 2.77 (m, 5H), 2.73 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.59 (s, 1H), 2.37 - 2.31 (m, 2H), 1.92 (t, J = 5.6 Hz, 4H), 1.64 - 1.55 (m, 2H), 1.28 - 21.25 (m, 2H); **LC-MS** $(M+H)^+$: 524.0.

Ejemplo 77:

(2S)-2-[(7-metilotieno[3,2-d]pirimidina-4-ilo)amino]-3-[[(3R)-1-[3-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-nafti ridina-2-ilo)propilo]piperidina-3-carbonilo]amino]ácido propanoico(277)

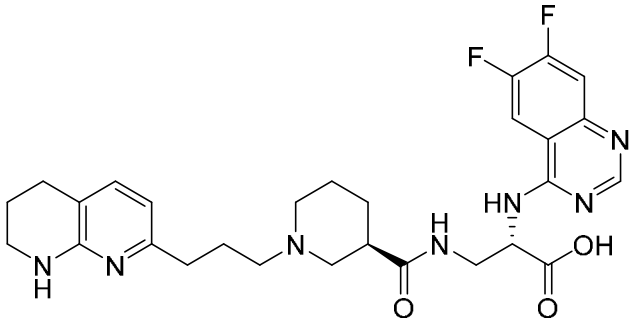


277

[0532] El compuesto **277** se preparó usando el Esquema 12 ilustrado en la FIG. 6. **^{1}H NMR** (400MHz, $CDCl_3$) δ 10.25 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 7.34 - 7.28 (m, 1H), 6.53 - 6.39 (m, 1H), 6.33 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.89 - 4.73 (m, 1H), 4.23 - 4.05 (m, 1H), 3.76 - 3.44 (m, 4H), 3.09 - 2.98 (m, 2H), 2.92 - 2.78 (m, 4H), 2.74 (t, J = 6.4 Hz, 3H), 2.47 - 2.43 (m, 3H), 2.38 - 2.27 (m, 1H), 2.06 - 1.78 (m, 7H), 1.76 - 1.65 (m, 1H); **LC-MS** $(M+H)^+$: 538.0.

Ejemplo 78:

(2S)-2-[(6,7-diflúorquinazolina-4-ilo)amino]-3-[[(3R)-1-[3-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridina-2-ilo)propilo]piperidina-3-carbonilo]amino]ácido propanoico(278)

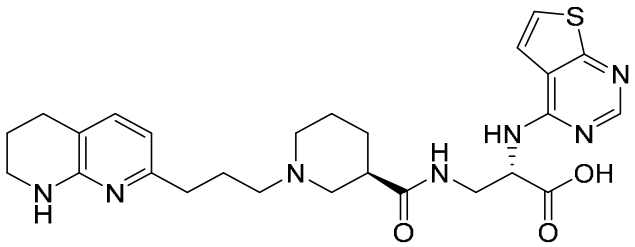


278

[0533] El compuesto **278** se preparó usando el Esquema 12 ilustrado en la FIG. 6. **^{1}H NMR** (400MHz, DMSO-d_6) δ 8.47 - 8.41 (m, 2H), 7.77 - 7.69 (m, 1H), 7.14 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.32 (d, J = 7.2 Hz, 1H),4.83 (t, J = 6.8 Hz, 1H),3.73 - 3.65 (m,1H), 3.60 - 3.48 (m,4H), 3.24 (t, J = 5.6 Hz, 2H),3.19 - 3.11 (m,1H), 3.04 - 2.95 (m,1H), 2.87 - 2.73 (m,3H), 2.68 - 2.64 (m,1H), 2.61 (t, J = 6.4 Hz, 3H), 1.92 - 1.81 (m, 2H), 1.77 - 1.66 (m, 4H), 1.59 - 1.42 (m, 2H); **LC-MS** $(M+H)^+$: 554.0.

Ejemplo 79:

(S)-3-((R)-1-(3-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridina-2-ilo)propilo)piperidina-3-carboxamido)-2-(tieno[2,3-d]pirimidina-4-ilamino)ácido propanoico(279)

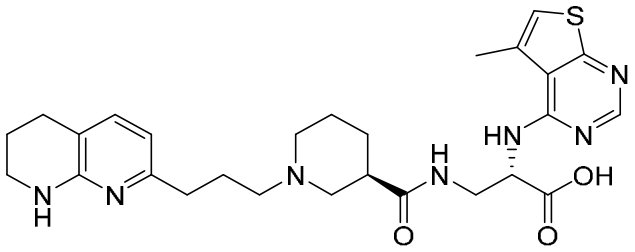


279

[0534] El compuesto **279** se preparó usando el Esquema 12 ilustrado en la FIG. 6. **^{1}H NMR** (400MHz, DMSO-d_6) δ 14.33 - 14.20 (m, 1H), 10.76 (s, 1H), 9.00 - 8.92 (m, 1H), 8.65 - 8.62 (m, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.92 (d, J = 5.76, 1H), 7.72 - 7.69 (m, 1H), 7.61 (d, J = 7.36, 1H), 6.66 (d, J = 7.24, 1H), 4.87 - 4.83 (m, 1H), 3.48 - 3.41 (m, 5H), 3.04 (s, 2H), 2.91 - 2.71 (m, 7H), 2.12 - 2.07 (m, 2H), 1.80 - 1.64 (m, 4H), 1.41 - 1.33 (m, 2H); **LC-MS** $(M+H)^+$: 524.3.

Ejemplo 80:

(S)-2-((5-metilotieno[2,3-d]pirimidina-4-ilo)amino)-3-((R)-1-(3-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridina-2-ilo)propilo)piperidina-3-carboxamido)ácido propanoico(280)

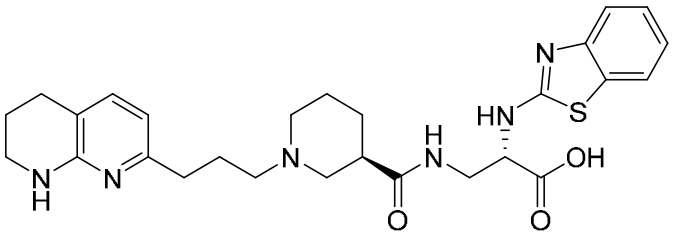


280

[0535] El compuesto **280** se preparó usando el Esquema 12 ilustrado en la FIG. 6. **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.16 - 10.12 (m, 1H), 8.45 (s, 1H), 7.29 (s, 1H), 6.92 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 6.79 (s, 1H), 6.33 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.79 - 4.78 (m, 1H), 4.11 - 3.97 (m, 1H), 3.90 - 3.58 (m, 2H), 3.49 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.08 - 2.84 (m, 3H), 2.81 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 2.74 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.69 (s, 3H), 2.61 - 2.33 (m, 3H), 2.03 - 1.79 (m, 6H), 1.76 - 1.51 (m, 2H); **LC-MS** $(M+H)^+$: 538.3.

Ejemplo 81:

(2S)-2-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-3-[[(3R)-1-[3-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridina-2-ilo)propilo]piperidina-3-carbonilo]amino]ácido propanoico(281)

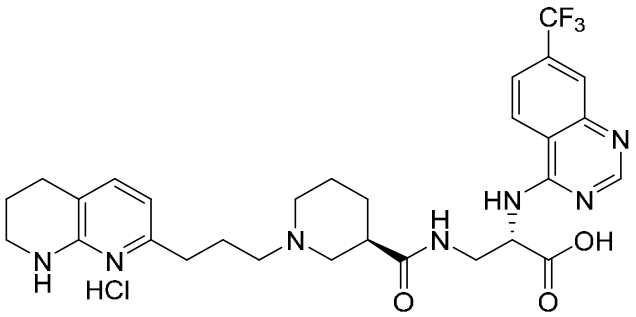


281

[0536] El compuesto **281** se preparó usando el Esquema 12 ilustrado en la FIG. 6. **^{1}H NMR** (400MHz, $CDCl_3$) δ 7.63 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.23 - 7.15 (m, 2H), 7.00 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.33 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.33 (s, 1H), 3.46 - 3.35 (m, 2H), 3.25 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 2.89 - 2.79 (m, 1H), 2.62 (t, J = 6.0 Hz, 3H), 2.48 - 2.19 (m, 7H), 1.80 - 1.68 (m, 4H), 1.65 - 1.56 (m, 2H), 1.45 (s, 2H); **LC-MS** $(M+H)^+$: 522.6.

Ejemplo 82:

(S)-3-((R)-1-(3-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridina-2-ilo)propilo)piperidina-3-carboxamido)-2-((7-(triflúormetilo)quinazolina-4-ilo)amino)clorhidrato de ácido propanoico(282)

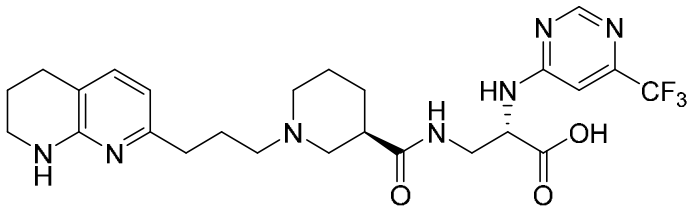


282

[0537] El compuesto **282** se preparó usando el Esquema 12 ilustrado en la FIG. 6. **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 14.22 (br s, 1H), 10.79 (br s, 1H), 8.90 (br s, 2H), 8.76 - 8.57 (m, 1H), 8.31 - 7.99 (m, 3H), 7.62 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.66 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 5.05 (br s, 1H), 3.97 - 3.85 (m, 2H), 3.67 - 3.54 (m, 2H), 3.46 - 3.34 (m, 4H), 3.09 - 2.99 (m, 2H), 2.91 - 2.79 (m, 2H), 2.77 - 2.69 (m, 4H), 2.18 - 2.08 (m, 2H), 1.89 - 1.69 (m, 5H), 1.48 - 1.30 (m, 1H); **LC-MS** $(M+H)^+$: 586.0.

Ejemplo 83:

(2S)-3-[[(3R)-1-[3-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridina-2-ilo)propilo]piperidina-3-carbonilo]amino]-2-[[6-(triflúormetilo)pirimidina-4-ilo]amino]ácido propanoico(283)

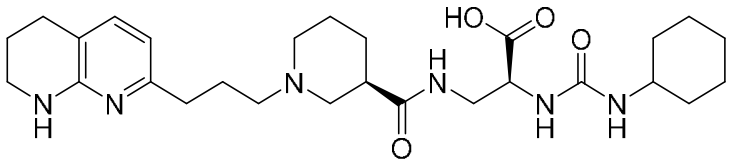


283

[0538] El compuesto **283** se preparó usando el Esquema 12 ilustrado en la FIG. 6. **^{1}H NMR** (400MHz, DMSO-d_6) δ 8.53 (s, 1H), 8.25 - 8.10(m, 2H), 7.22 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.08 (s, 1H), 6.36 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.52 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 3.59 - 3.49 (m, 2H), 3.40 - 3.22 (m, 4H), 2.93 - 2.81 (m, 1H), 2.66 - 2.54 (m, 4H), 2.44 - 2.24 (m, 4H), 1.84 - 1.70 (m, 4H), 1.65 -1.54 (m, 2H), 1.47 (s, 2H); **LC-MS** $(M+H)^+$: 536.3.

Ejemplo 84:

(S)-2-(3-ciclohexilureido)-3-((R)-1-(3-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridina-2-ilo)propilo) piperidina-3-carboxamido)ácido propanoico(284)

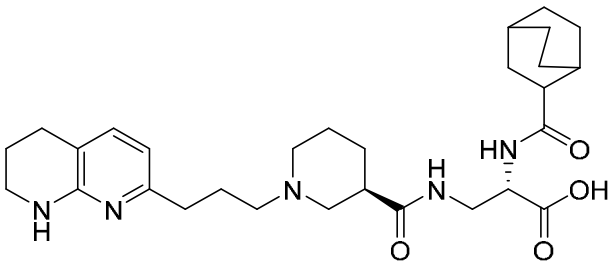


284

[0539] El compuesto **284** se preparó usando el Esquema 12 ilustrado en la FIG. 6. **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.12 (br s, 1H), 7.94 - 7.70 (m, 1H), 7.18 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.34 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.16 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.90 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.01 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 3.34 - 3.25 (m, 4H), 3.12 - 3.03 (m, 2H), 2.85 - 2.75 (m, 1H), 2.63 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 2.42 - 2.12 (m, 6H), 1.78 - 1.68 (m, 6H), 1.66 - 1.57 (m, 4H), 1.52 - 1.42 (m, 3H), 1.27 - 1.18 (m, 3H), 1.14 - 1.01 (m, 3H); **LC-MS** $(M+H)^+$: 515.5.

Ejemplo 85:

(2S)-2-(biciclo[2.2.2]octano-2-carboxamido)-3-((R)-1-(3-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridina-2-ilo)propilo)piperidina-3-carboxamido)ácido propanoico(285)



285

[0540] El compuesto **285** se preparó usando el Esquema 12 ilustrado en la FIG. 6. **^{1}H NMR** (400MHz, DMSO-d_6) δ 8.09 (s, 1H), 7.70 (dd, J_1 = 7.2, J_2 = 4.8, 1H), 7.46 (m, 1H), 7.16 - 7.14 (m, 1H), 6.32 (d, J = 7.2, 1H), 4.24 - 4.19 (m, 1H), 3.31 - 3.22 (m, 5H), 7.72 - 7.69 (m, 1H), 7.61 (d, J = 7.2, 1H), 6.66 (d, J = 7.2, 1H), 4.87 - 4.83 (m, 1H), 3.48 - 3.41 (m, 5H), 2.84 - 2.82 (m, 1H), 2.63 - 2.52 (m, 3H), 2.44 - 2.25 (m, 7H), 1.89 (s, 1H), 1.78 - 1.70 (m, 5H), 1.63 - 1.53 (m, 5H), 1.47 - 1.40 (m, 7H), 1.25 - 1.23 (m, 2H); **LC-MS** $(M+H)^+$: 526.1.

[0541] Los siguientes compuestos, establecidos en la Tabla 5, se prepararon de acuerdo a los procedimentos generales, previstos em el Esquema 12 o procedimientos análogos al mismo:

Tabla 5

Compuesto No.	Datos ^{1}H NMR
310	(400 MHz, DMSO-d_6+D_2O) δ 8.63 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.54 - 7.43 (m, 1H), 7.24 - 7.17 (m, 1H), 7.13 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 6.36 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 4.33 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 3.70 - 3.63 (m, 2H), 3.31 - 3.20 (m, 4H), 2.89 (br s, 1H), 2.66 - 2.54 (m, 4H), 2.39 - 2.23(m, 4H), 1.81 - 1.72 (m, 4H), 1.66 - 1.59 (m, 2H), 1.51 - 1.43 (m, 2H).
311	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.18 (s, 1H), 8.08 (br s, 1H), 7.78 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.62 (br s, 1H), 7.16 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.33 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.18 - 4.17 (m, 1H), 3.85 - 3.82 (m, 3H), 3.45 - 3.25 (m, 8H), 2.80 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 2.63 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.43 - 2.32 (m, 6H), 1.77 - 1.44 (m, 12H).
312	(400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.05 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.74 - 8.70 (m, 2H), 8.02 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 7.78 - 7.76 (m, 2H), 6.33 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.75 - 4.70 (m, 1H), 3.95 - 3.87 (m, 1H), 3.84 - 3.78 (m, 1H), 3.47 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.04 - 2.99 (m, 2H), 2.96 - 2.91 (m, 1H), 2.77 - 2.68 (m, 4H), 2.59 (s, 1H), 2.32 - 2.24 (m, 2H), 2.15 (s, 1H), 2.03 - 1.98 (m, 1H), 1.94 - 1.88 (m, 4H), 1.85 - 1.81 (m, 2H), 1.61 - 1.54 (m, 2H).
313	(400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.30 (br s, 1H), 8.75 (br s, 1H), 8.06 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 6.32 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.61 - 4.51 (m, 1H), 3.93 - 3.79 (m, 2H), 3.49 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.06 - 2.88 (m, 2H), 2.80 - 2.71 (m, 4H), 2.56 (br s, 1H), 2.39 - 2.28 (m, 2H), 2.27 - 2.16 (m, 2H), 1.99 - 1.86 (m, 6H), 1.78 - 1.71 (m, 1H), 1.58 - 1.49 (m, 2H), 1.27 - 1.18 (m, 4H).
348	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.42 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.27 - 8.15 (m, 1H), 7.98 (br s, 1H), 7.58 (s, 2H), 7.21 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.36 (m, 1H), 4.20 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 3.61 - 3.50 (m, 2H), 3.43 - 3.34 (m, 1H), 3.28 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 2.95 - 2.83 (m, 1H), 2.69 - 2.52 (m, 5H), 2.48 - 2.30 (m, 4H), 1.87 - 1.70 (m, 4H), 1.69 - 1.42 (m, 4H).
359	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.32 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 8.13 (br s, 2H), 7.20 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 11.8 Hz, 2H), 6.35 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 4.97 - 4.87 (m, 1H), 4.29 (q, J = 7.2 Hz, 1H), 4.17 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 3.96 (dd, J_1 = 11.4 Hz, J_2 = 3.5 Hz, 1H), 3.75 (br d, J = 11.4 Hz, 1H), 3.53 - 3.42 (m, 5H), 3.30 - 3.20 (m, 5H), 2.87 - 2.77 (m, 1H), 2.65 - 2.62 (m, 2H), 2.41 - 2.36 (m, 2H), 2.29 - 2.15 (m, 3H), 1.80 - 1.69 (m, 4H), 1.61 (br d, J = 8.1 Hz, 2H), 1.48 - 1.44 (m, 2H).
360	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.30 (br s, 1H), 8.15 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.68 (br d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.39 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.27 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.23 - 7.17 (m, 1H), 7.12 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.38 - 6.32 (m, 1H), 6.05 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 3.93 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 3.62 - 3.51 (m, 2H), 3.38 - 3.23 (m, 4H), 2.67 - 2.61 (m, 2H), 2.59 - 2.54 (m, 2H), 2.45 (br s, 2H), 2.41 - 2.33 (m, 3H), 1.85 - 1.70 (m, 4H), 1.63 - 1.43 (m, 4H).

Compuesto No.	Datos ^{1}H NMR
361	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.47 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 8.08 (dd, J_1 = 14.8 Hz, J_2 = 1.2 Hz, 2H), 7.66 - 7.61 (m, 2H), 7.47 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 7.41 - 7.37 (m, 1H), 7.26 - 7.19 (m, 2H), 6.38 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.31 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.13 - 4.09 (m, 1H), 3.58 - 3.52 (m, 3H), 3.46 - 3.41 (m, 2H), 3.28 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.17 - 3.11 (m, 1H), 2.97 (br s, 1H), 2.84 - 2.70 (m, 3H), 2.64 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.58 - 2.53 (m, 1H), 2.02 - 1.89 (m, 2H), 1.79 - 1.68 (m, 5H), 1.57 - 1.48 (m, 1H).
362	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.60 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.26 (br s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.48 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.44 - 7.38 (m, 1H), 7.22 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.36 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.37 - 4.32 (m, 1H), 3.64 - 3.51 (m, 2H), 3.27 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.24 - 3.16 (m, 1H), 2.95 - 2.86 (m, 1H), 2.64 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.60 - 2.55 (m, 1H), 2.55 - 2.51 (m, 1H), 2.47 - 2.42 (m, 1H), 2.42 - 2.23 (m, 3H), 2.21 (br s, 1H), 1.83 - 1.70 (m, 4H), 1.63 - 1.61 (m, 2H), 1.53 - 1.41 (m, 2H).
363	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.74 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.86 (d, J = 2.0 Hz, 2H), 7.82 - 7.81 (m, 1H), 7.17 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.32 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.38 (q, J = 7.6 Hz, 1H), 3.55 - 3.48 (m, 2H), 3.45 - 3.38 (m, 2H), 3.26 (br t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.82 - 2.74 (m, 1H), 2.63 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.41 - 2.29 (m, 3H), 2.27 - 2.11 (m, 3H), 1.78 - 1.58 (m, 6H), 1.44 (br t, J = 8.0 Hz, 2H).
364	(400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.20 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 7.72 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 7.32 - 7.29 (m, 2H), 7.28 (s, 1H), 6.32 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.64 - 4.60 (m, 1H), 3.94 - 3.82 (m, 2H), 3.49 (s, 2H), 2.96 - 2.89 (m, 2H), 2.80 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 2.73 (t, J = 6.0 Hz, 4H), 2.59 (s, 2H), 2.32 (s, 1H), 1.95 - 1.91 (m, 4H), 1.85 - 1.77 (m, 2H), 1.58 (s, 2H).
365	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.49 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.15 - 8.00 (m, 2H), 7.70 (t, J = 4.8 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 4.6 Hz, 2H), 7.20 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.35 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.34 (q, J = 7.6 Hz, 1H), 3.56 - 3.49 (m, 2H), 3.38 - 3.31 (m, 2H), 3.28 (br t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.80 (br s, 1H), 2.64 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.42 - 2.36 (m, 3H), 2.30 - 2.18 (m, 3H), 1.80 - 1.71 (m, 4H), 1.63 - 1.61 (m, 2H), 1.52 - 1.42 (m, 2H).
366	(400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.07 (s, 1H), 7.29 (s, 1H), 6.97 (s, 1H), 6.33 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.46 - 4.33 (m, 1H), 3.81 - 3.57 (m, 3H), 3.49 (t, J = 5.6 Hz, 3H), 3.04 - 2.99 (m, 1H), 2.87 - 2.79 (m, 2H), 2.74 (t, J = 6.0 Hz, 3H), 2.34 - 2.25 (m, 1H), 2.23 - 2.10 (m, 3H), 2.08 - 1.92 (m, 6H), 1.91 - 1.79 (m, 6H), 1.80 - 1.60 (m, 4H).

Compuesto No.	Datos ^{1}H NMR
367	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.64 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.07 (dd, J_1 = 7.2 Hz, J_2 = 2.0 Hz, 1H), 7.91 - 7.84 (m, 1H), 7.83 - 7.65 (m, 1H), 7.53 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.32 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.39 (dd, J_1 = 14.4 Hz, J_2 = 6.8 Hz, 1H), 3.56 - 3.38 (m, 3H), 3.26 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 2.82 - 2.74 (m, 1H), 2.70 - 2.58 (m, 3H), 2.48 - 2.42 (m, 1H), 2.41 - 2.33 (m, 2H), 2.31 - 2.13 (m, 3H), 1.81 - 1.66 (m, 4H), 1.65 - 1.57 (m, 2H), 1.51 - 1.37 (m, 2H).
368	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.68 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.08 (d, J = 2 Hz, 1H), 7.82 (dd, J_1 = 8.4 Hz, J_2 = 2.0 Hz, 1H), 7.78 - 7.73 (m, 1H), 7.17 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.32 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.37 (dd, J_1 = 14.4 Hz, J_2 = 6.8 Hz, 1H), 3.43 - 3.39 (m, 4H), 3.26 (t, J = 5.2 Hz, 3H), 2.79 - 2.72 (m, 1H), 2.63 (t, J = 6 Hz, 2H), 2.37 - 2.31 (m, 2H), 2.26 - 2.11 (m, 3H), 1.79 - 1.57 (m, 6H), 1.49 - 1.38 (m, 2H).
369	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.31 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.73 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.59 - 7.40 (m, 1H), 7.18 - 7.11 (m, 3H), 6.34 - 6.28 (m, 1H), 4.41 - 4.34 (m, 1H), 3.56 - 3.49 (m, 3H), 3.44 - 3.40 (m, 2H), 3.25 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 2.85 - 2.75 (m, 1H), 2.62 (t, J = 5.6 Hz, 3H), 2.45 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 2.39 (s, 1H), 2.29 - 2.16 (m, 2H), 2.01 - 1.92 (m, 1H), 1.80 - 1.68 (m, 4H), 1.61 (s, 2H), 1.45 (d, J = 6.4 Hz, 2H). 1.00 (dd, J_1 = 13.2 Hz, J_2 = 5.2 Hz, 2H), 0.75 - 0.69 (m, 2H).
370	(400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.16 (m, 1H), 8.81 (br s, 1H), 7.67 - 7.39 (m, 3H), 7.33 - 7.27 (m, 1H), 7.26 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.31 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.76 - 4.57 (m, 1H), 4.02 - 3.90 (m, 1H), 3.85 - 3.57 (m, 2H), 3.48 (d, J = 5.2 Hz, 3H), 3.06 - 2.81 (m, 3H), 2.79 - 2.67 (m, 3H), 2.65 - 2.51 (m, 1H), 2.32 (br s, 2H), 2.04 - 1.80 (m, 7H), 1.68 - 1.49 (m, 2H), 1.08 - 0.85 (m, 2H), 0.81 - 0.67 (m, 2H).
371	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.17 - 8.14 (m, 3H), 7.66 (br s, 1H), 7.31 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.16 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 6.90 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.32 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.42 - 4.33 (m, 2H), 3.54 - 3.48 (m, 1H), 3.45 - 3.38 (m, 2H), 3.26 (br t, J = 5.2 Hz, 2H), 2.86 (br s, 1H), 2.63 (br t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.45 - 2.22 (m, 7H), 1.83 - 1.70 (m, 4H), 1.64 - 1.62 (m, 2H), 1.53 - 1.35 (m, 2H), 0.94 - 0.83 (m, 2H), 0.73 - 0.60 (m, 2H).
372	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.52 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.90 - 7.83 (m, 2H), 7.82 - 7.58 (m, 1H), 7.57 - 7.49 (m, 2H), 7.16 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.32 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.40 - 4.33 (m, 1H), 3.54 - 3.50 (m, 2H), 3.45 - 3.37 (m, 2H), 3.26 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.76 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 2.62 (t, J = 6 Hz, 2H), 2.47 - 2.42 (m, 1H), 2.40 - 2.31 (m, 2H), 2.30 - 2.11 (m, 3H), 1.82 - 1.65 (m, 4H), 1.65 - 1.54 (m, 2H), 1.44 (t, J = 8.0 Hz, 2H).

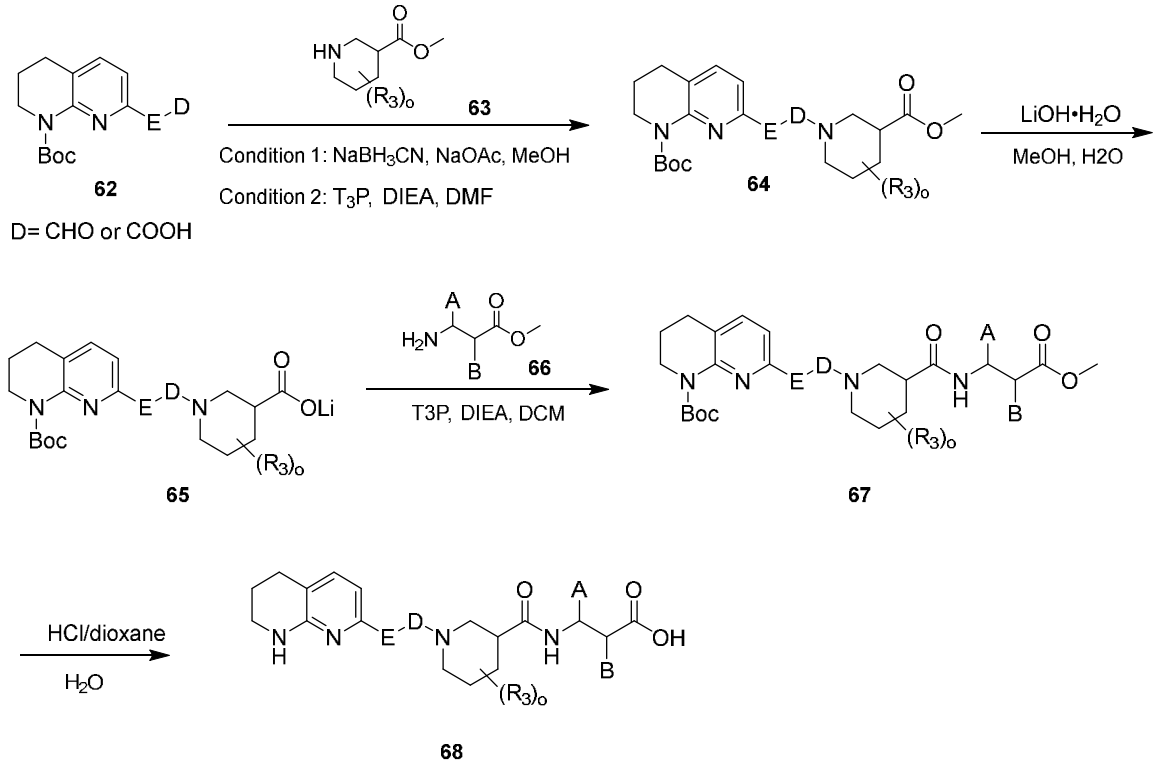
Compuesto No.	Datos ^{1}H NMR
373	(400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.12 (s, 1H), 8.86 (br s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.77 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.69 (br d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 7.44 - 7.40 (m, 1H), 7.35 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.28 (s, 1H), 6.33 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.72 - 4.64 (m, 1H), 3.98 - 3.89 (m, 1H), 3.81 - 3.66 (m, 1H), 3.48 (t, *J* = 5.2 Hz, 2H), 3.09 - 2.82 (m, 3H), 2.79 - 2.68 (m, 3H), 2.67 - 2.53 (m, 1H), 2.45 - 2.10 (m, 3H), 2.03 - 1.78 (m, 7H), 1.68 - 1.48 (m, 2H).
375	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.64 - 8.46 (m, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.17 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.93 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 7.69 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.39 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.27 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.14 (dd, J_1 = 8.8 Hz, J_2 = 2.8 Hz, 1H), 6.39 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.04 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 3.90 (q, *J* = 5.6 Hz, 1H), 3.69 - 3.59 (m, 2H), 3.30 (t, *J* = 4.8 Hz, 2H), 3.19 - 3.08 (m, 2H), 2.76 - 2.58 (m, 6H), 2.47 - 2.31 (m, 3H), 1.91 - 1.86 (m, 1H), 1.80 - 1.64 (m, 5H), 1.59 - 1.50 (m, 2H).
376	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.28 (br s, 1H), 8.09 - 8.04 (m, 2H), 7.66 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.47 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 7.41 - 7.34 (m, 1H), 7.30 - 7.18 (m, 2H), 6.36 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 5.98 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 3.97 - 3.88 (m, 1H), 3.64 - 3.53 (m, 4H), 3.29 - 3.28 (m, 2H), 2.68 - 2.61 (m, 3H), 2.59 - 2.54 (m, 1H), 2.39 - 2.37 (m, 1H), 2.33 - 2.23 (m, 4H), 1.83 - 1.68 (m, 4H), 1.55 (br s, 3H), 1.45 - 1.38 (m, 1H)
448	(400 MHz, CD3CN-d3) δ 10.4 - 9.94 (m, 1H), 8.61 - 8.07 (m, 1H), 7.36 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.18 - 7.12 (m, 1H), 7.11 - 7.06 (m, 1H), 6.85 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 6.39 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.04 - 5.81 (m, 1H), 4.05 - 3.93 (m, 1H), 3.40 - 3.28 (m, 5H), 3.11 - 2.99 (m, 1H), 2.98 - 2.89 (m, 2H), 2.76 (s, 3H), 2.74 - 2.66 (m, 3H), 2.63 - 2.56 (m, 2H), 2.43 - 2.34 (m, 4H), 1.89 - 1.82 (m, 3H), 1.79 - 1.72 (m 3H), 1.66 - 1.40 (m, 4H).
449	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.49 (s, 1H), 8.22 (br s, 1H), 8.00 (s, 2H), 7.52 - 7.47 (m, 3H), 7.20 - 7.14 (m, 2H), 6.34 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.53 (br s, 1H), 3.59 (br s, 1H), 3.32 - 3.27 (m, 4H), 2.82 (br s, 1H), 3.63 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 2.52 - 2.51 (m, 1H), 2.48 - 2.43 (m, 1H), 2.38 (br s, 2H), 2.29 - 2.21 (m, 3H), 1.77 - 1.59 (m, 6H), 1.47 - 1.45 (m, 2H).
450	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.05 (s, 1H), 7.42 (dd, J_1 = 8.4 Hz, J_2 = 2.0 Hz, 1H), 7.34 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.17 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.92 (s, 1H), 6.46 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.34 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 3.41 (s, 2H), 3.39 (s, 2H), 3.29 - 3.23 (m, 4H), 3.20 - 3.14 (m, 2H), 2.92 (t, *J* = 8.4 Hz, 2H), 2.76 (s, 3H), 2.63 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 2.48 - 2.41 (m, 4H), 2.39 - 2.33 (m, 2H), 1.76 (d, *J* = 4.4 Hz, 2H), 1.64 - 1.55 (m, 2H), 1.52 - 1.43 (m, 2H), 1.24 - 1.16 (m, 2H).

Compuesto No.	Datos ^{1}H NMR
451	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.63 (s, 2H), 8.18 (br s, 1H), 7.83 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.32 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.37 (q, J = 6.4 Hz, 1H), 3.60 - 3.53 (m, 1H), 3.47 - 3.40 (m, 1H), 3.25 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 2.83 - 2.80 (m, 1H), 2.64 - 2.52 (m, 5H), 2.46 - 2.37 (m, 3H), 2.33 - 2.26 (m, 1H), 2.19 (br s, 1H), 1.76 - 1.73 (m, 4H), 1.61 - 1.58 (m, 2H), 1.45 - 1.42 (m, 2H).
526	(400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.3 (br s, 1H), 8.93 (br s, 1H), 7.29 (s, 1H), 6.81 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 6.65 (s, 1H), 6.32 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.27 - 4.21 (m, 1H), 4.09 - 4.01 (m, 1H), 3.50 (s, 2H), 3.31 - 3.23 (m, 1H), 3.02 - 2.95 (m, 3H), 2.83 - 2.69 (m, 5H), 2.56 (s, 1H), 2.46 - 2.28 (m, 5H), 2.00 - 1.75 (m, 12H), 1.67 - 1.55 (m, 4H), 1.32 - 1.27 (m, 2H), 0.90 - 0.88 (m, 6H).
542	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.19 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.41 (dd, J_1 = 8.4 Hz, J_2 = 2.0 Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.23 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.45 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.36 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 3.42 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 3.38 (s, 1H), 3.36 (s, 1H), 3.25 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.09 - 2.95 (m, 2H), 2.93 - 2.85 (m, 3H), 2.75 (s, 3H), 2.64 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.58 - 2.52 (m, 2H), 2.48 - 2.43 (m, 1H), 2.36 - 2.19 (m, 4H), 1.78 - 1.74 (m, 2H), 1.63 - 1.55 (m, 2H), 1.46 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 1.25 - 1.16 (m, 2H).
543	(400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.14 (br s, 1H), 8.65 - 8.36 (m, 1H), 7.78 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.27 - 7.21 (m, 2H), 6.30 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 5.99 (br s, 1H), 3.97 - 3.87 (m, 1H), 3.64 - 3.55 (m, 1H), 3.46 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.32 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 3.25 - 3.13 (m, 1H), 2.98 - 2.85 (m, 3H), 2.83 - 2.70 (m, 4H), 2.68 - 2.62 (m, 1H), 2.55 (br s, 1H), 2.46 - 2.25 (m, 3H), 2.17 - 2.05 (m, 2H), 1.98 - 1.80 (m, 6H), 1.74 - 1.62 (m, 1H), 1.58 - 1.45 (m, 2H).
544	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.41 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.85 - 7.83 (m, 2H), 7.56 - 7.46 (m, 3H), 7.17 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.33 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.42 - 4.32 (m, 1H), 3.59 - 3.54 (m, 2H), 3.28 - 3.25 (m, 2H), 2.77 - 2.73 (m, 1H), 2.68 - 2.63 (m, 3H), 2.40 - 2.31 (m, 3H), 2.27 -2.16 (m, 3H), 1.79 - 1.67 (m, 5H), 1.63 - 1.61 (m, 2H), 1.47 - 1.42 (m, 2H).
545	(400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.3 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 7.43 (dd, J_1 = 2.0 Hz, J_2 = 1.6 Hz, 1H), 7.37 (dd, J_1 = 1.2 Hz, J_2 = 1.6 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.23 - 7.19 (m, 1H), 6.61 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 6.28 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.46 - 4.23 (m, 1H), 3.75 - 3.71 (m, 4H), 3.47 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.87 - 2.78 (m, 2H), 2.72 (t, J = 6.2 Hz, 4H), 2.48 (s, 1H), 2.23 (s, 2H), 2.16 - 2.13 (m, 1H), 1.95 - 1.88 (m, 4H), 1.86 - 1.82 (m, 2H),1.76 - 1.65 (m, 1H), 1.50 (d, J = 12.8 Hz, 2H).

