INHIBIDORES ALOSTÉRICOS DE CROMENONA DEL FOSFOINOSÍTIDO 3-QUINASA (PI3K) PARA EL TRATAMIENTO DE ENFERMEDADES

Campo

La presente invención se relaciona con inhibidores alostéricos de cromenona de la fosfoinositida 3-quinasa (PI3K) útiles en el tratamiento de enfermedades, o trastornos asociados a la modulación de la PI3K. La invención se dirige a los compuestos, y composiciones que inhiben la PI3K, métodos (o usos) para tratar una enfermedad, o trastorno asociado con la PI3K (por ejemplo, síndrome CLOVES (síndrome de sobrecrecimiento lipomatoso congénito, malformaciones vasculares, nevos epidérmicos, escoliosis/esquelético y espinal), síndrome de sobrecrecimiento relacionado con PIK3CA (PROS), cáncer de mama, cáncer de cerebro, cáncer de próstata, cáncer de endometrio, cáncer gástrico, leucemia, linfoma, sarcoma, cáncer colorrectal, cáncer de pulmón, cáncer de ovario, cáncer de piel, o cáncer de cabeza y cuello), y el uso, o métodos para el uso de los inhibidores de la PI3K en combinación con una o más terapias contra el cáncer adicionales.

Antecedentes

La actividad de las células puede regularse mediante señales externas que estimulan, o inhiben eventos intracelulares. El proceso mediante el cual se transmiten las señales estimulantes o inhibitorias hacia y dentro de una célula para provocar una respuesta intracelular se denomina como transducción de señales. Durante las últimas décadas, se han dilucidado cascadas de eventos de transducción de señales,

y se ha descubierto que desempeñan un papel central en una variedad de respuestas biológicas. Se ha descubierto que los defectos en varios componentes de las vías de transducción de señales son responsables de un gran número de enfermedades, que incluyen numerosas formas de cáncer, trastornos inflamatorios, trastornos metabólicos, enfermedades vasculares, y neuronales (Gaestel et al. *Current Medicinal Chemistry* (2007) 14:2214-2234).

Las quinasas representan una clase de moléculas de señalización importantes. Las quinasas generalmente se pueden clasificar en proteínas quinasas, lípido quinasas, y determinadas quinasas exhiben dobles especificidades. Las proteína-quinasas son enzimas que fosforilan otras proteínas y/o a ellas mismas (es decir, autofosforilación). Las proteínas quinasas se pueden clasificar generalmente en tres grupos principales en base a la utilización de sus sustratos: tirosina quinasas que fosforilan predominantemente sustratos en residuos de tirosina (por ejemplo, erb2, receptor de PDGF, receptor de EGF, receptor de VEGF, src, abl), serina/treonina quinasas que fosforilan predominantemente sustratos en residuos de serina y/o treonina (por ejemplo, mTorC1, mTorC2, ATM, ATR, DNA-PK, Akt), y quinasas de doble especificidad que fosforilan los sustratos en residuos de tirosina, serina y/o treonina. Las lípido-quinasas son enzimas que catalizan la fosforilación de lípidos dentro de las células. Estas enzimas, y los lípidos fosforilados resultantes, y las moléculas orgánicas biológicamente activas derivadas de lípidos, desempeñan un papel en muchos procesos fisiológicos diferentes, que incluyen la proliferación, migración, adhesión, y diferenciación celular. Un grupo particular de lípido-quinasas comprende lípido-quinasas de membrana, es decir, quinasas que catalizan la fosforilación de lípidos contenidos en membranas

celulares o asociados a ellas. Ejemplos de tales enzimas incluyen fosfoinositido quinasas (tales como PI3-quinasas, PI4-quinasas), diacilglicerol quinasas, y esfingosina quinasas. La vía de señalización de las fosfoinositida 3-quinasas (PI3K) es uno de los sistemas con mayor mutación en los cánceres humanos. La señalización de la PI3K se encuentra implicada en muchos otros estados patológicos que incluyen dermatitis alérgica por contacto, artritis reumatoide, osteoartritis, enfermedades intestinales inflamatorias, trastorno pulmonar obstructivo crónico, psoriasis, esclerosis múltiple, asma, trastornos relacionados con complicaciones diabéticas, y complicaciones inflamatorias del sistema cardiovascular tal como el síndrome coronario agudo.

Las PI3K son miembros de una familia única y conservada de lípido quinasas intracelulares que fosforilan el grupo 3'-OH en fosfatidilinositoles, o fosfoinositidos. La familia de las PI3K comprende 15 quinasas con distintas especificidades de sustrato, perfiles de expresión, y modos de regulación (Katso et al., Annu Rev Cell Dev Biol. 2001;17:615-75). Las PI3K de clase I (p110α, p110β, p110δ y p110γ) son activadas típicamente mediante tirosina quinasas, o receptores acoplados a proteína G para generar PIP3, que se une a efectores de etapas anteriores tales como los de las vías de Akt/PDK1, mTOR, las quinasas de la familia Tec, y las GTPasas de la familia Rho. Las PI3K de clase II y III desempeñan un papel clave en el transporte intracelular a través de la síntesis de PI(3)P y PI(3,4)P_2.

Las isoformas de la PI3K se han implicado, por ejemplo, en una variedad de cánceres, y trastornos humanos. Se cree que en muchos cánceres humanos se producen mutaciones en el gen que codifica las isoformas de la PI3K, o mutaciones que conducen a una regulación positiva de una isoforma de la PI3K. Las mutaciones en el gen que codifica una

isoforma de la PI3K son mutaciones puntuales agrupadas dentro de varios puntos calientes en dominios helicoidales, y quinasas. Debido al alto índice de mutaciones de la PI3K, dirigirse aesta vía puede proporcionar valiosas oportunidades terapéuticas.

Se cree que las alteraciones genéticas en genes en la señalización de la PI3K se ven implicadas en una variedad de cánceres como cáncer de endometrio, cáncer de mama, cáncer de células escamosas de esófago, carcinoma de células escamosas de cuello uterino, adenocarcinoma de cuello uterino, adenocarcinoma colorrectal, carcinoma urotelial de vejiga, glioblastoma, cáncer de ovario, cáncer de pulmón de células no pequeñas, cáncer esofagogástrico, tumor de la vaina nerviosa, carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello, melanoma, adenocarcinoma esofagogástrico, sarcoma de tejidos blandos, cáncer de próstata, carcinoma fibrolamelar, carcinoma hepatocelular, glioma difuso, cáncer colorrectal, cáncer de páncreas, colangiocarcinoma, linfoma de linfocitos B, mesotelioma, carcinoma corticosuprarrenal, carcinoma renal de células no claras, carcinoma renal de células claras, carcinoma de células germinales, tumor tímico, feocromocitoma, tumor neuroepitelial diverso, cáncer de tiroides, leucemia, y glioma encapsulado (Goncalves MD, Hopkins BD, Cantley LC. Phosphatidylinositol 3-Kinase, Growth Disorders, and Cancer. N Engl J Med. 22 de nov de 2018;379(21):2052-2062).

La isoforma alfa (α) de la PI3K se ha visto implicada, por ejemplo, en una variedad de cánceres humanos. Se ha demostrado que la angiogénesis requiere selectivamente la isoforma α de la PI3K en el control de la migración de células endoteliales. (Graupera et al, Nature 2008; 453; 662-6). Se cree que las mutaciones en el gen que codifica la PI3Kα o las mutaciones que conducen a una regulación positiva de la PI3Kα se producen en muchos cánceres humanos tales como cánceres de pulmón, estómago,

endometrio, ovario, vejiga, mama, colon, cerebro, próstata, y piel. Las mutaciones en el gen que codifica la PI3Kα son mutaciones puntuales agrupadas dentro de varios puntos calientes en dominios helicoidales, y quinasas, tales como E542K, E545K, y H1047R. Se ha demostrado que muchas de estas mutaciones son mutaciones oncogénicas con ganancia de función. Debido al alto índice de mutaciones de la PI3Kα, dirigirse aesta vía puede proporcionar valiosas oportunidades terapéuticas. Mientras que otras isoformas de la PI3K tales como PI3Kδ o PI3Kγ se expresan principalmente en células hematopoyéticas, la PI3Kα, junto con la PI3Kβ, se expresan de forma constitutiva. La PI3Kα mutada se ha visto implicada en metástasis cerebrales en cánceres de mama metastásicos HR+/HER2-. El desarrollo de inhibidores de la PI3Kα que penetran en el cerebro puede proporcionar un mejor beneficio terapéutico sobre los inhibidores de la PI3Kα actuales. (Fitzgerald et al., Association between PIK3CA mutation status and development of brain metastases in HR+/HER2- metastatic breast cancer. Ann Oncol 30:v110, 2019 (supl 5)).

Debido al papel central de la PI3Kα en la regulación de la homeostasis de la glucosa en el organismo, la inhibición de la PI3K en pacientes frecuentemente da lugar a hiperglucemia y/o hiperinsulinemia (Busaidy NL, et al, Management of metabolic effects associated with anticancer agents targeting the PI3K-Akt-mTOR pathway. J Clin Oncol 2012;30:2919–28). Las altas concentraciones de insulina circulante podrían ser potencialmente mitógenas y/o antiapoptóticas para las células cancerosas y, por lo tanto, anular los efectos antiproliferativos de los inhibidores de la PI3K (Blouin M-J, et al, Abstract 4615: the hyperinsulinemia caused by PI3K inhibitors attenuates their antineoplastic efficacy, but can be minimized by co-administration of metformin. Cancer Res 2013;73:4615).

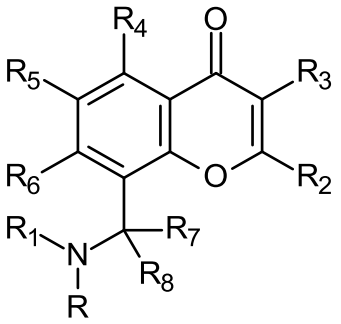
En el contexto del cáncer con PI3Kα mutado, una forma de superar el problema de la producción compensatoria de insulina y/o glucosa tras la inhibición sistémica de la PI3Kα sería desarrollar inhibidores con selectividad mejorada para la PI3Kα mutante sobre la PI3Kα silvestre. Esto crearía un aumento del margen de dosificación del fármaco para inhibir selectivamente la señalización patológica de la PI3Kα mutante en las células cancerosas sin afectar la PI3Kα silvestre en los tejidos del huésped que controlan el metabolismo sistémico (Okkenhaug K, Graupera M, Vanhaesebroeck B. Targeting PI3K in Cancer: Impact on Tumor Cells, Their Protective Stroma, Angiogenesis, and Immunotherapy. Cancer Discov. 2016 Oct;6(10):1090-1105), lo que limitaría por lo tanto las toxicidades y permitiría dosis más altas, y una inhibición más completa de la diana farmacológica (Ariella B. Hanker, et al, Challenges for the clinical development of PI3K inhibitors: Strategies to improve their impact in solid tumors. Cancer Discov. 2019 Apr; 9(4): 482–491).

Actualmente, los inhibidores de la PI3Kα son casi equivalentes a la PI3Kα tipo salvaje y mutante. Los inhibidores selectivos de mutantes han sido esquivos debido a la ubicación de las mutaciones de la PI3Kα lejos del sitio activo. Como tales, los inhibidores que se dirigen a un segundo, bolsillo de unión periférico cerca de una mutación conocida (p. ej., H1047R) pueden proporcionar una ruta para la inhibición selectiva de la PI3Kα. Por lo tanto, el direccionamiento a un bolsillo de unión periférico mutado de la PI3Kαα, proporciona una valiosa diana terapéutica para el desarrollo de fármacos.

Por consiguiente, las quinasas, por ejemplo, las lípido-quinasas como las PI3K, son dianas principales para el desarrollo de fármacos. La presente invención proporciona una nueva clase de inhibidores de quinasas.