Compuesto No.	Datos ^{1}H NMR
546	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.07 (br s, 1H), 7.68 - 7.42 (br s, 1H), 7.37 - 7.26 (m, 4H), 7.24 - 7.13 (m, 3H), 6.36 - 6.30 (m, 1H), 4.13 - 4.01 (m, 2H), 3.45 - 3.21 (m, 7H), 2.79 - 2.71 (m, 1H), 2.62 (br t, J = 6.2 Hz, 2H), 2.48 - 2.43 (m, 1H), 2.38 - 2.26 (m, 3H), 2.17 (br d, J = 4.4 Hz, 2H), 1.80 - 1.70 (m, 4H), 1.59 (br s, 2H), 1.43 (d, J = 2.8 Hz, 6H).
547	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 14.36 (s, 1H), 10.99 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.62 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 4.4 Hz, 4H), 7.33 - 7.27 (m, 1H), 6.75 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.68 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.29 (d, J= 4.0 Hz, 1H), 3.34-3.32 (m, 1H), 3.23 - 3.12 (m, 2H), 3.07 (s, 2H), 2.88 - 2.70 (m, 8H), 2.22 - 2.09 (m, 2H), 1.99 - 1.66 (m, 6H), 1.50 - 1.17 (m, 4H), 1.02 - 0.94 (m, 2H).
548	(400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.17 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.66 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.25 - 7.22 (m, 1H), 6.31 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.66 (q, J = 6.0 Hz, 1H), 4.01 - 3.95 (m, 1H), 3.67- 3.61 (m, 1H), 3.48 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.00 - 2.71 (m, 10H), 2.58 (s, 1H), 2.31 - 2.20 (m, 3H), 2.12 - 1.80 (m, 9H), 1.57 - 1.50 (m, 2H).
549	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 14.30 (s, 1H), 10.93 (s, 1H), 8.45 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 8.33 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.62 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.21 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 6.67 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.55 - 4.46 (m, 1H), 3.64 - 3.55 (m, 2H), 3.45 - 3.34 (m, 5H), 3.07 (t, J = 9.2 Hz, 4H), 2.92 - 2.84 (m, 4H), 2.78 - 2.70 (m, 4H), 2.17 - 2.06 (m, 2H), 2.01 - 1.95 (m, 2H), 1.92 - 1.73 (m, 5H), 1.48 - 1.36 (m, 1H).
550	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.53 - 8.33 (m, 2H), 8.04 (s, 1H), 7.58 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.36 - 7.23 (m, 4H), 7.23 - 7.16 (m, 1H), 6.65 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.32 (dd, J_1 = 12.8 Hz, J_2 = 6.8 Hz, 1H), 3.51 - 3.46 (m, 4H), 3.44 - 3.38 (m, 5H), 3.29 - 3.21 (m, 2H), 3.04 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.85 (s, 2H), 2.79 - 2.68 (m, 4H), 2.21 - 2.03 (m, 2H), 1.80 (s, 4H).
562	(400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.86 (br s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.28 - 8.06 (m, 2H), 7.99 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.42 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 6.32 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.99 - 4.92 (m, 1H), 4.11 - 3.70 (m, 3H), 3.44 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 3.09 - 2.64 (m, 8H), 2.45 (br s, 2H), 2.06 - 1.85 (m, 6H), 1.71 - 1.64 (m, 1H), 1.34 - 1.25 (m, 1H).
563	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.65 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.25 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.32 (br s, 1H), 7.20 - 7.16 (m, 1H), 6.36 - 6.33 (m, 1H), 4.41 (s, 1H), 3.59 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 3.27 (s, 2H), 2.80 (br s, 1H), 2.67 - 2.61 (m, 3H), 2.40 - 2.32 (m, 7H), 1.77 - 1.76 (m, 4H), 1.62 - 1.59 (m, 2H), 1.47 - 1.45 (m, 2H).

Compuesto No.	Datos ^{1}H NMR
564	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.51 (s, 1H), 8.42 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 4.0 Hz, 2H), 7.70 (br s, 1H), 7.53 - 7.49 (m, 3H), 7.13 - 7.10 (m, 2H), 6.74 (br s, 1H), 6.32 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.78 (br s, 1H), 3.61 - 3.54 (m, 2H), 3.49 - 3.46 (m, 2H), 3.26 (t, J = 5.2 Hz, 4H), 2.96 - 2.90 (m, 3H), 2.81 - 2.71 (m, 2H), 2.62 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.00 - 1.96 (m, 2H), 1.78 - 1.74 (m, 5H), 1.48 - 1.44 (m, 1H).
567	(400 MHz, DMSO+D_2O) δ 7.37 - 7.35 (m, 2H), 7.21 - 7.18 (m, 3H), 6.90 - 6.88 (m, 1H), 6.35 (dd, J_1 = 7.2 Hz, J_2 = 4.4 Hz, 1H), 4.01 (q, J = 6.0 Hz, 1H), 3.56 - 3.48 (m, 1H), 3.45 - 3.37 (m, 1H), 3.35 - 3.25 (m, 3H), 2.68 - 2.62 (m, 1H), 2.53 - 2.51 (m, 3H), 2.50 - 2.47 (m, 4H), 1.81 - 1.52 (m, 8H).
588	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.25 (s, 1H), 7.22 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 7.10 - 7.02 (m, 2H), 6.65 - 6.56 (m, 2H), 6.36 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.98 (s, 1H), 3.87 (s, 1H), 3.56 - 3.50 (m, 1H), 3.47 - 3.41 (m, 1H), 3.31 - 3.18 (m, 4H), 3.13 - 2.97 (m, 3H), 2.67 - 2.69 (m, 4H), 2.45 - 2.40 (m, 3H), 2.37 - 2.27 (m, 4H), 1.80 - 1.71 (m, 4H), 1.61 - 1.43 (m, 4H).
589	(400 MHz, DMSO-d_6+D_2O) δ 7.15 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.00 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 6.50 - 6.44 (m, 3H), 6.33 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.46 - 3.43 (m, 2H), 3.25 - 3.22 (m, 5H), 2.95 - 2.78 (m, 5H), 2.67 (t, J = 6.8 Hz, 3H), 2.60 (t, J = 6.0 Hz, 3H), 1.82 (s, 2H), 1.73 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 1.67 - 1.65 (m, 2H), 1.52 (s, 2H).
590	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.32 (s, 1H), 7.25 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.11 - 7.02 (m, 2H), 6.71 - 6.58 (m, 2H), 6.37 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.93 (s, 1H), 3.79 (s, 1H), 3.74 - 3.65(m, 2H), 3.31 - 3.28 (m, 2H), 3.27 - 3.23 (m, 1H), 3.13 - 3.02 (m, 3H), 2.98 - 2.91 (m, 1H), 2.70 - 2.56 (m, 5H), 2.44 - 2.32 (m, 3H), 2.28 - 2.12 (m, 3H), 1.82 - 1.74 (m, 3H), 1.72 - 1.58 (m, 3H), 1.55 - 1.41 (m, 2H).
591	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.35 (br s, 1H), 7.82 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.27 - 7.21 (m, 1H), 7.11 - 6.99 (m, 2H), 6.40 - 6.34 (m, 1H), 5.26 - 5.17 (m, 1H), 3.81 - 3.76 (m, 2H), 3.68 - 3.63 (m, 2H), 3.48 - 3.42 (m, 2H), 3.30 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 3.18 - 3.13 (m, 1H), 2.97 - 2.91 (m, 3H), 2.65 (t, J = 5.6 Hz, 3H), 2.45 - 2.38 (m, 2H), 2.33 - 2.13 (m, 3H), 1.82 - 1.74 (m, 3H), 1.71 - 1.57 (m, 3H), 1.56 - 1.41 (m, 2H).
592	(400 MHz, DMSO-d_6+D_2O) δ 7.23 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.01 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 6.57 (s, 1H), 6.51 - 6.46 (m, 2H), 6.37 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 3.70 - 3.69 (m, 1H), 3.62 - 3.57 (m, 2H), 3.28 - 3.21 (m, 3H), 3.04 - 2.86 (m, 4H), 2.64 - 2.54 (m, 6H), 2.45 - 2.33 (m, 5H), 1.83 - 1.49 (m, 8H).

Compuesto No.	Datos ^{1}H NMR
593	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.29 (br s, 1H), 7.81 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.10 - 7.03 (m, 1H), 6.97 - 6.91 (m, 1H), 6.37 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 5.29 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 3.90 - 3.83 (m, 2H), 3.50 (t, J= 5.2 Hz, 2H), 3.43 - 3.41 (m, 2H), 3.30 - 3.27 (m, 2H), 3.02 - 2.90 (m, 4H), 2.64 (t, J = 6.4 Hz, 3H), 2.41 (br s, 2H), 2.35 - 2.24 (m, 3H), 1.81 - 1.72 (m, 4H), 1.64 - 1.50 (m, 3H), 1.48 - 1.40 (m, 1H).



Esquema 14

FIG. 7

[0542] La Figura 7, Esquema 14 de arriba, ilustra la síntesis general de compuestos de la fórmula general **68**.

Preparación del compuesto **64**

[0543] Condición 1: A una solución del compuesto **62** (1.00 eq) y compuesto **63** (1.1 eq) en MeOH se agregó NaOAc (2.00 eq) y AcOH (0.200 eq) y la mezcla se agitó a 25 °C por 1hr. Luego se agregó $NaBH_3CN$ (2.00 eq) y la mezcla se agitó a 25 °C por 12 hrs. La reacción de la mezcla se concentró, se diluyó con H_2O, se extrajo con Acetato de etilo y se lavó con salmuera. Los extractos orgánicos se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron para dar un residuo que se purificó por Prep-TLC o por cromatografía flash en gel de sílice o mediante Prep-HPLC para proporcionar el compuesto **64**.

[0544] Condición 2: A una solución de ácido carboxílico **62** (1.00 eq) en DMF se agregó el compuesto **63** (1.05 eq), T3P (1.50 eq) y DIEA (3.00 eq). La mezcla se agitó a 25 °C por 16 hrs. La mezcla de reacción se filtró, y lo filtrado se purificó por Prep-HPLC para proporcionar el compuesto **64**.

Preparación del compuesto 65

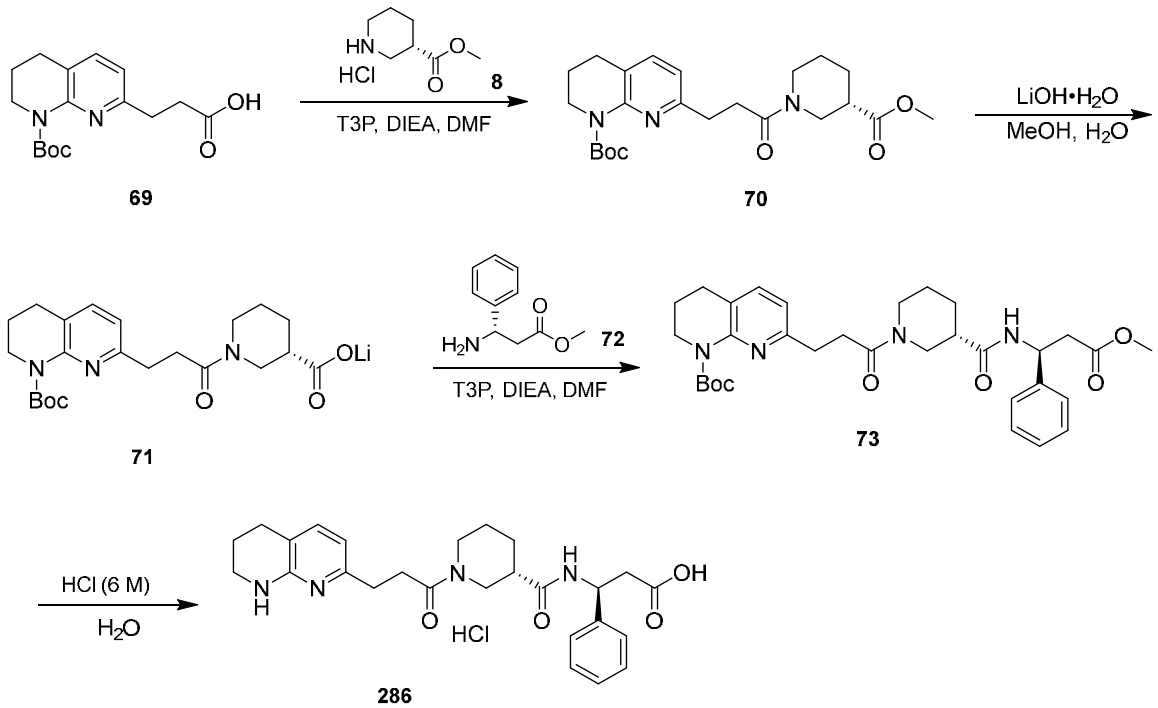
[0545] A una solución del compuesto **64** (1.00 eq) en MeOH se agregó una solución de LiOH•H_2O (2.00 eq) en H_2O (0.500 mL); luego, la mezcla se agitó a 25 °C por 2 hrs. Después de que se completara la reacción, la mezcla se concentró para dar un residuo que contenga el compuesto **65**.

Preparación del compuesto 67

[0546] A una solución del compuesto **65** (1.00 eq) en DMF se agregó T3P (1.50 eq), aminoéster **66** (1.20 eq) y DIEA (3.00 eq), luego, la mezcla se agitó a 25 °C por 2 hrs. Después de que se completara la reacción, se filtró la mezcla y el residuo se purificó por Prep-TLC o por cromatografía flash en gel de sílice o por Prep-HPLC para proporcionar el compuesto **67**.

Preparación del compuesto 68

[0547] El compuesto **67** (1.00 eq) se disolvió en una solución de HCl/dioxano; luego, la mezcla se agitó a 60 °C por 2 hrs. Después de que se completó la reacción, la mezcla de reacción se concentró para obtener un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice o mediante Prep-HPLC para proporcionar el compuesto **68**.



Esquema 15

[0548] El Esquema 15 de arriba, ilustra la síntesis del compuesto **286** y ejemplifica la preparación de compuestos de fórmula general **68** que se muestra en la FIG. 7, Esquema 14.

Preparación del compuesto 70

[0549] A una solución del compuesto **69** (200 mg, 653 umol, 1.00 eq) en DMF (2.00 mL) se agregó el compuesto **8** (123 mg, 685 umol, 1.05 eq, HCl), T3P (623 mg, 979 umol, 582. uL, 50.0% pureza, 1.50 eq) y DIEA (253 mg, 1.96 mmol, 341 uL, 3.00 eq). La mezcla se agitó a 25 °C por 16 hrs. La mezcla de reacción se filtró, y lo filtrado se purificó por Prep-HPLC columna: Phenomenex Gemini NX - C18 (75 * 30 mm * 3 um); fase móvil: [agua (10 mM NH_4HCO_3) - ACN]; B%: 28% - 58%, 8min para proporcionar el compuesto **70** (80.0 mg, 185 umol, 28.4% producción) como sólido blanco. **LC-MS** $(M+H)^+$: 432.3.

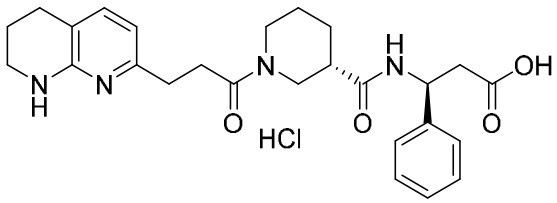
Preparación del compuesto 71

[0550] A una solución del compuesto **70** (80.0 mg, 185 umol, 1.00 eq) en MeOH (1.00 mL) se agregó una solución de $LiOH•H_2O$ (15.6 mg, 371 umol, 2.00 eq) en H_2O (0.500 mL) y luego, la mezcla se agitó a 25 °C por 2 hrs. La mezcla se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto **71** (78.0 mg, 184 umol, 99.1% producción, Li) como un sólido blanco. **LC-MS** $(M+H)^+$: 418.5.

Preparación del compuesto 73

[0551] A una solución del compuesto **71** (78.0 mg, 184 umol, 1.00 eq, Li) in DMF (1.50 mL) se agregó T3P (175 mg, 276 umol, 164 uL, 50.0% pureza, 1.50 eq) junto con el compuesto **72** (47.6 mg, 221 umol, 1.20 eq, HCl) y DIEA (71.3 mg, 551 umol, 96.0 uL, 3.00 eq). La mezcla se agitó a 25 °C por 2 hrs, se concentró y el residuo se purificó por Prep-HPLC (columna: Aguas Xbridge 150 * 25 mm * 5 um; fase móvil: [agua (0.05% hidróxido de amoníaco v/v) - ACN]; B%: 35% - 65%, 10 min) para producir el compuesto **73** (40.0 mg, 69.1 umol, 37.6% producción) como un sólido blanquecino. **LC-MS** $(M+H)^+$: 579.5.

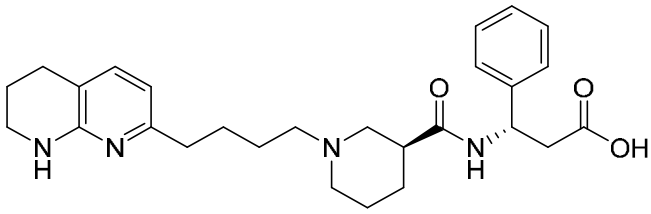
Ejemplo 86:
(S)-3-fenilo-3-((S)-1-(3-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridina-2-ilo)propanoilo)piperidina-3-carboxamido)clorhidrato de ácido propanoico(286)



286

[0552] El compuesto **73** (40.0 mg, 69.1 umol, 1.00 eq) se disolvió en una solución de HCl (6.00 M, 2.00 mL, 174 eq) y la mezcla se agitó a 60 °C por 2 hrs. Luego, la mezcla de reacción se concentró para que diera un resido que se purificó por Prep-HPLC (columna: 3_Phenomenex Luna C18 75 * 30 mm * 3 um; fase móvil: [agua (0.05% HCl) - ACN]; B%: 14% - 34%, 7 min) para producir el compuesto **286** (21.52 mg, 43.0 umol, 62.1% producción, 99.9% pureza, HCl) como un sólido blanco. **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6, T = 80 °C) δ 8.14 (br s, 1H), 8.07 - 8.04 (m, 1H), 7.57 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.33 - 7.30 (m,4H), 7.24 - 7.22 (m, 1H), 6.61 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.24 - 5.19 (m, 1H), 3.89 - 3.87 (m, 1H), 3.44 (t, J = 5.6 Hz, 4H), 2.90 - 2.88 (m, 3H), 2.82 - 2.81 (m,2H), 2.76 - 2.69 (m, 5H), 1.87 - 1.84 (m, 3H), 1.71 - 1.67 (m, 2H), 1.39 - 1.37 (m, 1H); **LC-MS** $(M+H)^+$: 466.5.

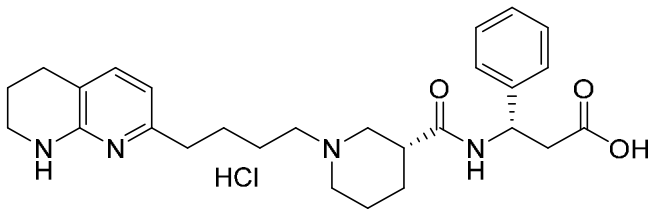
Ejemplo 87: (S)-3-fenilo-3-((S)-1-(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridina-2-ilo)butilo)piperidina-3-carboxamido)ácido propanoico(294)



287

[0553] El compuesto **287** se preparó usando el método ilustrado en el Esquema 14, FIG. 7. **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ 14.2 (br s, 1H), 12.3 (br s, 1H), 10.7 (br s, 1H), 8.76 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 8.02 (br s, 1H), 7.59 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.32 - 7.31 (m, 4H), 7.26 - 7.23 (m, 1H), 6.62 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 5.16 - 5.12 (m, 1H), 3.41 - 3.40 (m, 3H), 3.03 (br s, 2H), 2.87 - 2.81 (m, 3H), 2.73 - 2.66 (m, 6H), 2.82 - 1.68 (m, 10H), 1.44 (br s, 1H); **LC-MS** $(M+H)^+$: 465.5.

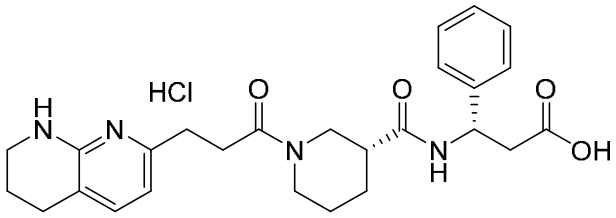
Ejemplo 88:
(S)-3-fenilo-3-((R)-1-(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridina-2-ilo)butilo)piperidina-3-carboxamido)clorhidrato de ácido propanoico(288)



288

[0554] El compuesto **288** se preparó usando el método ilustrado en el Esquema 14, FIG. 7. **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ 14.09 (s, 1H), 10.62 (brs, 1H), 8.76 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.61 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.33 - 7.29 (m, 4H), 7.24 - 7.20 (m, 1H), 6.64 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 5.18 - 5.11 (m, 1H), 3.42 (s, 3H), 3.05 (brs, 2H), 2.94 - 2.88 (m, 2H), 2.78 - 2.62 (m, 7H), 2.52 - 2.51 (m,. 1H), 1.93 - 1.86 (m, 2H), 1.83 - 1.77 (m, 3H), 1.76 - 1.67 (m, 4H), 1.34 - 1.30 (m, 1H); **LC-MS** $(M+H)^+$: 465.3.

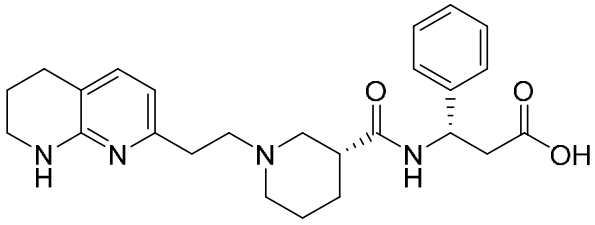
Ejemplo 89: (S)-3-fenilo-3-((R)-1-(3-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridina-2-ilo)propanoilo)piperidina-3-carboxamido)clorhidrato de ácido propanoico(289)



289

[0555] El compuesto **289** se preparó usando el método ilustrado en el Esquema 14, FIG. 7. **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.99 - 13.79 (m, 1H), 8.50 (dd, J_1 = 28.0 Hz, J_2 = 8.4 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 16.8 Hz, 1H), 7.60 - 7.57 (m, 1H), 7.31 - 7.28 (m, 4H), 7.25 - 7.20 (m, 1H), 6.66 - 6.22 (m, 1H), 5.16 (q, J = 7.6 Hz, 1H), 4.34 - 4.31 (m, 1H), 4.09 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 3.82 - 3.75 (m, 2H), 3.16 - 3.08 (m, 1H), 2.96 - 2.78 (m, 4H), 2.73 - 2.62 (m, 6H), 1.86 - 1.42 (m, 6H); **LC-MS** $(M+H)^+$: 465.3.

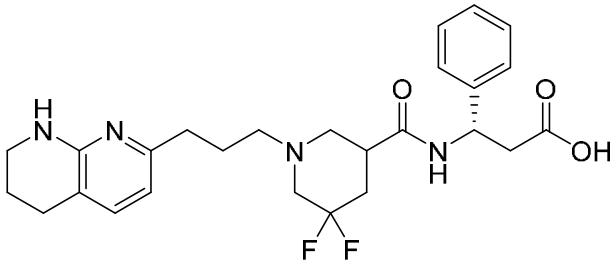
Ejemplo 90: (S)-3-fenilo-3-((R)-1-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridina-2-ilo)etilo)piperidina-3-carboxamido)ácido propanoico(290)



290

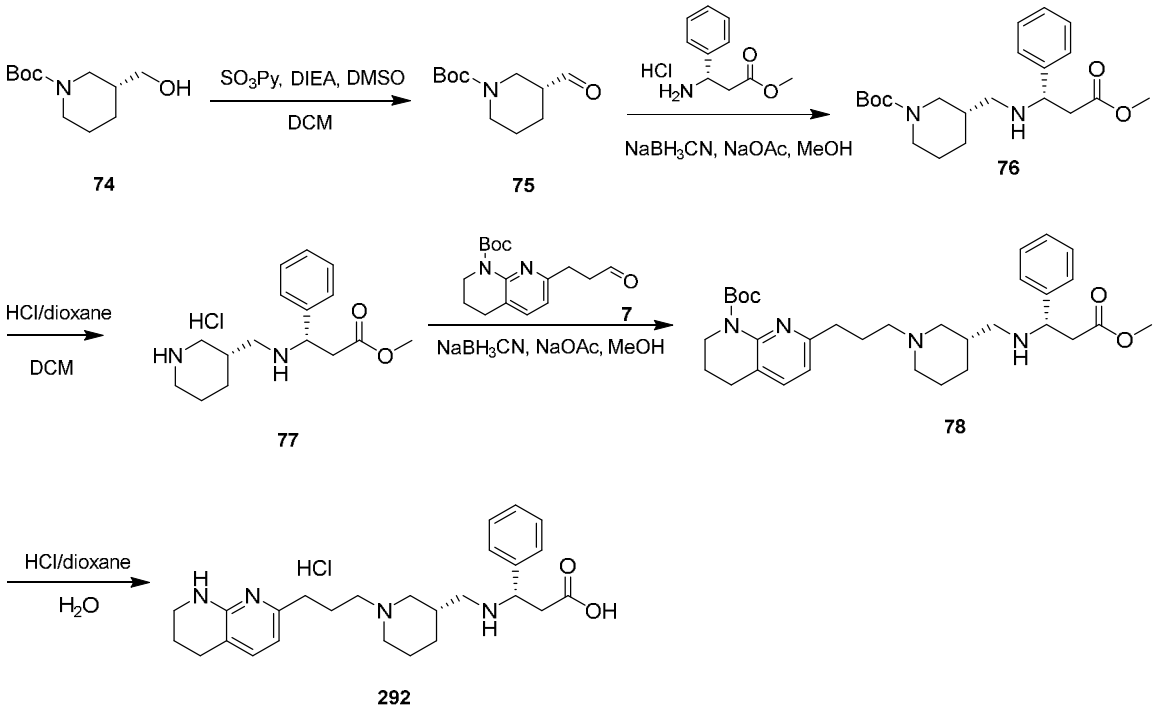
[0556] El compuesto **290** se preparó usando el método ilustrado en el Esquema 14, FIG. 7. **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.94 (br s, 2H), 7.38 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.29 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.21 - 7.13 (m, 2H), 6.24 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 5.39 - 5.34 (m, 1H), 3.43 - 3.34 (m, 2H), 3.07 (br s, 1H), 2.94 - 2.87 (m, 1H), 2.85 - 2.72 (m, 4H), 2.68 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.65 - 2.39 (m, 4H), 2.15 - 1.49 (m, 2H), 1.89 - 1.83 (m, 2H), 1.78 - 1.71 (m, 1H), 1.59 - 1.50 (m, 2H); **LC-MS** $(M+H)^+$: 437.4.

Ejemplo 91:
(3S)-3-(5,5-diflúor-1-(3-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridina-2-ilo)propilo)piperidina-3-carboxamido)-3-feniloácido propanoico(291)



291

[0557] El compuesto **291** se preparó usando el método ilustrado en el Esquema 14, FIG. 7 y el racemato se resolvió usando procedimientos convencionales.
[0558] 291-A: **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 11.3 - 10.6 (m, 1H), 9.13 (s, 1H), 7.42 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.35 - 7.28 (m, 2H), 7.25 - 7.18 (m, 2H), 6.27 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 5.36 - 5.19 (m, 1H), 3.51 - 3.33 (m, 3H), 2.99 - 2.86 (m, 1H), 2.85 - 2.76 (m, 4H), 2.74 - 2.64 (m, 3H), 2.60 - 2.43 (m, 3H), 2.26 - 2.04 (m, 4H), 1.93 - 1.84 (m, 2H), 1.75 - 1.63 (m, 1H); **LC-MS** $(M+H)^+$: 487.4.
[0559] 291-B: **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.7 (s, 1H), 9.43 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.27 - 7.20 (m, 3H), 7.15 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 6.26 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 5.40 - 5.26 (m, 1H), 3.40 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.03 - 2.97 (m, 1H), 2.95 - 2.87 (m, 2H), 2.86 - 2.82 (m, 3H), 2.68 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.63 - 2.54 (m, 3H), 2.49 - 2.42 (m, 2H), 2.15 - 1.94 (m, 3H), 1.92 - 1.81 (m, 3H); **LC-MS** $(M+H)^+$: 487.3.



Esquema 16

[0560] El Esquema 16 ilustra una síntesis del compuesto **292**.

Preparación del compuesto 75

[0561] A una solución del compuesto **74** (1.00 g, 4.64 mmol, 1.00 *eq*) en DCM (10.0 mL) se agregó DMSO (1.09 g, 13.9 mmol, 1.09 mL, 3.00 *eq*), DIEA (1.80 g, 13.9 mmol, 2.43 mL, 3.00 *eq*) y SO_3·Py (2.22 g, 13.9 mmol, 3.00 *eq*). La mezcla se agitó a 25 °C por 2 hrs. La mezca de reacción se lavó con solución saturada de ácido cítrico (**20.0** mL *** 3**), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice para obtener el compuesto **75** (1.50 g, crudo, 72% producción) como un aceite amarillo. **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.59 (s, 1H), 3.85 - 3.04 (m, 4H), 2.49 - 2.42 (m, 1H), 1.90 - 1.82 (m, 1H), 1.70 - 1.46 (m, 2H), 1.38 (s, 9H), 1.30 - 1.25 (m, 1H).

Preparación del compuesto 76

[0562] A una solución del compuesto **75** (1.20 g, 5.63 mmol, 1.00 *eq*) y metilo (S)-3-amino-3-fenilopropanoato (1.46 g, 6.75 mmol, 1.20 *eq*, HCl) en MeOH (15.0 mL) se agregó AcONa (600 mg, 7.31 mmol, 1.30 *eq*) y $NaBH_3CN$ (707 mg, 11.2 mmol, 2.00 *eq*). La mezcla se agitó a 25 °C por 2 hrs. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de **agua (10.0** mL) a **0** °C, y luego se extrajo con Acetato de etilo(**20**.0 mL *** 3**). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con **salmuera (30.0** mL), se secaron sobre **Na_2SO_4**, se filtró y se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, Éter

de petróleo: Acetato de etilo= 1: 0 to 0: 1, Éter de petróleo: Acetato de etilo= 1: 1, R_f = 0.40). El compuesto **76** (0.380 g, 1.01 mmol) se obtuvo como un sólido blanco. **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.35 - 7.26 (m, 4H), 7.24 - 7.20 (m, 1H), 3.96 - 3.75 (m, 2H), 3.34 - 3.62 (m, 1H), 3.63 (s, 3H), 3.30 - 3.14 (m, 1H), 2.80 - 2.63 (m, 2H), 2.58 - 2.52 (m, 1H), 2.20 - 2.07 (m, 2H), 1.75 - 1.62 (m, 1H), 1.55 - 1.46 (m, 1H), 1.38 (s, 2H), 1.37 (s, 9H), 1.28 - 1.21 (m, 1H), 1.10 - 0.94 (m, 1H); **LC-MS** $(M+H)^+$: 377.3.

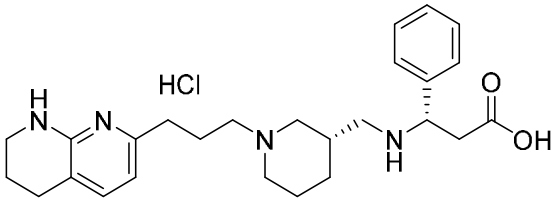
Preparación del compuesto 77

[0563] A una solución del compuesto **76** (150 mg, 398 umol, 1.00 *eq*) en DCM (2.00 mL) se agregó HCl/dioxano(4.00 M, 99.6 uL, 1.00 *eq*). La mezcla se agitó a 25 °C por 2 hrs. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida para dar el compuesto **77** (124 mg, crudo, 92.0% producción HCl) como un sólido blanco. **LC-MS** $(M+H)^+$: 277.3.

Preparación del compuesto 78

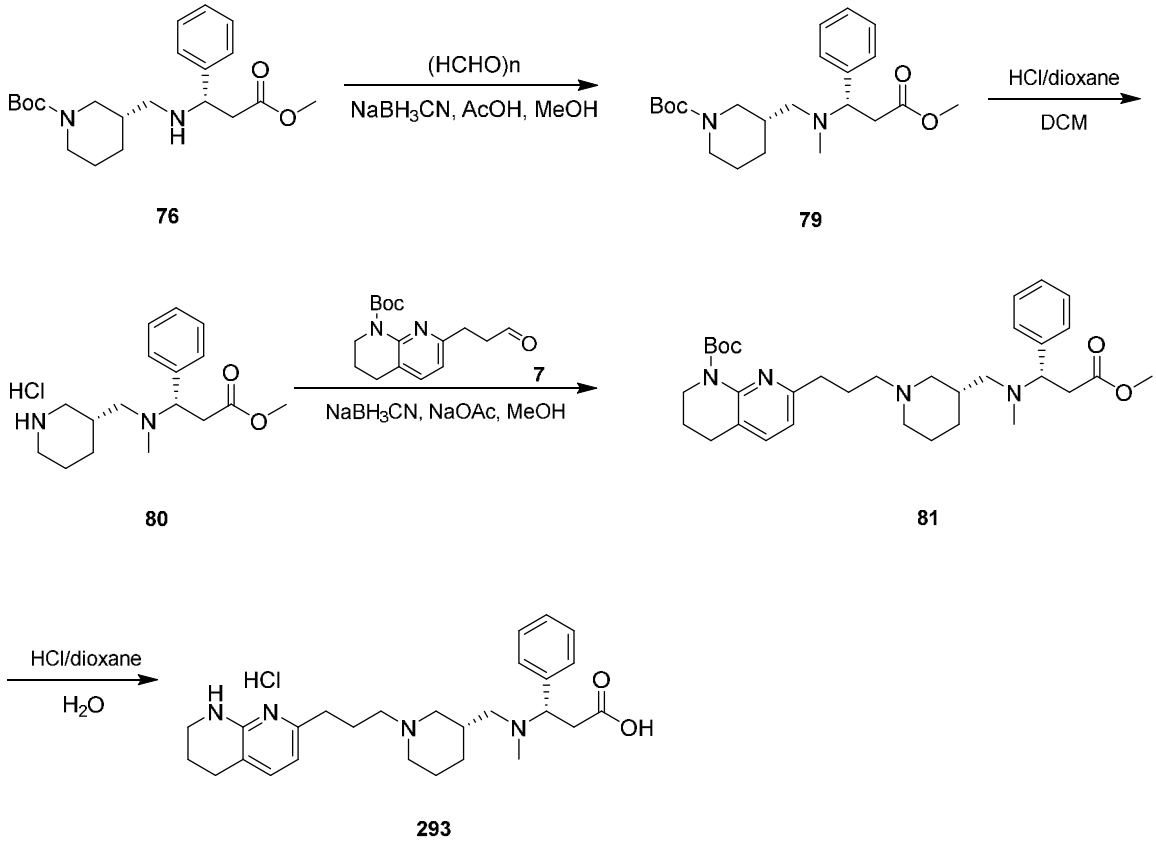
[0564] A una solución del compuesto 77 (100 mg, 320 umol, 1.06 *eq*, HCl) en MeOH (2.00 mL) se agregó AcONa (32.2 mg, 392 umol, 1.30 *eq*), $NaBH_3CN$ (19.0 mg, 301 umol, 1.00 *eq*) y el compuesto 7 (87.6 mg, 301 umol, 1.00 *eq*). La mezcla de reacción se inactivó al agregarle **agua (2.00** mL) a **0** °C, y luego se extrajo con Acetato de etilo (**5.00** mL * **3**). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera **(5.00** mL), se secaron sobre **Na_2SO_4**, se filtró y se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó por prep-HPLC (condición básica, columna: Phenomenex Gemini-NX C18 75 * 30 mm * 3 um; fase móvil: [agua (10 mM NH_4HCO_3) - ACN]; B%: 40% - 70%, 8 min) para producir el compuesto **78** (50.0 mg, 90.8 umol, 30.1% producción) como un aceite incoloro. **LC-MS** $(M+H)^+$: 551.6.

Ejemplo 92:
(S)-3-fenilo-3-(S)-1-(3-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridina-2-ilo)propilo)piperidina-3-ilo)metilo) amino)clorhidrato de ácido propanoico(292)



292

[0565] A una solución del compuesto **78** (40.0 mg, 72.6 umol, 1.00 eq) en H_2O (1.00 mL) se agregó HCl/dioxano(4.00 M, 1.45 mL, 80.0 eq). La mezcla se agitó a 60 °C por 4 hrs. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida para dar un residuo que se purificó por pre-HPLC para proporcionar el compuesto **292** (29.36 mg, 60.0 umol, 82.6% producción, 96.7% pureza, HCl) como un sólido amarillo. **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ 14.3 (s, 1H), 10.9 (s, 1H), 10.1 (s, 1H), 9.75 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.72 - 7.58 (m, 3H), 7.46 - 7.35 (m, 3H), 6.70 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.52 (s, 1H), 3.69 (d, J = 10.8 Hz, 2H), 3.42 - 3.25 (m, 2H), 3.17 - 2.90 (m, 4H), 2.87 - 2.54 (m, 7H), 2.45 - 2.29 (m, 2H), 2.22 - 2.09 (m, 2H), 2.01 - 1.63 (m, 5H), 1.10 - 0.95 (m, 1H); **LC-MS** $(M+H)^+$: 437.2.