Sumario

En un aspecto, la presente invención se relaciona con compuestos de la Fórmula (I):

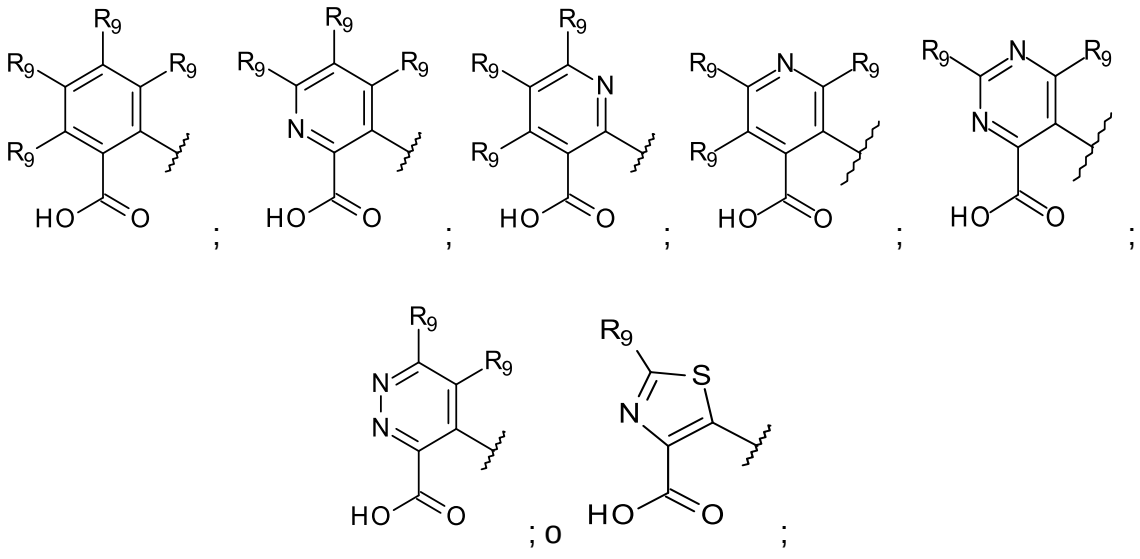


(I)

o sales farmacéuticamente aceptables de estos, en donde:

R es -H o alquilo C_1-C_3;

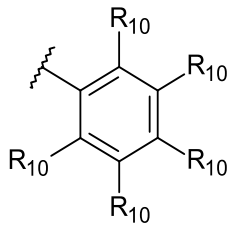
R_1 es un grupo de la fórmula:



; o

;

R_2 es un grupo de la fórmula:



;

R_3 es -H, halógeno, -CN, -N(H)(alquilo C_1-C_3), -N(alquilo C_1-C_3)$_2$, -N(H)($CH_2CH_2CO_2H$), alquilo -CO-C_1-C_3, alquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, hidroxialquilo C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_5, un heterociclo opcionalmente sustituido de 3 a 5 átomos del anillo que contiene 1, 2, o 3 heteroátomos del anillo independientemente seleccionados de N, O, o S, o un heteroarilo opcionalmente sustituido de 5 o 6 átomos del anillo que contienen 1, 2, o 3 heteroátomos del anillo independientemente seleccionados de N, O, o S; en donde el heterociclo o heteroarilo opcionalmente sustituido se sustituye cada uno opcionalmente con uno a tres sustituyentes cada uno independientemente seleccionado de halógeno, alquilo C_1-C_3 o haloalquilo C_1-C_3;

cada uno de **R^4**, **R^5** y **R^6** es independientemente -H, halógeno, alquilo C_1-C_6 o haloalquilo C_1-C_6;

R_7 es -CN, alquilo C_1-C_6 o haloalquilo C_1-C_6;

R_8 es -H o alquilo C_1-C_6;

cada **R_9** es independientemente -H, halógeno, -CN, alquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, o cicloalquilo C_3-C_5;

Cada **R_{10}** es independientemente -H, -CN, halógeno, haloalquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, haloalcoxi C_1-C_6, -SO_2R_{11}, alquilo -C(O)OC_1-C_3, -CON$R_{11}R_{11}$, -N$R_{11}R_{11}$, -N$R_{11}CO_2R_{11}$, -OH, un alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, un alquenilo C_2-C_6

opcionalmente sustituido, un alquinilo C_2-C_6 opcionalmente sustituido, un cicloalquilo C_3-C_5 opcionalmente sustituido, un heterociclo opcionalmente sustituido seleccionado de pirrolidina, pirrolidinona, piperidina o morfolina, un fenilo opcionalmente sustituido, un 1,3-benzodioxol opcionalmente sustituido, una 2,3-dihidro-1,4-benzodioxina opcionalmente sustituida, o un heteroarilo opcionalmente sustituido seleccionado de pirazol, isoxazol, isotiazol, imidazol, oxazol, o tiazol; en donde el alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6 o alquinilo C_2-C_6 opcionalmente sustituidos se sustituye cada uno opcionalmente con un -CN, -OH, oxetanilo, alcoxi C_1-C_3 o -$CONR_{11}R_{11}$; el cicloalquilo C_3-C_5 opcionalmente sustituido, fenilo, 1,3-benzodioxol, 2,3-dihidro-1,4-benzodioxina, heterociclo o heteroarilo se sustituye cada uno opcionalmente con uno a tres sustituyentes cada uno independientemente seleccionado de halógeno, alquilo C_1-C_3, haloalquilo C_1-C_3, alcoxi C_1-C_3, haloalcoxi C_1-C_3, -SO_2R_{11}, -$NR_{11}R_{11}$, -OH o -CN; y

cada $\mathbf{R_{11}}$ es independientemente -H o alquilo C_1-C_3.

En otro aspecto, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la Fórmula (I), (II), o (III), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y un portador, o diluyente farmacéuticamente aceptable.

En otro aspecto, la presente invención proporciona un método para modular la actividad de la PI3K (p. ej., la PI3Kα) (p. ej., *in vitro*, o *in vivo*), que comprende poner en contacto una célula con una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la Fórmula (I), (II), o (III), o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

En algunos aspectos, la presente invención proporciona un método para tratar, o prevenir una enfermedad, o trastorno descrito en la presente descripción en un sujeto que lo

necesita, que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la Fórmula (I), (II), o (III), o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

En algunos aspectos, la presente invención proporciona un método para tratar, o prevenir una enfermedad, o trastorno descrito en la presente descripción en un sujeto que lo necesita, que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de una composición farmacéutica de un compuesto de la Fórmula (I), (II), o (III), o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

En algunos aspectos, la presente invención proporciona un método para tratar una enfermedad, o trastorno descrito en la presente descripción en un sujeto que lo necesita, que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la Fórmula (I), (II), o (III), o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

En algunos aspectos, la presente descripción proporciona un método para tratar una enfermedad, o trastorno descrito en la presente descripción en un sujeto que lo necesita, que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de una composición farmacéutica de un compuesto de la Fórmula (I), (II), o (III), o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

En otro aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de la Fórmula (I), (II), o (III), o una sal farmacéuticamente aceptable de este para usar en terapia.

En otro aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de la Fórmula (I), (II) o (III), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para el uso en la modulación de la actividad de la PI3K (por ejemplo, la PI3Kα) (por ejemplo, *in vitro,* o *in vivo*).

En otro aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de la Fórmula (I), (II), o (III), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, para usar en la inhibición selectiva de la PI3Kα mutante sobre la PI3Kα silvestre.

En otro aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de la Fórmula (I), (II), o (III), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, para usar en el tratamiento, o la prevención de una enfermedad, o trastorno descrito en la presente descripción.

En otro aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de la Fórmula (I), (II), o (III), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, para usar en el tratamiento de una enfermedad, o trastorno descrito en la presente descripción.

En otro aspecto, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de la Fórmula (I), (II) o (III), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para modular la actividad de la PI3K (por ejemplo, la PI3Kα) (por ejemplo, *in vitro,* o *in vivo*).

En otro aspecto, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de la Fórmula (I), (II), o (III), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en la elaboración de un medicamento para tratar, o prevenir una enfermedad, o trastorno descrito en la presente descripción.

En otro aspecto, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de la Fórmula (I), (II), o (III), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en la elaboración de un medicamento para tratar una enfermedad, o trastorno descrito en la presente descripción.

En otro aspecto, la presente invención proporciona un método para preparar un compuesto de la Fórmula (I), (II), o (III), o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

En otro aspecto, la presente invención proporciona un método para preparar un compuesto, que comprende una, o más etapas descritas en la presente descripción.

En otro aspecto, la presente invención proporciona un compuesto obtenible mediante, o que se obtiene mediante, un método para preparar un compuesto como se describe en la presente descripción (por ejemplo, un método que comprende una o más etapas descritas en los Esquemas).

En otro aspecto, la presente invención proporciona un Intermedio como se describe en la presente descripción, que es adecuado para usar en un método para preparar un compuesto como se describe en la presente descripción (p. ej., el intermedio se selecciona de los intermedios descritos en los ejemplos).

Otras características, y ventajas de la invención resultarán evidentes a partir de la siguiente descripción detallada, y las reivindicaciones.

Descripción detallada

La presente invención proporciona métodos para tratar, prevenir, o aliviar una enfermedad, o trastorno, (o usos en el tratamiento, prevención, o alivio de una enfermedad, o trastorno), en el que la PI3K desempeña un papel al administrar a un paciente que lo necesita de una cantidad terapéuticamente efectiva de un inhibidor de la PI3K de la presente invención. Los métodos (o usos) de la presente invención pueden usarse en el tratamiento de una variedad de enfermedades, y trastornos dependientes de la PI3K.

En algunas modalidades, la enfermedad, o trastorno es un cáncer (p. ej., cáncer de mama, tumores cerebrales, cáncer de próstata, cáncer de endometrio, cáncer gástrico, leucemia, linfoma, sarcoma, cáncer colorrectal, cáncer de pulmón, cáncer de ovario, cáncer de piel, o cáncer de cabeza y cuello). En algunas modalidades, la enfermedad, o trastorno asociado con la PI3K incluye, pero no se limita a, síndrome CLOVES (síndrome de sobrecrecimiento lipomatoso congénito, malformaciones vasculares, nevos epidérmicos, escoliosis/esquelético y espinal), síndrome de sobrecrecimiento relacionado con PIK3CA (PROS), cáncer de endometrio, cáncer de mama, cáncer de células escamosas de esófago, carcinoma de células escamosas de cuello uterino, adenocarcinoma de cuello uterino, adenocarcinoma colorrectal, carcinoma urotelial de vejiga, glioblastoma, cáncer de ovario, cáncer de pulmón de células no pequeñas, cáncer esofagogástrico, tumor de la vaina nerviosa, carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello, melanoma, adenocarcinoma esofagogástrico, sarcoma de tejidos blandos, cáncer de próstata, carcinoma fibrolamelar, carcinoma hepatocelular, glioma difuso, cáncer colorrectal, cáncer de páncreas, colangiocarcinoma, linfoma de linfocitos B, mesotelioma, carcinoma adrenocortical, carcinoma renal de células no claras, carcinoma

renal de células claras, carcinoma de células germinales, tumor tímico, feocromocitoma, tumor neuroepitelial diverso, cáncer de tiroides, leucemia, y glioma encapsulado.

Los detalles de la invención se establecen en la descripción adjunta más abajo. Aunque los métodos, y materiales similares, o equivalentes a aquellos descritos en la presente descripción pueden usarse en la práctica, o en las pruebas de la presente descripción, a continuación se describen métodos, y materiales ilustrativos. Otras características, objetos, y ventajas de la invención resultarán evidentes a partir de la descripción, y de las reivindicaciones. En la memoria descriptiva, y en las reivindicaciones adjuntas, las formas singulares también incluyen el plural a menos que el contexto lo indique claramente de cualquier otra manera. A menos que se defina de cualquier otra manera, todos los términos técnicos, y científicos que se usan en la presente descripción tienen el mismo significado que entiende comúnmente un experto en la técnica al que pertenece esta invención. Todas las patentes, y publicaciones que se citan en esta memoria descriptiva se incorporan en la presente descripción como referencia en su totalidad.

Definiciones

Los artículos “un”, y “uno” se refieren a uno, o más de uno (*es decir*, a al menos uno) del objeto gramatical del artículo. A manera de ejemplo, “un elemento” significa un elemento, o más de un elemento.

El término “y/o” significa ya sea “y”, u “o” a menos que se indique de cualquier otra manera.

El término “administrar”, “que se administra”, o “administración” se refiere ya sea que se administra directamente un compuesto descrito, o una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto descrito, o una composición a un sujeto.

El término “alquenilo” se refiere a un hidrocarburo insaturado de cadena lineal, o ramificada que contiene 2-12 átomos de carbono. El grupo “alquenilo” contiene al menos un doble enlace en la cadena. El doble enlace de un grupo alquenilo puede encontrarse sin conjugar, o conjugado con otro grupo insaturado. Los ejemplos de grupos alquenilo incluyen etenilo, propenilo, n-butenilo, isobutenilo, pentenilo, o hexenilo.

El término “alcoxi” se refiere a un hidrocarburo saturado de cadena lineal, o ramificada que contiene 1-12 átomos de carbono que contienen un terminal “O” en la cadena, es decir, -O(alquilo). Los ejemplos de grupos alcoxi incluyen, sin limitarse a, grupos metoxi, etoxi, propoxi, butoxi, t-butoxi, o pentoxi.

El término “alquilo” se refiere a un hidrocarburo saturado de cadena lineal, o ramificada que contiene 1-12 átomos de carbono, preferentemente, de 1-6 átomos de carbono. Los ejemplos de un grupo alquilo (C_1-C_6) incluyen, pero no se limitan a, metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, isopropilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, isopentilo, neopentilo, e isohexilo.

El término “alquinilo” se refiere a un hidrocarburo insaturado de cadena lineal, o ramificada que contiene 2-12 átomos de carbono. El grupo “alquinilo” contiene al menos un triple enlace en la cadena. Los ejemplos de grupos alquinilo incluyen etinilo, propargilo, n-butinilo, isobutinilo, pentinilo, o hexinilo.

El término “aromático” significa un anillo plano que tiene 4*n*+2 electrones en un sistema conjugado. Como se usa en la presente descripción, “sistema conjugado”

significa un sistema de orbitales p conectados con electrones deslocalizados, y el sistema puede incluir pares de electrones solitarios.

El término “arilo”, a menos que se defina específicamente de cualquier otra manera, se refiere a grupos hidrocarburo aromáticos cíclicos que tienen de 1 a 3 anillos aromáticos, que incluyen grupos monocíclicos, o bicíclicos tales como fenilo, bifenilo, o naftilo. Donde contienen dos anillos aromáticos (bicíclicos, etc.), los anillos aromáticos del grupo arilo pueden unirse en un único punto (p. ej., bifenilo), o fusionarse (p. ej., naftilo). Adicionalmente, cuando contienen dos anillos fusionados, los grupos arilo que se definen en la presente descripción pueden tener uno, o más anillos saturados o parcialmente insaturados fusionados con un anillo aromático completamente insaturado. Los sistemas de anillos ilustrativos de estos grupos arilo incluyen, pero no se limitan a, fenilo, bifenilo, naftilo, antracenilo, fenalenilo, fenantrenilo, indanilo, indenilo, tetrahidronaftalenilo, y tetrahidrobenzoanulenilo.

El término “portador”, abarca portadores, excipientes, y diluyentes, y significa un material, composición, o vehículo, tal como un relleno, diluyente, excipiente, solvente, o material encapsulante líquido o sólido, implicado en el transporte, o el traslado de un agente farmacéutico de un órgano, o parte del cuerpo, a otro órgano, o parte del cuerpo de un sujeto.

El término “ciano” significa un sustituyente que tiene un átomo de carbono unido a un átomo de nitrógeno por un triple enlace, es decir, C≡N.

El término “cicloalquilo” significa anillos de carbono saturados mono-, o policíclicos que contienen 3-18 átomos de carbono, preferentemente, 3-10 átomos de carbono. Los ejemplos de grupos cicloalquilo incluyen, pero no se limitan a, ciclopropilo,

ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptanilo, ciclooctanilo, norbornilo, norborenilo, biciclo[2.2.2]octanilo, y biciclo[2.2.2]octenilo.

El término "trastorno" significa, y se usa indistintamente con, los términos enfermedad, afección, o dolencia, a menos que se indique de cualquier otra manera.

El término "haloalcoxi" se refiere a un grupo alcoxi, como se define en la presente descripción, que se sustituye con uno, o más halógenos. Ejemplos de grupos haloalcoxi incluyen, pero no se limitan a, trifluorometoxi, difluorometoxi, pentafluoroetoxi, y triclorometoxi.

El término "haloalquilo" se refiere a un grupo alquilo, como se define en la presente descripción, que se sustituye con uno, o más halógenos. Ejemplos de grupos haloalquilo incluyen, pero no se limitan a, trifluorometilo, difluorometilo, pentafluoroetilo, y triclorometilo.

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

El término "heteroarilo", a menos que se defina específicamente de cualquier otra manera, significa un radical aromático monocíclico o policíclico, monovalente de 5 a 24 átomos en el anillo, preferentemente de 5 a 10 átomos en el anillo, que contiene uno, o más heteroátomos en el anillo seleccionados de N, O, S, P, o B, preferentemente, 1, 2, 3, o 4 heteroátomos en el anillo seleccionados de N, O, o S, los átomos restantes del anillo son C. Un radical aromático policíclico incluye dos, o más anillos fusionados, y puede incluir además dos, o más anillos espiro-fusionados, p. ej., bicíclicos, tricíclicos, tetracíclicos, y lo similar. A menos que se defina específicamente de cualquier otra manera, "fusionado" significa dos anillos que comparten dos átomos en el anillo. A menos que se defina específicamente de

cualquier otra manera, “espiro-fusionados” significa dos anillos que comparten un átomo en el anillo. Heteroarilo como se define en la presente descripción, también significa un grupo heteroaromático bicíclico en donde el heteroátomo se selecciona de N, O, S, P, o B, preferentemente N, O, o S. Heteroarilo como se define en la presente descripción, también significa un grupo heteroaromático tricíclico que contiene uno o más heteroátomos en el anillo que se seleccionan de N, O, S, P, o B, preferentemente N, O, o S. Heteroarilo como se define en la presente descripción también significa un grupo heteroaromático tetracíclico que contiene uno o más heteroátomos en el anillo que se seleccionan de N, O, S, P, o B, preferentemente N, O, o S. Los ejemplos de grupos heteroaromáticos incluyen, pero no se limitan a, furilo, tienilo, pirrolilo, piridilo, pirazolilo, pirimidinilo, imidazolilo, isoxazolilo, oxazolilo, oxadiazolilo, pirazinilo, indolilo, tiofen-2-ilo, quinolilo, benzopiranilo, isotiazolilo, tiazolilo, tiadiazol, indazol, bencimidazolilo, tieno[3,2-b]tiofeno, triazolilo, triazinilo, imidazo[1,2-b]pirazolilo, furo[2,3-c]piridinilo, imidazo[1,2-a]piridinilo, indazolilo, pirrolo[2,3-c]piridinilo, pirrolo[3,2-c]piridinilo, pirazolo[3,4-c]piridinilo, tieno [3,2-c]piridinilo, tieno[2,3-c]piridinilo, tieno[2,3-b]piridinilo, benzotiazolilo, indolilo, indolinilo, indolinonilo, dihidrobenzotiofenilo, dihidrobenzofuranilo, benzofuranilo, cromanilo, tiocromanilo, tetrahidroquinolinilo, dihidrobenzotiazinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, 1,6-naftiridinilo, benzo[de]isoquinolinilo, pirido[4,3-b][1,6]naftiridinilo, tieno[2,3-b]pirazinilo, quinazolinilo, tetrazolo[1,5-a]piridinilo, [1,2,4]triazolo[4,3-a]piridinilo, isoindolilo, pirrolo[2,3-b]piridinilo, pirrolo[3,4-b]piridinilo, pirrolo[3,2-b]piridinilo, imidazo[5,4-b]piridinilo, pirrolo[1,2-a]pirimidinilo, tetrahidro pirrolo[1,2-a]pirimidinilo, 3,4-dihidro-2H-1-pirrolo[2,1-b]pirimidina, dibenzo[b,d]tiofeno, piridin-2-ona, furo[3,2-c]piridinilo,

furo[2,3-c]piridinilo, 1H-pirido[3,4-b][1,4]tiazinilo, benzooxazolilo, benzoisoxazolilo, furo[2,3-b]piridinilo, benzotiofenilo, 1,5-naftiridinilo, furo[3,2-b]piridina, [1,2,4]triazolo[1,5-a]piridinilo, benzo[1,2,3]triazolilo, imidazo[1,2-a]pirimidinilo, [1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazinilo, benzo[c][1,2,5]tiadiazolilo, benzo[c][1,2,5]oxadiazol, 1,3-dihidro-2H-benzo[d]imidazol-2-ona, 3,4-dihidro-2H-pirazolo[1,5-b][1,2]oxazinilo, 4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridinilo, tiazolo[5,4-d]tiazolilo, imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazolilo, tieno[2,3-b]pirrolilo y 3H-indolilo. Adicionalmente, cuando contienen dos, o más anillos fusionados, los grupos heteroarilo definidos en la presente descripción pueden tener uno, o más anillos saturados, o parcialmente insaturados fusionados con uno, o más anillos aromáticos totalmente insaturados. En sistemas de anillo heteroarilo que contienen más de dos anillos fusionados, un anillo saturado, o parcialmente insaturado puede fusionarse de manera adicional con un anillo saturado, o parcialmente insaturado descrito en la presente descripción. Adicionalmente, cuando contiene tres o más anillos fusionados, los grupos heteroarilo definidos en la presente descripción pueden tener uno, o más anillos saturados, o parcialmente insaturados espiro-fusionados. Cualquier anillo saturado, o parcialmente insaturado descrito en la presente descripción se sustituye opcionalmente con uno, o más oxo. Sistemas de anillos ilustrativos de estos grupos heteroarilo incluyen, por ejemplo, indolinilo, indolinonilo, dihidrobenzotiofenilo, dihidrobenzofurano, cromanilo, tiocromanilo, tetrahidroquinolinilo, dihidrobenzotiazina, 3,4-dihidro-1H-isoquinolinilo, 2,3-dihidrobenzofuranilo, benzofuranonilo, oxindolilo, indolilo, 1,6-dihidro-7H-pirazolo[3,4-c]piridin-7-onilo, 7,8-dihidro-6H-pirido[3,2-b]pirrolizinilo, 8H-pirido[3,2-b]pirrolizinilo, 1,5,6,7-tetrahidrociclopenta[b]pirazolo[4,3-e]piridinilo, 7,8-dihidro-6H-

pirido[3,2-b]pirrolizinilo, pirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-onilo, 3,4-dihidropirazino[1,2-a]indol-1(2H)-onilo, benzo[*c*][1,2]oxaborol-1(*3H*)-olilo, 6,6a,7,8-tetrahidro-9*H*-pirido[2,3-*b*]pirrolo[1,2-*d*][1,4]oxazin-9-onilo, y 6a',7'-dihidro-6'H,9'H-espiro[ciclopropano-1,8'-pirido[2,3-*b*]pirrolo[1,2-*d*][1,4]oxazin]-9'-onilo.

El término "heterociclilo", "heterociclo", o "heterocicloalquilo" significa anillos mono-, o policíclicos que contienen 3-24 átomos, preferentemente, 3-10 átomos, que incluyen carbono, y uno, o más heteroátomos seleccionados de N, O, S, P, o B, preferentemente, 1, 2, 3, o 4 heteroátomos seleccionados de N, O, y S, y en donde los anillos no son aromáticos. Ejemplos de anillos heterociclilo incluyen, pero no se limitan a, oxetanilo, azetidinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, pirrolidinilo, oxazolinilo, oxazolidinilo, tiazolinilo, tiazolidinilo, piranilo, tiopiranilo, tetrahidropiranilo, dioxalinilo, piperidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, S-óxido de tiomorfolinilo, S-dióxido de tiomorfolinilo, piperazinilo, azepinilo, oxepinilo, diazepinilo, tropanilo, oxazolidinonilo, y homotropanilo.

El término "hidroxialquilo" se refiere a un grupo alquilo, como se define en la presente descripción, que se encuentra sustituido con un grupo hidroxi.

El término "isómero" se refiere a compuestos que tienen la misma fórmula molecular, pero que difieren en la naturaleza o secuencia de enlace de sus átomos o en la configuración de sus átomos en el espacio. Los isómeros que difieren en la configuración de sus átomos en el espacio se denominan "estereoisómeros". Los estereoisómeros que no son imágenes especulares entre sí se denominan "diastereómeros" y aquellos que son imágenes especulares no superponibles entre sí se denominan "enantiómeros". Cuando un compuesto tiene un centro asimétrico, por ejemplo, se encuentra enlazado a cuatro grupos diferentes, es posible un par de enantiómeros. Un enantiómero se puede

caracterizar por la configuración absoluta de su centro asimétrico y se describe por las reglas de secuenciación R y S de Cahn y Prelog, o por la manera en que la molécula rota el plano de la luz polarizada y se designa como dextrorrotatoria o levorrotatoria (es decir, como isómeros (+) o (-) respectivamente). Un compuesto quiral puede existir ya sea como enantiómeros individuales o como una mezcla de estos. Una mezcla que contiene proporciones iguales de enantiómeros se denomina "mezcla racémica".

El término "modular", "modulación", o "que modula", se refiere a una actividad biológica de un compuesto, o sustrato que inhibe y/o activa la PI3K.

El término "paciente", o "sujeto" es un mamífero, p. ej., un ser humano, un ratón, una rata, un conejillo de indias, un perro, un gato, un caballo, una vaca, un cerdo, o un primate no humano, tal como un mono, un chimpancé, un babuino, o un Rhesus. Preferentemente, el mamífero es un ser humano.

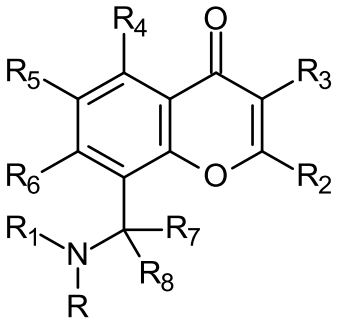
El término "cantidad terapéuticamente efectiva" cuando se usa en relación con un compuesto se refiere a la cantidad o dosis del compuesto que, tras la administración de dosis única o múltiple al paciente, proporciona el efecto deseado en el paciente bajo diagnóstico o tratamiento. Una cantidad efectiva se puede determinar por un experto en la técnica usando procedimientos conocidos y mediante la observación de los resultados que se obtienen bajo circunstancias análogas. Al determinar la cantidad efectiva para un paciente, el especialista en diagnósticos considera un número de factores que incluyen, pero no se limitan a: la especie de paciente; su tamaño, edad, y salud general; la enfermedad o trastorno específico involucrado; el grado de o afectación o la gravedad de la enfermedad o trastorno; la respuesta del paciente individual; el compuesto particular administrado; el modo de administración; las

características de biodisponibilidad de la preparación administrada; el régimen de dosis seleccionado; el uso de medicamento concomitante; y otras circunstancias relevantes.

El término “tratar” con respecto a un sujeto, incluye restringir, ralentizar, detener, o revertir la progresión o gravedad de un síntoma o trastorno existente.

Compuestos de la presente invención

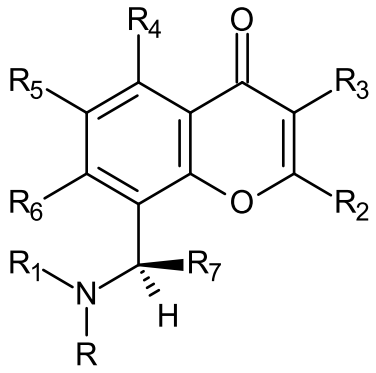
En un aspecto, la presente invención proporciona compuestos de la Fórmula (I), o sales farmacéuticamente aceptables de estos:



(I)

en donde **R**, **R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7,** y **R_8,** son como se definen en el Resumen de la Fórmula (I).