Esquema 17

[0566] El Esquema 17 ilustra la síntesis del compuesto **293**.

Preparación del compuesto 79

[0567] A una solución del compuesto **76** (0.250 g, 664 umol, 1.00 *eq*) en MeOH (4.00 mL) se agregó HCHO (23.9 mg, 797 umol, 21.9 uL, 1.20 *eq*), $NaBH_3CN$ (83.5 mg, 1.33 mmol, y AcOH (399 ug, 6.64 umol, 0.380 uL, 0.0100 *eq*). La mezcla de reacción se inactivó al agregarle **agua (4.00** mL) a **0** °C, y luego se extrajo con Acetato de etilo (**5.00** mL *** 3**). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con **salmuera (5.00** mL), se secaron sobre **Na_2SO_4**, se filtró y se concentró

a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó por prep-TLC (SiO_2, Éter de petróleo: Acetato de etilo= 1: 1, R_f = 0.60) para proporcionar el compuesto **79** (160 mg, crudo) como un aceite incoloro. **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.36 - 7.22 (m, 5H), 4.10 - 4.00 (m, 1H), 3.88 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 3.76 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 3.56 (s, 3H), 2.99 (q, J = 8.4 Hz, 1H), 2.78 - 2.62 (m, 2H), 2.40 - 2.22 (m, 1H), 2.09 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 2.00 (s, 3H), 1.71 - 1.60 (m, 1H), 1.57 - 1.45 (m, 2H), 1.38 (s, 9H), 1.33- 1.21 (m, 1H), 1.07- 0.92 (m, 1H).

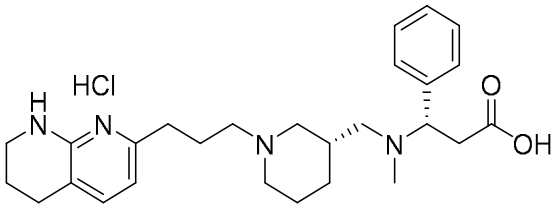
Preparación del compuesto 80

[0568] A una solución del compuesto **79** (130 mg, 333 umol, 1.00 *eq*) en DCM (1.00 mL) se agregó HCl/dioxano(4.00 M, 5.83 mL, 70.0 *eq*). La mezcla se agitó a 25 °C por 2 hrs, se concentró bajo presión reducida para dar el compuesto **80** (109 mg, crudo, 96.8% producción, HCl) como un sólido blanco. **LC-MS** $(M+H)^+$: 291.1,

Preparación del compuesto 81

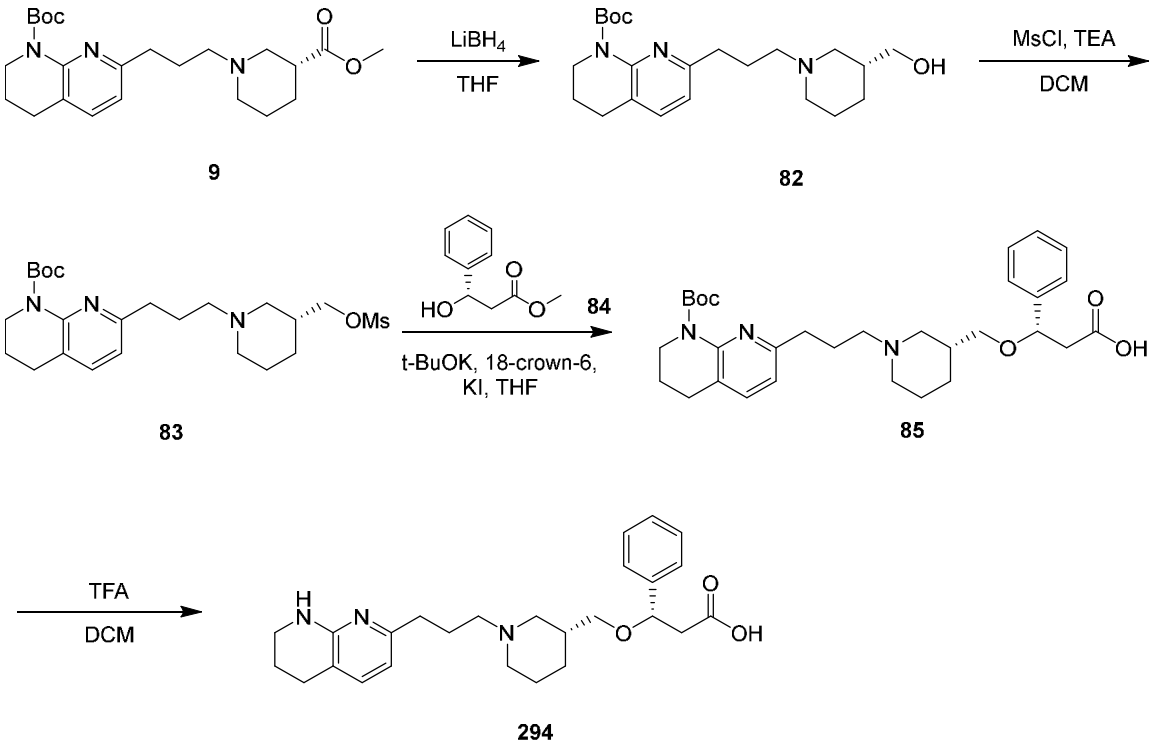
[0569] A una solución del compuesto **80** (108 mg, 330 umol, 1.00 *eq*, HCl) en MeOH (2.00 mL) se agregó AcONa (32.5 mg, 396 umol, 1.20 *eq*), $NaBH_3CN$ (41.5 mg, 661 umol, 2.00 *eq*) y compuesto **7** (106 mg, 363 umol, 1.10 *eq*). La mezcla se agitó a 25 °C por 3 hrs. La mezcla de reacción se inactivó al agregarle **agua (3.00** mL) a **0** °C, y luego se extrajo con Acetato de etilo (**4.00** mL * **3**). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con **salmuera (4.00** mL), se secaron sobre **Na_2SO_4**, se filtró y se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó por prep-HPLC (condición neutral; columna: Aguas Xbridge 150 * 25 mm * 5 um; fase móvil: [agua (10 mM NH_4HCO_3) - ACN]; B%: 52% - 82%, 10 min). El compuesto **81** (91.0 mg, 92.5 umol, 27.9% producción, 57.4% pureza) se obtuvo como un aceite amarillo. **LC-MS** $(M+H)^+$: 565.6.

Ejemplo 93: Preparación de (S)-3-(metilo(((R)-1-(3-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridina-2-ilo)propilo)piperidina-3-ilo)metilo)amino)-3-clorhidrato de ácido fenilpropanoico(293)



293

[0570] A una solución del compuesto **81** (81.0 mg, 143 umol, 1.00 eq) en H_2O (1.00 mL) se agregó HCl/dioxano(4.00 M, 2.51 mL, 70.0 eq). La mezcla se agitó a 60 °C por 4 hrs y se concentró bajo presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó por prep-HPLC (condición HCl; 3_Phenomenex Luna C18 75 * 30 mm * 3 um; fase móvil: [agua (0.05% HCl) - CAN]; B%: 4% - 24%, 7 min) para proporcionar el compuesto **293** (56.5 mg, 110 umol) como un aceite amarillo claro. **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ 14.6 - 14.2 (m, 1H), 11.3 - 11.0 (m, 1H), 10.8 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.78 - 7.65 (m, 2H), 7.62 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.52 - 7.42 (m, 3H), 6.79 - 6.60 (m, 1H), 4.75 (s, 1H), 4.20 - 4.11 (m, 1H), 3.50 - 3.35 (m, 4H), 3.34 - 2.90 (m, 5H), 2.85 - 2.50 (m, 10H), 2.30 - 2.05 (m, 2H), 1.95 - 1.65 (m, 5H), 1.18 - 0.94 (m, 1H); **LC-MS** $(M+H)^+$: 451.3.



Esquema 18

[0571] El Esquema 18 ilustra la síntesis del compuesto **294**.

Preparación del compuesto 82

[0572] A una solución del compuesto **9** (1.20 g, 2.87 mmol, 1.00 eq) en THF (15.0 mL) se agregó $LiBH_4$ (4 M, 934 uL, 1.30 eq) a 0 °C bajo N_2. La mezcla se agitó a 25 °C por 5 hrs, se apagó por solución saturada de NH_4Cl 40.0 mL a 10 °C, se extrajo con Acetato de etilo (40.0 mL * 3) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera 20.0 mL, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se usó directamente en el siguiente paso sin ninguna purificación. El compuesto **82** (1.10 g, crudo) se obtuvo como un aceite amarillo.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.44 - 7.38 (m, 1H), 6.93 - 6.86 (m, 1H), 3.64 - 3.58 (m, 4H), 3.27 - 3.08 (m, 2H), 2.94 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 2.87 - 2.74 (m, 2H), 2.69 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.59 (t, J = 7.6 Hz, 3H), 2.44 - 2.21 (m, 2H), 2.18 - 2.10 (m, 2H), 1.85 - 1.74 (m, 4H), 1.69 - 1.54 (m, 2H), 1.44 (s, 9H); **LC-MS** $(M+H)^+$: 390.4.

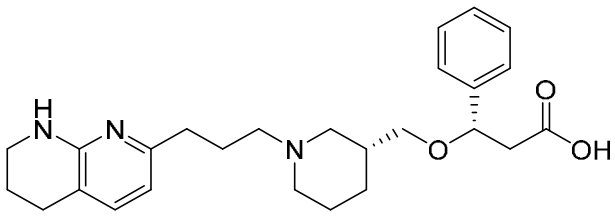
Preparación del compuesto 83

[0573] A una solución del compuesto **82** (1.10 g, 2.82 mmol, 1.00 eq) en DCM (20.0 mL) se agregó MsCl (647 mg, 5.65 mmol, 437 uL, 2.00 eq) y TEA (857 mg, 8.47 mmol, 1.18 mL, 3.00 eq) a 0 °C. La mezcla se agitó a 25 °C por 2 hrs, se apagó con solución saturada $NaHCO_3$ (30.0 mL), se extrajo con DCM (30.0 mL * 3). Luego, las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se usó directamente en el siguiente paso sin ninguna purificación. El compuesto **83** (1.20 g, crudo) se obtuvo como un aceite amarillo. **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.34 - 7.28 (m, 1H), 6.87 - 6.81 (m, 1H), 4.14 - 3.98 (m, 2H), 3.78 - 3.74 (m, 2H), 3.08 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 3.05 - 3.01 (m, 3H), 2.95 - 2.86 (m, 2H), 2.84 - 2.71 (m, 5H), 2.51 - 2.19 (m, 4H), 1.98 - 1.84 (m, 4H), 1.80 - 1.65 (m, 3H), 1.56 - 1.52 (m, 9H); **LC-MS** $(M+H)^+$: 468.5.

Preparación del compuesto 85

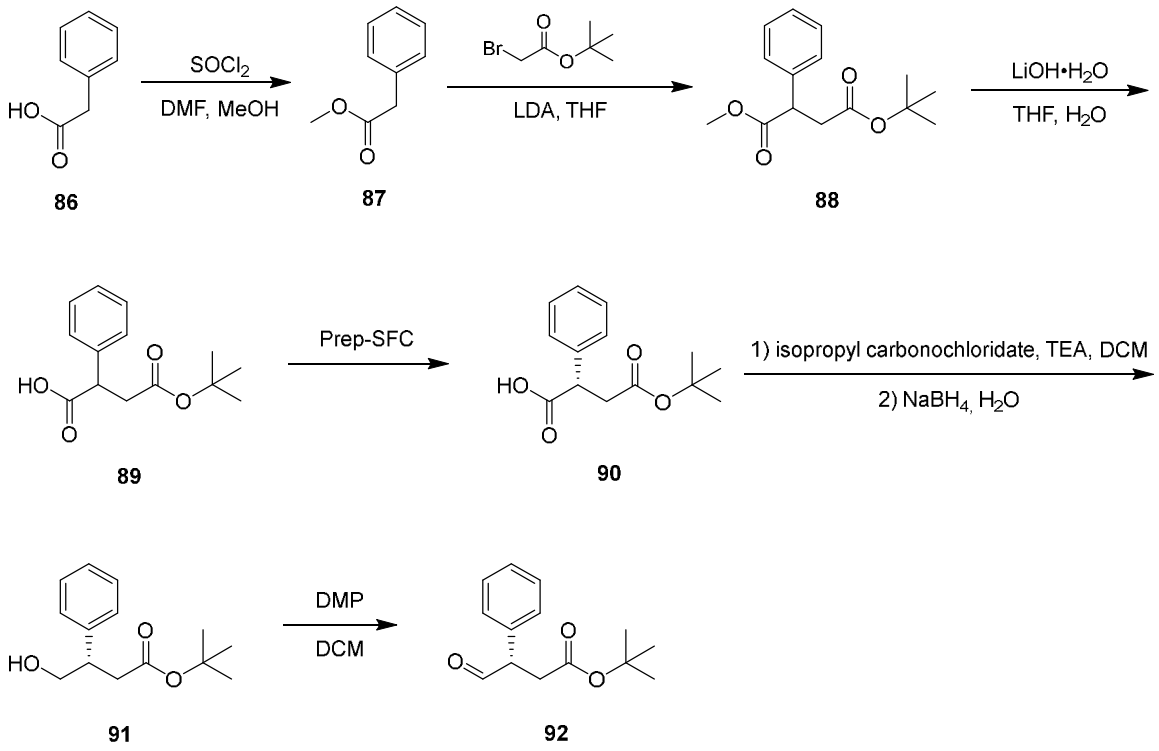
[0574] A una solución del compuesto **83** (130 mg, 721 umol, 1.00 eq) y compuesto **84** (304 mg, 649 umol, 0.900 eq) en THF (10.0 mL) se agregó t-BuOK (89.0 mg, 794 umol, 1.10 eq), 18-corona-6 (153 mg, 577 umol, 0.800 eq), KI (35.9 mg, 216 umol, 0.300 eq). La mezcla se agitó a 90 °C por 4 hrs, se diluyó con H_2O (20.0 mL) y se extrajo con EtOAc (20.0 mL * 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró a presión reducida para dar un residuo que se purificó mediante Prep-HPLC (columna: Aguas Xbridge 150 * 25 mm * 5 um; fase móvil: [agua (10 mM NH_4HCO_3) - ACN]; B%: 49% - 79%, 9 min) para proporcionar el compuesto **85** (15.0 mg, 27.9 umol, 3.87% producción) como un aceite amarillo. **LC-MS** $(M+H)^+$: 538.5

Ejemplo 94:
(S)-3-fenilo-3-(((R)-1-(3-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridina-2-ilo)propilo)piperidina-3-ilo)metoxi)ácido propanoico(294)



294

[0575] A una solución del compuesto **85** (10.0 mg, 18.6 umol, 1.00 eq) en DCM (0.500 mL) se agregó TFA (154 mg, 1.35 mmol, 0.100 mL, 72.6 eq). La mezcla se agitó a 25 °C por 2 hrs, pH ajustado a aproximadamente 7 con solución saturada $NaHCO_3$ a 0 °C, se diluyó con H_2O (10.0 mL) y se extrajo con DCM (15.0 mL * 3). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró a presión reducida para dar un residuo que se purificó mediante Prep-HPLC (columna: Aguas Xbridge 150 * 25 mm * 5 um; fase móvil: [agua (10 mM NH_4HCO_3) - ACN]; B%: 31% - 64%, 9 min) para productir el compuesto **294** (4.10 mg, 8.79 umol, 47.3% producción) como una goma de mascar amarilla. **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.35 - 7.28 (m, 4H), 7.26 - 7.18 (m, 1H), 7.02 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.25 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.19 (s, 1H), 5.55 - 5.47 (m, 1H), 4.93 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 3.95 - 3.81 (m, 2H), 3.24 - 3.19 (m, 2H), 2.79 (brs, 2H), 2.65 - 2.55 (m, 4H), 2.42 (t, J = 8.0 Hz, 3H), 2.11 - 1.96 (m, 1H), 1.84 (brs, 2H), 1.78 - 1.70 (m, 4H), 1.66 - 1.53 (m, 2H), 1.51 - 1.38 (m, 1H), 1.06 - 0.88 (m, 1H); **LC-MS** $(M+H)^+$: 438.4,



Esquema 19

[0576] El Esquema 19 ilustra la síntesis de intermedio **92**.

Preparación del compuesto 87

[0577] A una solución del compuesto **86** (15.0 g, 110 mmol, 13.9 mL, 1.00 eq) en MeOH (50.0 mL) se agregó $SOCl_2$ (26.2 g, 220 mmol, 16.0 mL, 2.00 eq) a 0 °C. Luego, se agregó DMF (805 mg, 11.0 mmol, 848 uL, 0.100 eq) y la mezcla se agitó a 25 °C por 2 hrs, se concentró y purificó por cromatografía flash en gel de sílice para obtener el compuesto **87** (12.0 g, 79.9 mmol, 72.5% producción) como un aceite amarillo. **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.33 - 7.29 (m, 2H), 7.25 - 7.24 (m, 3H), 3.67 (s, 3H), 3.62 - 3.61 (m, 2H); **LC-MS** $(M+H)^+$: 151.1.

Preparación del compuesto 88

[0578] A una solución del compuesto **87** (5.00 g, 33.3 mmol, 4.67 mL, 1.00 eq) en THF (50.0 mL) se agregó LDA gota a gota (2.00 M, 18.3 mL, 1.10 eq) a -78 °C bajo atmósfera N_2, la mezcla se agitó a -78 °C por 2 hrs y y luego se añadió 2-bromoacetato de terc-butilo gota a gota (7.14 g, 36.6 mmol, 5.41 mL, 1.10 eq). Luego, la mezcla se agitó a -78 °C por otras 2 hrs, se agregó una solución saturada de NH_4Cl (30.0 mL) y la mezcla se extrajo con EtOAc (30.0 mL * 3). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con H_2O (50.0 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron para dar un residuo que se purificó por HPLC de fase reversa (0.1% NH_3•H_2O) para producir el compuesto **88** (5.00 g, 18.9 mmol, 56.8% producción) como un sólido amarillo. **^{1}H**

NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.33 - 7.28 (m, 5H), 4.03 (dd, J_1 = 10.0 Hz, J_2 = 5.6 Hz, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.12 (dd, J_1 = 16.8 Hz, J_2 = 10.4 Hz, 1H), 2.61 (dd, J_1 = 16.4 Hz, J_2 = 5.6 Hz, 1H), 1.41 (s, 9H).

Preparación del compuesto 89

[0579] A una solución del compuesto **88** (5.00 g, 18.9 mmol, 1.00 eq) en THF (50.0 mL) se agregó una solución de $LiOH•H_2O$ (1.59 g, 37.8 mmol, 2.00 eq) en H_2O (10.0 mL) y la mezcla se agitó a 25 °C por 2 hrs. La mezcla se concentró, se diluyó con H_2O (30.0 mL) y se extrajo con EtOAc (30.0 mL * 2). El pH de la fase acuosa se ajustó a aproximadamente 4 mediante la adición de una solución de HCl (1.00 M), que luego fue nuevamente se extrajo con EtOAc (50.0 mL * 3). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (50.0 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentró para dar el compuesto **89** (4.00 g, 16.0 mmol, crudo) como un aceite amarillo. **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.34 - 7.30 (m, 5H), 4.05 (dd, J_1 = 10.0 Hz, J_2 = 5.2 Hz, 1H), 3.09 (dd, J_1 = 16.8 Hz, J_2 = 10.0 Hz, 1H), 2.63 (dd, J_1 = 16.8 Hz, J_2 = 5.6 Hz, 1H), 1.40 (s, 9H); **LC-MS** $(M-H)^+$: 249.2.

Preparación del compuesto 90

[0580] Los estereoisómeros del compuesto **89** se separaron por Prep-SFC (columna: DAICEL CHIRALPAK IG (250 mm * 30 mm, 10 um); fase móvil: [0.1% NH_3H_2O IPA]; B%: 30% - 30%, 2.0; 40min). El compuesto **90** (900 mg, 3.60 mmol, 45.0% producción) se obtuvo como aceite amarillo. **LC-MS:** $(M-H)^+$: 249.1

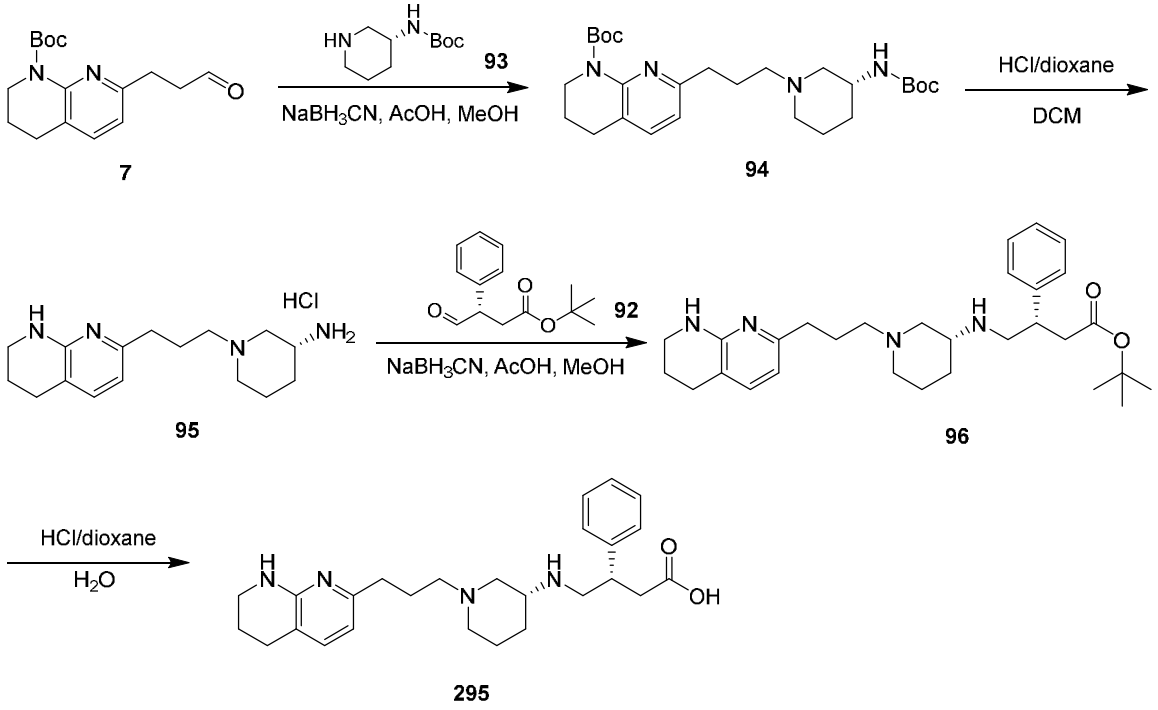
Preparación del compuesto 91

[0581] A una solución del compuesto **90** (900 mg, 3.60 mmol, 1.00 eq) y carbonocloridato de isopropilo (485 mg, 3.96 mmol, 549 uL, 1.10 eq) en DCM (10.0 mL) se agregó TEA (364 mg, 3.60 mmol, 500 uL, 1.00 eq) a 0 °C. La mezcla se agitó a 25 °C por 1 hr, se agregó una solución de H_2O (30.0 mL) y la mezcla se extrajo con DCM (20.0 mL * 3). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con H_2O (30.0 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron para dar un residuo que se purificó mediante Prep-TLC (Éter de petróleo: Acetato de etilo= 5:1) para proporcionar el compuesto **91** (500 mg, 2.12 mmol, 59.3% producción) como un aceite amarillo claro. **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.33 - 7.31 (m, 2H), 7.27 - 7.23 (m, 3H), 3.79 - 3.76 (m, 2H), 3.35 - 3.28 (m, 1H), 2.73 (dd, J_1 = 15.2 Hz, J_2 = 7.6 Hz, 1H), 2.58 (dd, J_1 = 15.2 Hz, J_2 = 7.6 Hz, 1H), 1.35 (s, 9H).

Preparación del compuesto 92

[0582] A una solución del compuesto **91** (200 mg, 846 umol, 1.00 eq) en DCM (5.00 mL) se agregó DMP (467 mg, 1.10 mmol, 341 uL, 1.30 eq) a 0 °C. La mezcla se agitó a 25 °C por 1 hr, se

agregó una solución de 20.0% Na_2SO_3 (20.0 mL) y la mezcla se extrajo con DCM (20.0 mL * 3). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con H_2O (20.0 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron para dar el compuesto **92** (180 mg, crudo) como un sólido amarillo. **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.71 (s, 1H), 7.40 - 7.36 (m, 2H), 7.34 - 7.32 (m, 1H), 7.22 - 7.20 (m, 2H), 4.09 (dd, J_1 = 8.4 Hz, J_2 = 2.0 Hz, 1H), 3.07 (dd, J_1 = 16.4 Hz, J_2 = 8.4 Hz, 1H), 2.56 (dd, J_1 = 16.4 Hz, J_2 = 10.0 Hz, 1H), 1.40 (s, 9H).



Esquema 20

[0583] El Esquema 20 ilustra la síntesis del compuesto **295**.

Preparación del compuesto 94

[0584] A una solución del compuesto 7 (300 mg, 1.03 mmol, 1.00 eq) y compuesto **93** (228 mg, 1.14 mmol, 1.10 eq) en MeOH (3.00 mL) se agregó AcOH (6.20 mg, 103 umol, 5.91 uL, 0.100 eq). La mezcla se agitó a 25 °C por 0.5 hrs; luego, se agregó $NaBH_3CN$ (130 mg, 2.07 mmol, 2.00 eq) y la mezcla se agitó a 25 °C por otras 2 hrs, se concentró, diluyó con H_2O (20.0 mL) y se extrajo con EtOAc (20.0 mL * 3). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (30.0 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 y concentrdos para dar un residuo que se purificó por Prep-HPLC (columna: Aguas Xbridge 150 * 25 mm * 5 um; fase móvil: [agua (10 mM NH_4HCO_3) - ACN]; B%: 51% - 81%, 9 min) para producir el compuesto **94** (250 mg, 527 umol, 51.0% producción) como un aceite amarillo. **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.29 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.82 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.02 (br s, 1H), 3.76 (t, J = 6.0 Hz, 3H), 2.72 (q, J = 6.4 Hz, 4H), 2.47 (br s, 2H), 2.36 (t, J = 6.4

Hz, 3H), 2.24 - 2.22 (m, 1H), 1.96 - 1.88 (m, 4H), 1.62 (s, 4H), 1.53 (s, 9H), 1.45 (s, 9H); **LC-MS** $(M+H)^+$: 475.2.

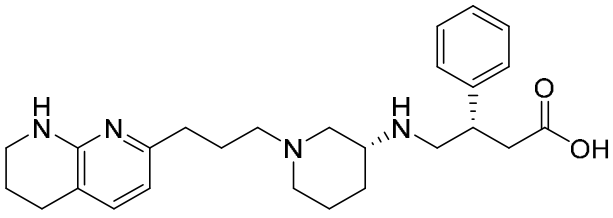
Preparación del compuesto 95

[0585] A una solución del compuesto **94** (250 mg, 527 umol, 1.00 eq) en DCM (3.00 mL) se agregó HCl/dioxano(4.00 M, 1.00 mL, 7.59 eq) a 0 °C. La mezcla se agitó a 25 °C por 2 hrs y se concentró para dar el compuesto **95** (160 mg, 515 umol, crudo) como un sólido amarillo.

Preparación del compuesto 96

[0586] A una solución del compuesto **95** (150 mg, 483 umol, 1.00 eq, HCl) y compuesto **92** (113 mg, 483 umol, 1.00 eq) en MeOH (5.00 mL) se agregó AcOH (2.90 mg, 48.3 umol, 2.76 uL, 0.100 eq). La mezcla se agitó a 25 °C por 0.5 hrs, se agregó $NaBH_3CN$ (45.5 mg, 724 umol, 1.50 eq) y la mezcla se agitó a 25 °C por 1.5 hrs adicionales, se concentró, diluyó con H_2O (20.0 mL) y se extrajo con EtOAc (20.0 mL * 3). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron para dar un residuo que se purificó por Prep-HPLC (columna: 3_Phenomenex Luna C18 75 * 30 mm * 3 um; fase móvil: [agua (0.05% HCl) - ACN]; B%: 12% - 32%, 6.5 min) para proporcionar el compuesto **96** (150 mg, 304 umol, 63.1% producción) como un sólido amarillo. **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 14.2 (br s, 1H), 8.00 (br s, 1H), 7.62 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.36 - 7.34 (m, 4H), 7.29 - 7.26 (m, 1H), 6.66 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 6.53 - 6.51 (m, 1H), 3.78 - 3.64 (m, 2H), 3.43 - 3.41 (m, 4H), 3.18 - 2.94 (m, 6H), 2.81 - 2.72 (m, 6H), 2.19 - 2.07 (m, 3H), 1.94 - 1.89 (m, 1H), 1.83 - 1.82 (m, 3H), 1.61-1.59 (m, 1H), 1.19 (s, 9H); **LC-MS:** $(M+H)^+$: 493.2.

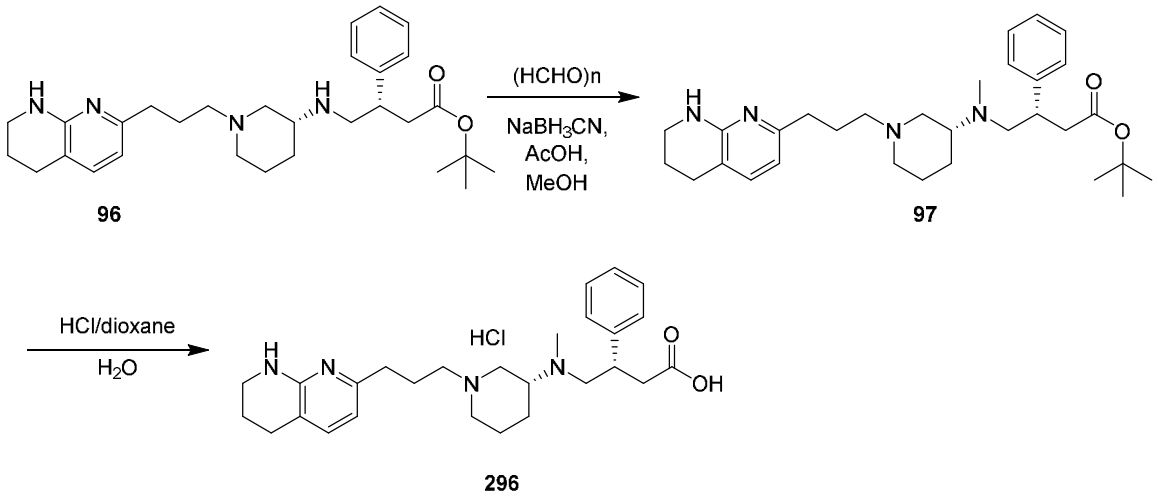
Ejemplo 95:
(S)-3-fenilo-4-(((R)-1-(3-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridina-2-ilo)propilo)piperidina-3-ilo)amino)ácido butanoico(295)



295

[0587] A una solución del compuesto **96** (40.0 mg, 81.2 umol, 1.00 eq) in H_2O (1.00 mL) se agregó HCl/dioxano(4.00 M, 1.00 mL, 49.3 eq). La mezcla se agitó a 60 °C por 2 hrs, se concentró para dar un residuo que se purificó por Prep-HPLC (columna: Aguas Xbridge 150 * 25 mm * 5 um; fase móvil: [agua (10 mM NH_4HCO_3) - ACN]; B%: 25% - 55%, 10 min) para proporcionar el

compuesto **295** (10.16 mg, 23.0 umol, 28.3% producción, 98.8% pureza) como un aceite amarillo claro. **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.31 - 7.27 (m, 2H), 7.23 - 7.19 (m, 3H), 7.02 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.43 (s, 1H), 6.26 - 6.23 (m, 1H), 3.23 (s, 2H), 3.15 - 3.09 (m, 1H), 2.95 - 2.89 (m, 2H), 2.75 - 2.74 (m, 3H), 2.59 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 2.53 - 2.52 (m, 1H), 2.41 - 2.39 (m, 3H), 2.26 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.02 - 1.88 (m, 2H), 1.75-1.71 (m, 5H), 1.62-1.60 (m, 1H), 1.43 - 1.35 (m, 1H), 1.18 - 1.16 (m, 1H); **LC-MS** (M+H) $^+$: 437.4.



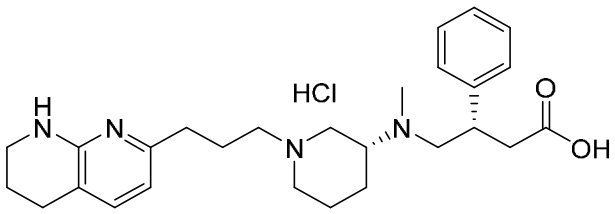
Esquema 21

[0588] El Esquema 21 ilustra la síntesis del compuesto **296**.

Preparación del compuesto 97

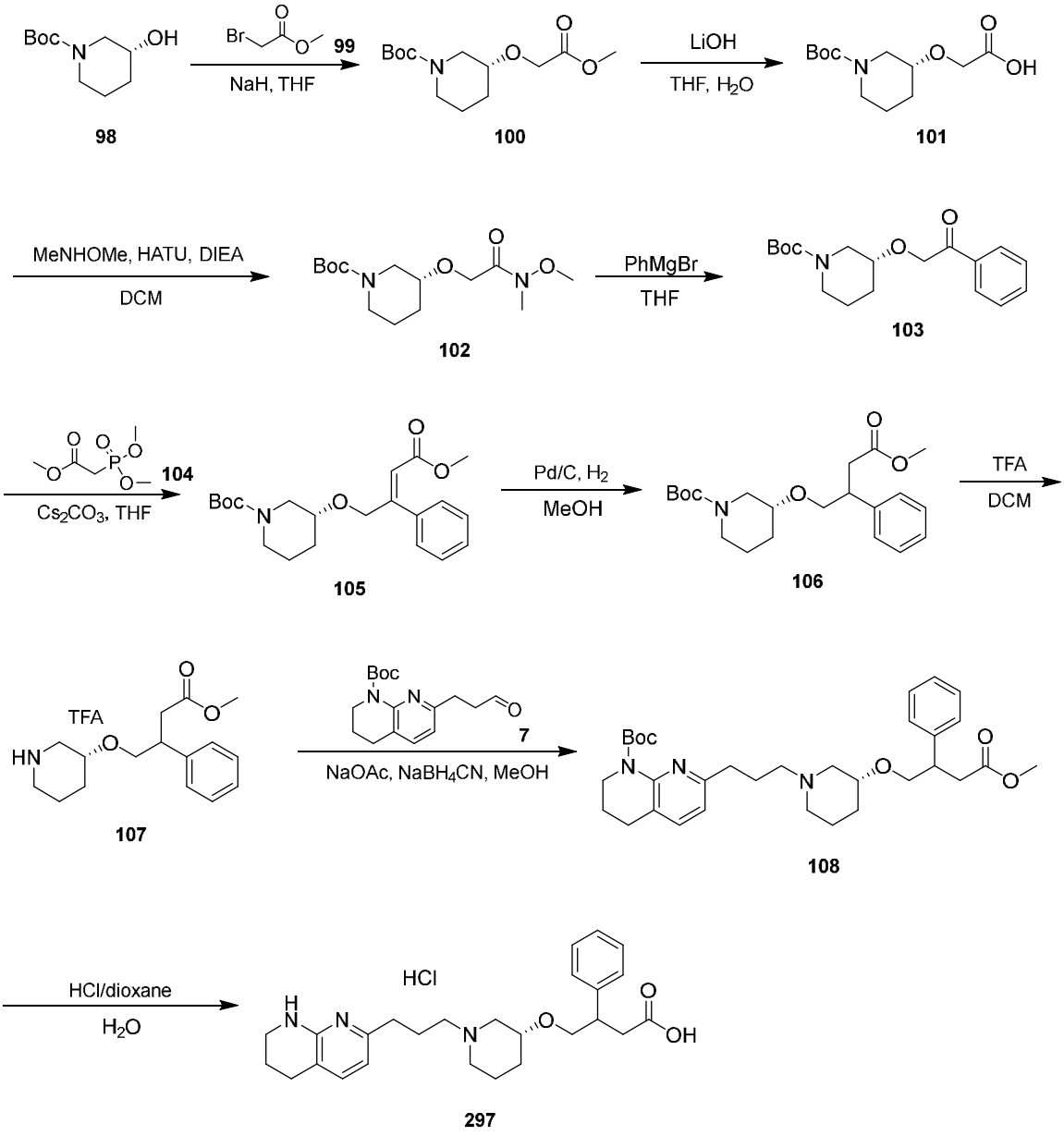
[0589] A una solución del compuesto **96** (40.0 mg, 81.2 umol, 1.00 eq) y (HCHO)n (20.0 mg) en MeOH (1.00 mL) se agregó AcOH (4.88 mg, 81.2 umol, 4.64 uL, 1.00 eq). La mezcla se agitó a 25 °C por 0.5 hrs, se agregó $NaBH_3CN$ (7.65 mg, 122 umol, 1.50 eq) y la mezcla se agitó a 25 °C por otra 1 hora, se concentró, diluyó con H_2O (20.0 mL) y se extrajo con EtOAc (20.0 mL * 5). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron para dar un residuo que se purificó por Prep-TLC (Diclorometano: Metanol= 10: 1, Rf = 0.4) para proporcionar el compuesto **97** (35.0 mg, 69.1 umol, 85.1% producción) como un aceite amarillo. **LC-MS** (M+H) $^+$: 507.5.