En un aspecto adicional, los compuestos de la Fórmula (I) en donde **R_8** es H tienen la Fórmula (II), o sales farmacéuticamente aceptables de estos:



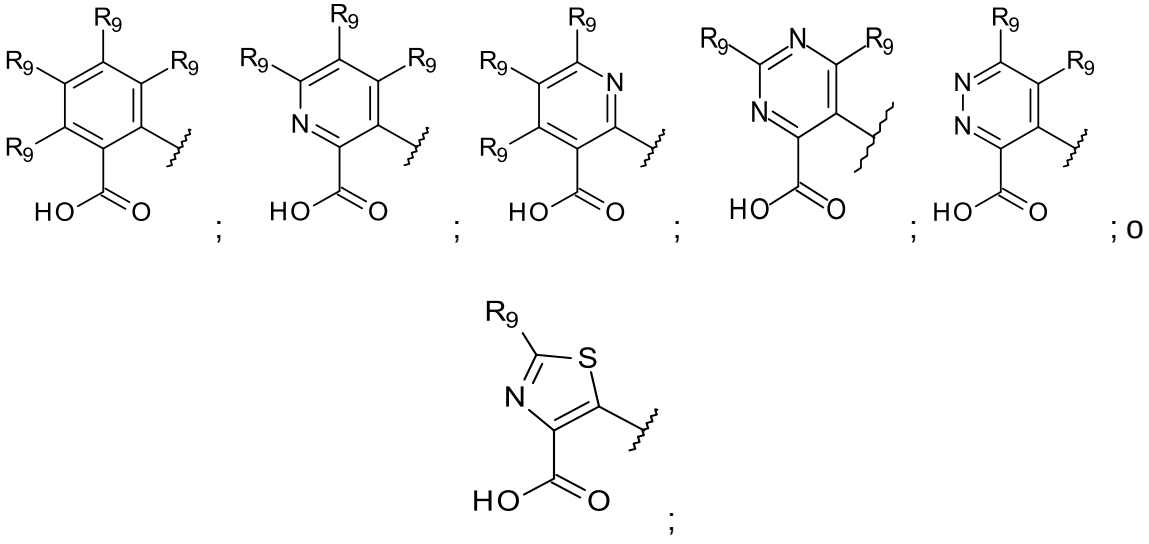
(II)

en donde **R, R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6,** y **R_7,** son como se describen en el Resumen de la Fórmula (I).

En un compuesto de Fórmula (I), o sales farmacéuticamente aceptables de este,

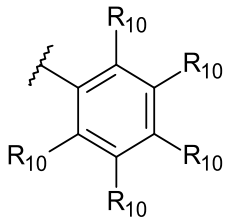
R es -H o alquilo C_1-C_3;

R_1 es un grupo de la fórmula:



;

R_2 es un grupo de la fórmula:



;

R_3 es -H, halógeno, -CN, alquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_5, un heterociclo de 3 a 5 átomos del anillo que contiene 1, 2 o 3 heteroátomos del anillo seleccionados independientemente de N, O, o S, o un heteroarilo de 5 átomos del anillo que contienen 1, 2 o 3 heteroátomos del anillo independientemente seleccionados de N, O, o S;

cada uno de **R^4**, **R^5** y **R^6** es independientemente -H, halógeno, alquilo C_1-C_6 o haloalquilo C_1-C_6;

R_7 es -CN, alquilo C_1-C_6 o haloalquilo C_1-C_6;

R_8 es -H o alquilo C_1-C_6;

cada **R_9** es independientemente -H, halógeno, alquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, o cicloalquilo C_3-C_5;

cada **R_{10}** es independientemente -H, -CN, halógeno, haloalquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, haloalcoxi C_1-C_6, -SO_2R_{11}, $CONR_{11}R_{11}$, -$NR_{11}R_{11}$, -$NR_{11}CO_2R_{11}$, un alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, un alquenilo C_2-C_6 opcionalmente sustituido, un alquinilo C_2-C_6 opcionalmente sustituido, un cicloalquilo C_3-C_5 opcionalmente sustituido, un heterociclo opcionalmente sustituido seleccionado de pirrolidina, pirrolidinona, piperidina o morfolina, un fenilo opcionalmente sustituido, un 1,3-benzodioxol opcionalmente sustituido, una 2,3-dihidro-1,4-benzodioxina opcionalmente sustituida, o un heteroarilo opcionalmente sustituido seleccionado de pirazol, isoxazol, isotiazol, imidazol, oxazol, o tiazol; en donde el alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6 o alquinilo C_2-C_6 opcionalmente

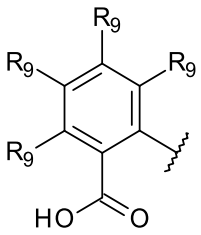
sustituidos se sustituye cada uno opcionalmente con un -CN, -OH, oxetanilo o alcoxi C_1-C_3; el cicloalquilo C_3-C_5 opcionalmente sustituido, fenilo, 1,3-benzodioxol, 2,3-dihidro-1,4-benzodioxina, heterociclo o heteroarilo se sustituye cada uno opcionalmente con uno a tres sustituyentes cada uno independientemente seleccionado de halógeno, alquilo C_1-C_3, haloalquilo C_1-C_3, alcoxi C_1-C_3, haloalcoxi C_1-C_3, $-SO_2R_{11}$, $-NR_{11}R_{11}$, -OH o -CN; y

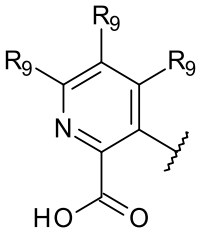
cada **R_{11}** es independientemente -H o alquilo C_1-C_3

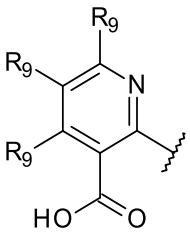
En un compuesto de Fórmula (I), o sales farmacéuticamente aceptables de este,

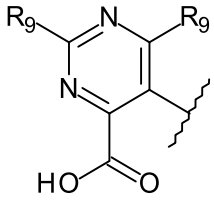
R es -H o alquilo C_1-C_3;

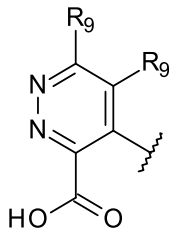
R_1 es un grupo de la fórmula:



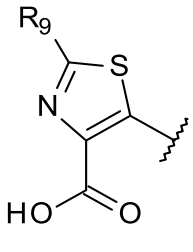
;


;


;


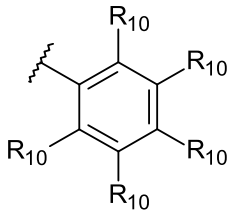
;


; o



;

R_2 es un grupo de la fórmula:



;

R_3 es -H, -CN, alquilo C_1-C_6 o haloalquilo C_1-C_6;

cada uno de **R^4**, **R^5** y **R^6** es independientemente -H, halógeno, alquilo C_1-C_6 o haloalquilo C_1-C_6;

R_7 es -CN, alquilo C_1-C_6 o haloalquilo C_1-C_6;

R_8 es -H o alquilo C_1-C_6;

cada **R_9** es independientemente -H, halógeno, alquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, o cicloalquilo C_3-C_5;

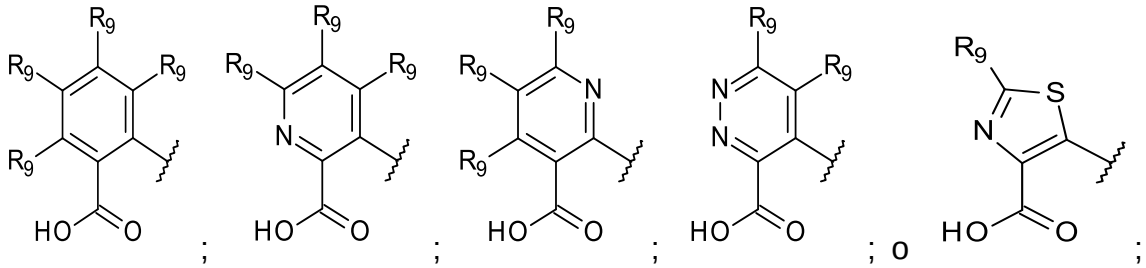
Cada **R_{10}** es independientemente -H, -CN, halógeno, haloalquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, haloalcoxi C_1-C_6, -SO_2R_{11}, -$CONR_{11}$-R_{11}, -$NR_{11}R_{11}$, -NR_{11}-CO_2R_{11}, un alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, un cicloalquilo C_3-C_5 opcionalmente sustituido, un heterociclo opcionalmente sustituido seleccionado de pirrolidina, pirrolidinona, piperidina o morfolina, un fenilo opcionalmente sustituido, o un heteroarilo opcionalmente sustituido seleccionado de pirazol, isoxazol, isotiazol, imidazol, oxazol, o tiazol; en donde el alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido se sustituye opcionalmente con un -CN, -OH o alcoxi C_1-C_3; el cicloalquilo C_3-C_5 opcionalmente sustituido o heteroarilo se sustituye opcionalmente con uno a tres sustituyentes cada uno independientemente seleccionado de halógeno, alquilo C_1-C_3, haloalquilo C_1-C_3, alcoxi C_1-C_3, haloalcoxi C_1-C_3, -$NR_{11}R_{11}$, -OH o -CN; y

cada **R_{11}** es independientemente -H o alquilo C_1-C_3

En un compuesto de Fórmula (I), o sales farmacéuticamente aceptables de este,

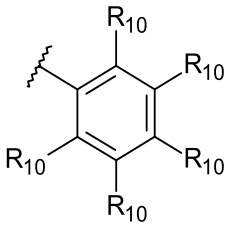
R es -H o alquilo C_1-C_3;

R_1 es un grupo de la fórmula:



; ; ; ; o ;

R_2 es un grupo de la fórmula:



;

R_3 es -H, -CN, alquilo C_1-C_6 o haloalquilo C_1-C_6;

cada uno de **R^4**, **R^5** y **R^6** es independientemente -H, halógeno, alquilo C_1-C_6 o haloalquilo C_1-C_6;

R_7 es -CN, alquilo C_1-C_6 o haloalquilo C_1-C_6;

R_8 es -H o alquilo C_1-C_6;

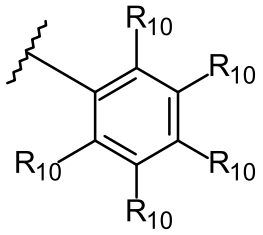
cada **R_9** es independientemente -H, halógeno, alquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, o cicloalquilo C_3-C_5;

Cada **R_{10}** es independientemente -H, -CN, halógeno, haloalquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, haloalcoxi C_1-C_6, $-SO_2R_{11}$, $-CONR_{11}$-R_{11}, $-NR_{11}R_{11}$, $-NR_{11}$-CO_2R_{11}, un alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, un cicloalquilo C_3-C_5 opcionalmente sustituido, un heterociclo

opcionalmente sustituido seleccionado de pirrolidina, pirrolidinona, piperidina o morfolina, un fenilo opcionalmente sustituido, o un heteroarilo opcionalmente sustituido seleccionado de pirazol, isoxazol, isotiazol, imidazol, oxazol, o tiazol; en donde el alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido se sustituye opcionalmente con un -CN, -OH o alcoxi C_1-C_3; el cicloalquilo C_3-C_5 opcionalmente sustituido o heteroarilo se sustituye opcionalmente con uno a tres sustituyentes cada uno independientemente seleccionado de halógeno, alquilo C_1-C_3, haloalquilo C_1-C_3, alcoxi C_1-C_3, haloalcoxi C_1-C_3, -$NR_{11}R_{11}$, -OH o -CN; y

cada $\mathbf{R_{11}}$ es independientemente -H o alquilo C_1-C_3.

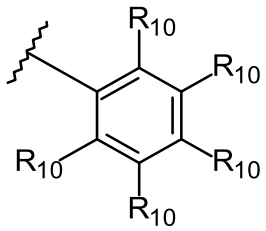
En un compuesto de fórmula (I), o (II), o sales farmacéuticamente aceptables de este, $\mathbf{R_2}$ es un grupo de la fórmula:



en donde cada $\mathbf{R_{10}}$ es independientemente -H, -CN, halógeno, haloalquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, haloalcoxi C_1-C_6, -SO_2R_{11}, $CONR_{11}R_{11}$, -$NR_{11}R_{11}$, -$NR_{11}CO_2R_{11}$, -OH, un alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, un alquenilo C_2-C_6 opcionalmente sustituido, un alquinilo C_2-C_6 opcionalmente sustituido, un cicloalquilo C_3-C_5 opcionalmente sustituido, un heterociclo opcionalmente sustituido seleccionado de pirrolidina, pirrolidinona, piperidina o morfolina, un fenilo opcionalmente sustituido, un 1,3-benzodioxol opcionalmente sustituido, una 2,3-dihidro-1,4-benzodioxina opcionalmente sustituida, o un heteroarilo

opcionalmente sustituido seleccionado de pirazol, isoxazol, isotiazol, imidazol, oxazol, o tiazol; en donde el alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6 o alquinilo C_2-C_6 opcionalmente sustituidos se sustituye cada uno opcionalmente con un -CN, -OH, oxetanilo o alcoxi C_1-C_3; el cicloalquilo C_3-C_5 opcionalmente sustituido, fenilo, 1,3-benzodioxol, 2,3-dihidro-1,4-benzodioxina, heterociclo o heteroarilo se sustituye cada uno opcionalmente con uno a tres sustituyentes cada uno independientemente seleccionado de halógeno, alquilo C_1-C_3, haloalquilo C_1-C_3, alcoxi C_1-C_3, haloalcoxi C_1-C_3, $-SO_2R_{11}$, $-NR_{11}R_{11}$, -OH o -CN.

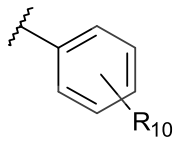
En un compuesto de fórmula (I), o (II), o sales farmacéuticamente aceptables de este, **R_2** es un grupo de la fórmula:

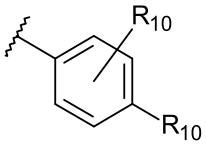


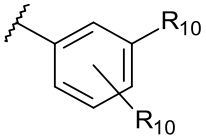
en donde cada **R_{10}** es independientemente -H, -CN, halógeno, haloalquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, haloalcoxi C_1-C_6, $-SO_2R_{11}$, $-CONR_{11}$-R_{11}, $-NR_{11}R_{11}$, $-NR_{11}$-CO_2R_{11}, un alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, un cicloalquilo C_3-C_5 opcionalmente sustituido, un heterociclo opcionalmente sustituido seleccionado de pirrolidina, pirrolidinona, piperidina o morfolina, un fenilo opcionalmente sustituido, o un heteroarilo opcionalmente sustituido seleccionado de pirazol, isoxazol, isotiazol, imidazol, oxazol, o tiazol; en donde el alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido se sustituye opcionalmente con un -CN, -OH o alcoxi C_1-C_3; el cicloalquilo C_3-C_5 opcionalmente sustituido o heteroarilo se sustituye

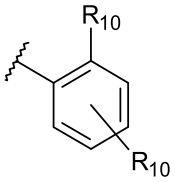
opcionalmente con uno a tres sustituyentes cada uno independientemente seleccionado de halógeno, alquilo C_1-C_3, haloalquilo C_1-C_3, alcoxi C_1-C_3, haloalcoxi C_1-C_3, -$NR_{11}R_{11}$, -OH o -CN; y cada $\mathbf{R_{11}}$ es independientemente -H o alquilo C_1-C_3.

Aún en un compuesto adicional de fórmula (I) o (II) o sales farmacéuticamente aceptables de este, $\mathbf{R_2}$ es un grupo de la fórmula:



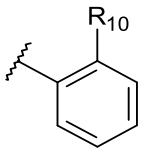
;


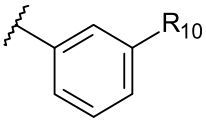
;


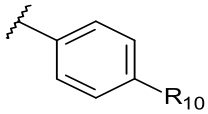
; o


. Preferentemente, cada $\mathbf{R_{10}}$ es independientemente -H, -CN, halógeno, haloalquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, haloalcoxi C_1-C_6, -SO_2R_{11}, -$CONR_{11}$-R_{11}, -$NR_{11}R_{11}$, -NR_{11}-CO_2R_{11}, un alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, un cicloalquilo C_3-C_5 opcionalmente sustituido, un heterociclo opcionalmente sustituido seleccionado de pirrolidina, pirrolidinona, piperidina o morfolina, un fenilo opcionalmente sustituido, o un heteroarilo opcionalmente sustituido seleccionado de pirazol, isoxazol, isotiazol, imidazol, oxazol, o tiazol; en donde el alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido se sustituye opcionalmente con un -CN, -OH o alcoxi C_1-C_3; el cicloalquilo C_3-C_5 opcionalmente sustituido, fenilo, heterociclo o heteroarilo se sustituyen opcionalmente con uno a tres sustituyentes cada uno independientemente seleccionado de halógeno, alquilo C_1-C_3, haloalquilo C_1-C_3, alcoxi C_1-C_3, haloalcoxi C_1-C_3, -$NR_{11}R_{11}$, -OH o -CN.

Aún en un compuesto adicional de fórmula (I) o (II) o sales farmacéuticamente aceptables de este, $\mathbf{R_2}$ es un grupo de la fórmula:



; 

; o 

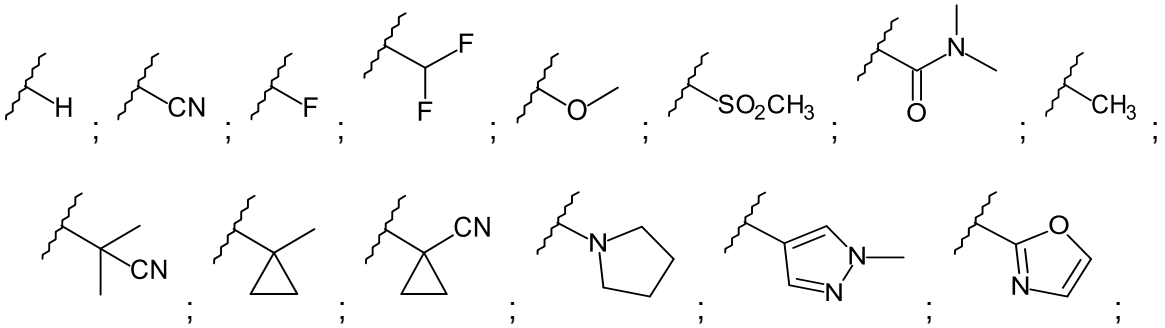
. Preferentemente, cada **R_{10}** es independientemente -H, -CN, halógeno, haloalquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, haloalcoxi C_1-C_6, -SO_2R_{11}, -$CONR_{11}$-R_{11}, -$NR_{11}R_{11}$, -NR_{11}-CO_2R_{11}, un alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, un cicloalquilo C_3-C_5 opcionalmente sustituido, un heterociclo opcionalmente sustituido seleccionado de pirrolidina, pirrolidinona, piperidina o morfolina, un fenilo opcionalmente sustituido, o un heteroarilo opcionalmente sustituido seleccionado de pirazol, isoxazol, isotiazol, imidazol, oxazol, o tiazol; en donde el alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido se sustituye opcionalmente con un -CN, -OH o alcoxi C_1-C_3; el cicloalquilo C_3-C_5 opcionalmente sustituido, fenilo, heterociclo o heteroarilo se sustituyen opcionalmente con uno a tres sustituyentes cada uno independientemente seleccionado de halógeno, alquilo C_1-C_3, haloalquilo C_1-C_3, alcoxi C_1-C_3, haloalcoxi C_1-C_3, -$NR_{11}R_{11}$, -OH o -CN.

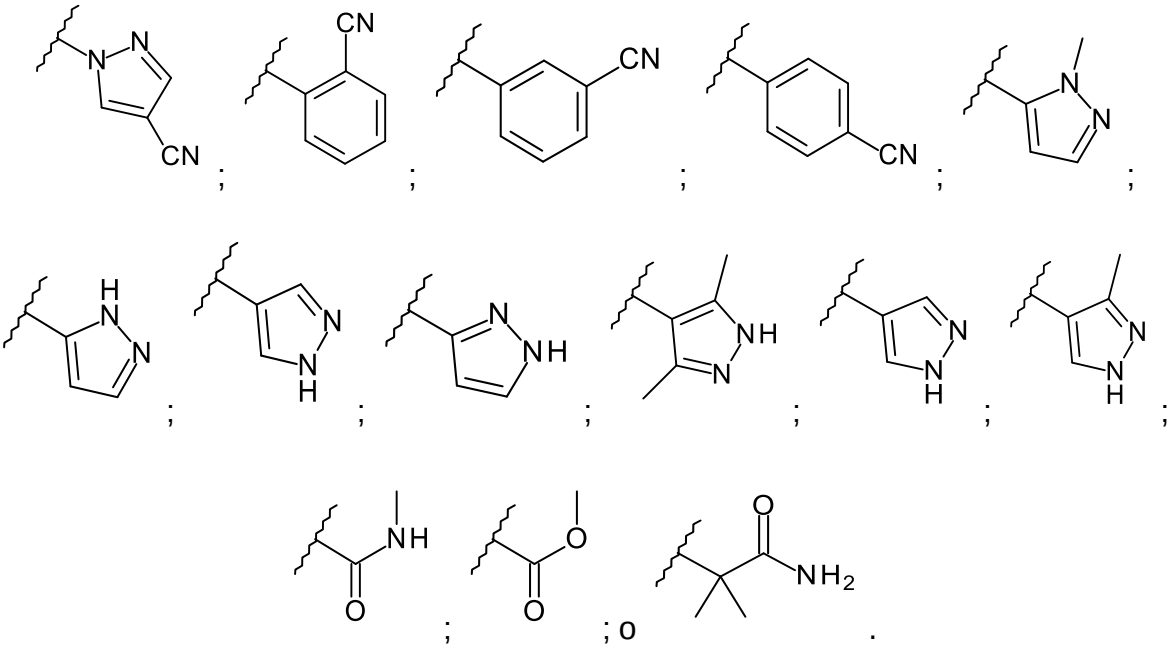
Aún en un compuesto adicional de la Fórmula (I), o (II), o sales farmacéuticamente aceptables de este, cada **R_{10}** es independientemente -H, -CN, halógeno, haloalquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, -SO_2R_{11}, -$CONR_{11}R_{11}$, un alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, un cicloalquilo C_3-C_5, un heteroarilo opcionalmente sustituido seleccionado de pirrolidina, pirrolidinona, piperidina o morfolina, o un heteroarilo opcionalmente sustituido seleccionado de pirazol, isoxazol, isotiazol, imidazol, oxazol, o tiazol; en donde el alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido se sustituye opcionalmente con un -CN, -OH o alcoxi C_1-C_3; y el cicloalquilo C_3-C_5 opcionalmente sustituido, heterociclo o heteroarilo se sustituyen opcionalmente con uno a tres sustituyentes cada uno independientemente seleccionado de halógeno, alquilo C_1-C_3, haloalquilo C_1-C_3, alcoxi C_1-C_3, haloalcoxi C_1-C_3, -$NR_{11}R_{11}$, -OH o -CN.

Aún en un compuesto adicional de la Fórmula (I), o (II), o sales farmacéuticamente aceptables de este, cada **R_{10}** es independientemente -H, -CN, halógeno, haloalquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, -SO_2R_{11}, alquilo -$C(O)OC_1$-C_3, -$CONR_{11}R_{11}$, un alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido con -CN o -$CONR_{11}R_{11}$(preferentemente, cada **R_{11}** es alquilo C_1-C_3), un cicloalquilo C_3 opcionalmente sustituido con alquilo C_1-C_3 o -CN, un heterociclo opcionalmente sustituido seleccionado de pirrolidina, un fenilo opcionalmente sustituido (preferentemente un fenilo opcionalmente sustituido por un -CN), o un heteroarilo opcionalmente sustituido seleccionado de pirazol u oxazol.

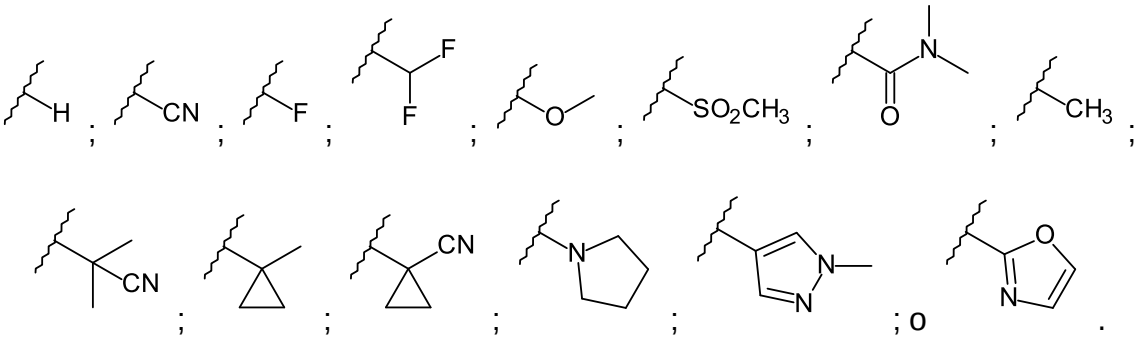
Aún en un compuesto adicional de la Fórmula (I), o (II), o sales farmacéuticamente aceptables de este, cada **R_{10}** es independientemente -H, -CN, halógeno, haloalquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, -SO_2R_{11}, -$CONR_{11}R_{11}$, un alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido con -CN, un cicloalquilo C_3 opcionalmente sustituido con alquilo C_1-C_3 o -CN, un heterociclo opcionalmente sustituido seleccionado de pirrolidina, o un heteroarilo opcionalmente sustituido seleccionado de pirazol u oxazol.