Ejemplo 96:
(S)-4-(metilo((R)-1-(3-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridina-2-ilo)propilo)piperidina-3-ilo)amino) -3-feniloácido butanoico(296)



296

[0590] A una solución del compuesto **92** (35.0 mg, 69.1 umol, 1.00 eq) en H_2O (1.00 mL) se agregó HCl/dioxano(4.00 M, 1.00 mL, 57.9 eq) a 0 °C. La mezcla se agitó a 60 °C por 2 hrs y se concentró para dar un residuo que se purificó mediante Prep-HPLC (columna: 3_Phenomenex Luna C18 75 * 30 mm * 3um; fase móvil: [agua (0.05% HCl) - ACN]; B%: 1% - 21%, 6.5 min) para proporcionar el compuesto **296** (6.86 mg, 13.9 umol, 20.1% producción, 91.4% pureza) como un aceite amarillo claro. **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ 14.4 (br s, 1H), 11.5 (br s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.63 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 7.34 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 7.28 - 7.27 (m, 1H), 6.67 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 3.45 - 3.43 (m, 3H), 3.32 - 3.25 (m, 3H), 3.12 - 3.02 (m, 3H), 2.79 - 2.74 (m, 5H), 2.70 - 2.66 (m, 4H), 2.27 - 2.14 (m, 3H), 2.00 - 1.96 (m, 2H), 1.82 - 1.79 (m, 3H), 1.75 (s, 3H). **LC-MS** $(M+H)^+$: 451.4.



Esquema 22

[0591] El Esquema 22 ilustra la síntesis del compuesto **297**.

Preparación del compuesto 100

[0592] A una solución del compuesto **98** (2.00 g, 9.94 mmol, 1.00 eq) y compuesto **99** (1.82 g, 11.9 mmol, 1.13 mL, 1.20 eq) en THF (20.0 mL) se agregó NaH (517 mg, 12.9 mmol, 60.0 % pureza, 1.30 eq) a 0 °C. La mezcla se agitó a 25 °C por 12hrs, se agregó agua (20.0 mL), se extrajo con EtOAc 60.0 mL (20.0 mL * 3). Los extractos combinados se secaron sobre Na_2SO_4, se concentraron para dar un residuo que se purificó por cromatografía flash en gel de sílice para proporcionar el compuesto **100** (2.00 g, 7.32 mmol, 73.6% producción) como un aceite amarillo. **LC-MS**: $(M+Na)^+$: 296.1.

Preparación del compuesto 101

[0593] A una solución del compuesto **100** (2.00 g, 7.32 mmol, 1.00 eq) en THF (10.0 mL) se agregó LiOH•H_2O (350 mg, 8.21 mmol, 1.12 eq) in H_2O (10.0 mL). La mezcla se agitó a 25 °C por 4 hrs y se concentró para dar el compuesto **101** (1.90 g, crudo) como un líquido blanquecino. **LC-MS**: $(M-55)^+$: 204.1.

Preparación del compuesto 102

[0594] A una solución del compuesto **101** (1.90 g, 7.33 mmol, 1.00 eq) y MeNHOMe (1.07 g, 11.0 mmol, 1.50 eq, HCl) en DCM (30.0 mL) se agregó HATU (5.57 g, 14.7 mmol, 2.00 eq) y DIEA (3.79 g, 29.3 mmol, 5.11 mL, 4.00 eq). La mezcla se agitó a 25 °C por 2 hrs, se diluyó con H_2O (50.0 mL), se extrajo con DCM (50.0 mL * 5), secada sobre Na_2SO_4, filtrado y se concentró para dar un residuo que se purificó por cromatografía en columna (SiO_2, Éter de petróleo: EtOAc = 100: 0 a 99: 1) para producir el compuesto **102** (1.30 g, 4.30 mmol, 58.7% producción) como un líquido blanquecino. **LC-MS**: $(M-99)^+$: 203.0.

Preparación del compuesto 103

[0595] A una solución del compuesto **102** (1.30 g, 4.30 mmol, 1.00 eq) en THF (15.0 mL) se agregó PhMgBr (2.90 M, 2.00 mL, 1.35 eq) a 0°C. La mezcla se agitó a 25°C por 3 hrs, se agregó agua (20.0 mL), se extrajo con EtOAc 90.0 mL (30.0 mL * 3). Los extractos combinados se secaron sobre Na_2SO_4, se concentraron para producir el compuesto **103** (1.35 g, 4.23 mmol, 98.3% producción) se obtuvo como aceite amarillo. **^{1}H NMR** (400MHz, $CDCl_3$) δ7.94 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.61 - 7.57 (m, 1H), 7.49 - 7.57 (m, 2H), 3.77 - 3.73 (m, 2H), 3.61 - 3.56 (m, 1H), 3.49 - 3.45 (m, 1H), 3.16 - 3.08 (m, 2H), 1.89 - 1.84 (m, 2H), 1.82 - 1.75 (m, 1H), 1.46 (s, 9H); **LC-MS** $(M+Na)^+$: 342.0.

Preparación del compuesto 105

[0596] A una solución del compuesto **103** (1.30 g, 4.07 mmol, 1.00 eq) y compuesto **104** (741.23 mg, 4.07 mmol, 588 uL, 1.00 eq) en THF (2.00 mL) se agregó Cs_2CO_3 (1.99 g, 6.11 mmol,1.50 eq). La mezcla se agitó a 25 °C por 2 hrs, se concentró para producir el compuesto **105** (600 mg, 1.50 mmol, 37.0% producción, 94.1%pureza) como un aceite amarillo. **LC-MS** $(M+Na)^+$: 398.3.

Preparación del compuesto 106

[0597] A una solución del compuesto **105** (600 mg, 1.50 mmol, 94.1%pureza, 1.00 eq) en MeOH (5.00 mL) se agregó Pd/C (100 mg, 10% pureza) bajo N_2 y la suspensión se desgasificó al vacío y se purgó con H_2 varias veces. La mezcla de reacción se agitó bajo H_2 (15 psi) a 25 °C por 6 hrs y se agregó Pd/C adicional (200mg, 10% pureza) y la agitación se continuó a 25 °C por otras 12 hrs, se

firtró, concentró para dar el compuesto **106** (400mg, crudo) como un aceite amarillo. **LC-MS** $(M+Na)^+$: 400.2.

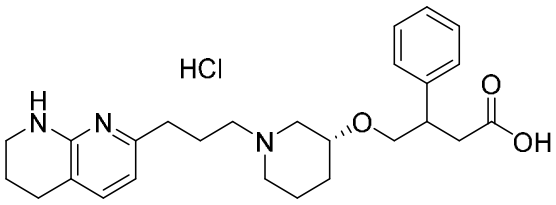
Preparación del compuesto 107

[0598] A una solución del compuesto **106** (200 mg, 530 umol, 1.00 eq) en DCM (2.00 mL) se agregó TFA (1.54 g, 13.5 mmol, 1.00 mL, 25.5 eq) a 0 °C. La mezcla se agitó a 25 °C por 2 hrs, se concentró para proporcionar el compuesto **107** (200 mg, crudo, TFA) como un aceite amarillo. **LC-MS** $(M+H)^+$: 277.9.

Preparación del compuesto 108

[0599] A una solución del compuesto **107** (50.0 mg, 128 umol, 1.00 eq, TFA) y compuesto **7** (42.0 mg, 145 umol, 1.13 eq) en MeOH (1.00 mL) se agregó NaOAc (14.2 mg, 173 umol, 1.35 eq). La mezcla se agitó a 25 °C por 1 hrs, se agregó $NaBH_3CN$ (13.6 mg,217 umol, 1.69 eq), la agitación continuó en 25 °C por 1 hr adicional y se concentró para dar un residuo. El residuo se purificó por Prep-TLC (SiO_2, DCM: MeOH = 10: 1) para proporcionar el compuesto **108** como un aceite amarillo. **LC-MS** $(M+H)^+$: 552.2.

Ejemplo 97:
3-fenilo-4-(((R)-1-(3-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridina-2-ilo)propilo)piperidina-3-ilo)oxy)ácido clorhidrato de butanoico (297)



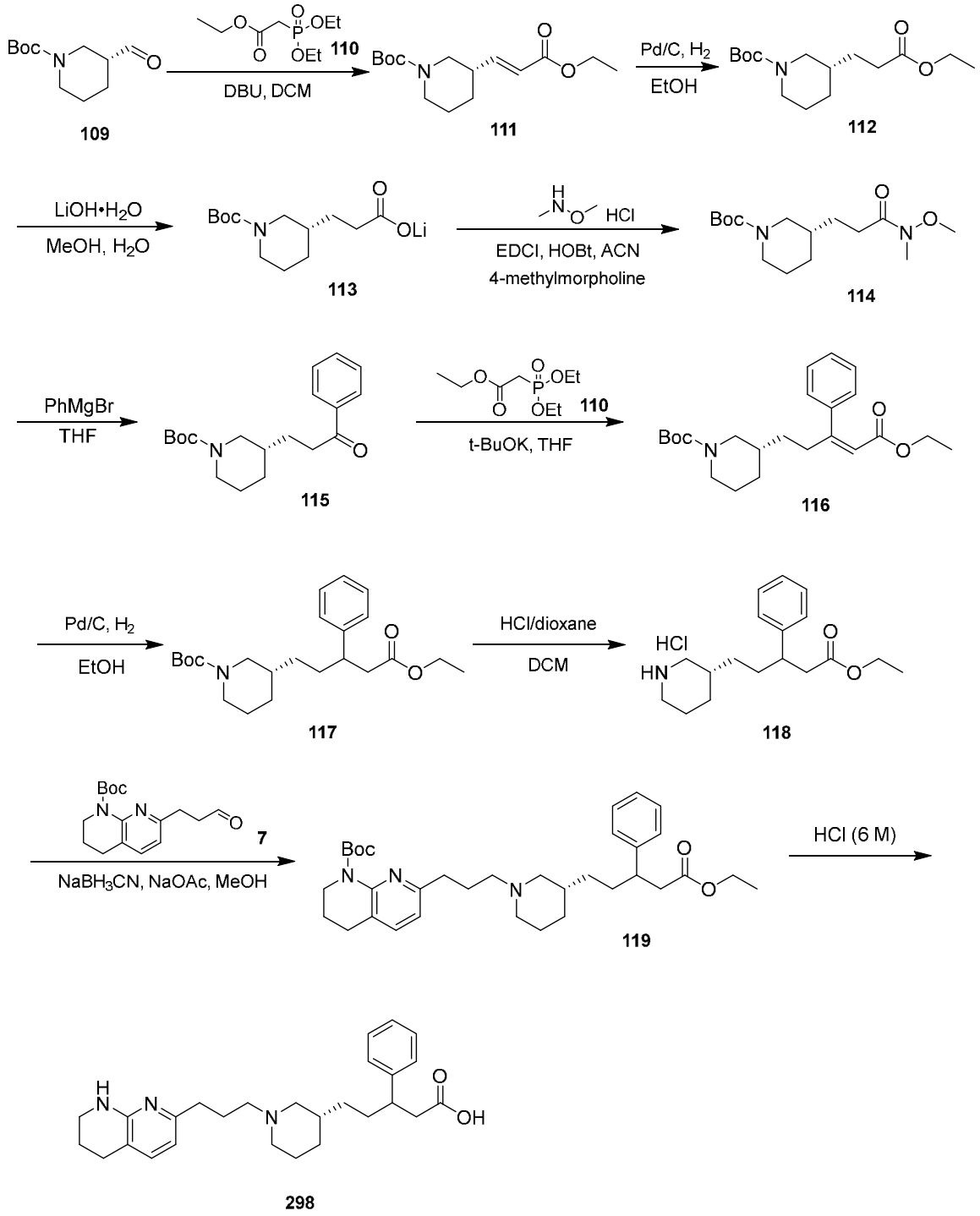
297

[0600] A una solución del compuesto **108** (40.0 mg, 56.7 umol, 78.2% pureza, 1.00 eq) en H_2O (2.00 mL) se agregó HCl/dioxano(4 M, 2.00 mL, 141 eq). La mezcla se agitó a 60 °C por 1 hr., se concentró al vacío para dar un residuo que se purificó por Prep-HPLC (columna: Phenomenex luna C18 150 * 25 mm * 10 um; fase móvil: [agua (0.05% HCl) - ACN]; B%: 4% - 34%, 11 min) para producir el compuesto **297** (9.97 mg, 22.0 umol, 38.8% producción, 96.6% pureza, HCl) como una goma de mascar amarilla. **^{1}H NMR** (400MHz, DMSO-d_6) δ 10.80 (br s, 1H), 8.15 - 8.06 (m, 1H), 7.63 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.29 - 7.18 (m, 5H), 6.68 - 6.65 (m, 1H), 3.80 - 3.66 (m, 3H), 3.65 - 3.56 (m, 2H), 3.50 - 3.43 (m, 3H), 3.34 - 3.22 (m, 2H), 3.05 - 3.04 (m, 2H), 3.03 (br s, 1H), 2.79 - 2.66 (m, 5H), 2.12 (br s, 3H), 1.83 - 1.75 (m, 4H), 1.66 - 1.43 (m, 1H); **LC-MS** $(M+H)^+$: 438.4.

[0601] Los estereoisómeros del compuesto **297** se purificaron por Prep-SFC (columna: DAICEL CHIRALPAK IG (250 mm * 30 mm, 10 um); fase móvil: [0.1% $NH_3 \cdot H_2O$ IPA]; B%: 40% - 40%, 8; 60min). El compuesto **297-A** (14.49 mg, 32.8 umol, 47.8% producción, 98.9% pureza) se obtuvo como un sólido amarillo. El compuesto **297-B** (21.47 mg, 48.3 umol, 70.5% producción, 98.5% pureza) se obtuvo como un sólido blanquecino.

[0602] **297-A**: **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 11.12 (br s, 1H), 7.32 - 7.28 (m, 3H), 7.26 (br s, 1H), 7.22 - 7.20 (m, 2H), 6.28 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.07 (br s, 1H), 3.90 - 3.88 (m, 1H), 3.72 - 3.71 (m, 2H), 3.64 - 3.61 (m, 1H), 3.45 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.10 - 3.07 (m, 1H), 2.73 - 2.70 (m, 4H), 2.61 - 2.58 (m, 2H), 2.47 - 2.40 (m, 2H), 2.26 - 2.14 (m, 2H), 1.91 - 1.69 (m, 7H), 1.30 - 1.26 (m, 1H): **LC-MS** $(M+H)^+$: 438.2.

[0603] **297-B**: **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 11.30 (br s, 1H), 7.31 - 7.28 (m, 2H), 7.26 - 7.24 (m, 2H), 7.21 - 7.19 (m, 2H), 6.26 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.14 (br s, 1H), 4.00 (dd, J_1 = 11.2 Hz, J_2 = 3.6 Hz, 1H), 3.78 (t, J = 10.8 Hz, 1H), 3.47 - 3.44 (m, 3H), 3.36 - 3.33 (m, 1H), 2.99 - 2.92 (m, 1H), 2.73 - 2.70 (m, 4H), 2.55 - 2.43 (m, 5H), 2.08 (br s, 1H), 1.91 - 1.88 (m, 3H), 1.70 - 1.61 (m, 4H), 1.28 - 1.26 (m, 1H); **LC-MS** $(M+H)^+$: 438.2.



Esquema 23

[0604] El Esquema 23 ilustra la síntesis del compuesto **298**.

Preparación del compuesto 111

[0605] A una solución del compuesto **109** (6.31 g, 28.1 mmol, 5.58 mL, 1.20 eq) en DCM (40.0 mL) se agregó DBU (7.14 g, 46.9 mmol, 7.07 mL, 2.00 eq) a 0 °C, la mezcla se agitó a 0 °C por 1 hr. Luego, se agregó el compuesto **110** (5.00 g, 23.4 mmol, 1.00 eq), la mezcla se agitó a 25 °C por

3 hrs, se diluyó con H_2O (20.0 mL) y se extrajo con DCM (20.0 mL * 3). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (30.0 mL * 2), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron, se concentraron para dar un residuo que se purificó por cromatografía flash de gel de sílice (ISCO®; 20 g SepaFlash® Silica Flash Columna, Eluyenteof 0~50% EtOAc: gradiente de éter de petróleo @ 20 mL/min) para proporcionar el compuesto **111** (4.00 g, 14.1 mmol, 60.2% producción) como un aceite incoloro. **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6.84 (dd, J_1 = 15.6 Hz, J_2 = 6.8 Hz, 1H), 5.86 (dd, J_1 = 16.0 Hz, J_2 = 1.2 Hz, 1H), 4.19 (q, J = 6.8 Hz, 2H), 4.03 - 3.82 (m, 2H), 2.91 - 2.56 (m, 2H), 2.38 - 2.22 (m, 1H), 1.94 - 1.83 (m, 1H), 1.74 - 1.60 (m, 2H), 1.46 (s, 9H), 1.42 - 1.33 (m, 1H), 1.29 (t, J = 6.8 Hz, 3H).

Preparación del compuesto 112

[0606] A una solución del compuesto **111** (4.00 g, 14.1 mmol, 1.00 eq) en EtOH (40.0 mL) se agregó Pd/C (400 mg, 10% pureza) bajo N_2. La suspensión se desgasificó al vacío, se purgó con H_2 3 veces, se agitó bajo H_2 (45 psi) a 25 °C por 12 hrs, se filtraron y concentraron para producir el compuesto **112** (3.00 g, 10.5 mmol, 74.5% producción) como un aceite incoloro que se usó en el siguiente paso directamente sin ninguna purificación. **LC-MS** (M-99) $^+$: 186.3; **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4.13 (q, J = 6.8 Hz, 2H), 4.04 - 3.68 (m, 2H), 2.88 - 2.72 (m, 1H), 2.62 - 2.38 (m, 1H), 2.33 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 1.84 - 1.75 (m, 1H), 1.72 (s, 1H), 1.66 - 1.59 (m, 1H), 1.58 - 1.51 (m, 1H), 1.50 - 1.47 (m, 1H), 1.45 (s, 9H), 1.43 - 1.34 (m, 1H), 1.25 (t, J = 87.2 Hz, 3H), 1.17 - 1.01 (m, 1H).

Preparación del compuesto 113

[0607] A una solución del compuesto **112** (2.00 g, 7.01 mmol, 1.00 eq) en MeOH (20.0 mL) se agregó $LiOH•H_2O$ (382 mg, 9.11 mmol, 1.30 eq) en H_2O (1.00 mL). La mezcla se agitó a 25 °C por 8 hrs, se diluyó con H_2O (20.0 mL) y se extrajo con DCM (30.0 mL * 2). La capa acuosa se concentró bajo presión reducida para dar un residuo que se utilizó en el siguiente paso directamente sin ninguna purificación. El compuesto **113** (1.90 g, 6.76 mmol, 96.4% producción, LiOH) se obtuvo como un sólido blanco. **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO_d_6) δ 3.93 - 3.63 (m, 2H), 2.78 - 2.63 (m, 1H), 1.88 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 1.76 - 1.64 (m, 1H), 1.60 - 1.50 (m, 1H), 1.41 (s, 1H), 1.38 (s, 9H), 1.35 - 1.21 (m, 4H), 1.09 - 0.92 (m, 1H); **LC-MS** (M-55) $^+$: 202.1.

Preparación del compuesto 114

[0608] A una solución del compuesto **113** (1.90 g, 6.76 mmol, 1.00 eq, LiOH), N,O-dimetilohidroxilamina (1.32 g, 13.5 mmol, 2.00 eq, HCl) en acetonitrilo (20.0 mL) se agregó EDCI (1.94 g, 10.1 mmol, 1.50 eq), HOBt (1.37 g, 10.1 mmol, 1.50 eq), 4-metilomorfolina (4.10 g,

40.5 mmol, 4.46 mL, 6.00 eq). La mezcla se agitó a 25 °C por 2 hrs, se concentró, diluyó con H_2O (30.0 mL) y se extrajo con EtOAc (30.0 mL * 3). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (30.0 mL * 2) se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron, se concentraron bajo presión reducida para dar un residuo que se purificó por cromatografía flash en gel de sílice (ISCO®; 20 g SepaFlash® Silica Flash Columna, eluyente of 0~50% EtOAc: Gradiente de éter de petróleo @ 20 mL/min). El eluido se purificó adicionalmente mediante Prep-HPLC (columna: Phenomenex Gemini - NX C18 75 * 30 mm * 3 um; fase móvil: [agua (10 mM NH_4HCO_3) - ACN]; B%: 35% - 55%, 8 min) para producir el compuesto **114** (1.30 g, 4.33 mmol, 64.1% producción) como un aceite amarillo. **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4.07 - 3.79 (m, 2H), 3.68 (s, 3H), 3.18 (s, 3H), 2.82 - 2.69 (m, 1H), 2.59 - 2.35 (m, 3H), 1.88 - 1.53 (m, 5H), 1.48 (s, 1H), 1.45 (s, 9H), 1.17 - 1.03 (m, 1H); **LC-MS** (M-99) $^+$: 201.2.

Preparación del compuesto 115

[0609] A una solución del compuesto **114** (1.00 g, 3.33 mmol, 1.00 eq) en THF (30.0 mL) se agregó PhMgBr (3.00 M, 4.44 mL, 4.00 eq) en dietilo éter a 0 °C bajo N_2. La mezcla se agitó a 0 °C por 1 hr a 25 °C por 6 hrs, apagada por NH_4Cl (30.0 mL) y se extrajo con DCM (30.0 mL * 3). Los extractos orgnánicos se lavaron con salmuera (30.0 mL * 2), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron, se concentraron para dar un residuo que se purificó por cromatografía flash en gel de sílice (ISCO®; 20 g SepaFlash® Silica Flash Columna, Eluyente de 0~50% EtOAc: Gradiente de éter de petróleo @ 20 mL/min) para producir el compuesto **115** (700 mg, 2.21 mmol, 66.2% producción) como un sólido blanco. **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.99 - 7.94 (m, 2H), 7.60 - 7.53 (m, 1H), 7.47 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 4.14 - 3.85 (m, 2H), 3.15 - 2.95 (m, 2H), 2.88 - 2.73 (m, 1H), 2.66 - 2.41 (m, 1H), 1.92 - 1.86 (m, 1H), 1.75 - 1.62 (m, 3H), 1.58 - 1.48 (m, 2H), 1.46 (s, 9H), 1.22 - 1.09 (m, 1H); **LC-MS** $(M-99)^+$: 218.2.

Preparación del compuesto 116

[0610] A una solución del compuesto **115** (700 mg, 3.15 mmol, 625 uL, 2.00 eq) en THF (10.0 mL) se agregó t-BuOK (442 mg, 3.94 mmol, 2.50 eq) a 0 °C y la mezcla se agitó a 0 °C por 1 hr. Luego, se agregó el compuesto **110** (500 mg, 1.58 mmol, 1.00 eq). La mezcla se agitó a 90 °C por 12 hrs, se diluyó con H_2O (20.0 mL) y se extrajo con EtOAc (20.0 mL * 3). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (30.0 mL * 1), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron, se concentraron bajo presión reducida para dar un residuo que se purificó por Prep-TLC (SiO_2, Éter de petróleo: EtOAc = 5: 1) para proporcionar el compuesto **116** (180 mg, 464 umol, 29.5% producción) se obtuvo como aceite incoloro. **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.46 - 7.34 (m, 5H), 6.03 (s, 1H), 4.22 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 4.00 - 3.87 (m, 2H), 3.26 - 3.12 (m, 1H), 3.11 - 2.99 (m,

1H), 2.77 - 2.67 (m, 1H), 2.50 - 2.46 (m, 1H), 1.93 - 1.82 (m, 1H), 1.66 - 1.60 (m, 2H), 1.53 - 1.48 (m, 1H), 1.45 (s, 9H), 1.44 - 1.41 (m, 1H), 1.41 - 1.37 (m, 1H), 1.32 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H); **LC-MS** (M-99) $^{+}$: 288.6.

Preparación del compuesto 117

[0611] A una solución del compuesto **116** (180 mg, 464 umol, 1.00 eq) en EtOH (20.0 mL) se agregó Pd/C (30.0 mg, 10% pureza) bajo N_2. La suspensión se desgasificó al vacío, se purgó con H_2 3 veces, se agitó bajo H_2 (45 psi) a 25 °C por 4 hrs, se filtró y se concentró para proporcionar el compuesto **117** (100 mg, 257 umol, 55.3% producción) se obtuvo como aceite incoloro que se usó directamente en el siguiente paso sin purificación. **LC-MS** (M-99) $^{+}$: 290.5.

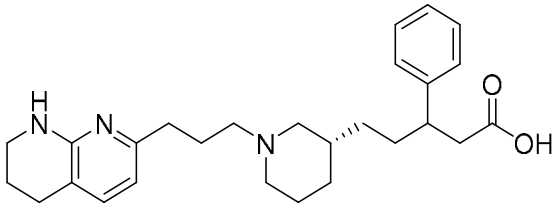
Preparación del compuesto 118

[0612] A una solución del compuesto **117** (100 mg, 257 umol, 1.00 eq) en DCM (3.00 mL) se agregó HCl/dioxano(4.00 M, 1.28 mL, 20.0 eq). La mezcla se agitó a 25 °C por 5 hrs, se concentró para proporcionar el compuesto **118** (80.0 mg, crudo, HCl), se obtuvo como un aceite de color amarillo claro que se usó directamente en el siguiente paso sin ninguna purificación. **LC-MS** (M+H) $^{+}$: 290.7.

Preparación del compuesto 119

[0613] A una solución del compuesto **118** (80.0 mg, 245 umol, 1.00 eq, HCl) en MeOH (2.00 mL) se agregó NaOAc (40.3 mg, 491 umol, 2.00 eq), el compuesto **7** (85.5 mg, 295 umol, 1.20 eq). La mezcla se agitó a 25 °C por 1 hr, luego $NaBH_3CN$ (30.8 mg, 491 umol, 2.00 eq) seguido de agitación adicional a 25 °C por 3 hrs, se concentró, se diluyó con H_2O (20.0 mL) y se extrajo con EtOAc (20.0 mL * 3), Los extractos orgánicos combinados se lavaron con solución saturada $NaHCO_3$ (30.0 mL * 1), salmuera (30.0 mL * 1), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron, se concentraron para dar un residuo que se purificó por Prep-TLC (SiO_2, DCM: MeOH = 10: 1) para proporcionar el compuesto **119** (50.0 mg, 88.7 umol, 36.1% producción) como un aceite amarillo. **LC-MS** (M+H) $^{+}$: 564.5.

Ejemplo 98:
3-fenilo-5-((R)-1-(3-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridina-2-ilo)propilo)piperidina-3-ilo)ácido pentanoico (298)



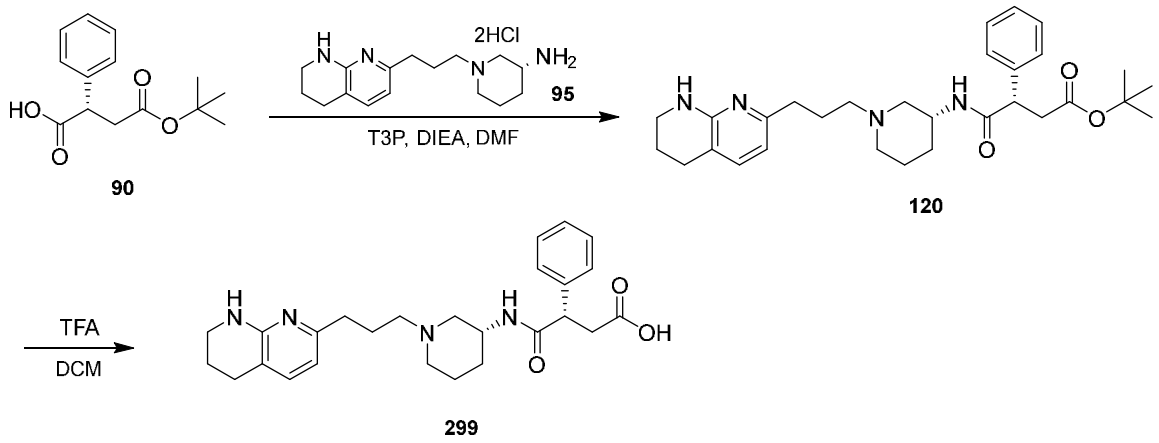
298

[0614] Una solución del compuesto **119** (50.0 mg, 88.7 umol, 1.00 eq) en HCl (6.00 M, 2.00 mL, 135 eq) se agitó a 60 °C por 2 hrs y se lavó con DCM (10.0 mL * 3), se ajustó el pH de la fase acuosa a ~7 con solución $NaHCO_3$, se concentró para dar un residuo que se purificó por Prep-SFC. Preparación de la muestra: Add IPA y CH_2Cl_2 100 mL en instrumento de muestra: Aguas 150 SFC Fase móvil: 40% IPA (0.1% NH_3•H_2O) en caudal de CO_2 supercrítico: 90 g/min. Tiempo del ciclo: 4.5 min, tiempo total: 40 min. Volumen de inyección único: 4.5 mL. Contrapresión: 100 bar para mantener el CO_2 en flujo supercrítico).

[0615] El compuesto **298-A** (14.24 mg, 31.4 umol, 35.5% producción, 96.2% pureza) se obtuvo como una goma amarilla. El compuesto **296-B** (16.86 mg, 38.6 umol, 43.5% producción, 99.7% pureza) se obtuvo como una goma amarilla.

[0616] 298-A: **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 11.13 (s, 1H), 7.25 - 7.20 (m, 2H), 7.19 - 7.07 (m, 4H), 6.18 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 3.69 - 3.58 (m, 1H), 3.37 (br s, 2H), 3.26 (t, J = 10.8 Hz, 1H), 3.13 - 3.05 (m, 1H), 2.75 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 2.62(t, J = 6.0 Hz, 3H), 2.54 - 2.40 (m, 3H), 2.36 - 2.29 (m, 1H), 2.21 - 2.11 (m, 2H), 2.08 - 1.99 (m, 1H), 1.94 - 1.78 (m, 4H), 1.72 - 1.61 (m, 1H), 1.57 - 1.50 (m, 1H), 1.47 - 1.39 (m, 2H), 1.25 - 1.12 (m, 1H), 1.07 - 0.91 (m, 2H), 0.82 - 0.69 (m, 1H); **LC-MS** (M+H) $^+$: 436.4.

[0617] 298-B: **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO_d_6) δ 14.60 - 13.92 (m, 1H), 10.75 - 9.89 (m, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.61 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.31 - 7.16 (m, 4H), 6.64 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 3.46 - 3.41 (m, 3H), 3.29 - 3.23 (m, 2H), 3.04 - 3.86 (m, 3H), 2.77 - 2.69 (m, 4H), 2.64 - 2.55 (m, 1H), 2.44 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 2.15 - 1.96 (m, 2H), 1.85 - 1.73 (m, 4H), 1.69 - 1.51 (m, 2H), 1.35 - 1.18 (m, 3H), 1.16 - 1.02 (m, 1H), 0.97 - 0.80 (m, 2H); **LC-MS** (M+H) $^+$: 436.6.



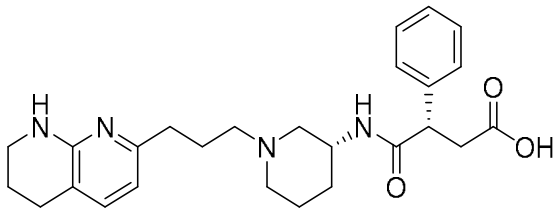
Esquema 24

[0618] El Esquema 24 ilustra la síntesis del compuesto **299**.

Preparación del compuesto 120

[0619] A una solución del compuesto **90** (50.0 mg, 129 umol, 89.9% pureza, 1.00 eq, 2HCl) y compuesto **95** (26.0 mg, 104 umol, 0.8 eq) en DCM (2.00 mL) se agregó T3P (165 mg, 259 umol, 154 uL, 50.0 % pureza, 2.00 eq) y DIEA (83.6 mg, 647 umol, 113 uL, 5.00 eq). La mezcla se agitó a 25 °C por 3 hrs, se concentró para dar un residuo que se purificó por Prep-TLC (SiO_2, DCM: MeOH = 10: 1) para producir el compuesto **120** (40.0 mg, 79.0 umol, 61.0% producción) como un aceite amarillo. **LC-MS** $(M+H)^+$: 507.5.

Ejemplo 99:
(S)-4-oxo-3-fenilo-4-(((R)-1-(3-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridina-2-ilo)propilo)piperidina-3-ilo)amino)ácido butanoico(299)



299

[0620] A una solución del compuesto **120** (20.0 mg, 39.5 umol, 1.00 eq) en DCM (1.00 mL) se agregó TFA (3.08 g, 27.0 mmol, 2.00 mL, 684 eq) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 25 °C por 2 hrs, se concentró para dar un residuo que se purificó por Prep-HPLC (columna: Aguas xbridge 150 * 25 mm 10 um; fase móvil: [agua (10 mM NH_4HCO_3) - ACN]; B%: 13% - 43%, 11

min) para producir el compuesto **299** (3.01 mg, 6.68 umol, 16.9% producción, 100% pureza) como un sólido blanco. **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.84 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.33 - 7.25 (m, 3H), 7.22 - 7.12 (m, 2H), 6.32 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 3.90 (dd, J_1 = 10.0 Hz, J_2 = 4.4 Hz, 1H), 3.72 - 3.69 (m, 1H), 3.27 - 3.24 (m, 4H), 2.94 (dd, J_1 = 16.8 Hz, J_2 = 10.0 Hz, 1H), 2.62 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.44 - 2.29 (m, 5H), 2.25 - 2.19 (m, 1H), 2.28 - 2.18 (m, 2H), 1.78 - 1.63 (m, 4H), 1.48 - 1.31 (m, 2H), 1.17 - 1.12 (m, 1H); **LC-MS** $(M+H)^+$: 451.4.

[0621] Los siguientes compuestos, establecidos en la Tabla 6, se prepararon de acuerdo con los procedimientos generales proporcionados en el Esquema 24 o procedimientos análogos al mismo.