Aún en un compuesto adicional de Fórmula (I), o (II), o sales farmacéuticamente aceptables de este, cada **R_{10}** es independientemente

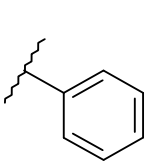
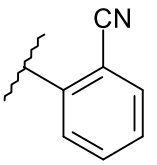
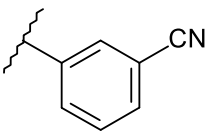
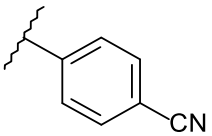
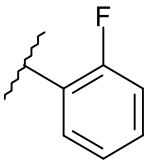
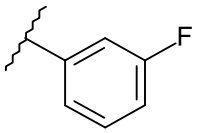
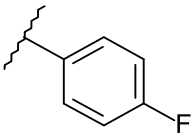
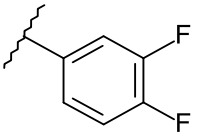
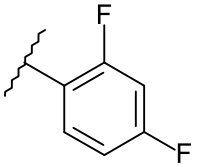
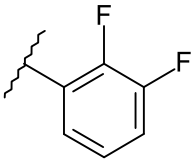
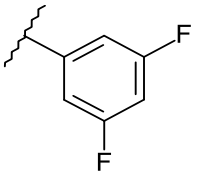
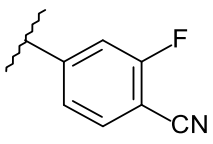
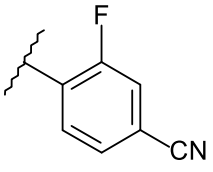
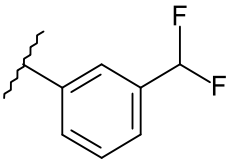
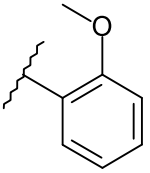
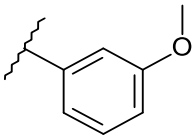
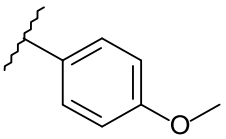
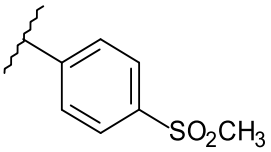
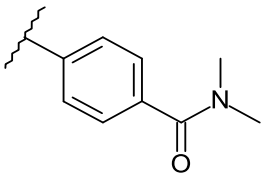
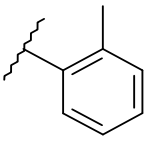
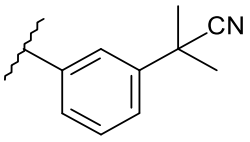
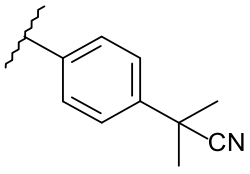
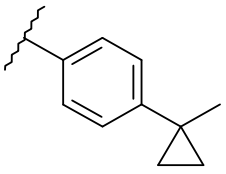
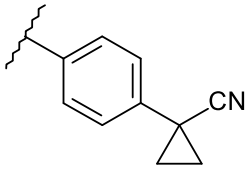
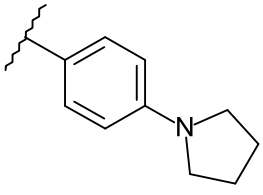
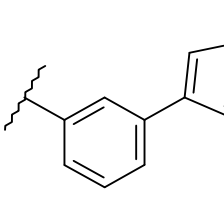
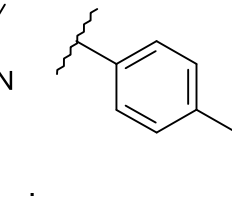




Aún en un compuesto adicional de Fórmula (I), o (II), o sales farmacéuticamente aceptables de este, cada **R_{10}** es independientemente

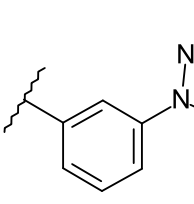
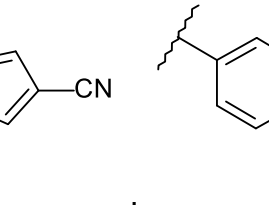
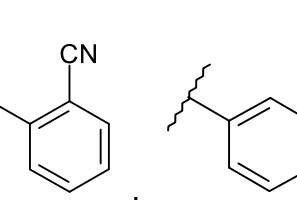
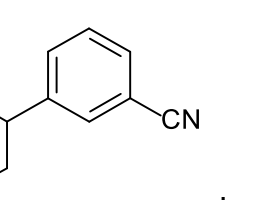


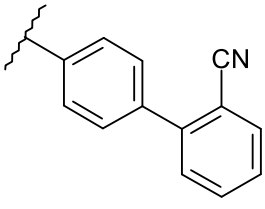
Aún en un compuesto adicional de fórmula (I) o (II) o sales farmacéuticamente aceptables de este, **R_2** es un grupo de la fórmula:


;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

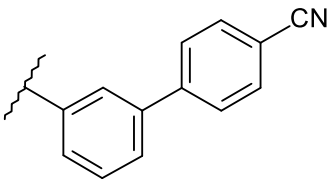
;

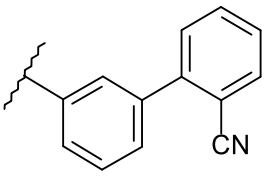
;

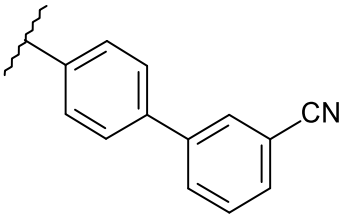
;

;

;

;

;

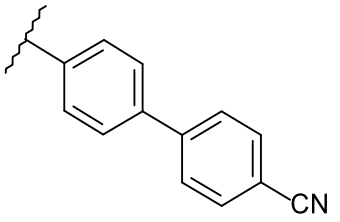
;

;.

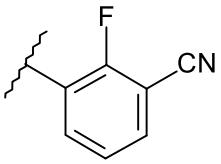
;

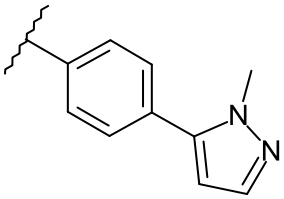


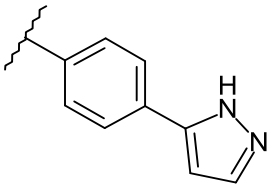
;


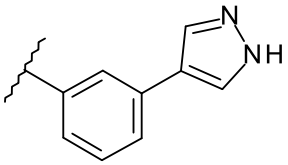
;


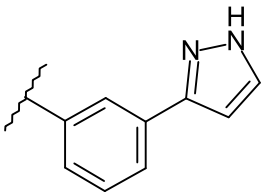
;


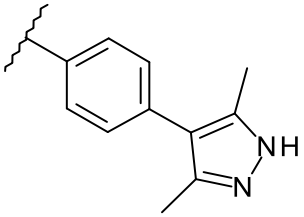
;


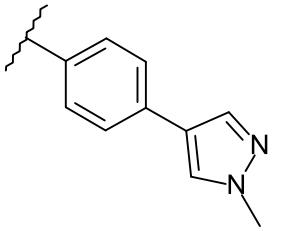
;


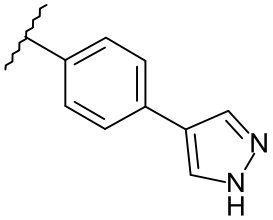
;


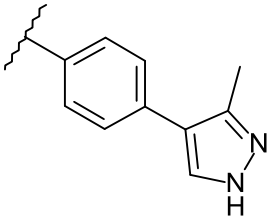
;


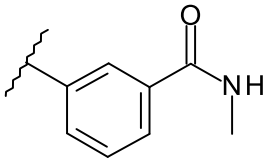
;


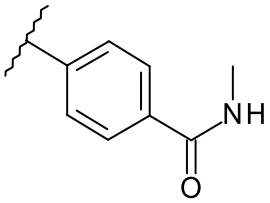
;


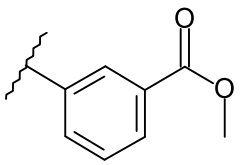
;


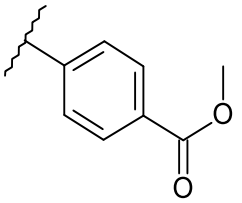
;


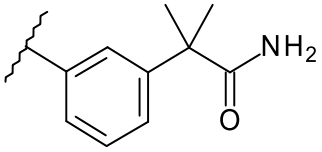
;


;


;


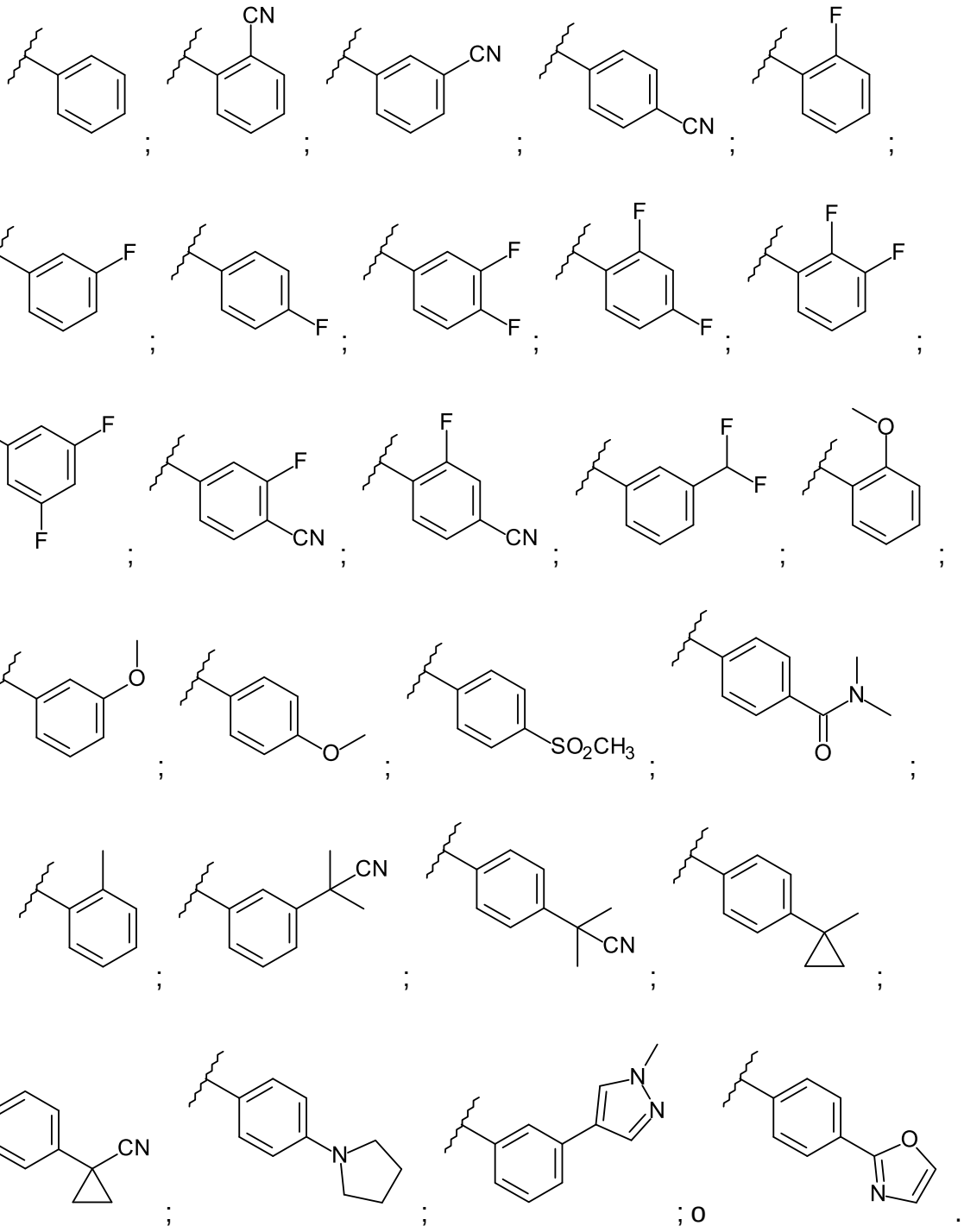
;


;


; o


.

Aún en un compuesto adicional de fórmula (I) o (II) o sales farmacéuticamente aceptables de este, **R_2** es un grupo de la fórmula:



Aún en un compuesto adicional de la Fórmula (I), o (II), o sales farmacéuticamente aceptables de este, **R_3** es -H, halógeno, -CN, -N(H)($CH_2CH_2CO_2H$), alquilo -C(O)C_1-C_3, alquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, oxetano, isoxazol o piridina (preferentemente 3-piridina).

Aún en un compuesto adicional de la Fórmula (I), o (II), o sales farmacéuticamente aceptables de este, **R_3** es -H, halógeno, -CN, alquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_5, un heterociclo de 3 a 5 átomos del anillo que contiene 1, 2 o 3 heteroátomos del anillo independientemente seleccionados de N, o, o S, o un heteroarilo de 5 átomos del anillo que contienen 1, 2 O 3 heteroátomos del anillo seleccionados independientemente de N, O o S. Aún en un compuesto adicional de la Fórmula (I), o (II), o sales farmacéuticamente aceptables de este, **R_3** es -H, halógeno, -CN, alquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, oxetano o isoxazol. Aún en un compuesto adicional de Fórmula (I), o (II), o sales farmacéuticamente aceptables de este, **R_3** es -H, -CN, alquilo C_1-C_6, o haloalquilo C_1-C_6.

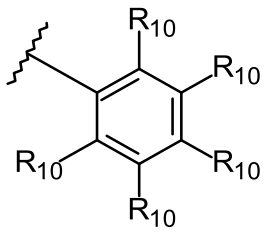
Aún en un compuesto adicional de Fórmula (I), o (II), o sales farmacéuticamente aceptables de este, **R_3** es -H, -CN, alquilo C_1-C_3 o haloalquilo C_1-C_3 (preferentemente **R_3** es -H, -CN, o alquilo C_1-C_3); con la máxima preferencia **R_3** es -H, o metilo.

Aún en un compuesto adicional de Fórmula (I), o (II), o sales farmacéuticamente aceptables de este, **R_4** es H o halógeno, preferentemente **R_4** es H.

Aún en un compuesto adicional de Fórmula (I), o (II), o sales farmacéuticamente aceptables de este, **R_5** es -H, halógeno, alquilo C_1-C_6, o haloalquilo C_1-C_6; preferentemente, **R_5** es -H, halógeno, alquilo C_1-C_3 o haloalquilo C_1-C_3; con mayor preferencia **R_5** es -H, halógeno, metilo o trifluorometilo.

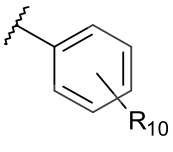
Aún en un compuesto adicional de Fórmula (I), o (II), o sales farmacéuticamente aceptables de este, **R_6** es -H o halógeno.