Tabla 6

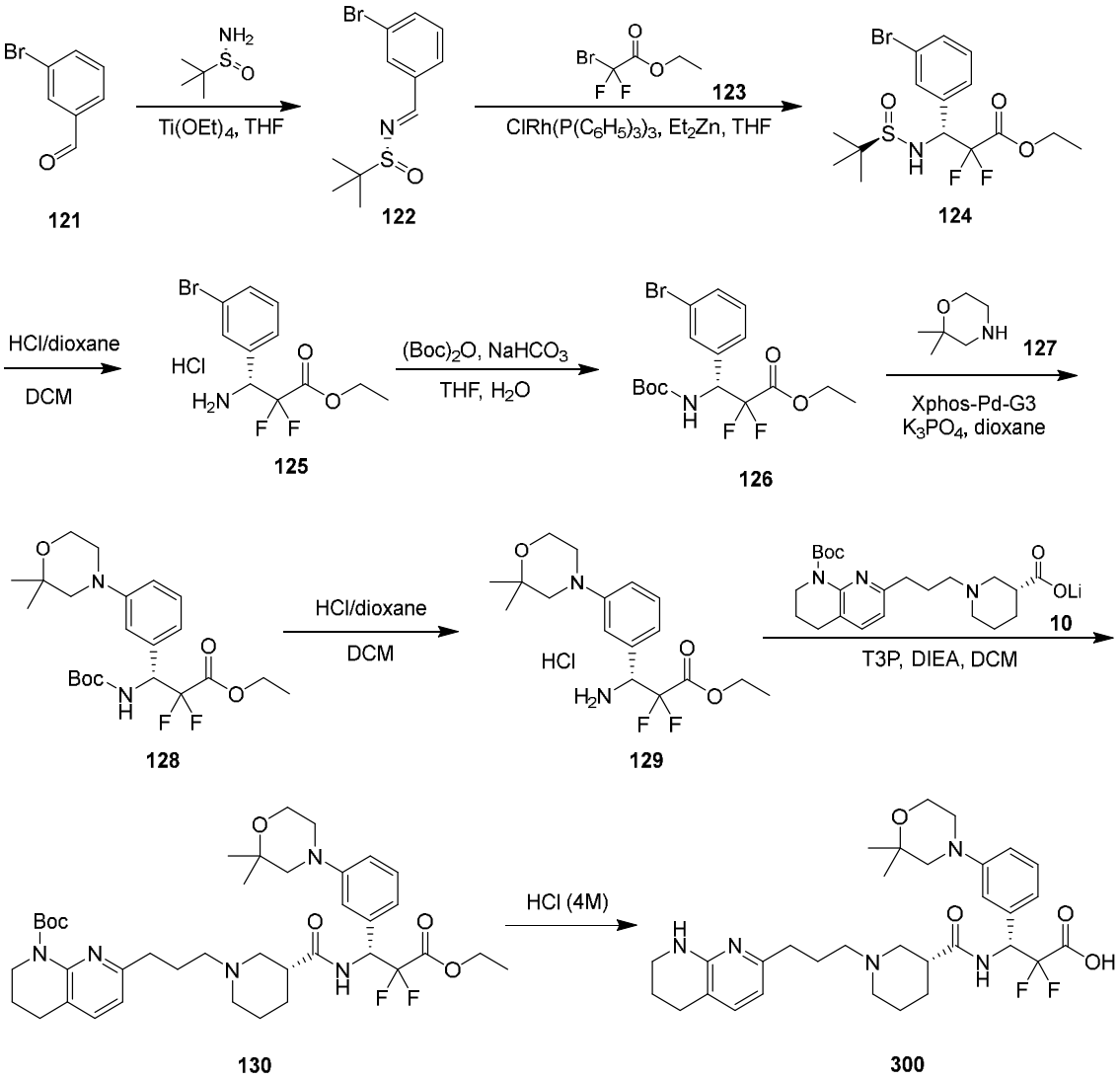
Compuesto No.	**Datos ^{1}H NMR**
414	(400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.42 (s, 1H), 8.24 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.28 (s, 2H), 7.27 (s, 2H), 7.23 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.21 - 7.15 (m, 1H), 6.28 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.57 - 4.55 (m, 1H), 3.60 - 3.53 (m, 2H), 3.44 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.25 (br t, J = 6.8 Hz 1H), 3.06 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 2.86 - 2.82 (m, 1H), 2.74 - 2.64 (m, 8H), 2.40 (br s, 1H), 2.27 - 2.20 (m, 2H), 1.94 - 1.88 (m, 3H), 1.81 - 1.74 (m, 2H), 1.72 - 1.67 (m, 2H).
415	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.86 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.25 - 7.18 (m, 4H), 7.16 - 7.11 (m, 1H), 7.02 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.28 (s, 1H), 6.24 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.05 - 4.00 (m, 1H), 3.45 - 3.43 (m, 2H), 3.24 - 3.21 (m, 2H), 2.61 - 2.55 (m, 3H), 2.53 - 2.51 (m, 1H), 2.45 - 2.39 (m, 3H), 2.36 - 2.23 (m, 5H), 2.01 - 1.94 (m, 2H), 1.77 - 1.71 (m, 2H), 1.58 - 1.50 (m, 2H), 1.48 - 1.41 (m, 1H), 1.38 - 1.30 (m, 2H).
416	(400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.93 - 10.53 (m, 1H), 8.37 - 7.92 (m, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.26 - 7.22 (m, 3H), 7.22 - 7.17 (m, 1H), 6.39 - 6.26 (m, 1H), 4.71 - 4.49 (m, 1H), 3.80 - 3.73 (m, 1H), 3.67 - 3.59 (m, 2H), 3.54 - 3.48 (m, 2H), 3.46 - 3.39 (m, 2H), 2.88 - 2.80 (m, 1H), 2.79 - 2.77 (m, 1H), 2.75 - 2.70 (m, 3H), 2.67 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 2.64 - 2.61 (m, 1H), 2.60 - 2.50 (m, 1H), 2.44 - 2.34 (m, 1H), 2.18 - 2.09 (m, 3H), 2.07 - 1.98 (m, 1H), 1.95 - 1.87 (m, 2H).
417	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.13 (s, 1H), 7.95 (dd, J_1 = 26.8 Hz, J_2 = 6.4 Hz, 1H), 7.28 - 7.14 (m, 5H), 7.12 - 7.05 (m, 1H), 6.44 - 6.34 (m, 1H), 6.28 (dd, J_1 = 7.2 Hz, J_2 = 5.2 Hz, 1H), 3.49 - 3.44 (m, 2H), 3.25 (d, J = 3.2 Hz, 2H), 3.13 - 3.05 (m, 2H), 2.69 - 2.53 (m, 4H), 2.47 - 2.44 (m, 2H), 2.42-2.32 (m, 3H), 2.21-2.09 (m, 2H), 1.87-1.72 (m, 5H), 1.54 - 1.39 (m, 1H).
418	(400 MHz, DMSO-d_6+D_2O) δ 7.34 - 7.20 (m, 5H), 7.06 - 7.00 (m, 1H), 6.28 - 6.21 (m, 1H), 4.24 - 4.08 (m, 1H), 3.58 - 3.53 (m, 1H), 3.41 - 3.31 (m, 3H), 3.22 (br s, 2H), 3.17 - 3.08 (m, 1H), 2.62 - 2.57 (m, 2H), 2.46 - 2.40 (m, 2H), 2.23 - 2.11 (m, 3H), 2.07 - 1.93 (m, 3H), 1.87 - 1.69 (m, 6H).

Compuesto No.	Datos ^{1}H NMR
419	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.00 (dd, J_1 = 17.6 Hz, J_2 = 6.4 Hz, 1H), 7.35 - 7.21 (m, 5H), 7.03 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 6.38 (d, J = 50.8 Hz, 1H), 6.24 (q, J = 4.0 Hz, 1H), 4.22 - 4.11 (m, 1H), 3.57 (q, J = 6.0 Hz, 1H), 3.46 - 3.42 (m, 2H), 3.35 - 3.32 (m, 1H), 3.23 (br s, 2H), 3.17 - 3.14 (m, 1H), 2.60 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.46 - 2.39 (m, 2H), 2.23 - 2.12 (m, 3H), 2.06 - 1.92 (m, 3H), 1.87 - 1.63 (m, 6H).
420	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.95 (br d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.33 - 7.20 (m, 5H), 7.06 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.92 (s, 1H), 6.25 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.17 - 4.08 (m, 1H), 3.44 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 3.24 (t, J = 4.4 Hz, 2H), 2.65 - 2.58 (m, 3H), 2.52 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 2.45 - 2.34 (m, 4H), 2.34 - 2.26 (m, 2H), 2.19 - 2.09 (m, 1H), 2.06 - 1.98 (m, 3H), 1.87 - 1.79 (m, 1H), 1.77 - 1.71 (m, 2H), 1.69 - 1.62 (m, 1H), 1.56 - 1.47 (m, 2H), 1.46 - 1.37 (m, 2H).
421	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.96 (br d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.31 - 7.19 (m, 5H), 7.01 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.36 (s, 1H), 6.24 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.10 (t, J = 4.0 Hz, 1H), 3.41 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 3.22 (br t, J = 5.2 Hz, 2H), 2.63 - 2.57 (m, 3H), 2.52 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 2.44 - 2.32 (m, 6H), 2.18 - 2.08 (m, 1H), 2.06 - 1.94 (m, 3H), 1.85 - 1.77 (m, 1H), 1.77 - 1.70 (m, 2H), 1.61 - 1.46 (m, 3H), 1.45 - 1.36 (m, 2H).
422	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.01 (dd, J_1 = 18.1 Hz, J_2 = 6.6 Hz, 1H), 7.33 - 7.22 (m, 5H), 7.03 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 6.45 - 6.28 (m, 1H), 6.25 - 6.23 (m, 1H), 4.24 - 4.10 (m, 1H), 3.59 - 3.55 (m, 1H), 3.47 - 3.40 (m, 3H), 3.23 (s, 2H), 3.17 - 3.12 (m, 1H), 2.60 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 2.45 - 2.41 (m, 2H), 2.22 - 2.15 (m, 3H), 2.06 - 1.91 (m, 3H), 1.87 - 1.69 (m, 6H).
423	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.01 (dd, J_1 = 19.1 Hz, J_2 = 6.6 Hz, 1H), 7.39 - 7.18 (m, 5H), 7.04 - 7.01 (m, 1H), 6.41 (s, 1H), 6.26 - 6.23 (m, 1H), 4.24 - 4.13 (m, 1H), 3.58 - 3.54 (m, 1H), 3.50 - 3.46 (m, 1H), 3.42 - 3.33 (m, 2H), 3.26 - 3.21 (m, 2H), 3.15 - 3.09 (m, 1H), 2.63 - 2.56 (m, 2H), 2.43 (q, J = 6.8 Hz, 2H), 2.24 - 2.09 (m, 3H), 2.09 - 1.92 (m, 3H), 1.90 - 1.63 (m, 6H).
424	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.20 - 8.12 (m, 1H), 7.89 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.67 (s, 2H), 7.66 - 7.61 (m, 2H), 7.00 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.26 - 6.20 (m, 2H), 4.12 - 4.04 (m, 2H), 3.69 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 3.24 - 3.20 (m, 3H), 2.68 - 2.61 (m, 2H), 2.37 - 2.32 (m, 3H), 2.25 - 2.14 (m, 2H), 2.09 - 1.93 (m, 4H), 1.83 - 1.62 (m, 7H), 1.61 (s, 6H), 1.45 - 1.32 (m, 3H).
424	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.91 (br d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.34 - 7.29 (m, 2H), 7.28 - 7.22 (m, 3H), 7.09 - 7.04 (m, 1H), 6.98 - 6.92 (m, 1H), 6.25 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.14 - 4.08 (m, 1H), 3.45 (br s, 2H), 3.24 (br s, 1H), 2.69 - 2.64 (m, 1H), 2.62 - 2.58 (m, 4H), 2.44 - 2.39 (m, 3H), 2.34 - 2.26 (m, 3H), 2.14 - 2.07 (m, 1H), 2.03 - 2.00 (m, 2H), 1.86 - 1.79 (m, 1H), 1.79 - 1.72 (m, 2H), 1.70 - 1.61 (m, 1H), 1.56 - 1.47 (m, 2H), 1.45 - 1.39 (m, 2H).

Compuesto No.	Datos ^{1}H NMR
425	(400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.89 (br s, 1H), 8.22 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.23 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.59 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.25 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.51 - 4.42 (m, 3 H), 3.47 (t, *J* = 4.8 Hz, 2H), 3.13 - 3.08 (m, 1H), 3.02 (d, *J* = 9.6 Hz, 1 H), 2.90 - 2.82 (m, 1H), 2.71 (t, *J* = 6.0 Hz, 3H), 2.66 - 2.58 (m, 1H), 2.45 - 2.42 (m, 1H), 2.38 - 2.31 (m, 1H), 2.27 - 2.16 (m, 3H), 2.04 - 1.98 (m, 3H), 1.94 - 1.85 (m, 3H), 1.76 - 1.71 (m, 6H), 1.65 - 1.57 (m, 10H).
426	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.94 - 7.92 (m, 1H), 7.21 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 7.03 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.49 (s, 1H), 6.25 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.09 (br s, 1H), 3.99 - 3.93 (m, 1H), 3.22 (br s, 2H), 2.83 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 2.60 (t, *J* = 6.0 Hz, 3H), 2.43 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.11 - 1.98 (m, 4H), 1.91 - 1.84 (m, 2H), 1.77 - 1.71 (m, 3H), 1.63 - 1.55 (m, 11H), 1.54 - 1.44 (m, 9H).
428	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.10 (dd, J_1 = 25.6 Hz, J_2 = 6.8 Hz, 1H), 7.35 (t, *J* = 6.8 Hz, 1H), 7.05 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.51 (s, 1H), 6.26 (dd, J_1 = 7.2 Hz, J_2 = 2.8 Hz, 1H), 4.28 - 4.12 (m, 1H), 4.12 - 4.02 (m, 1H), 3.58 (dd, J_1 = 10.8 Hz, J_2 = 6.4 Hz, 1H), 3.46 - 3.39 (m, 4H), 3.34 - 3.32 (m, 2H), 3.24 (s, 1H), 3.20 - 3.12 (m, 2H), 2.61 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 2.45 (d, *J* = 5.2 Hz, 2H), 2.25-2.16 (m, 2H), 2.14 - 2.08 (m, 2H), 2.06 - 1.91 (m, 2H), 1.83 - 1.75 (m, 4H), 1.64 - 1.59 (m, 5H), 1.58 - 1.55 (m, 1H), 1.55 - 1.49 (m, 5H).
429	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.14-8.02 (m, 1H), 7.35 (t, *J* = 6.8 Hz, 1H), 7.05 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.51 (s, 1H), 6.26 (dd, J_1 = 7.2 Hz, J_2 = 2.8 Hz, 1H), 4.28 - 4.12 (m, 1H), 4.12 - 4.02 (m, 1H), 3.58 (dd, J_1 = 10.8 Hz, J_2 = 6.4 Hz, 1H), 3.46 - 3.39 (m, 4H), 3.34 - 3.32 (m, 2H), 3.24 (s, 1H), 3.20 - 3.12 (m, 2H), 2.61 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 2.45 (d, *J* = 5.2 Hz, 2H), 2.25-2.16 (m, 2H), 2.14 - 2.08 (m, 2H), 2.06 - 1.91 (m, 2H), 1.83 - 1.75 (m, 4H), 1.64 - 1.59 (m, 5H), 1.58 - 1.55 (m, 1H), 1.55 - 1.49 (m, 5H).
430	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 14.30 - 14.15 (m, 1H), 10.99 - 10.79 (m, 1H), 8.50 - 8.28 (m, 1H), 8.07 (br d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 7.61 (br d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.48 - 7.37 (m, 1H), 6.67 - 6.57 (m, 1H), 4.44 - 4.27 (m, 1H), 4.17 - 4.09 (m, 1H), 3.47 - 3.46 (m, 1H), 3.16 - 3.11 (m, 2H), 2.75 - 2.68 (m, 4H), 2.13 (br s, 4H), 2.03 - 1.96 (m, 2H), 1.82 (br d, *J* = 4.8 Hz, 4H), 1.69 (br d, *J* = 1.6 Hz, 5H), 1.65 - 1.59 (m, 6H), 1.52 (br s, 7H), 1.32 - 1.22 (m, 2H).
431	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.11 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 7.19 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 7.08 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.03 (s, 1H), 6.26 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.14 (s, 1H), 4.03 - 3.95 (m, 1H), 3.26 - 3.22 (m, 2H), 2.90 - 2.83 (m, 1H), 2.71 - 2.65 (m, 2H), 2.60 (t, *J* = 6.0 Hz, 3H), 2.45 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H), 2.13 - 2.03 (m, 4H), 1.93 - 1.82 (m, 2H), 1.77 - 1.71 (m, 2H), 1.64 - 1.57 (m, 8H), 1.56 - 1.46 (m, 11H).

Compuesto No.	Datos ^{1}H NMR
432	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.09 (dd, J_1 = 14.8 Hz, J_2 = 6.8 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.04 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.42 (br d, J = 9.6 Hz, 1H), 6.24 (dd, J_1 = 3.6 Hz, J_2 = 3.6 Hz, 1H), 4.26 - 4.11 (m, 1H), 4.10 - 4.02 (m, 1H), 3.58 (dd, J_1 = 6.0 Hz, J_2 = 4.4 Hz, 1H), 3.43 - 3.38 (m, 2H), 3.25 - 3.22 (m, 2H), 3.16 - 3.12 (m, 1H), 2.60 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 2.47 - 2.41 (m, 2H), 2.23 - 2.07 (m, 4H), 2.05 - 1.90 (m, 2H), 1.84 - 1.69 (m, 6H), 1.64 - 1.48 (m, 13H).
433	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.09 (dd, J_1 = 25.6 Hz, J_2 = 6.8 Hz, 1H), 7.33 - 7.30 (m, 1H), 7.05 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.61 (br s, 1H), 6.25 (dd, J_1 = 7.2 Hz, J_2 = 3.2 Hz, 1H), 4.25 - 4.13 (m, 1H), 4.09 - 4.05 (m, 1H), 3.57 (dd, J_1 = 10.4 Hz, J_2 = 6.2 Hz, 1H), 3.46 - 3.33 (m, 2H), 3.24 (br t, J = 5.3 Hz, 2H), 3.19 - 3.10 (m, 1H), 2.60 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.46 - 2.42 (m, 2H), 2.23 - 2.16 (m, 2H), 2.13 - 2.06 (m, 2H), 2.03 - 1.87 (m, 2H), 1.86 - 1.69 (m, 6H), 1.65 - 1.47 (m, 13H).
434	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.20 - 8.12 (m, 1H), 7.89 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.67 (s, 2H), 7.66 - 7.61 (m, 2H), 7.00 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.26 - 6.20 (m, 2H), 4.12 - 4.04 (m, 2H), 3.69 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 3.24 - 3.20 (m, 3H), 2.68 - 2.61 (m, 2H), 2.37 - 2.32 (m, 3H), 2.25 - 2.14 (m, 2H), 2.09 - 1.93 (m, 4H), 1.83 - 1.62 (m, 7H), 1.61 (s, 6H), 1.45 - 1.32 (m, 3H).
435	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.19 - 8.12 (m, 1H), 7.91 - 7.87 (m, 2H), 7.75 - 7.70 (m, 1H), 7.70 - 7.66 (m, 1H), 7.64 (d, J= 7.6 Hz, 2H), 7.00 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.27 - 6.20 (m, 2H), 4.13 - 4.05 (m, 2H), 3.73 - 3.66 (m, 1H), 3.24 - 3.17 (m, 3H), 2.59 (br d, J = 6.4 Hz, 3H), 2.43 - 2.37 (m, 3H), 2.35 - 2.29 (m, 3H), 2.23 - 2.18 (m, 1H), 2.07 - 1.98 (m, 3H), 1.86 - 1.79 (m, 2H), 1.75 - 1.65 (m, 4H), 1.59 - 1.43 (m, 6H), 1.43 - 1.37 (m, 2H).
436	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.22 - 8.12 (m, 1H), 7.96 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.90 - 7.83 (m, 2H), 7.76 - 7.68 (m, 1H), 7.66 - 7.59 (m, 2H), 7.07 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 6.26 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.19 - 4.02 (m, 4H), 3.45 - 3.41 (m, 1H), 3.24 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.20 - 3.14 (m, 1H), 2.93 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 2.79 - 2.67 (m, 2H), 2.60 (t, J = 6.0 Hz, 4H), 2.46 - 2.40 (m, 2H), 2.18 - 2.07 (m, 3H), 1.96 - 1.84 (m, 2H), 1.81 - 1.70 (m, 4H), 1.69 - 1.57 (m, 3H), 1.56 - 1.40 (m, 4H).
437	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.23 - 8.17 (m, 1H), 7.96 (br d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 7.76 - 7.68 (m, 1H), 7.67 - 7.59 (m, 2H), 7.07 (br d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.26 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 4.20 - 4.02 (m, 4H), 3.45 - 3.41 (m, 1H), 3.25 - 3.13 (m, 3H), 2.93 (br d, J = 5.0 Hz, 1H), 2.80 - 2.58 (m, 6H), 2.47 - 2.41 (m, 2H), 2.18 - 2.04 (m, 3H), 1.99 - 1.85 (m, 2H), 1.82 - 1.70 (m, 4H), 1.69 - 1.57 (m, 3H), 1.56 (br s, 4H).

Compuesto No.	Datos ^{1}H NMR
438	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.23 - 8.07 (m, 1H), 7.93 - 7.79 (m, 3H), 7.76 - 7.68 (m, 1H), 7.66 - 7.59 (m, 2H), 7.06 - 6.99 (m, 1H), 6.43 (s, 1H), 6.26 - 6.20 (m, 1H), 4.21 - 4.09 (m, 2H), 3.97 (s, 1H), 3.61 - 3.57 (m, 2H), 3.26 - 3.20 (m, 3H), 3.19 - 3.10 (m, 3H), 2.59 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.45 - 2.39 (m, 2H), 2.23 - 2.07 (m, 4H), 2.03 - 1.89 (m, 2H), 1.85 - 1.69 (m, 8H), 1.63 - 1.46 (m, 2H).
439	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.14 (br d, J = 7.4 Hz, 1H), 8.06 (dd, J_1 = 26.4 Hz, J_2 = 5.2 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.75 - 7.69 (m, 1H), 7.66 - 7.60 (m, 2H), 7.04 (br d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.65 - 6.56 (m, 1H), 6.25 (dd, J_1 = 7.2 Hz, J_2 = 3.2 Hz, 1H), 4.26 - 4.21 (m, 1H), 4.18 - 4.14 (m, 1H), 4.11 (br s, 1H), 3.58 (dd, J_1 = 10.4 Hz, J_2 = 6.4 Hz, 1H), 3.46 - 3.38 (m, 3H), 3.23 (br t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.19 - 3.12 (m, 2H), 2.59 (br t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.47 - 2.41 (m, 2H), 2.23 - 2.12 (m, 4H), 2.06 - 1.92 (m, 2H), 1.87 - 1.62 (m, 9H), 1.52 - 1.45 (m, 1H).
440	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.18 - 8.01 (m, 2H), 7.88 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.73 - 7.70 (m, 1H), 7.67 - 7.58 (m, 2H), 7.07 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.76 (br d, J = 18.6 Hz, 1H), 6.26 (dd, J_1 = 6.8 Hz, J_2 = 1.2 Hz, 1H), 4.25 - 4.09 (m, 3H), 3.60 - 3.56 (m, 2H), 3.43 - 3.38 (m, 3H), 3.32 - 3.29 (m, 1H), 3.24 - 3.12 (m, 4H), 2.60 (br t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.24 - 2.11 (m, 4H), 2.06 - 1.90 (m, 2H), 1.87 - 1.59 (m, 9H), 1.52 - 1.39 (m, 1H).
441	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.15 - 8.01 (m, 2H), 7.86 (dd, J_1 = 7.2 Hz, J_2 = 1.2 Hz, 2H), 7.76 - 7.59 (m, 3H), 7.10 - 7.02 (m, 1H), 6.70 (d, J = 35.2 Hz, 1H), 6.27 - 6.24 (m, 1H), 4.27 - 4.09 (m, 3H), 3.60 - 3.56 (m, 1H), 3.48 - 3.38 (m, 4H), 3.24 (br t, J = 4.8 Hz, 2H), 3.19 - 3.15 (m, 2H), 2.60 (br t, J = 5.2 Hz, 2H), 2.46 - 2.42 (m, 2H), 2.25 - 2.10 (m, 4H), 2.05 - 1.91 (m, 2H), 1.84 - 1.72 (m, 7H), 1.67 - 1.57 (m, 1H), 1.54 - 1.44 (m, 1H).
520	(400 MHz, $CDCl_3$) δ 11.0 - 10.8 (m, 1H), 8.31 - 8.15 (m, 1H), 7.31 - 7.29 (m, 2H), 7.26 - 7.19 (m, 4H), 6.33 - 6.30 (m, 1H), 4.72 - 4.52 (m, 2H), 3.78 - 3.43 (m, 7H), 2.89 - 2.49 (m, 9H), 2.44 - 2.32 (m, 1H), 2.20 - 1.98 (m, 4H), 1.94 - 2.88 (m, 2H).
521	(400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.7 (br s, 1H), 8.40 (br s, 1H), 8.06 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.29 - 7.27 (m, 1H), 7.26 - 7.16 (m, 5H), 6.31 (dd, J_1 = 7.2 Hz, J_2 = 3.6 Hz, 1H), 4.60 - 4.48 (m, 1H), 3.73 - 3.38 (m, 7H), 2.82 - 2.55 (m, 9H), 2.48 - 2.29 (m, 1H), 2.14 - 1.97 (m, 4H), 1.91 - 1.88 (m, 2H).
522	(400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.8 (br s, 1H), 8.08 - 8.00 (m, 1H), 7.52 - 7.28 (m, 3H), 7.27 - 7.18 (m, 4H), 6.33 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.69 - 4.57 (m, 1H), 3.77 - 3.45 (m, 7H), 2.82 - 2.67 (m, 8H), 2.61 - 2.49 (m, 1H), 2.35 - 2.34 (m, 1H), 2.09 - 2.00 (m, 4H), 1.94 - 1.89 (m, 2H).



Esquema 25

[0622] El Esquema 25 ilustra la síntesis del compuesto **300**.

Preparación del compuesto 122

[0623] A una solución del compuesto 121 (12.0 g, 64.9 mmol, 7.55 mL, 1.00 eq) y (R)-2-metilopropano-2-sulfinamida (15.7 g, 130 mmol, 2.00 eq) en THF (50.0 mL) se agregó $Ti(OEt)_4$ (14.8 g, 64.9 mmol, 13.5 mL, 1.00 eq). La mezcla se agitó a 66 °C por 5 hrs, se diluyó con H_2O (50.0 ml), se filrtó y extrajo con Acetato de etilo (50.0 mL * 3). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (60.0 mL), se secaron sobre Na_2SO_4, se concentró para dar un residuo que se purificó por cromatografía en columna (SiO_2, Éter de petróleo: Acetato de etilo= 50: 1 to 5: 1, Éter de petróleo: Acetato de etilo= 5: 1, R_f = 0.50) para proporcionar el compuesto 122 (10.0 g, 34.7 mmol, 53.5% producción) como un aceite amarillo. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)

δ 8.55 (s, 1H), 8.13 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 7.97 - 7.94 (m, 1H), 7.79 - 7.78 (m, 1H), 7.51 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 1.19 (s, 9H); LC-MS $(M+H)^+$: 288.1.

Preparación del compuesto 124

[0624] A una solución del compuesto **122** (5.00 g, 17.4 mmol, 1.00 eq), $ClRh(P(C_6H_5)_3)_3$ (642 mg, 694 umol, 0.0400 eq) y compuesto **123** (7.04 g, 34.7 mmol, 4.46 mL, 2.00 eq) en THF (50.0 mL) se agregó Et_2Zn gota a gota (1.00 M, 34.7 mL, 2.00 eq) a - 78 °C bajo N_2. La mezcla se agitó a 0 °C por 1 hr bajo N_2, se agregó una solución de NH_4Cl (50.0 mL), se extrajo con Acetato de etilo (50.0 mL * 3). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (50.0 mL * 2), secado sobre Na_2SO_4 y se concentró para dar un residuo que se purificó por cromatografía en columna (SiO_2, Éter de petróleo: Acetato de etilo= 30: 1 a 3: 1, Éter de petróleo: Acetato de etilo= 3: 1, R_f = 0.30, I_2) para proporcionar el compuesto **124** (3.00 g, 7.28 mmol, 41.9% producción) se obtuvo como un aceite amarillo. **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.90 (s, 1H), 7.60 - 7.56 (m, 2H), 7.37 - 7.33 (m, 1H), 6.35 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 5.04 - 4.94 (m, 1H), 4.30 - 4.23 (m, 2H), 1.27 - 1.23 (m, 3H), 1.10 (s, 9H); **LC-MS** $(M+H)^+$: 413.9.

Preparación del compuesto 125

[0625] A una solución del compuesto **124** (3.00 g, 7.28 mmol, 1.00 eq) en DCM (0.500 mL) se agregó HCl/dioxano(4.00 M, 30.00 mL, 16.49 eq) a 0 °C. La mezcla se agitó a 25 °C por 1 hr y se concentró para el compuesto **125** (2.50 g, crudo, HCl) como un sólido amarillo. **LC-MS** $(M+H)^+$: 309.4.

Preparación del compuesto 126

[0626] A una solución del compuesto **125** (2.50 g, 7.26 mmol, 1.00 eq, HCl) in THF (20.0 mL) y H_2O (5.00 mL) se agregó $(Boc)_2O$ (2.38 g, 10.9 mmol, 2.50 mL, 1.50 eq) y $NaHCO_3$ (1.83 g, 21.8 mmol, 847 uL, 3.00 eq). La mezcla se agitó a 25 °C por 12 hrs, se diluyó con H_2O (30.0 mL) y se extrajo con Acetato de etilo(20.0 mL * 3). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera(30.0 mL * 2), se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentró para dar un residuo que se purificó por cromatografía en columna (SiO_2, Éter de petróleo: Acetato de etilo= 100: 1 to 5: 1, R_f = 0.50, I_2) para producir el compuesto **126** (2.00 g, 4.90 mmol, 67.5% producción) se obtuvo como un sólido amarillo. **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.51 - 7.49 (m, 2H), 7.31 - 7.23 (m, 2H), 5.37 (s, 2H), 4.32 - 4.26 (m, 2H), 1.43 (s, 9H), 1.30 (t, J = 7.2 Hz, 3H); **LC-MS** $(M-55)^+$: 351.9.

Preparación del compuesto 128

[0627] A una solución del compuesto **126** (300 mg, 735 umol, 1.00 eq) y compuesto **127** (169 mg, 1.47 mmol, 2.00 eq) in dioxano(3.00 mL) se agregó K_3PO_4 (468 mg, 2.20 mmol, 3.00 eq) y

Xphos-Pd-G3 (187 mg, 220 umol, 0.300 eq) bajo N_2. La mezcla se agitó a 90 °C por 3 hrs, se diluyó con H_2O (20.0 mL) y se extrajo con Acetato de etilo(20.0 mL * 3). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (30.0 mL * 2), se secaron sobre Na_2SO_4, se concentró para dar un residuo que se purificó por Prep-TLC (Éter de petróleo: Acetato de etilo= 5: 1, R_f = 0.45) para producir el compuesto **128** (90.0 mg, 203 umol, 27.7% producción) se obtuvo como un aceite amarillo. **LC-MS** $(M+H)^+$: 443.1.

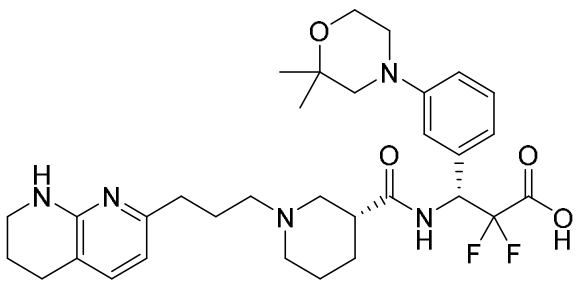
Preparación del compuesto 129

[0628] A una solución del compuesto **128** (90.0 mg, 203 umol, 1.00 eq) en DCM (1.00 mL) se agregó HCl/dioxano(4.00 M, 900 uL, 17.7 eq) a 0 °C. La mezcla se agitó a 25 °C por 1 hr, se concentró para el compuesto **129** (75.0 mg, 198 umol, 97.3% producción, HCl) como un sólido amarillo. **LC-MS** $(M+H)^+$: 343.1.

Preparación del compuesto 130

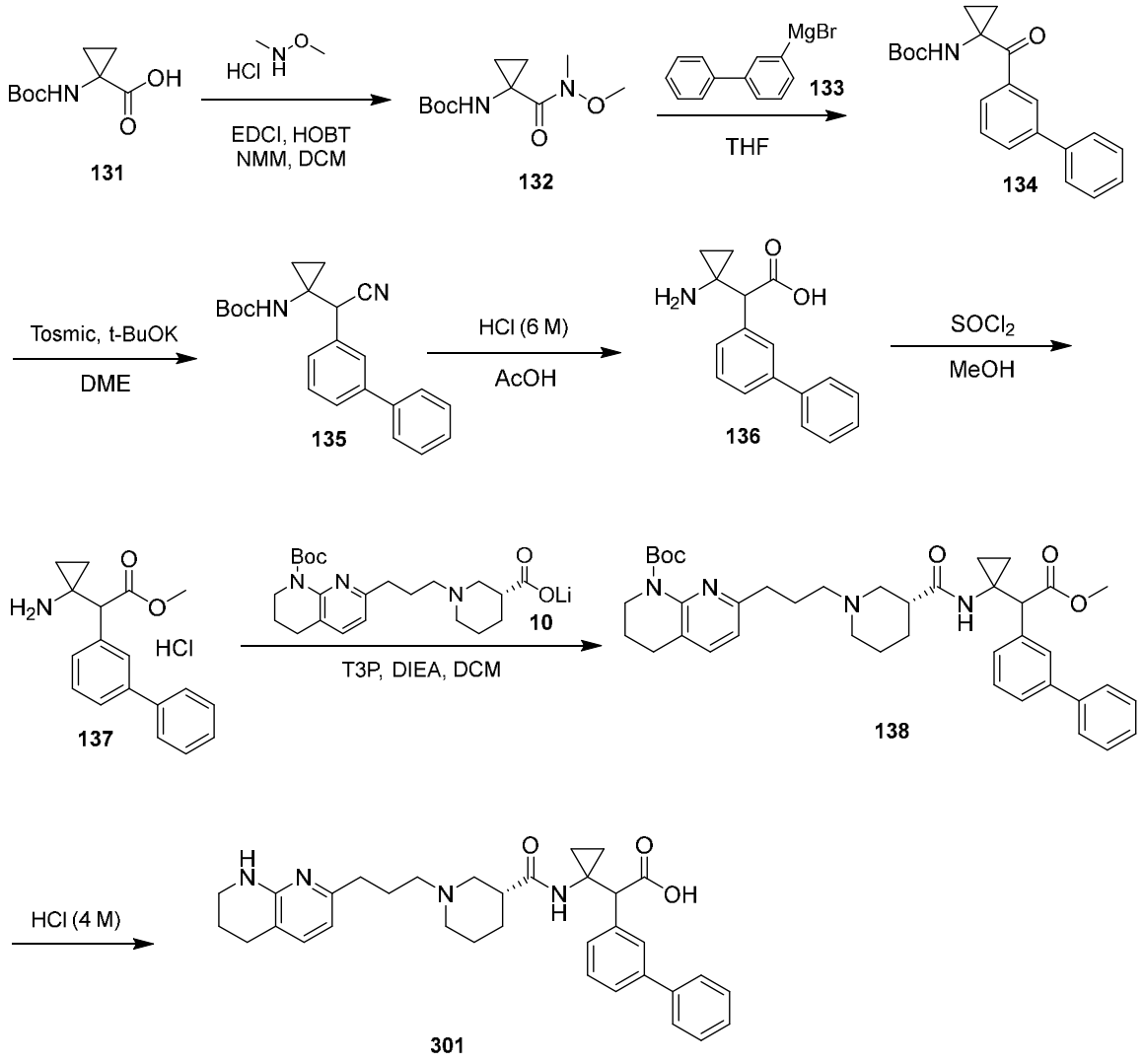
[0629] A una solución del compuesto **129** (83.4 mg, 203 umol, 1.10 eq, Li) y compuesto **10** (70.0 mg, 185 umol, 1.00 eq, HCl) en DCM (2.00 mL) se agregó T3P (176 mg, 277 umol, 165 uL, 50.0% pureza, 1.50 eq) y DIEA (71.6 mg, 554 umol, 96.6 uL, 3.00 eq). La mezcla se agitó a 25 °C por 1.5 hrs, se diluyó con H_2O (20.0 mL) y se extrajo con una mezcla de diclorometano y Metanol (Diclorometano: Metanol= 10: 1, 20.0 mL * 3). La fase orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró para dar un residuo que se purificó por Prep-TLC (Diclorometano: Metanol= 10: 1, Rf = 0.50) para proporcionar el compuesto **130** (80.0 mg, 110 umol, 59.5% producción) como un sólido amarillo. **LC-MS** $(M+H)^+$: 728.1.

Ejemplo 100:
(R)-3-(3-(2,2-dimetilomorfolino)fenilo)-2,2-diflúor-3-((R)-1-(3-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridina-2-ilo)propilo)piperidina-3-carboxamido)ácido propanoico(300)



300

[0630] Una solución del compuesto **130** (70.0 mg, 96.2 umol, 1.00 eq) en HCl (4.00 M, 3.50 mL, 146 eq) se agitó a 60 °C por 2 hrs y se concentró para un residuo. El residuo se purificó por Prep-HPLC (columna: Aguas xbridge 150 * 25 mm 10 um; fase móvil: [agua (10 mM NH_4HCO_3) - ACN]; B%: 24% - 44%, 11 min) y Prep-SFC (columna: REGIS (S, S) WHELK - O1 (250 mm * 25 mm,10 um); fase móvil: [0.1% NH_3H_2O IPA]; B%: 80% - 80%, 4; 30 min) para proporcionar el compuesto **300** (11.88 mg, 19.2 umol, 19.9% producción, 96.9% pureza) como un sólido blanquecino. **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.5 (s, 1H), 9.47 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.25 (m, 1H), 7.18 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.07 - 7.04 (m, 2H), 6.77 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 6.30 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 5.73 - 5.66 (m, 1H), 3.81 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 3.40 - 3.36 (m, 3H), 3.04 - 2.88 (m, 6H), 2.71 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 2.64 - 2.51 (m, 3H), 2.45 - 2.39 (m, 1H), 2.22 - 2.18 (m, 2H), 2.01 - 1.99 (m, 2H), 1.89 - 1.86 (m, 3H), 1.62 - 1.49 (m, 3H), 1.27 - 1.24 (m, 6H); **LC-MS** (M+H) $^+$: 600.3.



Esquema 26

[0631] El Esquema 26 ilustra la síntesis del compuesto **301**.

Preparación del compuesto 132

[0632] A una solución del compuesto **131** (5.00 g, 24.9 mmol, 1.00 eq) en Diclorometano (30.0 mL) se agregó N,O-dimetilo hidroxilamina clorhidrato (2.42 g, 24.9 mmol, 1.00 eq), EDCI (7.15 g, 37.3 mmol, 1.50 eq), HOBT (5.04 g, 37.3 mmol, 1.50 eq), NMM (12.6 g, 124 mmol, 13.7 mL, 5.00 eq). La mezcla se agitó a 25 °C por 4 hrs, se diluyó con H_2O (40.0 mL), se extrajo con Diclorometano (40.0 mL * 3). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con solución saturada $NaHCO_3$ (50.0 mL * 1), salmuera (50.0 mL * 2), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y concentró para dar un residuo que se usó directamente en el siguiente paso sin ninguna purificación. El compuesto **132** (5.20 g, crudo) se obtuvo como un sólido blanco. **LC-MS** $(M-99)^+$: 145.1.

Preparación del compuesto 134

[0633] Una solución del compuesto **132** (3.00 g, 12.3 mmol, 1.00 eq) en THF (40.0 mL) se desgasó y purgó con N_2 3 veces y el compuesto **133** (0.500 M, 49.1 mL, 2.00 eq) se agregó gota a gota at -40 °C. La mezcla se agitó a -40 °C por 3 hrs bajo atmósfera N_2, enfriado por adición de solución saturada NH_4Cl 20.0 mL a 0°C y luego se extrajo con Acetato de etilo60.0 mL (20.0 mL * 3). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (30.0 mL (15.0 mL * 2)), se secaron Na_2SO_4, se filtraron y concentraron para dar un residuo que se purificó por cromatografía en columna (SiO_2, Éter de petróleo: Acetato de etilo= 1: 0 to 0: 1) para proporcionar el compuesto **134** (550 mg, 1.63 mmol, 13.3% producción) como un sólido blanco. **LC-MS** $(M-99)^+$: 238.3.

Preparación del compuesto 135

[0634] A una solución del compuesto **134** (550 mg, 1.63 mmol, 1.00 eq) en DME (4.00 mL) se agregó t-BuOK (183 mg, 1.63 mmol, 1.00 eq) y tosmico (637 mg, 3.26 mmol, 2.00 eq). La mezcla se agitó a 25 °C por 3 hrs, se filtró para remover un sólido insoluble, que luego se enjuagó con DME (30.0 mL). Los se filtraron combinados se concentraron para dar un residuo que se purificó por Prep-TLC (SiO_2, Éter de petróleo: Acetato de etilo= 3: 1, R_f = 0.60) para proporcionar el compuesto **135** (80.0 mg, 230 umol, 14.1% producción) como un sólido blanco. **LC-MS** $(M-55)^+$: 293.0.

Preparación del compuesto 136

[0635] A una solución del compuesto **135** (120 mg, 344 umol, 1.00 eq) en AcOH (1.05 g, 17.5 mmol, 1.00 mL, 50.8 eq) se agregó HCl (6 M, 6.00 mL, 105 eq). La mezcla se agitó a 125 °C por 8 hrs, se concentró para dar un residuo para proporcionar el compuesto **136** (100 mg, crudo, HCl) como un aceite amarillo. **LC-MS** $(M+H)^+$: 268.0.

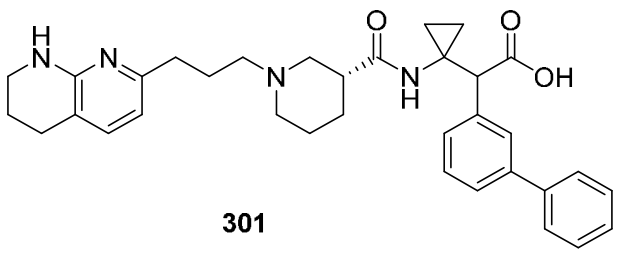
Preparación del compuesto 137

[0636] A una solución del compuesto **136** (100 mg, 329 umol, 1.00 eq, HCl) en MeOH (2.00 mL) se agregó $SOCl_2$ (3.28 g, 27.6 mmol, 2.00 mL, 83.8 eq) a 0 °C. La mezcla se agitó a 25 °C por 5 hrs se concentró para dar el compuesto **137** (90.0 mg, 283 umol, 86.0% producción, HCl) como un aceite amarillo. **LC-MS** $(M+H)^+$: 282.1.

Preparación del compuesto 138

[0637] A una solución del compuesto **137** (120 mg, 292 umol, 1.00 eq, Li) y compuesto **10** (83.6 mg, 263 umol, 0.900 eq, HCl) en diclorometano (3.00 mL) se agregó T3P (372 mg, 585 umol, 348 uL, 50.0% pureza, 2.00 eq) y DIEA (151 mg, 1.17 mmol, 204 uL, 4.00 eq) a 0 °C. La mezcla se agitó a 25 °C por 2 hrs, se diluyó con solución saturada $NaHCO_3$ (20.0 mL) y se extrajo con diclorometano 30.0 mL (10.0 mL * 3). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera 20.0 mL (10.0 mL * 2), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y concentraron para dar un residuo que se purificó por Prep-TLC (SiO_2, Diclorometano: Metanol= 10: 1, R_f = 0.60) para dar el compuesto **138** (60.0 mg, 90.0 umol, 30.8% producción) como un aceite amarillo. **LC-MS** $(M+H)^+$: 667.6

Ejemplo 101: Síntesis de 2-([1,1'-bifenilo]-3-ilo)-2-(1-((R)-1-(3-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridina-2-ilo)propilo)piperidina-3-carboxamido)ciclopropilo)ácido acético (301)



301

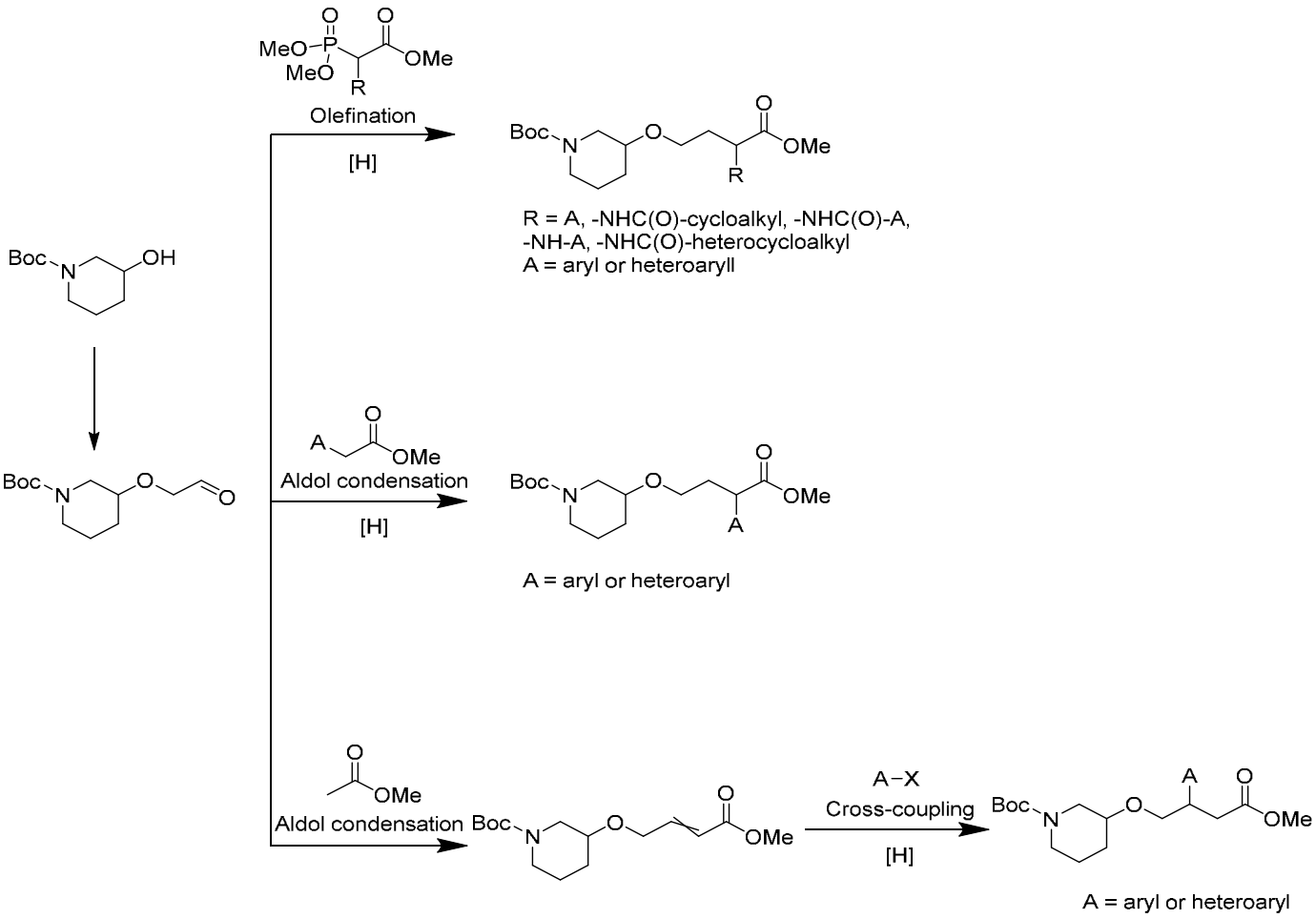
[0638] Una solución del compuesto **137** (60.0 mg, 90.0 umol, 1.00 eq) en HCl (4 M, 2.00 mL, 88.9 eq) se agitó a 60 °C por 2 hrs, se concentró para dar un residuo que se purificó por Prep-HPLC (columna: Aguas xbridge 150 * 25 mm 10 um; fase móvil: [agua (10 mM NH_4HCO_3) - ACN]; B%:

20% - 50%, 11 min) para dar el compuesto **301** (45.0 mg, 81.4 umol, 90.5% producción) como un aceite amarillo. **LC-MS** $(M+H)^+$: 553.3.

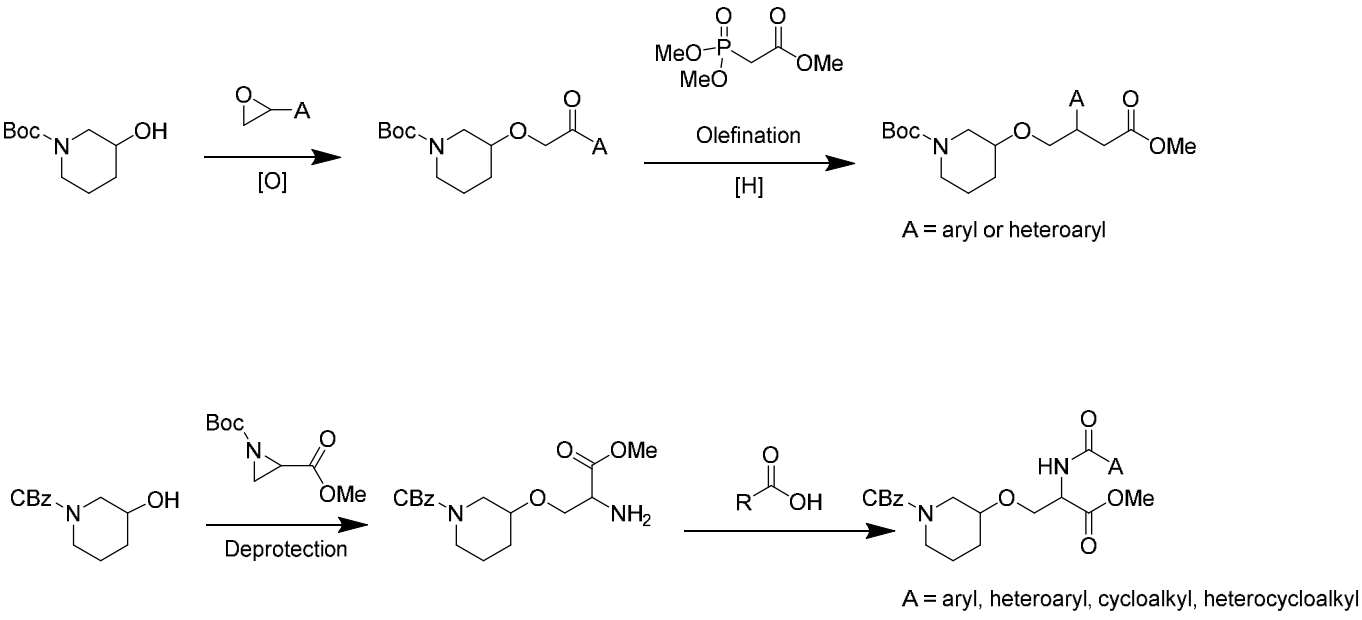
[0639] Los estereoisómeros del compuesto **301** se purificaron por Prep-SFC (columna: DAICEL CHIRALPAK AD (250 mm * 30 mm, 10 um); fase móvil: [0.1% NH_3H_2O IPA]; B%: 40% - 40%, 5.35 min). **301-A** (19.74 mg, 35.5 umol, 43.7% producción, 99.5% pureza) se obtuvo como una goma amarilla. **301-B** (22.47 mg, 40.7 umol, 49.9% producción, 100% pureza) se obtuvo como una goma amarilla.

[0640] 301-A: **^{1}H NMR** (400MHz, DMSO-d_6) δ 8.33 (s, 1H),7.61 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.56 - 7.50 (m, 2H), 7.47 (t, J = 7.6 Hz, 2H),7.41 - 7.34 (m, 2H), 7.29 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.05 - 6.89 (m, 1H), 6.28 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.08 (s, 1H), 3.51 - 3.46 (m, 2H), 3.24 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 2.61 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.46 - 2.41 (m, 2H), 2.27 - 2.15 (m, 3H), 2.12 - 1.96 (m, 2H), 1.78 - 1.64 (m, 4H), 1.53 - 1.42 (m, 2H), 1.35 - 1.31 (m, 1H), 1.23 (s, 1H), 0.84 - 0.68 (m, 3H), 0.62 - 0.54 (m, 1H); **LC-MS** $(M+H)^+$: 553.3.

[0641] 301-B: **^{1}H NMR** (400MHz, DMSO-d_6) δ 8.28 (s, 1H),7.61 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.55 (s, 1H), 7.51 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.46 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 7.40 - 7.33 (m, 2H), 7.32 - 7.26 (m, 1H), 7.09 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.03 (br s, 1H), 6.26 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.14 (s, 1H), 3.51 - 3.45 (m, 2H), 3.24 (s, 3H), 2.61 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.40 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.19 - 2.11 (m, 2H), 2.09 - 2.02 (m, 1H), 1.94 - 1.89 (m, 1H), 1.79 - 1.71 (m, 2H), 1.66 - 1.56 (m, 2H), 1.52 - 1.43 (m, 2H), 1.31 - 1.24 (m, 2H), 0.80 (s, 3H), 0.63 - 0.56 (m, 1H); **LC-MS** $(M+H)^+$: 553.3.



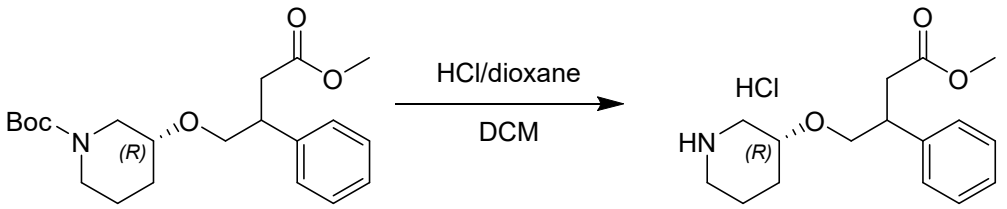
Esquema 27



Esquema 28

[0642] Ejemplo 102: Síntesis del Compuesto **335**

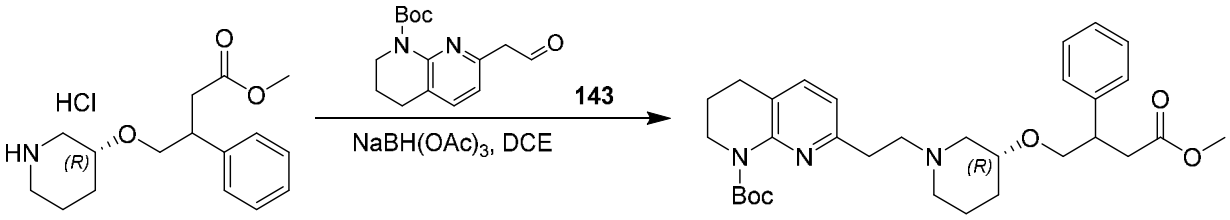
1. Procedimiento general para la preparación de intermedio 142



141 **142**

[0643] Una solución del compuesto **141** (590 mg, 1.56 mmol, 1.00 eq) en DCM (5.90 mL) se agregó HCl/dioxano(4.00 M, 5.90 mL, 15.1 eq) a 0 °C, la mezcla de reacción se agitó a 20 °C por 1 hr. LC-MS mostró que el compuesto **141** se consumió, y se detectó un pico con la masa deseada. La mezcla de reacción se concentró bajo el vacío para dar un residuo. El compuesto **142** (490 mg, 1.56 mmol, 99.9% producción, HCl) se obtuvo como un aceite amarillo. **LC-MS:** $(M+H)^+$: 278.2.

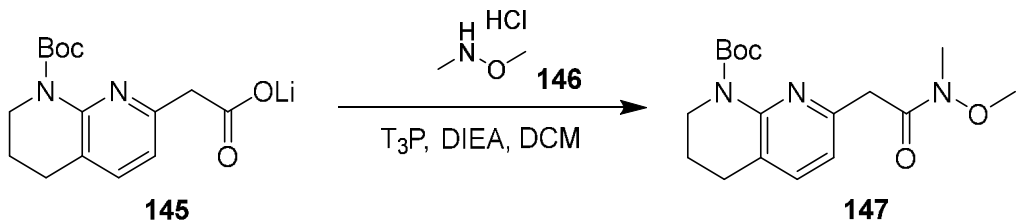
2. Procedimiento general para la preparación de intermedio 144.



142 **144**

[0644] Una solución del compuesto **142** (50.0 mg, 159 umol, 1.00 eq, HCl) y compuesto **143** (66.0 mg, 239 umol, 1.50 eq) en DCE (1.00 mL) se agregó $NaBH(OAc)_3$ (67.5 mg, 319 umol, 2.00 eq), la mezcla de reacción se agitó a 25 °C por 2 hrs. LC-MS mostró que el compuesto **142** se consumió, y se detectó un pico con la masa deseada. La mezcla de reacción se diluyó con H_2O 20.0 mL y se extrajo con una mezcla de DCM y MeOH (DCM: MeOH = 5: 1 20.0 mL * 3), la fase orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró para dar un residuo. **El compuesto 144** (70.0 mg, crudo) se obtuvo como un aceite amarillo. **LC-MS:** $(M+H)^+$: 538.3.

3. Procedimiento general para la preparación de intermedio 7

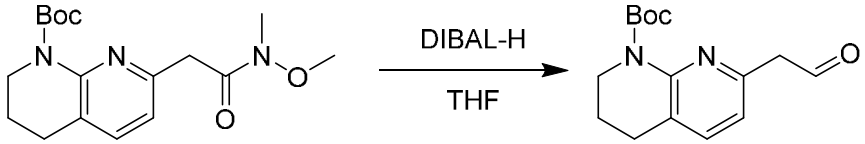


145 **147**

[0645] Una solución del compuesto **145** (300 mg, 1.00 mmol, 1.00 eq, Li) en DCM (4.00 mL) se agregó el compuesto **146** (147 mg, 1.50 mmol, 1.50 eq), T_3P (1.28 g, 2.00 mmol, 1.19 mL, 50.0%

pureza, 2.00 eq) y DIEA (389 mg, 3.01 mmol, 524 uL, 3.00 eq), la mezcla de reacción se agitó a 25 °C por 2 hrs. LC-MS mostró que el compuesto **145** se consumió, y se detectó un pico con masa deseada. La mezcla de reacción se diluyó con H_2O 20.0 mL y se extrajo con una mezcla de DCM y MeOH (DCM: MeOH = 10: 1, 20.0 mL * 3), la fase orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró para dar un residuo. El residuo se purificó por Prep-TLC (DCM: MeOH = 10: 1, R_f = 0.70). El compuesto **147** (250 mg, 745 umol, 74.4% producción) se obtuvo como un aceite amarillo, confirmado por **LC-MS:** $(M+H)^+$: 336.2.

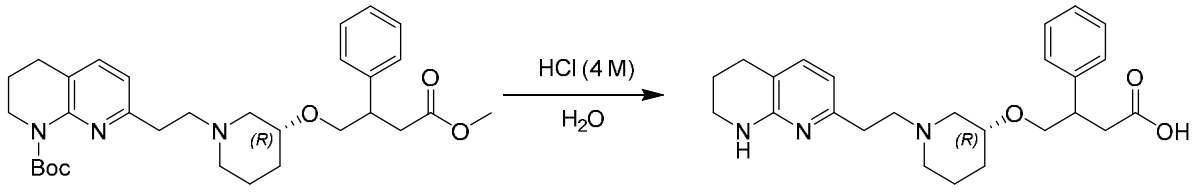
4. Procedimiento general para la preparación de intermedio 143.



147 **143**

[0646] Una solución del compuesto **147** (100 mg, 298 umol, 1.00 eq) en THF (5.00 mL) se agregó DIBAL-H (1.00 M, 894 uL, 3.00 eq) a -78 °C, la mezcla de reacción se agitó a -78 °C por 2 hrs. TLC (DCM: MeOH = 10: 1) mostró que el compuesto **147** se consumió completamente y principalmente se formó una mancha nueva. La mezcla de reacción se apagó por H_2O 50.0 uL, 15.0% NaOH solución 50.0 uL, y H_2O 150 uL a 0 °C, la mezcla se agitó a 0 °C por 0.500 hr. Luego se agregó anhidro Na_2SO_4, después se filtró y se concentró a presión reducida para dar un residuo. El compuesto **143** (100 mg, crudo) se obtuvo como un aceite amarillo.

5. Procedimiento general para la preparación del compuesto 335



144 **335**

[0647] Una solución del compuesto **144** (60.0 mg, 112 umol, 1.00 eq) en HCl (4.00 M, 0.600 mL, 21.5 eq) se agitó a 60 °C por 2 hrs. LC-MS mostró que el compuesto **144** se consumió, y se detectó un pico con masa deseada. La mezcla de reacción se concentró al vacío para dar un residuo. El residuo se purificó por Prep-HPLC (columna: Aguas xbridge 150 * 25 mm 10 um; fase móvil: [agua (10 mM NH_4HCO_3) - ACN]; B%: 12% - 42%, 11 min). **El compuesto 335** (14.94 mg, 35.3 umol, 31.6% producción) se obtuvo como una goma amarilla, confirmada por H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.27 - 7.19 (m, 5H), 7.02 - 6.99 (m, 1H), 6.29 - 6.25 (m, 2H), 3.54 - 3.50 (m, 3H),

3.22 - 3.21 (m, 5H), 2.91 - 2.85 (m, 1H), 2.70 - 2.54 (m, 6H), 2.45 - 2.41 (m, 1H), 1.93 - 1.70 (m, 5H), 1.62 - 1.57 (m, 1H), 1.39 - 1.34 (m, 1H), 1.15 - 1.01 (m, 1H). **LC-MS:** $(M+H)^+$: 424.2.

[0648] Los siguientes compuestos, establecidos en la Tabla 7, se prepararon de acuerdo con los procedimientos generales proporcionados en los Esquemas 1, 22, 27, y 28 o procedimientos análogos a los mismos.

Tabla 7

Compuesto No.	**Datos ^{1}H NMR**
336	(400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.23 (br s, 1H), 7.30 - 7.28 (m, 2H), 7.27 - 7.24 (m, 2H), 7.19 - 7.13 (m, 2H), 6.43 - 6.40 (m,1H), 3.77 - 3.59 (m, 2H), 3.53 - 3.35 (m, 6H), 2.87 - 2.67 (m, 4H), 2.63 - 2.55 (m, 1H), 2.46 - 2.27 (m, 3H), 1.89 - 1.87 (m, 2H), 1.76 - 1.68 (m, 2H), 1.45 - 1.41 (m, 2H).
337	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.47 - 10.15 (m, 1H), 7.31 - 7.28 (m, 1H), 7.27 - 7.14 (m, 5H), 6.32 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.14 - 4.08 (m, 1H), 3.92 (s, 1H), 3.91 - 3.87 (m, 1H), 3.75 - 3.67 (m, 1H), 3.76 - 3.60 (m, 1H), 3.67 - 3.51 (m, 1H), 3.50 - 3.38 (m, 3H), 3.24 - 2.91 (m, 4H), 2.79 - 2.59 (m, 6H), 2.43 - 2.27 (m, 1H), 2.03 (s, 1H), 1.98 - 1.58 (m, 2H), 1.25 (s, 1H).
353	(400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.85 (s, 1H), 7.30 - 7.22 (m, 4H), 7.22 - 7.11 (m, 2H), 6.30 - 6.27 (m, 1H), 3.93 - 3.79 (m, 1H), 3.63 (dd, J_1 = 10.8 Hz, J_2 = 5.2 Hz, 1H), 3.55 - 3.31 (m, 5H), 3.06 - 2.96 (m, 1H), 2.88 - 2.73 (m, 2H), 2.72 - 2.48 (m, 6H), 2.19 - 1.97 (m, 2H), 1.93 - 1.74 (m, 3H), 1.73 - 1.62 (m, 1H), 1.51 - 1.38 (m, 1H), 1.35 - 1.18 (m, 1H).
354	(400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.58 (br s, 1H), 7.31 - 7.28 (m, 3H), 7.25 (br s, 1H), 7.23 - 7.10 (m, 2H), 6.28 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 3.89 - 3.86 (m, 1H), 3.77 - 3.72 (m, 1H), 3.64 - 3.56 (m, 1H), 3.53 - 3.36 (m, 4H), 2.98 - 2.67 (m, 8H), 2.58 (dd, J_1 = 15.2 Hz, J_2 = 5.2 Hz, 1H), 2.42 - 2.09 (m, 2H), 1.96 - 1.82 (m, 3H), 1.80 - 1.68 (m, 1H), 1.63 - 1.49 (m, 1H), 1.43 - 1.30 (m, 1H).
355	(400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.28 (s, 2H), 7.27 - 7.25 (m, 1H), 7.25 - 7.06 (m, 3H), 6.40 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 3.72 - 3.65 (m, 2H), 3.56 - 3.34 (m, 6H), 2.72 - 2.61 (m, 6H), 2.36 (br s, 2H), 1.95 - 1.75 (m, 3H), 1.65 - 1.36 (m, 3H).
356	(400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.31 - 7.28 (m, 3H), 7.27 - 7.24 (m, 1H), 7.21 - 7.15 (m, 2H), 6.42 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 3.84 - 3.73 (m, 1H), 3.66 - 3.47 (m, 4H), 3.46 - 3.38 (m, 3H), 2.85 (dd, J_1 = 15.2 Hz, J_2 = 9.2 Hz, 1H), 2.75 - 2.65 (m, 3H), 2.63 - 2.48 (m, 2H), 2.47 - 2.33 (m, 2H), 1.95 - 1.78 (m, 3H), 1.74 - 1.63 (m, 1H), 1.58 - 1.42 (m, 2H).
357	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.29 - 7.17 (m, 5H), 7.02 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.42 (br s, 1H), 6.24 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 3.57 - 3.47 (m, 2H), 3.32 - 3.16 (m, 4H), 2.88 (br d, J = 8.8 Hz, 1H), 2.76 - 2.54 (m, 4H), 2.48 - 2.39 (m, 3H), 2.37 - 2.27 (m, 2H), 2.03 - 1.84 (m, 2H), 1.83 - 1.68 (m, 3H), 1.66 - 1.48 (m, 3H), 1.48 - 1.27 (m, 3H), 1.15 - 0.99 (m, 1H).

Compuesto No.	Datos ^{1}H NMR
358	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.29 - 7.16 (m, 5H), 7.01 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.39 (br s, 1H), 6.24 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 3.56 - 3.48 (m, 2H), 3.27 - 3.16 (m, 4H), 2.82 (br d, J = 8.0 Hz, 1H), 2.72 - 2.66 (m, 1H), 2.59 (br t, J = 6.0 Hz, 3H), 2.47 - 2.39 (m, 3H), 2.28 - 2.21 (m, 2H), 1.89 - 1.66 (m, 5H), 1.64 - 1.48 (m, 3H), 1.43 - 1.28 (m, 3H), 1.10 - 0.96 (m, 1H).
442	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.30 - 7.23 (m, 4H), 7.21 - 7.15 (m, 1H), 7.05 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.28 - 6.24 (m, 1H), 3.54 (d, J = 3.6 Hz, 2H), 3.26 - 3.19 (m, 4H), 2.97 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 2.69 - 2.58 (m, 4H), 2.47 - 2.38 (m, 3H), 2.32 - 2.20 (m, 2H), 1.89 - 1.78 (m, 2H), 1.78 - 1.58 (m, 6H), 1.40 - 1.28 (m, 1H), 1.08 - 1.04 (m, 1H).
445	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.47 - 7.14 (m, 6H), 7.04 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.28 - 6.21 (m, 1H), 3.23 (s, 1H), 2.64 - 2.56 (m, 4H), 2.45 - 2.35 (m, 4H), 2.31 - 2.22 (m, 2H), 1.88 - 1.56 (m, 9H), 1.39 - 1.36 (m, 2H), 1.25 - 1.21 (m, 2H), 1.04 - 1.02 (m, 2H).
456	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.64 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.54 (s, 1H), 7.50 - 7.42 (m, 3H), 7.40 - 7.33 (m, 2H), 7.25 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.04 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.74 (s, 1H), 6.25 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 3.65 - 3.60 (m, 2H), 3.32 - 3.26 (m, 3H), 3.23 - 3.22 (m, 3H), 3.01 - 2.94 (m, 1H), 2.75 - 2.69 (m, 1H), 2.62 - 2.54 (m, 4H), 2.44 - 2.37 (m, 2H), 2.34 - 2.24 (m, 2H), 1.78 - 1.70 (m, 4H), 1.64 - 1.56 (m, 1H), 1.42 - 1.30 (m, 1H), 1.23 (s, 1H), 1.13 - 0.99 (m, 1H).
457	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.64 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.54 (s, 1H), 7.51 - 7.43 (m, 3H), 7.40 - 7.33 (m, 2H), 7.25 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.68 (s, 1H), 6.25 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 3.62 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 3.39 - 3.30 (m, 3H), 3.23 - 3.22 (m, 3H), 2.91 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 2.76 - 2.70 (m, 1H), 2.64 - 2.56 (m, 4H), 2.45 - 2.37 (m, 2H), 2.33 - 2.23 (m, 2H), 1.88 - 1.80 (m, 2H), 1.76 - 1.67 (m, 4H), 1.42 - 1.35 (m, 1H), 1.13 - 1.03 (m, 1H).
458	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.63 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.45 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.38 - 7.30 (m, 3H), 7.05 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.27 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 3.63 - 3.56 (m, 3H), 3.24 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 3.01 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 2.76 - 2.64 (m, 2H), 2.60 (t, J = 6.0 Hz, 3H), 2.47 - 2.40 (m, 4H), 2.34 - 2.31 (m, 1H), 2.01 - 1.90 (m, 1H), 1.85 - 1.77 (m, 2H), 1.76 - 1.70 (m, 3H), 1.66 - 1.59 (m, 1H), 1.44 - 1.33 (m, 1H), 1.16 - 1.05 (m, 1H).
459	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.63 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.45 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.38 - 7.31 (m, 3H), 7.03 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.68 (s, 1H), 6.25 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 3.58 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 3.23 (t, J = 4.0 Hz, 1H), 2.90 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 2.77 - 2.64 (m, 2H), 2.59 (t, J = 6.0 Hz, 3H), 2.44 - 2.36 (m, 3H), 2.31 - 2.21 (m, 2H), 1.90 - 1.80 (m, 2H), 1.77 - 1.67 (m, 4H), 1.65 - 1.59 (m, 1H), 1.43 - 1.32 (m, 1H), 1.10 - 1.03 (m, 1H).

Compuesto No.	Datos ^{1}H NMR
460	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.42 - 7.21 (m, 9H), 7.17 - 7.05 (m, 2H), 6.27 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 3.51 - 3.40 (m, 4H), 3.24 (br s, 2H), 3.10 - 3.04 (m, 1H), 2.89 (br d, J = 8.8 Hz, 1H), 2.63 - 2.58 (m, 2H), 2.56 - 2.54 (m, 1H), 2.45 - 2.35 (m, 2H), 2.31 - 2.23 (m, 1H), 2.17 - 2.08 (m, 1H), 1.79 - 1.69 (m, 4H), 1.66 - 1.57 (m, 2H), 1.53 - 1.46 (m, 1H), 1.39 - 1.23 (m, 2H), 1.06 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 0.95 - 0.84 (m, 1H).
461	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.43 - 7.30 (m, 7H), 7.26 - 7.22 (m, 1H), 7.14 - 7.04 (m, 2H), 6.84 (br s, 1H), 6.25 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 3.59 - 3.46 (m, 2H), 3.45 - 3.38 (m, 2H), 3.23 (br s, 2H), 3.05 - 2.97 (m, 1H), 2.76 (br d, J = 7.8 Hz, 1H), 2.62 - 2.58 (m, 2H), 2.56 - 2.53 (m, 1H), 2.44 - 2.33 (m, 2H), 2.27 - 2.14 (m, 2H), 1.81 - 1.61 (m, 6H), 1.56 - 1.47 (m, 2H), 1.29 - 1.22 (m, 1H), 1.10 - 0.83 (m, 2H).
462	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.10 - 7.01 (m, 2H), 6.67 (s, 1H), 6.54 - 6.45 (m, 3H), 6.26 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 3.98 - 3.89 (m, 4H), 3.63 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 3.54 - 3.48 (m, 2H), 3.29 (s, 1H), 3.25 - 3.22 (m, 3H), 3.14 - 3.12 (m, 1H), 2.98 - 2.92 (m, 1H), 2.69 - 2.64 (m, 1H), 2.63 - 2.57 (m, 4H), 2.44 - 2.39 (m, 3H), 2.35 - 2.25 (m, 3H), 2.04 - 1.81 (m, 6H), 1.77 - 1.65 (m, 6H).
463	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.09 - 7.02 (m, 2H), 6.64 (s, 1H), 6.54 - 6.46 (m, 3H), 6.25 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 3.96 - 3.91 (m, 4H), 3.65 - 3.60 (m, 2H), 3.52 - 3.50 (m, 2H), 3.24 - 3.23 (m, 3H), 3.16 - 3.13 (m, 2H), 2.91 - 2.86 (m, 1H), 2.60 (t, J = 6.4 Hz, 4H), 2.43 - 2.38 (m, 3H), 2.28 - 2.21 (m, 2H), 2.03 - 1.92 (m, 2H), 1.89 - 1.82 (m, 3H), 1.76 - 1.71 (m, 2H), 1.69 - 1.60 (m, 4H), 1.44 - 1.34 (m, 1H), 1.11 - 1.01 (m, 1H).
464	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.10 - 7.02 (m, 2H), 6.59 (s, 1H), 6.50 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 6.27 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 3.96 - 3.91 (m, 4H), 3.62 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 3.53 (s, 2H), 3.26 - 3.23 (m, 4H), 3.19 - 3.17 (m, 2H), 3.00 - 2.96 (m, 1H), 2.73 - 2.64 (m, 3H), 2.60 (t, J = 5.2 Hz, 3H), 2.45 (s, 2H), 2.03 - 1.97 (m, 2H), 1.94 - 1.83 (m, 3H), 1.75 - 1.65 (m, 7H), 1.45 (s, 1H).
465	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.08 - 7.02 (m, 2H), 6.64 (s, 1H), 6.53 - 6.46 (m, 3H), 6.25 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 3.96 - 3.90 (m, 4H), 3.63 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 3.55 - 3.49 (m, 2H), 3.29 - 3.22 (m, 5H), 3.14 - 3.10 (m, 1H), 2.94 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 2.68 - 2.63 (m, 1H), 2.60 (t, J = 6.0 Hz, 4H), 2.45 - 2.39 (m, 3H), 2.31 - 2.24 (m, 2H), 2.02 - 1.80 (m, 6H), 1.77 - 1.65 (m, 6H).
481	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.08 - 7.02 (m, 2H), 6.99 - 6.93 (m, 2H), 6.91 - 6.85 (m, 1H), 6.26 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 3.60 - 3.45 (m, 4H), 3.28 - 3.21 (m, 3H), 2.98 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 2.66 - 2.55 (m, 4H), 2.48 - 2.37 (m, 3H), 2.35 - 2.20 (m, 2H), 1.90 - 1.78 (m, 3H), 1.77 - 1.71 (m, 3H), 1.70 - 1.66 (m, 1H), 1.63 - 1.55 (m, 1H), 1.42 - 1.30 (m, 1H), 1.10 - 0.95 (m, 1H), 0.93 - 0.84 (m, 2H), 0.64 - 0.55 (m, 2H).