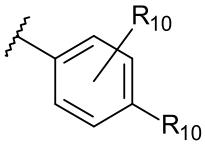
Aún en un compuesto adicional de Fórmula (I), o (II), o sales farmacéuticamente aceptables de este, **R_3** es -H, -CN, alquilo C_1-C_3 o haloalquilo C_1-C_3 (preferentemente **R_3** es -H, -CN, o alquilo C_1-C_3), y **R_2** es un grupo de la fórmula:

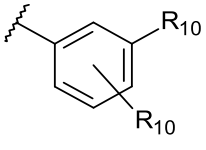


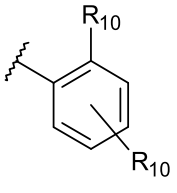
en donde cada **R_{10}** es independientemente -H, -CN, halógeno, haloalquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, haloalcoxi C_1-C_6, -SO_2R_{11}, -$CONR_{11}$-R_{11}, -$NR_{11}R_{11}$, -NR_{11}-CO_2R_{11}, un alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, un cicloalquilo C_3-C_5 opcionalmente sustituido, un heterociclo opcionalmente sustituido seleccionado de pirrolidina, pirrolidinona, piperidina o morfolina, un fenilo opcionalmente sustituido, o un heteroarilo opcionalmente sustituido seleccionado de pirazol, isoxazol, isotiazol, imidazol, oxazol, o tiazol; en donde el alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido se sustituye opcionalmente con un -CN, -OH o alcoxi C_1-C_3; el cicloalquilo C_3-C_5 opcionalmente sustituido o heteroarilo se sustituye opcionalmente con uno a tres sustituyentes cada uno independientemente seleccionado de halógeno, alquilo C_1-C_3, haloalquilo C_1-C_3, alcoxi C_1-C_3, haloalcoxi C_1-C_3, -$NR_{11}R_{11}$, -OH o -CN; y cada **R_{11}** es independientemente -H o alquilo C_1-C_3.

Aún en un compuesto adicional de Fórmula (I), o (II), o sales farmacéuticamente aceptables de este, **R_3** es -H, -CN, alquilo C_1-C_3 o haloalquilo C_1-C_3 (preferentemente **R_3** es -H, -CN, o alquilo C_1-C_3), y **R_2** es un grupo de la fórmula:



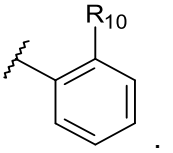
; 

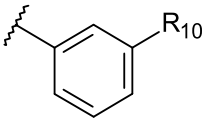
; 

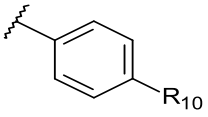
; o 

. Preferentemente, cada **R_{10}** es independientemente -H, -CN, halógeno, haloalquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, haloalcoxi C_1-C_6, -SO_2R_{11}, -$CONR_{11}$-R_{11}, -$NR_{11}R_{11}$, -NR_{11}-CO_2R_{11}, un alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, un cicloalquilo C_3-C_5 opcionalmente sustituido, un heterociclo opcionalmente sustituido seleccionado de pirrolidina, pirrolidinona, piperidina o morfolina, un fenilo opcionalmente sustituido, o un heteroarilo opcionalmente sustituido seleccionado de pirazol, isoxazol, isotiazol, imidazol, oxazol, o tiazol; en donde el alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido se sustituye opcionalmente con un -CN, -OH o alcoxi C_1-C_3; el cicloalquilo C_3-C_5 opcionalmente sustituido, fenilo, heterociclo o heteroarilo se sustituyen opcionalmente con uno a tres sustituyentes cada uno independientemente seleccionado de halógeno, alquilo C_1-C_3, haloalquilo C_1-C_3, alcoxi C_1-C_3, haloalcoxi C_1-C_3, -$NR_{11}R_{11}$, -OH o -CN.

Aún en un compuesto adicional de Fórmula (I), o (II), o sales farmacéuticamente aceptables de este, **R_3** es -H, metilo o trifluorometilo (preferentemente **R_3** es -H o metilo), y **R_2** es un grupo de la fórmula:



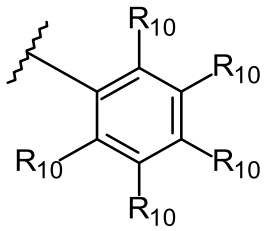
; 

; o 

. Preferentemente, cada **R_{10}** es independientemente -H, -CN, halógeno, haloalquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, haloalcoxi C_1-C_6, -SO_2R_{11}, -$CONR_{11}$-R_{11}, -$NR_{11}R_{11}$, -NR_{11}-CO_2R_{11}, un alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, un cicloalquilo C_3-C_5 opcionalmente sustituido, un heterociclo opcionalmente sustituido

seleccionado de pirrolidina, pirrolidinona, piperidina o morfolina, un fenilo opcionalmente sustituido, o un heteroarilo opcionalmente sustituido seleccionado de pirazol, isoxazol, isotiazol, imidazol, oxazol, o tiazol; en donde el alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido se sustituye opcionalmente con un -CN, -OH o alcoxi C_1-C_3; el cicloalquilo C_3-C_5 opcionalmente sustituido, fenilo, heterociclo o heteroarilo se sustituyen opcionalmente con uno a tres sustituyentes cada uno independientemente seleccionado de halógeno, alquilo C_1-C_3, haloalquilo C_1-C_3, alcoxi C_1-C_3, haloalcoxi C_1-C_3, -$NR_{11}R_{11}$, -OH o -CN.

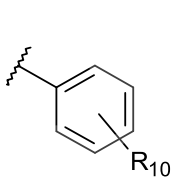
En un compuesto de fórmula (I) o (II) o las sales farmacéuticamente aceptables del mismo, **R_4** es -H o halógeno (preferentemente **R_4** es -H), y **R_2** es un grupo de la fórmula:

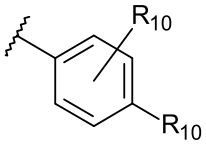


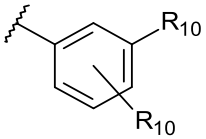
en donde cada **R_{10}** es independientemente -H, -CN, halógeno, haloalquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, haloalcoxi C_1-C_6, -SO_2R_{11}, -$CONR_{11}$-R_{11}, -$NR_{11}R_{11}$, -NR_{11}-CO_2R_{11}, un alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, un cicloalquilo C_3-C_5 opcionalmente sustituido, un heterociclo opcionalmente sustituido seleccionado de pirrolidina, pirrolidinona, piperidina o morfolina, un fenilo opcionalmente sustituido, o un heteroarilo opcionalmente sustituido seleccionado de pirazol, isoxazol, isotiazol, imidazol, oxazol, o tiazol; en donde el alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido se sustituye opcionalmente con un -CN, -OH o alcoxi C_1-C_3; el cicloalquilo C_3-C_5 opcionalmente sustituido o heteroarilo se sustituye

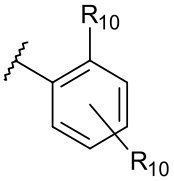
opcionalmente con uno a tres sustituyentes cada uno independientemente seleccionado de halógeno, alquilo C_1-C_3, haloalquilo C_1-C_3, alcoxi C_1-C_3, haloalcoxi C_1-C_3, -$NR_{11}R_{11}$, -OH o -CN; y cada $\mathbf{R_{11}}$ es independientemente -H o alquilo C_1-C_3.

Aún en un compuesto adicional de Fórmula (I), o (II), o sales farmacéuticamente aceptables de este, $\mathbf{R_4}$ es -H o halógeno (preferentemente $\mathbf{R_4}$ es -H), y $\mathbf{R_2}$ es un grupo de la fórmula:



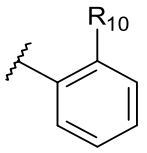
;


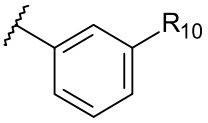
;


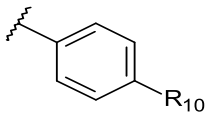
; o


. Preferentemente, cada $\mathbf{R_{10}}$ es independientemente -H, -CN, halógeno, haloalquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, haloalcoxi C_1-C_6, -SO_2R_{11}, -$CONR_{11}$-R_{11}, -$NR_{11}R_{11}$, -NR_{11}-CO_2R_{11}, un alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, un cicloalquilo C_3-C_5 opcionalmente sustituido, un heterociclo opcionalmente sustituido seleccionado de pirrolidina, pirrolidinona, piperidina o morfolina, un fenilo opcionalmente sustituido, o un heteroarilo opcionalmente sustituido seleccionado de pirazol, isoxazol, isotiazol, imidazol, oxazol, o tiazol; en donde el alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido se sustituye opcionalmente con un -CN, -OH o alcoxi C_1-C_3; el cicloalquilo C_3-C_5 opcionalmente sustituido, fenilo, heterociclo o heteroarilo se sustituyen opcionalmente con uno a tres sustituyentes cada uno independientemente seleccionado de halógeno, alquilo C_1-C_3, haloalquilo C_1-C_3, alcoxi C_1-C_3, haloalcoxi C_1-C_3, -$NR_{11}R_{11}$, -OH o -CN.

Aún en un compuesto adicional de Fórmula (I), o (II), o sales farmacéuticamente aceptables de este, $\mathbf{R_4}$ es -H o halógeno (preferentemente $\mathbf{R_4}$ es -H), y $\mathbf{R_2}$ es un grupo de la fórmula:

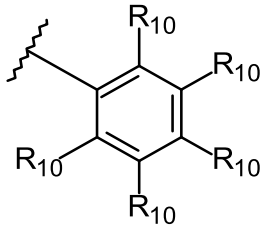


; 

; o 

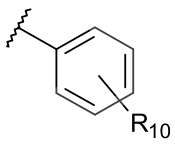
. Preferentemente, cada **R_{10}** es independientemente -H, -CN, halógeno, haloalquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, haloalcoxi C_1-C_6, -SO_2R_{11}, -$CONR_{11}$-R_{11}, -$NR_{11}R_{11}$, -NR_{11}-CO_2R_{11}, un alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, un cicloalquilo C_3-C_5 opcionalmente sustituido, un heterociclo opcionalmente sustituido seleccionado de pirrolidina, pirrolidinona, piperidina o morfolina, un fenilo opcionalmente sustituido, o un heteroarilo opcionalmente sustituido seleccionado de pirazol, isoxazol, isotiazol, imidazol, oxazol, o tiazol; en donde el alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido se sustituye opcionalmente con un -CN, -OH o alcoxi C_1-C_3; el cicloalquilo C_3-C_5 opcionalmente sustituido, fenilo, heterociclo o heteroarilo se sustituyen opcionalmente con uno a tres sustituyentes cada uno independientemente seleccionado de halógeno, alquilo C_1-C_3, haloalquilo C_1-C_3, alcoxi C_1-C_3, haloalcoxi C_1-C_3, -$NR_{11}R_{11}$, -OH o -CN.

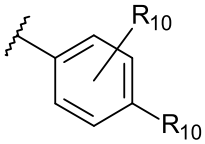
Aún en un compuesto adicional de Fórmula (I), o (II), o sales farmacéuticamente aceptables de este, **R_5** es -H, halógeno, alquilo C_1-C_6 o haloalquilo C_1-C_6, y **R_2** es un grupo de la fórmula:

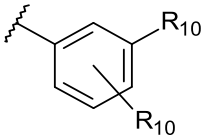


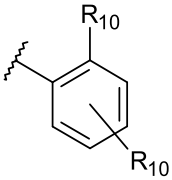
en donde cada **R_{10}** es independientemente -H, -CN, halógeno, haloalquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, haloalcoxi C_1-C_6, -SO_2R_{11}, -$CONR_{11}$-R_{11}, -$NR_{11}R_{11}$, -NR_{11}-CO_2R_{11}, un alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, un cicloalquilo C_3-C_5 opcionalmente sustituido, un heterociclo opcionalmente sustituido seleccionado de pirrolidina, pirrolidinona, piperidina o morfolina, un fenilo opcionalmente sustituido, o un heteroarilo opcionalmente sustituido seleccionado de pirazol, isoxazol, isotiazol, imidazol, oxazol, o tiazol; en donde el alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido se sustituye opcionalmente con un -CN, -OH o alcoxi C_1-C_3; el cicloalquilo C_3-C_5 opcionalmente sustituido o heteroarilo se sustituye opcionalmente con uno a tres sustituyentes cada uno independientemente seleccionado de halógeno, alquilo C_1-C_3, haloalquilo C_1-C_3, alcoxi C_1-C_3, haloalcoxi C_1-C_3, -$NR_{11}R_{11}$, -OH o -CN; y cada **R_{11}** es independientemente -H o alquilo C_1-C_3.