Compuesto No.	Datos ^{1}H NMR
489	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.21 (dd, J_1 = 3.6 Hz, J_2 = 2.0 Hz, 2H), 7.29 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.89 (br s, 1H), 6.26 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 3.57 (dd, J_1 = 6.8 Hz, J_2 = 2.4 Hz, 2H), 3.30 - 3.14 (m, 4H), 2.96 (br d, J = 8.8 Hz, 1H), 2.70 - 2.55 (m, 4H), 2.48 - 2.35 (m, 3H), 2.35 - 2.21 (m, 2H), 1.94 - 1.83 (m, 2H), 1.82 - 1.64 (m, 6H), 1.63 - 1.54 (m, 1H), 1.37 - 1.22 (m, 1H), 1.08 - 1.00 (m, 1H), 1.00 - 0.93 (m, 2H), 0.74 - 0.67 (m, 2H).
490	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.25 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.06 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.01 (dd, J_1 = 5.2 Hz, J_2 = 1.2 Hz, 1H), 6.88 (s, 1H), 6.26 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 3.59 - 3.55 (m, 3H), 3.34 - 3.31 (m, 2H), 3.25 - 3.21 (m, 3H), 2.91 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 2.68 - 2.58 (m, 4H), 2.52 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 2.44 - 2.39 (m, 2H), 2.33 - 2.24 (m, 2H), 2.04 - 1.99 (m, 1H), 1.85 - 1.81 (m, 1H), 1.76 - 1.66 (m, 4H), 1.41 - 1.33 (m, 1H), 1.27 - 1.21 (m, 1H), 1.09 - 1.00 (m, 1H), 0.91 - 0.86 (m, 4H).
491	(400 MHz, DMSO-d_6+D_2O) δ 7.20 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.14 (s, 1H), 7.11 - 7.04 (m, 3H), 6.26 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.00 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 3.95 - 3.88 (m, 1H), 3.77 (q, J = 8.0 Hz, 1H), 3.56 - 3.51 (m, 4H), 3.34 - 3.29 (m, 1H), 3.26 - 3.20 (m, 3H), 3.19 - 3.14 (m, 1H), 2.94 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 2.69 - 2.63 (m, 1H), 2.60 (t, J = 6.0 Hz, 3H), 2.45 - 2.38 (m, 3H), 2.33 - 2.24 (m, 3H), 1.92 - 1.84 (m, 2H), 1.77 - 1.72 (m, 4H), 1.63 - 1.56 (m, 1H), 1.39 - 1.31 (m, 1H), 1.26 - 1.19 (m, 1H), 1.09 - 0.98 (m, 1H).
493	(400 MHz, DMSO-d_6+D_2O) δ 7.21 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.11 - 7.03 (m, 3H), 6.26 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.00 (t, J= 8.0 Hz, 1H), 3.95 - 3.88 (m, 1H), 3.77 (q, J = 8.0 Hz, 1H), 3.54 - 3.49 (m, 4H), 3.36 - 3.30 (m, 2H), 3.25 - 3.19 (m, 3H), 2.89 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 2.69 - 2.64 (m, 1H), 2.59 (t, J = 6.4 Hz, 3H), 2.46 - 2.37 (m, 3H), 2.35 - 2.23 (m, 3H), 1.91 - 1.86 (m, 1H), 1.83 - 1.78 (m, 1H), 1.76 - 1.67 (m, 4H), 1.65 - 1.59 (m, 1H), 1.43 - 1.33 (m, 1H), 1.23 - 1.21 (m, 1H), 1.15 - 1.03 (m, 1H).
506	(400 MHz, DMSO-d_6+D_2O) δ 7.20 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 7.11 - 7.04 (m, 3H), 6.27 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.00 (t, J= 6.8 Hz, 1H), 3.95 - 3.88 (m, 1H), 3.77 (q, J = 8.0 Hz, 1H), 3.50 - 3.47 (m, 2H), 3.37 - 3.20 (m, 5H), 3.19 - 3.12 (m, 1H), 2.94 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 2.68 - 2.62 (m, 1H), 2.61 - 2.54 (m, 4H), 2.45 - 2.38 (m, 3H), 2.33 - 2.23 (m, 3H), 1.93 - 1.84 (m, 2H), 1.78 - 1.71 (m, 4H), 1.63 - 1.57 (m, 1H), 1.39 - 1.31 (m, 1H), 1.28 - 1.20 (m, 1H), 1.10 - 0.99 (m, 1H).
507	(400 MHz, DMSO-d_6+D_2O) δ 7.20 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.14 (s, 1H), 7.10 - 7.04 (m, 3H), 6.26 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.00 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 3.94 - 3.88 (m, 1H), 3.77 (q, J = 8.0 Hz, 1H), 3.53 - 3.47 (m, 4H), 3.35 - 3.28 (m, 2H), 3.25 - 3.18 (m, 3H), 2.87 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 2.68 - 2.62 (m, 1H), 2.61 - 2.57 (m, 3H), 2.46 - 2.37 (m, 3H), 2.32 - 2.21 (m, 3H), 1.90 - 1.81 (m, 2H), 1.75 - 1.67 (m, 4H), 1.63 - 1.57 (m, 1H), 1.41 - 1.31 (m, 1H), 1.28 - 1.18 (m, 1H), 1.11 - 1.01 (m, 1H).

Compuesto No.	Datos ^{1}H NMR
508	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.08 - 7.02 (m, 2H), 6.99 - 6.93 (m, 1H), 6.91 - 6.85 (m, 2H), 6.26 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 3.58 - 3.50 (m, 3H), 3.35 - 3.27 (m, 1H), 2.23 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.89 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 2.65 - 2.55 (m, 4H), 2.49 - 2.36 (m, 3H), 2.34 - 2.18 (m, 2H), 1.90 - 1.78 (m, 3H), 1.77 - 1.70 (m, 3H), 1.69 - 1.62 (m, 2H), 1.61 - 1.55 (m, 1H), 1.42 - 1.31 (m, 1H), 1.09 - 0.97 (m, 1H), 0.94 - 0.84 (m, 2H), 0.65 - 0.56 (m, 2H).
513	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.21 (br s, 2H), 7.30 (s, 1H), 7.05 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.81 (br s, 1H), 6.26 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 3.61 - 3.51 (m, 2H), 3.35 - 3.28 (m, 1H), 3.24 - 3.23 (m, 3H), 2.88 (br d, J = 8.6 Hz, 1H), 2.67 (dd, J_1 = 16.0 Hz, J_2 = 6.8 Hz, 1H), 2.60 (br t, J = 6.4 Hz, 3H), 2.48 - 2.35 (m, 3H), 2.31 - 2.23 (m, 2H), 1.93 - 1.57 (m, 9H), 1.39 - 1.23 (m, 1H), 1.05 - 1.03 (m, 1H), 1.00 - 0.94 (m, 2H), 0.76 - 0.66 (m, 2H).
514	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.25 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.07 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.00 (dd, J_1 = 4.8 Hz, J_2 = 1.2 Hz, 2H), 6.27 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 3.58 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 3.25 - 3.22 (m, 3H), 3.15 (t, J= 7.2 Hz, 2H), 3.01 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 2.68 - 2.63 (m, 1H), 2.61 (t, J = 6.4 Hz, 3H), 2.52 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 2.46 - 2.42 (m, 2H), 2.34 - 2.26 (m, 2H), 2.05 - 1.98 (m, 1H), 1.92 - 1.84 (m, 1H), 1.77 - 1.73 (m, 3H), 1.63 - 1.57 (m, 1H), 1.40 - 1.32 (m, 1H), 1.25 - 1.22 (m, 1H), 1.08 - 0.99 (m, 1H), 0.91 - 0.86 (m, 4H).
568	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.47 (br s, 1H), 7.35 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.11 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.84 (s, 1H), 6.75 (dd, J_1 = 8.0 Hz, J_2 = 2.0 Hz, 1H), 6.69 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.48 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 3.74 - 3.71 (m, 3H), 3.61 - 3.57 (m, 3H), 3.34 - 3.30 (m, 3H), 3.23 - 3.14 (m, 3H), 3.03 - 3.00 (m, 4H), 2.94 - 2.91 (m, 3H), 2.67 - 2.61 (m, 5H), 2.07 - 2.06 (m, 2H), 1.80 - 1.72 (m, 5H), 1.45 (br s, 1H), 1.22 (s, 6H).
569	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.10 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.04 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.81 (s, 1H), 6.74 (dd, J_1 = 8.4 Hz, J_2 = 2.0 Hz, 1H), 6.67 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.25 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 3.73 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 3.52 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 3.36 - 3.29 (m, 1H), 3.23 - 3.22 (m, 3H), 3.01 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 2.90 - 2.86 (m, 3H), 2.60 - 2.58 (m, 4H), 2.42 - 2.40 (m, 3H), 2.30 - 2.21 (m, 2H), 1.75 - 1.67 (m, 8H), 1.42 - 1.33 (m, 1H), 1.22 (s, 6H), 1.10 - 1.01 (m, 1H).
570	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.10 - 7.01 (m, 2H), 6.78 (s, 1H), 6.71 (dd, J_1 = 8.2 Hz, J_2 = 2.0 Hz, 1H), 6.67 (br s, 1H), 6.61 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.25 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 3.60 - 3.46 (m, 3H), 3.30 - 3.21 (m, 3H), 3.15 - 3.11 (m, 1H), 3.03 - 2.98 (m, 2H), 2.95 (br d, J = 8.8 Hz, 1H), 2.77 (s, 2H), 2.68 - 2.57 (m, 4H), 2.46 - 2.38 (m, 3H), 2.32 - 2.26 (m, 2H), 1.86 - 1.67 (m, 6H), 1.66 - 1.58 (m, 3H), 1.39 - 1.25 (m, 3H), 1.06 (br d, J = 12.6 Hz, 1H), 0.95 (s, 6H).

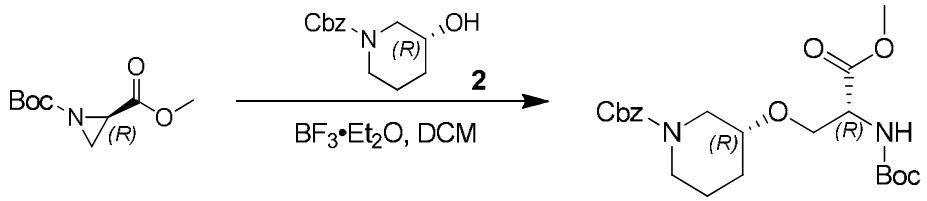
Compuesto No.	Datos ^{1}H NMR
571	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.11 - 7.01 (m, 2H), 6.81 (s, 1H), 6.75 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.68 (s, 1H), 6.61 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.26 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 3.55 - 3.51 (m, 4H), 3.24 - 3.23 (m, 3H), 3.10 (t, J = 5.2 Hz, 4H), 2.94 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 2.68 - 2.64 (m, 1H), 2.63 - 2.57 (m, 4H), 2.44 - 2.39 (m, 3H), 2.33 - 2.25 (m, 2H), 1.91 - 1.80 (m, 2H), 1.78 - 1.68 (m, 5H), 1.63 - 1.56 (m, 1H), 1.41 (t, J = 5.6 Hz, 4H), 0.94 (s, 6H).
572	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.11 - 7.01 (m, 2H), 6.78 (s, 1H), 6.74 - 6.65 (m, 2H), 6.61 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.25 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 3.52 (br d, J = 6.8 Hz, 2H), 3.34 - 3.28 (m, 1H), 3.23 - 3.20 (m, 2H), 3.19 - 3.11 (m, 1H), 3.03 - 2.98 (m, 2H), 2.90 (br d, J = 9.2 Hz, 1H), 2.77 (s, 2H), 2.68 - 2.57 (m, 4H), 2.48 - 2.33 (m, 4H), 2.32 - 2.22 (m, 2H), 1.86 - 1.83 (m, 2H), 1.76 - 1.67 (m, 4H), 1.66 - 1.59 (m, 3H), 1.46 - 1.35 (m, 1H), 1.33 - 1.27 (m, 2H), 1.12 - 1.02 (m, 1H), 0.95 (s, 6H).
573	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.11 - 7.02 (m, 2H), 6.81 (s, 1H), 6.77 - 6.72 (m, 1H), 6.65 (s, 1H), 6.61 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.25 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 3.52 (d, J = 6.8 Hz, 4H), 3.23 (s, 3H), 3.10 (t, J = 5.6 Hz, 4H), 2.88 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 2.68 - 2.64 (m, 1H), 2.60 (t, J = 6.4 Hz, 4H), 2.46 - 2.39 (m, 3H), 2.33 - 2.25 (m, 2H), 1.87 - 1.80 (m, 2H), 1.76 - 1.65 (m, 5H), 1.63 - 1.57 (m, 1H), 1.41 (t, J = 5.6 Hz, 4H), 0.94 (s, 6H).
574	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.42 - 7.33 (m, 2H), 7.32 - 7.24 (m, 2H), 7.05 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.26 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.05 (s, 1H), 3.61 (d, J = 10.4 Hz, 2H), 3.32 - 3.21 (m, 6H), 2.99 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 2.73 - 2.67 (m, 1H), 2.60 (t, J = 6.0 Hz, 3H), 2.52 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 2.48 - 2.37 (m, 3H), 2.35 - 2.31 (m, 1H), 2.26 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 1.95 - 1.85 (m, 1H), 1.78 - 1.72 (m, 4H), 1.62 - 1.57 (m, 1H), 1.40 - 1.31 (m, 1H), 1.11 - 1.00 (m, 1H).
575	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.43 - 7.36 (m, 2H), 7.34 - 7.27 (m, 2H), 7.24 - 7.09 (m, 1H), 6.35 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.06 (s, 1H), 3.72 (s, 1H), 3.68 - 3.58 (m, 3H), 3.38 - 3.31 (m, 2H), 3.28 - 3.22 (m, 3H), 3.00 (s, 2H), 2.82 (dd, J_1 = 16.0 Hz, J_2 = 5.6 Hz, 1H), 2.65 - 2.61 (m, 2H), 2.60 - 2.54 (m, 2H), 2.52 (d, J = 1.6 Hz, 2H), 2.27 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 1.97 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 1.79 - 1.72 (m, 3H), 1.70 - 1.61 (m, 1H), 1.55 (s, 1H), 1.35 - 1.07 (m, 2H).
576	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.49 - 7.37 (m, 4H), 7.05 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.83 (s, 1H), 6.75 (s, 1H), 6.26 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 3.62 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 3.34 - 3.29 (m, 4H), 3.23 (s, 3H), 2.98 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 2.74 - 2.67 (m, 1H), 2.62 - 2.53 (m, 4H), 2.46 - 2.36 (m, 3H), 2.32 (s, 3H), 1.95 - 1.84 (m, 1H), 1.78 - 1.72 (m, 4H), 1.63 - 1.55 (m, 1H), 1.43 - 1.28 (m, 1H), 1.12 - 1.00 (m, 1H).

Compuesto No.	Datos ^{1}H NMR
577	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.50 - 7.37 (m, 4H), 7.05 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.75 (s, 1H), 6.71 (s, 1H), 6.25 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 3.63 - 3.60 (m, 2H), 3.39 - 3.33 (m, 4H), 3.23 (s, 3H), 2.93 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 2.77 - 2.69 (m, 1H), 2.63 - 2.54 (m, 4H), 2.45 - 2.37 (m, 3H), 2.32 (s, 3H), 1.84 - 1.79 (m, 1H), 1.77 - 1.69 (m, 4H), 1.66 - 1.60 (m, 1H), 1.45 - 1.33 (m, 1H), 1.19 - 1.03 (m, 1H) δ 7.64 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.54 (s, 1H), 7.51 - 7.43 (m, 3H), 7.40 - 7.33 (m, 2H), 7.25 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.68 (s, 1H), 6.25 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 3.62 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 3.39 - 3.30 (m, 3H), 3.23 - 3.22 (m, 3H), 2.91 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 2.76 - 2.70 (m, 1H), 2.64 - 2.56 (m, 4H), 2.45 - 2.37 (m, 2H), 2.33 - 2.23 (m, 2H), 1.88 - 1.80 (m, 2H), 1.76 - 1.67 (m, 4H), 1.42 - 1.35 (m, 1H), 1.13 - 1.03 (m, 1H).
579	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.04 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.68 (s, 1H), 6.58 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.49 (s, 1H), 6.25 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 3.72 (t, J = 4.0 Hz, 2H), 3.56 - 3.45 (m, 3H), 3.32 (s, 2H), 3.23 (d, J = 4.0 Hz, 2H), 3.10 (t, J = 4.0 Hz, 1H), 3.00 - 2.93 (m, 3H), 2.88 (s, 2H), 2.67 - 2.64 (m, 2H), 2.59 (t, J = 8.0 Hz, 4H), 2.33 - 2.29 (m, 3H), 2.20 (s, 3H), 1.84 - 1.79 (m, 2H), 1.75 - 1.58 (m, 6H), 1.22 (s, 6H).
581	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.04 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.66 (s, 1H), 6.58 (d, J = 16 Hz, 2H), 6.49 (s, 1H), 6.25 (s, J = 8.0 Hz, 1H), 3.72 (t, J = 4.0 Hz, 3H), 3.50 (d, J = 8.0 Hz, 3H), 3.33 - 3.31 (m, 2H), 3.23 (s, 2H), 3.13 (q, J = 8.0 Hz, 1H), 2.99 (t, J = 4.0 Hz, 2H), 2.90 - 2.88 (m, 3H), 2.66 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 2.60 (q, J = 4.0 Hz, 4H), 2.41 (q, J = 8.0 Hz, 3H), 2.20 (s, 3H), 1.84 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 1.77 - 1.59 (m, 6H), 1.22 (s, 6H).
647	(400 MHz, DMSO-d6) δ 7.30 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.07 (br d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.95 (br d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.63 (br s, 1H), 6.28 (br d, J = 7.2 Hz, 1H), 3.75 (br s, 2H), 3.62 - 3.53 (m, 3H), 3.46 (s, 1H), 3.30 - 3.17 (m, 4H), 3.08 (br d, J = 10.4 Hz, 1H), 2.88 (s, 2H), 2.74 - 2.70 (m, 4H), 2.67 (br d, J = 6.4 Hz, 1H), 2.61 (br t, J = 5.6 Hz, 3H), 2.48 - 2.40 (m, 3H), 1.93 - 1.63 (m, 7H), 1.48 (br s, 1H), 1.26 (s, 6H).
648	(400 MHz, DMSO-d6) δ 7.29 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.07 - 7.00 (m, 2H), 6.93 (br d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.73 (br s, 1H), 6.25 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 3.75 (br s, 2H), 3.58 - 3.52 (m, 2H), 3.33 - 3.28 (m, 1H), 3.25 - 3.20 (m, 3H), 2.88 (br s, 3H), 2.74 (s, 2H), 2.68 - 2.56 (m, 4H), 2.47 - 2.37 (m, 3H), 2.33 - 2.19 (m, 2H), 1.91 - 1.81 (m, 2H), 1.77 - 1.56 (m, 6H), 1.44 - 1.34 (m, 1H), 1.26 (s, 6H), 1.12 - 0.99 (m, 1H).
649	(400 MHz, DMSO-d6) δ 8.18 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.31 (br s, 1H), 7.06 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.71 (br s, 1H), 6.27 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 3.64 - 3.52 (m, 3H), 3.39 - 3.35 (m, 4H), 3.25 - 3.21 (m, 3H), 2.93 (br d, J = 9.2 Hz, 1H), 2.73 - 2.67 (m, 2H), 2.60 (br t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.54 (s, 1H), 2.48 - 2.28 (m, 4H), 2.11 - 1.95 (m, 5H), 1.86 - 1.57 (m, 6H), 1.51 - 1.32 (m, 1H), 1.23 (s, 1H), 1.19 - 1.06 (m, 1H).

Compuesto No.	Datos ^{1}H NMR
650	(400 MHz, DMSO-d6) δ 7.05 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.77 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 6.69 (s, 1H), 6.26 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 3.71 (s, 2H), 3.53 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 3.25 (s, 2H), 3.25 - 3.10 (m, 2H), 3.05 (s, 2H), 2.96 (s, 2H), 2.90 - 2.85 (m, 1H), 2.66 (s, 1H), 2.61 - 2.58 (m, 3H), 2.45 - 2.42 (m, 3H), 2.42 - 2.41 (m, 2H), 1.84 - 1.81 (m, 2H), 1.75 - 1.68 (m, 6H), 1.37 - 1.36 (m, 2H), 1.20 (s, 6H).
651	(400 MHz, DMSO-d6) δ 7.13 - 7.08 (m, 1H), 7.05 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.79 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.70 - 6.65 (m, 2H), 6.26 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 3.57 - 3.48 (m, 3H), 3.35 (s, 2H), 3.23 (t, J = 5.6 Hz, 4H), 3.18 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 3.01 (s, 2H), 2.92 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 2.70 - 2.63 (m, 2H), 2.60 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.48 - 2.40 (m, 3H), 2.38 - 2.28 (m, 2H), 2.14 - 2.05 (m, 2H), 2.01 - 1.94 (m, 1H), 1.86 - 1.78 (m, 2H), 1.76 - 1.72 (m, 2H), 1.65 - 1.59 (m, 1H), 1.43 - 1.36 (m, 1H), 1.23 (s, 1H), 1.07 (s, 6H).

[0649] Ejemplo 102: Síntesis del Compuesto 382

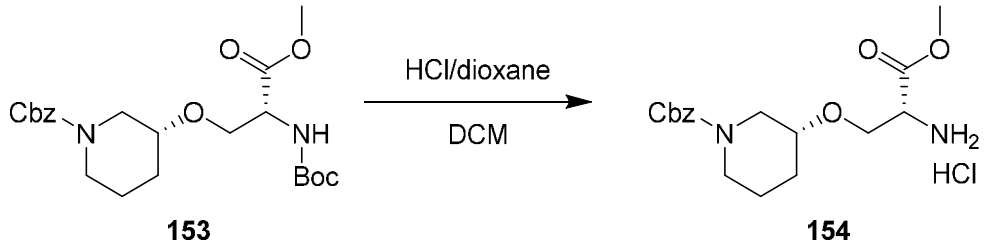
1. Procedimiento general para la preparación de intermedio 153



1 **3**

[0650] A una solución del compuesto **151** (0.500 g, 2.48 mmol, 1.00 *eq*) en DCM (5.00 mL) se agregó el compuesto **152** (1.17 g, 4.97 mmol, 2.00 *eq*) y BF_3•Et_2O (35.2 mg, 248 umol, 30.6 uL, 0.100 *eq*) a 0 °C. La mezcla se agitó a 25 °C por 2 hrs. LC-MS mostró que se detectó ~35,9% de la masa deseada. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (20.0 mL**)** y se lavó con sat.aq $NaHCO_3$ (15.0 mL * 2)**,** se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó por Prep-TLC (SiO_2, Éter de petróleo: EtOAc = 1: 1). El compuesto **153** (0.300 g, 687 umol, 27.6% producción) se obtuvo como un aceite amarillo claro y confirmado por ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) *δ* 7.43 - 7.26 (m, 5H), 5.07 (s, 2H), 4.19 (q, *J* = 6.4 Hz, 1H), 3.70 - 3.40 (m, 10H), 1.86 - 1.72 (m, 1H), 1.67 - 1.57 (m, 1H), 1.55 - 1.43 (m, 2H), 1.37 (s, 9H).

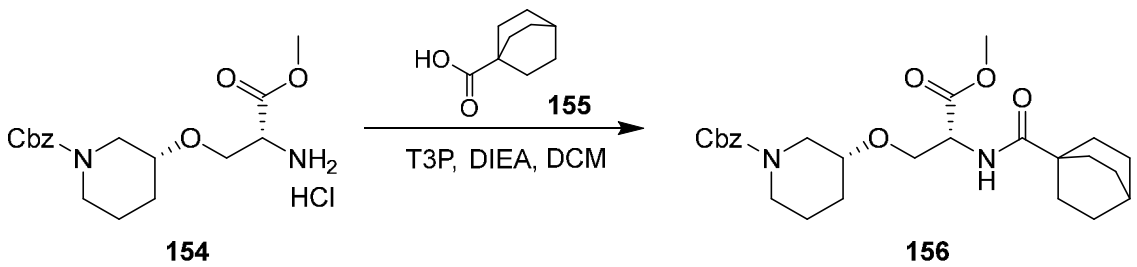
2. Procedimiento general para la preparación de intermedio 154



153 **154**

[0651] A una solución del compuesto **153** (0.250 g, 572 umol, 1.00 *eq*) en DCM (2.00 mL) se agregó HCl/dioxano(4.00 M, 2.86 mL, 20.0 *eq*) a 0 °C. La mezcla se agitó a 25 °C por 2 hrs. LC-MS mostró que el compuesto **153** se consumió por completo y se detectó un pico principal con la masa deseada. La reacción de la mezcla se concentró bajo presión reducida para dar un residuo. El compuesto **154** (0.200 g, crudo, HCl) se obtuvo como un aceite amarillo. LC-MS: $(M+H)^+$: 337.2

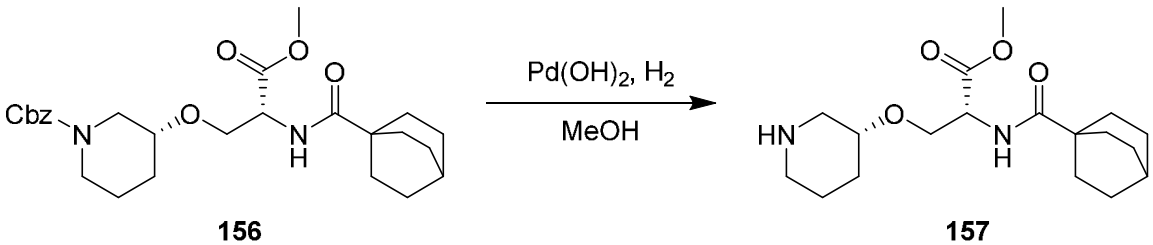
3. Procedimiento general para la preparación de intermedio 156



154 **156**

[0652] Una mezcla del compuesto **154** (0.200 g, 536 umol, 1.00 *eq*, HCl), el compuesto **5** (99.2 mg, 643 umol, 1.20 *eq*), T3P (682 mg, 1.07 mmol, 638 uL, 50.0% pureza, 2.00 *eq*), DIEA (138 mg, 1.07 mmol, 186 uL, 2.00 *eq*) en DCM (2.00 mL) se desgasó y purgó con N_2 por 3 veces, y luego, la mezcla se agitó a 25 °C por 8 hrs bajo atmósfera N_2. LC-MS mostró que el compuesto **154** se consumió por completo y se detectó un pico principal con la masa deseada. La mezcla de reacción se diluyó con agua (10.0 mL) y se extrajo con DCM **(**8.00 mL ***** 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (15.0 mL), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y concentraron a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó por Prep-TLC (SiO_2, Éter de petróleo: EtOAc = 1: 1). El compuesto **156** (150 mg, crudo) se obtuvo como un aceite amarillo claro y confirmado por LC-MS $(M+H)^+$: 473.2.

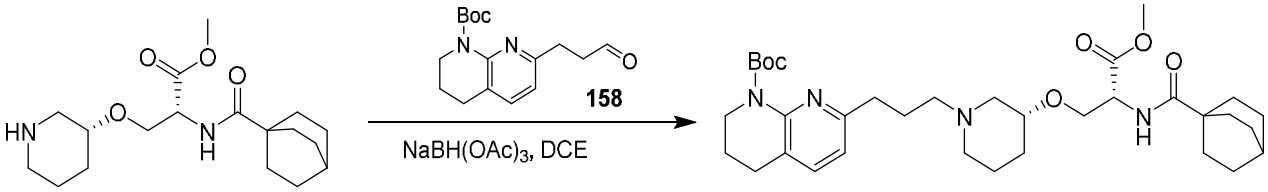
4. Procedimiento general para la preparación de intermedio 157



156 **157**

[0653] A una solución del compuesto **156** (0.130 g, 275 umol, 1.00 *eq*) en MeOH (2.00 mL) se agregó $Pd(OH)_2$ (20%, 10 mg) bajo atmósfera N_2. La suspensión fue desgasificada y purgada con H_2 por 3 veces. La mezcla se agitó bajo H_2 (15 Psi) a 25 °C por 4 hrs. LC-MS mostró que el compuesto **156** se consumió por completo y se detectó un pico principal con la masa deseada. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida para dar un residuo. El compuesto **157** (80.0 mg, crudo) se obtuvo como un aceite amarillo claro y confirmado por H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6.38 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.71 - 4.65 (m, 1H), 3.90 (dd, J_1 = 9.2 Hz, J_2 = 2.8 Hz, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.67 (dd, J_1 = 9.2 Hz, J_2 = 3.2 Hz, 1H), 3.36 - 3.31 (m, 1H), 2.91 - 2.86 (m, 1H), 2.80 - 2.72 (m, 1H), 1.98 - 1.85 (m, 2H), 1.77 - 1.68 (m, 8H), 1.66 - 1.58 (m, 7H), 1.49 - 1.40 (m, 1H), 1.27 - 1.16 (m, 1H).

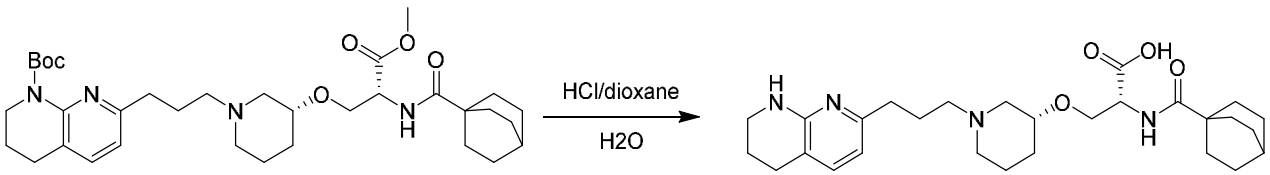
5. Procedimiento general para la preparación de intermedio 159



157 **159**

[0654] Una mezcla del compuesto **157** (70.0 mg, 206 umol, 1.00 *eq*), compuesto **158** (120 mg, 413 umol, 2.00 *eq*), $NaBH(OAc)_3$ (65.7 mg, 310 umol, 1.50 *eq*) en DCE (1.00 mL) se desgasó y purgó con N_2 por 3 veces, y luego la mezcla se agitó a 25 °C por 2 hrs bajo atmósfera N_2. LC-MS mostró que se detectó un 21,9% de la masa deseada. La reacción de la mezcla se concentró bajo presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó por prep-TLC (SiO_2, DCM: MeOH = 10: 1). El compuesto **159** (30.0 mg, 48.9 umol, 23.6% producción) se obtuvo como un aceite amarillo y confirmado por LC-MS $(M+H)^+$: 613.5.

***6. Procedimiento general para la preparación del compuesto* 382**



159 **382**

[0655] A una solución del compuesto **159** (25.0 mg, 40.8 umol, 1.00 *eq*) en H_2O (0.500 mL) se agregó HCl/dioxano(4.00 M, 509 uL, 50.0 *eq*). La mezcla se agitó a 60 °C por 2 hrs. LC-MS mostró que el compuesto **159** se consumió por completo y se detectó un pico principal con la masa deseada. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida para dar un residuo. El residuo

se purificó por Prep-HPLC (condición neutral; columna: Aguas xbridge 150 * 25 mm 10 um; fase móvil: [agua (NH_4HCO_3) - ACN]; B%: 15% - 45%, 11 min). **El compuesto 382** (11.38 mg, 22.2 umol, 54.4% producción, 97.3% pureza) se obtuvo como un sólido blanquecino y confirmado por ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.04 (dd, J_1 = 22.0 Hz, J_2 = 7.2 Hz, 2H), 6.64 (br s, 1H), 6.28 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.21 - 4.11 (m, 1H), 3.41 (br s, 1H), 3.24 (s, 2H), 2.86 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 2.70 - 2.52 (m, 4H), 2.48 - 2.38 (m, 5H), 2.24 (br s, 2H), 1.83 - 1.66 (m, 6H), 1.64 - 1.47 (m, 13H), 1.44 - 1.35 (m, 1H), 1.27 - 1.17 (m, 1H).

[0656] Los siguientes compuestos, establecidos en la Tabla 8, se prepararon de acuerdo con los procedimientos generales proporcionados en Esquemas 1, 22, 27, y 28 o procedimientos análogos a los mismos.

Tabla 8

Compuesto No.	**Datos ^{1}H NMR**
331	(400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.14 (br s, 1H), 7.23 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.66 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 6.30 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 4.43 - 4.41 (m, 1H), 3.80 - 3.63 (m, 3H), 3.50 - 3.47 (m, 3H), 2.92 - 2.85 (m, 1H), 2.72 (d, J = 6.4 Hz, 4H), 2.61 - 2.43 (m, 2H), 2.10 - 2.01 (m, 4H), 1.93 - 1.90 (m, 4H), 1.77 - 1.73 (m, 8H), 1.61 - 1.57 (m, 8H), 1.42 - 1.30 (m, 1H).
332	(400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.40 (br s, 1H), 8.62 (s, 1H), 7.94 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.70 - 7.68 (m, 2H), 7.41 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.24 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.96 - 4.92 (m, 1H), 3.95 - 3.93 (m, 1H), 3.82 - 3.78 (m, 1H), 3.51 - 3.46 (m, 3H), 3.08 (br s, 1H), 2.73 - 2.68 (m, 6H), 2.39 - 2.34 (m, 5H), 1.91 - 1.88 (m, 4H), 1.79 - 1.70 (m, 2H), 1.59 - 1.58 (m, 2H).
333	(400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.34 (br s, 1H), 7.22 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 6.28 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.46 - 4.42 (m, 1H), 3.73 - 3.70 (m, 2H), 3.47 - 3.44 (m, 3H), 3.21 - 3.19 (m, 1H), 2.75 - 2.69 (m, 5H), 2.58 (br s, 1H), 2.35 (br s, 2H), 2.19 - 2.18 (m, 2H), 2.12 - 1.98 (m, 2H), 1.88 - 1.85 (m, 3H), 1.79 - 1.75 (m, 8H), 1.61 - 1.58 (m, 8H), 1.49 - 1.43 (m, 1H).
334	(400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.21 (br s, 1H), 8.62 (s, 1H), 7.91 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.71 - 7.60 (m, 2H), 7.25 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.32 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.92 - 4.88 (m, 1H), 3.93 - 3.90 (m, 1H), 3.79 - 3.76 (m, 2H), 3.44 (s, 3H), 2.90 - 2.87 (m, 1H), 2.73 - 2.70 (m, 5H), 2.54 (br s, 1H), 2.37 - 2.33 (m, 2H), 2.18 - 2.02 (m, 3H), 1.91 - 1.88 (m, 3H), 1.77 - 1.70 (m, 2H), 1.45 - 1.42 (m, 2H).

Compuesto No.	Datos ^{1}H NMR
381	(400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.24 (s, 1H), 7.22 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 6.98 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 6.41 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 4.38 - 4.33 (m, 1H), 3.76 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 3.62 - 3.57 (m, 1H), 3.51 - 3.41 (m, 4H), 3.35 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 2.74 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 2.62 - 2.57 (m, 2H), 2.27 - 2.22 (m, 2H), 1.95 - 1.89 (m, 3H), 1.77 - 1.73 (m, 8H), 1.62 - 1.58 (m, 8H), 1.42 - 1.39 (m, 2H).
383	(400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.24 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.87 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 6.37 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.45 - 4.40 (m, 1H), 3.77 - 3.70 (m, 1H), 3.60 - 3.53 (m, 1H), 3.47 (t, *J* = 5.6 Hz, 3H), 3.20 (d, *J* = 11.4 Hz, 1H), 3.00 - 2.94 (m, 2H), 2.73 (t, *J* = 6.0 Hz, 3H), 2.33 - 2.23 (m, 2H), 2.19 - 2.09 (m, 2H), 1.93 - 1.89 (m, 2H), 1.78 - 1.73 (m, 8H), 1.64 - 1.57 (m, 10H), 0.88 - 0.83 (m, 1H).
384	(400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.85 (s, 1H), 7.20 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.99 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.23 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 4.46 (s, 1H), 3.79 - 3.71 (m, 2H), 3.52 - 3.40 (m, 4H), 2.89 - 2.83 (m, 1H), 2.75 - 2.67 (m, 3H), 2.66 - 2.58 (m, 3H), 2.52 - 2.46 (m, 1H), 2.22 - 2.15 (m, 1H), 2.05 - 1.96 (m, 1H), 1.95 - 1.86 (m, 3H), 1.84 - 1.65 (m, 12H), 1.64 - 1.57 (m, 8H), 1.54 - 1.52 (m, 1H).
385	(400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.83 (br s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.02 (br d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.80 - 7.75 (m, 1H), 7.70 - 7.65 (m, 2H), 7.43 - 7.38 (m, 1H), 7.17 (br d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.17 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 5.07 - 5.00 (m, 1H), 3.93 - 3.84 (m, 2H), 3.52 - 3.45 (m, 3H), 2.69 (br t, *J* = 5.6 Hz, 3H), 2.57 - 2.32 (m, 8H), 2.31 - 2.17 (m, 1H), 1.96 - 1.86 (m, 3H), 1.78 - 1.61 (m, 3H), 1.57 - 1.45 (m, 3H), 1.43 - 1.31 (m, 1H).
386	(400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.28 (br s, 1H), 8.59 (s, 1H), 7.94 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.73 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.63 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 7.33 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.16 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.29 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.93 (q, *J* = 5.6 Hz, 1H), 3.84 - 3.67 (m, 2H), 3.51 (br s, 1H), 3.46 - 3.36 (m, 2H), 3.05 - 2.87 (m, 2H), 2.86 - 2.77 (m, 3H), 2.71 - 2.61 (m, 2H), 2.58 - 2.30 (m, 5H), 1.92 - 1.65 (m, 4H), 1.55 - 1.37 (m, 2H).
387	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.45 (s, 1H), 8.36 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.23 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.85 - 7.74 (m, 1H), 7.74 - 7.69 (m, 1H), 7.55 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.04 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.39 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.34 (s, 1H), 4.82 (m, 1H), 3.60 - 3.53 (m, 2H), 3.31 - 3.28 (m, 4H), 3.22 (s, 2H), 2.86 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 2.62 - 2.57 (m, 2H), 2.17 - 2.05 (m, 2H), 2.00 - 1.90 (m, 2H), 1.76 - 1.72 (m, 3H), 1.71 - 1.55 (m, 1H), 1.38 - 1.32 (m, 1H), 1.23 - 1.06 (m, 1H).

Compuesto No.	Datos ^{1}H NMR
388	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.41 - 8.20 (m, 2H), 7.54 - 7.09 (m, 2H), 6.95 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 6.36 (s, 1H), 6.14 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 5.23 (s, 1H), 4.15 (s, 1H), 3.60 (s, 3H), 3.21 (t, J = 4.8 Hz, 3H), 2.83 (s, 2H), 2.72 - 2.64 (m, 2H), 2.56 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 2.42 - 2.28 (m, 3H), 2.11 - 1.94 (m, 1H), 1.86 - 1.78 (m, 2H), 1.74 - 1.68 (m, 2H), 1.60 (s, 2H), 1.46 - 1.39 (m, 1H).
397	(400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.12 (s, 1H), 7.22 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.01 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 6.37 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.39 - 4.34 (m, 1H), 3.58 (d, J = 4.0 Hz, 2H), 3.49 (d, J = 3.6 Hz, 2H), 2.96 - 2.94 (m, 1H), 2.73 (t, J = 6.0 Hz, 3H), 2.45 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 2.33 - 2.25 (m, 2H), 2.14 - 2.03 (m, 3H), 1.91 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 1.76 - 1.72 (m, 8H), 1.61 - 1.55 (m, 8H), 1.50 - 1.43 (m, 2H).
398	(400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.17 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 6.83 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 6.36 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.35 - 4.29 (m, 1H), 3.82 - 3.75 (m, 1H), 3.50 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.43 - 3.35 (m, 2H), 3.19 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 2.99 - 2.96 (m, 1H), 2.87 - 2.83 (m, 2H), 2.73 (t, J = 6.0 Hz, 3H), 2.40 (s, 1H), 2.29 - 2.23 (m, 2H), 1.95 - 1.91 (m, 2H), 1.79 - 1.70 (m, 8H), 1.65 - 1.55 (m, 10H), 0.89 - 0.82 (m, 1H).
399	(400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.57 (s, 1H), 7.21 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.75 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 6.25 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.38 - 4.33 (m, 1H), 3.78 - 3.72 (m, 1H), 3.50 - 3.45 (m, 3H), 3.43 - 3.38 (m, 1H), 3.07 - 2.97 (m, 1H), 2.73 - 2.68 (m, 3H), 2.66 - 2.52 (m, 3H), 2.43 - 2.35 (m, 1H), 2.28 - 2.19 (m, 2H), 2.16 - 2.07 (m, 2H), 1.95 - 1.88 (m, 2H), 1.81 - 1.68 (m, 12H), 1.62 - 1.57 (m, 8H), 1.51 - 1.45 (m, 1H).
405	(400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.42 (br s, 1H), 8.62 (s, 1H), 7.89 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.79 (br d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.69 (t, J= 7.2 Hz, 1H), 7.43 (br t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.33 - 7.28 (m, 1H), 7.23 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.35 - 6.23 (m, 1H), 4.82 - 4.77 (m, 1H), 3.89 - 3.83 (m, 1H), 3.70 - 3.59 (m, 2H), 3.52 - 3.48 (br s, 2H), 3.45 - 3.41 (m, 1H), 3.06 - 2.96 (m, 1H), 2.78 - 2.69 (m, 3H), 2.62 - 2.49 (m, 3H), 2.45 - 2.33 (m, 2H), 2.31 - 2.10 (m, 2H), 1.95 - 1.89 (m, 2H), 1.85 - 1.71 (m, 4H), 1.67 - 1.41 (m, 4H).
406	(400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.36 (br s, 1H), 8.60 (s, 1H), 7.91 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.75 - 7.55 (m, 3H), 7.32 - 7.26 (m, 1H), 7.24 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.39 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.78 (q, J = 5.6 Hz, 1H), 3.85 - 3.77 (m, 1H), 3.62 - 3.53 (m, 1H), 3.51 - 3.41 (m, 3H), 3.05 - 2.83 (m, 5H), 2.72 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.65 - 2.46 (m, 4H), 2.46 - 2.34 (m, 1H), 1.97 - 1.82 (m, 3H), 1.70 - 1.45 (m, 3H).

Compuesto No.	Datos ^{1}H NMR
407	(400 MHz, DMSO-d_6) δ = 8.43 (s, 1H), 8.31 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.19 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.85 - 7.75 (m, 1H), 7.71 - 7.69 (m, 1H), 7.57 - 7.48 (m, 1H), 6.95 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.35 - 6.26 (m, 2H), 4.83 - 4.78 (m, 1H), 3.63 - 3.58 (m, 2H), 3.22 - 3.17 (m, 5H), 2.80 - 2.76 (m, 1H), 2.56 (s, 3H), 2.13 - 2.09 (m, 1H), 1.88 - 1.81 (m, 2H), 1.75 - 1.69 (m, 2H), 1.63 - 1.55 (m, 1H), 1.33 - 1.28 (m, 1H), 1.23 - 1.22 (m, 2H), 1.16 - 1.06 (m, 1H).
443	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.16 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.87 (s, 1H), 6.29 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.20 - 4.14 (m, 1H), 3.33 - 3.30 (m, 3H), 3.27 - 3.23 (m, 3H), 3.00 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 2.61 (m, 3H), 2.47 - 2.42 (m, 3H), 2.19 - 2.13 (m, 1H), 2.08 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 1.96 - 1.88 (m, 1H), 1.84 - 1.69 (m, 7H), 1.64 - 1.58 (m, 6H), 1.56 - 1.54 (m, 1H), 1.53 - 1.48 (m, 6H), 1.44 - 1.37 (m, 1H), 1.21 - 1.13 (m, 1H).
444	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.44 (s, 1H), 8.32 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.13 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.79 - 7.75 (m, 1H), 7.68 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.52 - 7.49 (m, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.10 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.29 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.83 -4.78 (m, 1H), 3.64 -3.60 (m, 1H), 3.57 -3.51 (m, 1H), 3.31 - 3.29 (m, 1H), 3.23 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.17 (s, 1H), 3.10 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 2.63 - 2.59 (t, J = 6.0 Hz, 3H), 2.43 -2.41 (m, 2H), 2.34 - 2.31 (m, 1H), 2.20 -2.17 (m, 1H), 2.09 - 2.04 (m, 2H), 1.80 - 1.68 (m, 6H), 1.67 - 1.62 (m, 2H), 1.40 - 1.31 (m, 1H), 1.17 - 1.10 (m, 1H).
446	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.45 (s, 1H), 8.31 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.16 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.81 - 7.75 (m, 1H), 7.71 - 7.67 (m, 1H), 7.52 - 7.49 (m, 8.2 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.71 (s, 1H), 6.21 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 4.83 - 4.73 (m, 1H), 3.64 - 3.61 (m, 1H), 3.58 -3.53 (m, 1H), 3.31 - 3.29 (m, 1H), 3.23 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 2.87 - 2.79 (m, 1H), 2.62 - 2.56 (m, 3H), 2.34 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.28 - 2.24 (m, 1H), 2.20 - 2.09 (m, 3H), 1.88 - 1.70 (m, 5H), 1.68 - 1.60 (m, 3H), 1.40 - 1.33 (m, 1H), 1.18 - 1.12 (m, 1H).
447	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.21 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.75 (s, 1H), 6.28 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.22 - 4.13 (m, 1H), 3.32 - 3.29 (m, 3H), 3.24 (s, 2H), 2.90 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 2.61 (t, J = 6.4 Hz, 3H), 2.45 (t, J = 7.6 Hz, 3H), 2.37 - 2.31 (m, 1H), 2.15 - 2.08 (m, 1H), 2.06 - 1.99 (m, 1H), 1.91 - 1.84 (m, 2H), 1.80 - 1.70 (m, 6H), 1.63 - 1.58 (m, 6H), 1.55 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 1.53 - 1.48 (m, 6H), 1.42 (d, J = 3.6 1H), 1.20 (s, 1H).
466	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.40 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.17 - 7.06 (m, 2H), 6.79 (d, J = 11.6 Hz, 2H), 6.30 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.96 - 4.86 (m, 1H), 4.42 - 4.34 (m, 1H), 4.17 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 3.96 (dd, J_1 = 11.2 Hz, J_2 = 3.6 Hz, 1H), 3.78 - 3.72 (m, 1H), 3.59 - 3.41 (m, 5H), 3.35 - 3.20 (m, 5H), 3.06 (d, J= 8.4 Hz, 1H), 2.61 (t, J = 6.4 Hz, 3H), 2.46 - 2.38 (m, 3H), 2.35 - 2.31 (m, 1H), 2.04 - 1.94 (m, 2H), 1.85 - 1.73 (m, 5H), 1.70 - 1.66 (m, 1H), 1.45 - 1.34 (m, 1H), 1.24 - 1.14 (m, 1H).

Compuesto No.	Datos ^{1}H NMR
467	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.29 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.65 (d, J = 12.0 Hz, 2H), 6.29 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 4.35 (q, J = 8.0 Hz, 1H), 3.70 (t, J =4.0 Hz, 4H), 3.53 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 3.25 (d, J = 4.0 Hz, 4H), 3.20 (t, J = 4.0 Hz, 4H), 3.04 (s, 1H), 2.61 (t, J = 8.0 Hz, 4H), 2.45 - 2.41 (m, 4H), 2.10 - 1.91 (m, 4H), 1.82 - 1.66 (m, 6H).
468	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.69 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.54 - 7.45 (m, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.17 - 7.09 (m, 3H), 6.31 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.47 - 4.41 (m, 1H), 3.58 - 3.47 (m, 5H), 3.34 - 3.30 (m, 1H), 3.26 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.10 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 2.62 (t, J = 6.0 Hz, 3H), 2.46 - 2.39 (m, 2H), 2.38 - 2.33 (m, 1H), 2.11 - 1.94 (m, 3H), 1.84 - 1.72 (m, 5H), 1.46 - 1.38 (m, 1H), 1.24 - 1.17 (m, 1H).
469	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.37 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.53 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.46 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.23 (s, 1H), 7.11 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.30 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.50 - 4.42 (m, 1H), 3.59 - 3.56 (m, 2H), 3.53 - 3.50 (m, 2H), 3.35 - 3.29 (m, 2H), 3.24 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.09 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 2.61 (t, J = 6.0 Hz, 3H), 2.47 - 2.39 (m, 2H), 2.37 - 2.30 (m, 1H), 2.10 - 2.01 (m, 2H), 1.97 - 1.89 (m, 2H), 1.82 - 1.71 (m, 4H), 1.46 - 1.34 (m, 1H), 1.24 - 1.12 (m, 1H).
470	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.42 (s, 1H), 8.11 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.04 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.73 (s, 1H), 6.23 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.76 - 4.65 (m, 1H), 3.62 - 3.52 (m, 2H), 3.30 - 3.20 (m, 4H), 2.85 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 2.60 (t, J = 6.0 Hz, 3H), 2.36 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.31 - 2.25 (m, 1H), 2.20 - 2.16 (m, 1H), 2.12 - 2.02 (m, 2H), 1.99 - 1.93 (m, 1H), 1.86 - 1.78 (m, 2H), 1.77 - 1.71 (m, 2H), 1.68 - 1.62 (m, 2H), 1.44 - 1.31 (m, 1H), 1.20 - 1.08 (m, 1H).
472	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.31 (s, 1H), 7.93 - 7.88 (m, 1H), 7.72 - 7.69 (m, 1H), 7.59 - 7.54 (m, 1H), 7.42 - 7.32 (m, 1H), 7.12 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.30 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.80 - 4.74 (m, 1H), 3.63 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 3.55 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 3.25 (s, 2H), 3.16 - 3.14 (m, 1H), 2.70 - 2.61 (m, 3H), 2.60 (s, 2H), 2.42 (s, 2H), 2.34 - 2.32 (m, 2H), 2.17 (s, 1H), 1.99 - 1.93 (m, 2H), 1.88 - 1.82 (m, 2H), 1.78 - 1.74 (m, 2H), 1.65 (s, 2H), 1.38 - 1.33 (m, 1H), 1.15 (s, 1H).
473	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.28 (s, 1H), 7.31 - 7.20 (m, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.12 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.07 - 7.02 (m, 1H), 6.32 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 4.55 - 4.43 (m, 1H), 3.58 (t, J = 4.0 Hz, 2H), 2.28 - 2.23 (m, 2H), 2.92 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 2.64 - 2.58 (m, 6H), 2.53 - 2.51 (m, 4H), 2.25 - 2.05 (m, 3H), 2.03 - 1.95 (m, 1H), 1.90 - 1.63 (m, 7H), 1.50 - 1.37 (m, 2H).

Compuesto No.	Datos ^{1}H NMR
474	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.52 - 8.40 (m, 2H), 8.39 - 8.24 (m, 1H), 7.69 - 7.56 (m, 1H), 7.12 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.30 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.83 - 4.71 (m, 1H), 3.60 (s, 1H), 3.23 - 3.21 (m, 2H), 3.13 - 3.10 (m, 1H), 2.60 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 2.42 (d, J = 8.4 Hz, 4H), 2.33 (s, 2H), 2.27 - 2.17 (m, 2H), 2.10 - 2.01 (m, 2H), 1.90 (s, 2H), 1.78 - 1.72 (m, 4H), 1.64 (d, J = 2.8 Hz, 2H), 1.39 - 1.33 (m, 1H), 1.19 - 1.11 (m, 1H).
475	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.60 - 8.53 (m, 2H), 8.01 - 7.88 (m, 1H), 7.80 - 7.65 (m, 1H), 7.02 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.68 (s, 1H), 6.21 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.85 - 4.73 (m, 1H), 3.63 - 3.61 (m, 2H), 3.23 (t, J = 5.2 Hz, 3H), 2.86 (s, 1H), 2.59 (t, J = 6.0 Hz, 3H), 2.38 - 2.31 (m, 3H), 2.28 - 2.21 (m, 1H), 2.18 - 2.04 (m, 3H), 1.98 - 1.87 (m, 1H), 1.81 - 1.68 (m, 4H), 1.67 - 1.58 (m, 2H), 1.44 - 1.32 (m, 1H), 1.21 - 1.13 (m, 1H).
479	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.39 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.53 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.45 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.06 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.84 (s, 1H), 6.25 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.45 - 4.40 (m, 1H), 3.59 - 3.49 (m, 4H), 3.35 - 3.30 (m, 1H), 3.24 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 2.87 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 2.60 (t, J = 6.0 Hz, 3H), 2.41 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.36 - 2.26 (m, 2H), 2.07 - 1.93 (m, 4H), 1.77 - 1.69 (m, 4H), 1.43 - 1.34 (m, 1H), 1.24 - 1.14 (m, 1H).
480	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.73 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.54 - 7.44 (m, 1H), 7.13 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.06 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.27 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.45 - 4.37 (m, 1H), 3.57 - 3.49 (m, 2H), 3.38 - 3.31 (m, 1H), 3.24 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 2.91 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 2.60 (t, J = 6.0 Hz, 3H), 2.43 (t, J = 7.6 Hz, 3H), 2.37 - 2.33 (m, 1H), 2.07 - 1.95 (m, 3H), 1.88 - 1.72 (m, 6H), 1.66 (m, 1H), 1.43 - 1.34 (m, 1H), 1.20 - 1.17 (m, 1H).
494	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.49 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.83 - 6.68 (m, 3H), 6.27 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.97 - 4.84 (m, 1H), 4.43 - 4.32 (m, 1H), 4.17 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 3.96 (dd, J_1 = 11.2 Hz, J_2 = 3.2 Hz, 1H), 3.75 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 3.58 - 3.36 (m, 6H), 3.28 - 3.22 (m, 3H), 2.93 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 2.60 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.44 (t, J = 7.6 Hz, 4H), 2.15 (s, 2H), 2.01 - 1.94 (m, 1H), 1.91 - 1.83 (m, 1H), 1.81 - 1.67 (m, 6H), 1.47 - 1.37 (m, 1H), 1.26 - 1.21 (m, 1H).
497	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.59 - 8.53 (m, 2H), 7.95 (s, 1H), 7.78 - 7.69 (m, 1H), 7.56 - 7.25 (m, 1H), 7.12 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.30 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.86 - 4.78 (m, 1H), 3.63 - 3.59 (m, 2H), 3.23 (t, J = 5.2 Hz, 3H), 3.15 - 3.12 (m, 1H), 2.61 (t, J = 6.0 Hz, 3H), 2.45 - 2.39 (m, 3H), 2.34 - 2.31 (m, 1H), 2.28 - 2.03 (m, 4H), 1.85 - 1.72 (m, 4H), 1.70 - 1.60 (m, 2H), 1.41 - 1.33 (m, 1H), 1.19 - 1.11 (m, 1H).

Compuesto No.	Datos ^{1}H NMR
498	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.32 (s, 1H), 7.90 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.44 - 7.31 (m, 1H), 7.12 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.30 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.82 - 4.69 (m, 1H), 3.61 - 3.59 (m, 1H), 3.53 (s, 1H), 3.24 (s, 2H), 3.13 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 2.63 - 2.59 (m, 3H), 2.57 - 2.55 (m, 2H), 2.44 - 2.37 (m, 3H), 2.30 - 2.25 (m, 1H), 2.19 - 2.13 (m, 1H), 2.00 - 1.92 (m, 2H), 1.85 - 1.79 (m, 2H), 1.77 - 1.73 (m, 2H), 1.68 - 1.59 (m, 2H), 1.41 - 1.31 (m, 1H), 1.14 - 1.07 (m, 1H).
502	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.27 (s, 1H), 7.21 - 7.14 (m, 2H), 7.12 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.04 - 6.87 (m, 1H), 6.32 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.42 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 3.65 - 3.62 (m, 1H), 3.25 (t, J = 4.0 Hz, 3H), 2.99 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 2.68 - 2.66 (m, 1H), 2.62 (t, J = 8.0 Hz, 3H), 2.59 (s, 3H), 2.54 - 2.52 (m, 2H), 2.47 - 2.42 (m, 2H), 2.18 - 2.09 (m, 2H), 1.97 - 1.65 (m, 7H), 1.52 - 1.25 (m, 3H).
503	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.50 - 8.43 (m, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.38 - 8.20 (m, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.12 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.30 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.77 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 3.59 (s, 1H), 3.23 (s, 2H), 3.14 - 3.11 (m, 1H), 2.61 (s, 2H), 2.47 - 2.38 (m, 4H), 2.37 - 2.27 (m, 2H), 2.20 (d, J = 2.4 Hz, 2H), 2.09 - 2.00 (m, 2H), 1.90 (s, 2H), 1.77 - 1.71 (m, 4H), 1.69 - 1.58 (m, 2H), 1.37 - 1.32 (m, 1H), 1.14 (s, 1H).
511	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.41 (s, 1H), 8.10 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.10 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.30 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.77 - 4.64 (m, 1H), 3.61 - 3.58 (m, 2H), 3.30 - 3.28 (m, 1H), 3.26 - 3.21 (m, 3H), 3.10 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 2.61 (t, J = 5.6 Hz, 3H), 2.46 - 2.27 (m, 4H), 2.19 - 2.11 (m, 1H), 2.05 - 1.96 (m, 2H), 1.89 - 1.79 (m, 2H), 1.77 - 1.62 (m, 4H), 1.41 - 1.31 (m, 1H), 1.15 - 1.08 (m, 1H).
512	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.28 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.64 (d, J = 12.0 Hz, 2H), 6.27 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.32 (q, J =8.0 Hz, 1H), 3.69 (t, J = 4.0 Hz, 4H), 3.52 (s, 2H), 3.35 (t, J = 4.0 Hz, 2H), 3.24 (t, J = 4.0 Hz, 2H), 3.21 (t, J = 4.0 Hz, 4H), 2.90 (d, J = 8.0 Hz, 1H),2.60 (t, J = 4.0 Hz, 4H), 2.45 - 2.36 (m, 4H), 2.11 - 1.83 (m, 4H), 1.75 - 1.65 (m, 6H).

[0657] Los siguientes compuestos, establecidos en la Tabla 9, se prepararon de acuerdo con los procedimientos generales proporcionados en Esquemas 1, 22, 27, y 28 o procedimientos análogos a los mismos.

Tabla 9

Compuesto No.	^{1}H NMR Data
329	(400 MHz, DMSO-d6) δ 7.65 - 7.61 (m, 2H), 7.55 - 7.52 (m, 2H), 7.47 - 7.34 (m, 4H), 7.27 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.04 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.73 (s, 1H), 6.26 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 3.69 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 3.43 - 3.34 (m, 2H), 3.22 - 3.20 (m, 2H), 2.94 - 2.88 (m, 1H), 2.59 (t, J = 6.0 Hz, 4H), 2.44 - 2.40 (m, 2H), 2.28 - 2.22 (m, 2H), 1.90 - 1.78 (m, 4H), 1.77 - 1.63 (m, 6H), 1.41 - 1.30 (m, 1H), 1.11 - 1.02 (m, 1H).
330	(400 MHz, DMSO-d6) δ 7.62 - 7.58 (m, 2H), 7.52 (s, 1H), 7.44 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 7.36 - 7.28 (m, 2H), 7.24 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.00 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.42 (s, 1H), 6.22 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 3.38 - 3.27 (m, 4H), 3.24 - 3.14 (m, 4H), 2.84 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 2.58 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 2.38 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.23 - 2.18 (m, 2H), 1.84 (s, 1H), 1.81 - 1.58 (m, 8H), 1.39 - 1.28 (m, 1H), 1.10 - 0.98 (m, 1H).
652	(400 MHz, DMSO-d6) δ 7.10 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.04 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.79 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.71 - 6.66 (m, 2H), 6.26 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 3.59 - 3.48 (m, 3H), 3.43 - 3.36 (m, 1H), 3.29 (s, 1H), 3.25 - 3.21 (m, 4H), 3.17 - 3.12 (m, 1H), 3.01 (s, 2H), 2.98 - 2.93 (m, 1H), 2.70 - 2.63 (m, 1H), 2.62 - 2.58 (m, 3H), 2.47 - 2.39 (m, 3H), 2.31 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 2.14 - 2.05 (m, 2H), 1.91 (s, 1H), 1.83 - 1.77 (m, 2H), 1.76 - 1.72 (m, 2H), 1.65 - 1.57 (m, 1H), 1.41 - 1.32 (m, 1H), 1.23 (s, 1H), 1.07 (s, 6H).

EVALUACIÓN BIOLÓGICA

[0658] Los compuestos ejemplificados en este documento se probaron para determinar su capacidad para inhibir αvβ1 y αvβ6 en ensayos de integrinas en fase sólida que se describen a continuación. El resultado de los ensayos de los ejemplos se enumeran en la Tabla 1.

Ensayo de Integrina αvβ1 en Fase Sólida

[0659] Se recubrieron placas de microtitulación de 96 pocillos c (4 HBX Immulon; Thermo Fisher Scientific, Waltham, MA) con 100 µl/pocillo de 1 µg/ml de LAP de TGFb1 recombinante en TBS a 4°C, durante la noche. Se eliminó la solución de recubrimiento y las placas se bloquearon con 200 µl/pocillo de tampón de unión de bloqueo (2% BSA/TBST, 1 mM $MnCl_2$) a temperatura ambiente durante 1 hora. Se eliminó el tampón de bloqueo y se agregaron 50 µL de tampón de unión y se agregaron los compuestos de prueba. Se agregaron 50 µl de αvβ1 diluido (0,2 ug/ml en tampón de unión) a los pocillos (100 µl/pocillo en total) para placas y incubadas durante 90 min a temperatura ambiente. Los pocillos se lavaron tres veces con tampón de lavado (TBS, 0.05% Tween, 1 mM $MnCl_2$) y las placas se incubaron con 100 µl/pocillo de una dilución 1:12500 de conjugado de

estreptavidina peroxidasa de rábano picante (Thermo Fisher Scientific) en tampón de unión durante 20 minutos a temperatura ambiente. La proteína unida se detectó utilizando el sustrato TMB. Los valores IC_{50} para los compuestos de prueba se calcularon mediante la logística de ajuste de cuatro parámetros de Levenberg-Marquardt.

Ensayo de Inegrina αvβ6 en Fase Sólida

[0660] Se recubrieron placas de microtitulación de 96 pocillos (4 HBX Immulon; Thermo Fisher Scientific, Waltham, MA) con 100 µl/pocillo de 1 µg/ml de TGFb1 LAP recombinante en TBS a 4 °C, durante la noche. Se eliminó la solución de recubrimiento y las placas se bloquearon con 200 µl/pocillo de tampón de unión de bloqueo (2% BSA/TBST, 1 mM $MnCl_2$) a temperatura ambiente por 1 hr. Se eliminó el tampón de bloqueo y se agregaron 50 µL de tampón de unión y se agregaron los compuestos de prueba. Se agregaron 50 µL de αvβ6 diluido (0,2 µg/mL en tampón de unión) a los pocillos (100 µL/pocillo en total) y las placas se incubaron durante 1 hora a temperatura ambiente. Los pocillos se lavaron tres veces con tampón de lavado (TBS, 0.05% Tween, 1 mM $MnCl_2$) y las placas se incubaron con 100 µl/pocillo de una dilución 1:12500 de conjugado de estreptavidina peroxidasa de rábano picante (Thermo Fisher Scientific) en tampón de unión durante 20 minutos a temperatura ambiente. La proteína unida se detectó utilizando el sustrato TMB. Los valores IC_{50} IC_{50} para los compuestos de prueba se calcularon mediante la logística de ajuste de cuatro parámetros de Levenberg-Marquardt.

[0661] La Tabla 10, a continuación, informa la actividad biológica de los compuestos **201** a **299** medida mediante el ensayo de integrina αvβ1 en fase sólida y el ensayo de integrina αvβ6 en fase sólida anterior.

Tabla 10

Compuesto No.	αVβ1 IC_{50}	αVβ6 IC_{50}
201-A	B	A
201-B	A	A
202	A	A
203-A	C	B
203-B	A	A
204-A	A	A
204-B	A	A
205	A	A

Compuesto No.	αVβ1 IC_{50}	αVβ6 IC_{50}
206	A	A
207	B	B
208-A	A	A
208-B	C	B
209-A	A	A
209-B	C	B
210	B	B
211-A	A	A

Compuesto No.	αVβ1 IC_{50}	αVβ6 IC_{50}
211-B	C	B
212-A	C	C
212-B	B	A
213	A	A
214	A	A
215-A	A	A
215-B	A	A
216-A	B	A
216-B	C	C
217	A	A
218	A	A
219	A	A
220	A	A
221	A	A
222	A	A
223	A	A
224	A	A
225	A	A
226	A	A
227	A	A
228	A	A
229	A	A
230	A	A
231	A	A
232	A	A
233	A	A
234	A	A
235	A	A
236	A	A
237	A	A
238	A	A

Compuesto No.	αVβ1 IC_{50}	αVβ6 IC_{50}
239	A	A
240	A	A
241-A	A	A
241-B	A	A
242	A	A
243	A	A
244-A	A	A
244-B	A	A
245-A	B	A
245-B	A	A
246	A	A
247	A	A
248-A	B	B
248-B	A	A
249-A	A	A
249-B	A	A
250-A	A	A
250-B	B	C
251-A	B	B
251-B	A	A
252-A	A	B
252-B	C	A
253-A	A	A
253-B	B	C
254-A	A	B
254-B	A	A
255	A	A
256-A	B	B
256-B	A	A
257-A	A	A
257-B	A	A

Compuesto No.	αVβ1 IC_{50}	αVβ6 IC_{50}
258-A	B	B
258-B	A	A
259-A	A	A
259-B	A	B
260-A	A	A
260-B	B	C
261	A	A
262	A	A
263	A	A
264	A	A
265	A	A
266	A	A
267	A	A
268	A	A
269	C	B
270	A	A
271	A	A
272	A	A
273	A	A
274	A	A
275	B	A
276	A	A
277	A	A
278	A	A
279	A	A
280	A	A
281	A	A
282	A	A
283	A	A
284	A	A
285	A	A

Compuesto No.	αVβ1 IC_{50}	αVβ6 IC_{50}
286	C	C
287	C	C
288	B	A
289	B	B
290	C	B
291-A	B	A
291-B	B	B
292	C	C
293	C	C
294	C	C
295	A	A
296	B	C
297	A	A
297-A	B	B
297-B	A	A
298-A	A	B
298-B	A	A
299	C	C
300	A	
301-A	C	C
301-B	C	C
302	A	A
303	A	A
304	A	A
305	A	A
306	B	B]
307	A	A
308	B	B
309	A	A
310		B
311	A	A

Compuesto No.	αVβ1 IC_{50}	αVβ6 IC_{50}
312	A	A
313	A	A
314	B	B
315	A	A
316	B	C
317	A	A
318	B	C
319	A	A
320	C	C
321	A	B
322	B	C
323	A	A
324	A	C
325	A	A
326	A	A
327	A	A
328	B	B
329	C	C
330	C	A
331	A	A
332	C	B
333	B	B
334	A	A
335	B	B
336	C	B
337	B	B
338	A	A
339	A	A
340	B	B
341	C	C
342	A	A

Compuesto No.	αVβ1 IC_{50}	αVβ6 IC_{50}
343		A
344	A	A
345	C	C
346	A	A
347	A	A
348	A	A
349	C	C
350	C	C
351	C	C
352	C	C
353	C	B
354	C	C
355	B	C
356	B	C
357	B	B
358	A	C
359	A	A
360	A	A
361	A	A
362	A	A
363	A	A
364	A	A
365	A	A
366	A	A
367	A	A
368	A	A
369	A	A
370		A
371	A	A
372	A	A
373	A	A

Compuesto No.	αVβ1 IC_{50}	αVβ6 IC_{50}
374	B	A
375	A	A
376	A	A
377	A	A
378	C	B
379	A	A
380	B	A
381	A	A
382	C	C
383	A	B
384	C	C
385	C	B
386	C	C
387	A	B
388	B	A
389	C	C
390	C	C
391	C	C
392	C	C
393	C	C
394	C	C
395	C	C
396	C	C
397	B	C
398	A	A
399	A	A
400	A	A
401	C	C
402	B	A
403	C	C
404	C	C

Compuesto No.	αVβ1 IC_{50}	αVβ6 IC_{50}
405	B	A
406	B	B
407	C	C
408	C	C
409	C	A
410	C	C
411	C	C
412	A	A
413	A	A
414	A	C
415	B	B
416	C	C
417	A	B
418	C	C
419	C	C
420	C	C
421	C	C
422	C	C
423	C	C
424	C	C
425	C	C
426	A	A
427	C	C
428	A	A
429	C	C
430	A	A
431	C	C
432	A	A
433	C	C
434	A	A
435	A	B

Compuesto No.	αVβ1 IC_{50}	αVβ6 IC_{50}
436	B	C
437	A	C
438	A	A
439	A	B
440	B	C
441	A	C
442	B	B
443	B	B
444	C	C
445	B	B
446	B	A
447	A	A
448	A	A
449	A	A
450	C	B
451	A	A
452	C	C
453	C	C
454	C	C
455	C	C
456	A	A
457	C	B
458	A	A
459	C	B
460	C	C
461	C	C
462	A	A
463	B	B
464	B	B
465	A	A
466	A	B

Compuesto No.	αVβ1 IC_{50}	αVβ6 IC_{50}
467	A	A
468	A	A
469	A	A
470	B	B
471	B	B
472	C	A
473	C	C
474	B	A
475	C	C
476	A	A
477	C	C
478	C	C
479	B	B
480	B	B
481	A	A
482	A	A
483	A	A
484	C	C
485	C	C
486	B	A
487	A	A
488	A	A
489	A	A
490	A	A
491	A	A
492	A	A
493	B	B
494	C	C
495	A	C
496	C	B
497	B	A

Compuesto No.	αVβ1 IC_{50}	αVβ6 IC_{50}
498	A	A
499	C	A
500	C	B
501	C	B
502	A	A
503	C	B
504	A	A
505	C	C
506	A	A
507	A	A
508	A	A
509	A	A
510	C	C
511	A	A
512	C	C
513	A	A
514	A	A
515	B	A
516	A	A
517	A	A
518	A	A
519	A	A
520	A	B
521	A	B
522	A	B
523	B	A
524	A	B
525	A	B
526	A	
527	B	B
528	C	C

Compuesto No.	αVβ1 IC_{50}	αVβ6 IC_{50}
529	B	B
530	C	C
531	C	C
532	C	C
533	A	A
534	A	A
535	A	A
536	A	A
537	A	
538	A	A
539	A	A
540	B	B
541	A	A
542	B	A
543	A	A
544	A	A
545		A
546	A	A
547	A	A
548		A
549	A	A
550		A
551	B	A
552	B	B
553	B	B
554	C	B
555	B	B
556	B	B
557	C	B
558	A	
559	C	B

Compuesto No.	αVβ1 IC_{50}	αVβ6 IC_{50}
560	B	B
561	A	A
562	A	A
563	A	A
564		A
565	A	A
566	A	A
567	A	A
568	A	A
569	B	B
570	A	A
571	A	A
572	A	A
573	B	B
574	A	A
575	B	A
576	A	A
577	A	A
578	A	A
579	A	A
580	A	A
581	B	B
582	A	A
583	A	A
584	A	A
585	A	A
586	A	A
587	A	A
588	A	A
589	A	A
590		A

Compuesto No.	αVβ1 IC_{50}	αVβ6 IC_{50}
591		A
592		A
593	A	A
594		B
595	A	A
596		A
597	A	A
598		C
599	A	A
600		B
601	A	A
602		B
603	A	A
604	A	A
605	A	A
606	A	B
607	A	A
608	C	C
609	C	C
610	C	C
611	C	C
612	C	C
613	A	A
614	A	A
615	A	A
616	A	A
617	A	A
618	A	A
619	A	A
620	A	A
621	A	A

Compuesto No.	αVβ1 IC_{50}	αVβ6 IC_{50}
622	B	B
623	A	A
624	B	C
625	C	B
626	A	A
627	A	A
628	A	A
629	C	B
630	C	C
631	A	A
632	B	B
633	A	A
634	B	B
635	B	B
636	A	A
637	B	A

Compuesto No.	αVβ1 IC_{50}	αVβ6 IC_{50}
638	A	A
639	B	B
640	B	B
641	B	B
642	C	C
643	A	A
644	B	B
645	B	C
646	C	B
647	A	A
648	B	B
649	A	A
650	A	A
651	A	A
652	A	A

A: IC_{50} <100 nM;B: IC_{50} 100-1000 nM;C: IC_{50} >1000 nM