Aún en un compuesto adicional de Fórmula (I), o (II), o sales farmacéuticamente aceptables de este, **R_5** es -H, halógeno, alquilo C_1-C_3 o haloalquilo C_1-C_3, y **R_2** es un grupo de la fórmula:



;


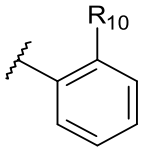
;


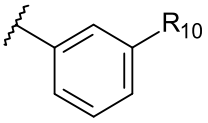
; o


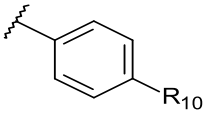
. Preferentemente, cada **R_{10}** es independientemente -H, -CN, halógeno, haloalquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, haloalcoxi C_1-C_6, -SO_2R_{11}, -$CONR_{11}$-R_{11}, -$NR_{11}R_{11}$, -NR_{11}-CO_2R_{11}, un alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, un cicloalquilo C_3-C_5 opcionalmente sustituido, un heterociclo opcionalmente sustituido seleccionado de pirrolidina, pirrolidinona, piperidina o morfolina, un fenilo opcionalmente sustituido, o un heteroarilo opcionalmente sustituido seleccionado de pirazol, isoxazol, isotiazol, imidazol, oxazol,

o tiazol; en donde el alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido se sustituye opcionalmente con un -CN, -OH o alcoxi C_1-C_3; el cicloalquilo C_3-C_5 opcionalmente sustituido, fenilo, heterociclo o heteroarilo se sustituyen opcionalmente con uno a tres sustituyentes cada uno independientemente seleccionado de halógeno, alquilo C_1-C_3, haloalquilo C_1-C_3, alcoxi C_1-C_3, haloalcoxi C_1-C_3, -$NR_{11}R_{11}$, -OH o -CN.

Aun en un compuesto adicional de fórmula (I) o (II) o las sales farmacéuticamente aceptables de este, **R_5** es -H, halógeno, metilo o trifluorometilo, y **R_2** es un grupo de la fórmula:

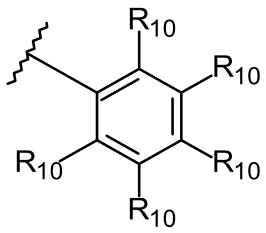


; 

; o 

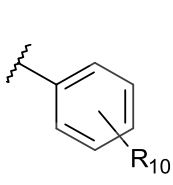
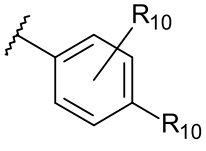
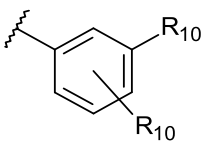
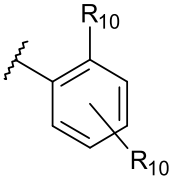
. Preferentemente, cada **R_{10}** es independientemente -H, -CN, halógeno, haloalquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, haloalcoxi C_1-C_6, -SO_2R_{11}, -$CONR_{11}$-R_{11}, -$NR_{11}R_{11}$, -NR_{11}-CO_2R_{11}, un alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, un cicloalquilo C_3-C_5 opcionalmente sustituido, un heterociclo opcionalmente sustituido seleccionado de pirrolidina, pirrolidinona, piperidina o morfolina, un fenilo opcionalmente sustituido, o un heteroarilo opcionalmente sustituido seleccionado de pirazol, isoxazol, isotiazol, imidazol, oxazol, o tiazol; en donde el alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido se sustituye opcionalmente con un -CN, -OH o alcoxi C_1-C_3; el cicloalquilo C_3-C_5 opcionalmente sustituido, fenilo, heterociclo o heteroarilo se sustituyen opcionalmente con uno a tres sustituyentes cada uno independientemente seleccionado de halógeno, alquilo C_1-C_3, haloalquilo C_1-C_3, alcoxi C_1-C_3, haloalcoxi C_1-C_3, -$NR_{11}R_{11}$, -OH o -CN.

Aún en un compuesto adicional de Fórmula (I), o (II), o sales farmacéuticamente aceptables de este, **R_6** es -H o halógeno, y **R_2** es un grupo de la fórmula:



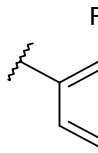
en donde cada **R_{10}** es independientemente -H, -CN, halógeno, haloalquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, haloalcoxi C_1-C_6, -SO_2R_{11}, -$CONR_{11}$-R_{11}, -$NR_{11}R_{11}$, -NR_{11}-CO_2R_{11}, un alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, un cicloalquilo C_3-C_5 opcionalmente sustituido, un heterociclo opcionalmente sustituido seleccionado de pirrolidina, pirrolidinona, piperidina o morfolina, un fenilo opcionalmente sustituido, o un heteroarilo opcionalmente sustituido seleccionado de pirazol, isoxazol, isotiazol, imidazol, oxazol, o tiazol; en donde el alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido se sustituye opcionalmente con un -CN, -OH o alcoxi C_1-C_3; el cicloalquilo C_3-C_5 opcionalmente sustituido o heteroarilo se sustituye opcionalmente con uno a tres sustituyentes cada uno independientemente seleccionado de halógeno, alquilo C_1-C_3, haloalquilo C_1-C_3, alcoxi C_1-C_3, haloalcoxi C_1-C_3, -$NR_{11}R_{11}$, -OH o -CN; y cada **R_{11}** es independientemente -H o alquilo C_1-C_3.

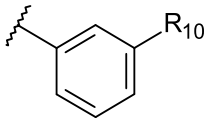
Aún en un compuesto adicional de Fórmula (I), o (II), o sales farmacéuticamente aceptables de este, **R_6** es -H o halógeno, y **R_2** es un grupo de la fórmula:

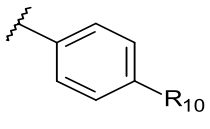
 ;  ;  ; o  . Preferentemente, cada **R_{10}** es independientemente -H, -CN, halógeno, haloalquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6,

haloalcoxi C_1-C_6, -SO_2R_{11}, -$CONR_{11}$-R_{11}, -$NR_{11}R_{11}$, -NR_{11}-CO_2R_{11}, un alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, un cicloalquilo C_3-C_5 opcionalmente sustituido, un heterociclo opcionalmente sustituido seleccionado de pirrolidina, pirrolidinona, piperidina o morfolina, un fenilo opcionalmente sustituido, o un heteroarilo opcionalmente sustituido seleccionado de pirazol, isoxazol, isotiazol, imidazol, oxazol, o tiazol; en donde el alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido se sustituye opcionalmente con un -CN, -OH o alcoxi C_1-C_3; el cicloalquilo C_3-C_5 opcionalmente sustituido, fenilo, heterociclo o heteroarilo se sustituyen opcionalmente con uno a tres sustituyentes cada uno independientemente seleccionado de halógeno, alquilo C_1-C_3, haloalquilo C_1-C_3, alcoxi C_1-C_3, haloalcoxi C_1-C_3, -$NR_{11}R_{11}$, -OH o -CN.

Aún en un compuesto adicional de Fórmula (I), o (II), o sales farmacéuticamente aceptables de este, **R_6** es -H o halógeno, y **R_2** es un grupo de la fórmula:



;


; o


. Preferentemente, cada **R_{10}** es independientemente -H, -CN, halógeno, haloalquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, haloalcoxi C_1-C_6, -SO_2R_{11}, -$CONR_{11}$-R_{11}, -$NR_{11}R_{11}$, -NR_{11}-CO_2R_{11}, un alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, un cicloalquilo C_3-C_5 opcionalmente sustituido, un heterociclo opcionalmente sustituido seleccionado de pirrolidina, pirrolidinona, piperidina o morfolina, un fenilo opcionalmente sustituido, o un heteroarilo opcionalmente sustituido seleccionado de pirazol, isoxazol, isotiazol, imidazol, oxazol, o tiazol; en donde el alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido se sustituye opcionalmente con un -CN, -OH o alcoxi C_1-C_3; el cicloalquilo C_3-C_5 opcionalmente sustituido, fenilo, heterociclo o heteroarilo se sustituyen opcionalmente con

uno a tres sustituyentes cada uno independientemente seleccionado de halógeno, alquilo C_1-C_3, haloalquilo C_1-C_3, alcoxi C_1-C_3, haloalcoxi C_1-C_3, -$NR_{11}R_{11}$, -OH o -CN.

Aun en un compuesto adicional de fórmula (I) o (II) o sales farmacéuticamente aceptables de este, **R_3** es -H, -CN, alquilo C_1-C_3 o haloalquilo C_1-C_3, y **R_4** es H o halógeno; con mayor preferencia **R_3** es -H, -CN o alquilo C_1-C_3, y **R_4** es H; con la máxima preferencia, **R_3** es -H o metilo, y **R_4** es H.

Aún en un compuesto adicional de fórmula (I) o (II), o sales farmacéuticamente aceptables de este, **R_3** es -H, -CN, alquilo C_1-C_3 o haloalquilo C_1-C_3, (preferentemente **R_3** es -H, -CN o alquilo C_1-C_3), y **R_5** es -H, halógeno, alquilo C_1-C_3 o haloalquilo C_1-C_3; con mayor preferencia, **R_3** es -H o metilo, y **R_5** es -H, halógeno, metilo, o trifluorometilo.

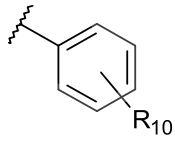
Aún en un compuesto adicional de Fórmula (I), o (II), o sales farmacéuticamente aceptables de este, **R_3** es -H, -CN, alquilo C_1-C_3 o haloalquilo C_1-C_3 (preferentemente **R_3** es -H, -CN, o alquilo C_1-C_3), y **R_6** es -H o halógeno; con mayor preferencia, **R_3** es -H, o metilo, y **R_6** es -H o halógeno.

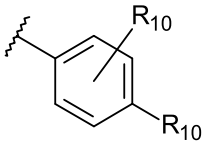
Aún en un compuesto adicional de Fórmula (I), o (II), o sales farmacéuticamente aceptables de este, **R_4** es -H o halógeno (preferentemente **R_4** es -H), y **R_5** es -H, halógeno, alquilo C_1-C_3 o haloalquilo C_1-C_3; preferentemente **R_5** es -H, halógeno, metilo, o trifluorometilo.

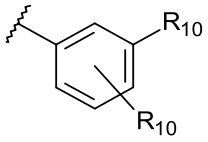
Aun en un compuesto adicional de Fórmula (I), o (II), o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, **R_4** es -H o halógeno (preferentemente **R_4** es -H) y **R_6** es -H o halógeno.

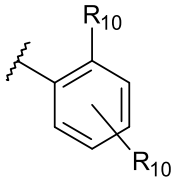
Aun en un compuesto adicional de fórmula (I) o (II) o sales farmacéuticamente aceptables de este, **R_3** es -H, halógeno, alquilo C_1-C_3 o haloalquilo C_1-C_3, y **R_6** es -H o halógeno; preferentemente **R_5** es -H, halógeno, metilo, o trifluorometilo, y **R_6** es H.

Aún en un compuesto adicional de fórmula (I), o (II), o sales farmacéuticamente aceptables de este, **R_3** es -H, -CN, alquilo C_1-C_3 o haloalquilo C_1-C_3, (preferentemente **R_3** es -H, -CN, o alquilo C_1-C_3), y **R_4** es -H o halógeno (preferentemente **R_4** es -H), y **R_2** es un grupo de la fórmula:

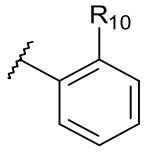


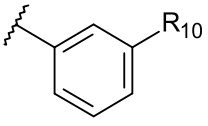
; 

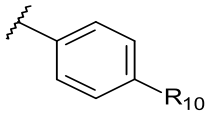
; 

; o 

; preferentemente **R_3** es -H, o metilo, **R_4** es -H, y **R_2** es un grupo de la fórmula:



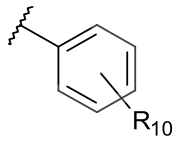
; 

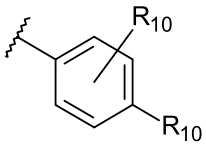
; o 

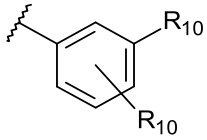
. Preferentemente, cada **R_{10}** es independientemente -H, -CN, halógeno, haloalquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, haloalcoxi C_1-C_6, -SO_2R_{11}, -$CONR_{11}$-R_{11}, -$NR_{11}R_{11}$, -NR_{11}-CO_2R_{11}, un alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, un cicloalquilo C_3-C_5 opcionalmente sustituido, un heterociclo opcionalmente sustituido seleccionado de pirrolidina, pirrolidinona, piperidina o morfolina, un fenilo opcionalmente sustituido, o un heteroarilo opcionalmente sustituido seleccionado de pirazol, isoxazol, isotiazol, imidazol, oxazol, o tiazol; en donde el alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido se sustituye opcionalmente con un -CN, -OH o alcoxi C_1-C_3; el cicloalquilo C_3-C_5 opcionalmente sustituido, fenilo, heterociclo o heteroarilo se sustituyen opcionalmente con

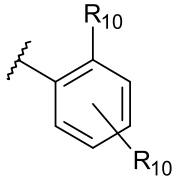
uno a tres sustituyentes cada uno independientemente seleccionado de halógeno, alquilo C_1-C_3, haloalquilo C_1-C_3, alcoxi C_1-C_3, haloalcoxi C_1-C_3, -$NR_{11}R_{11}$, -OH o -CN.

Aún en un compuesto adicional de fórmula (I), o (II), o sales farmacéuticamente aceptables de este, **R_3** es -H, -CN, alquilo C_1-C_3 o haloalquilo C_1-C_3, (preferentemente **R_3** es -H, -CN, o alquilo C_1-C_3), **R_5** es -H, halógeno, alquilo C_1-C_6 o haloalquilo C_1-C_6 y **R_2** es un grupo de la fórmula:

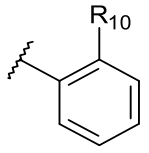


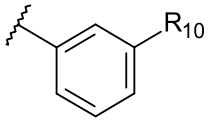
;


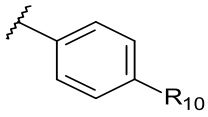
;


; o


; con mayor preferencia, **R_3** es -H o metilo, **R_5** es -H, halógeno, metilo, o trifluorometilo, y **R_2** es un grupo de la fórmula:.



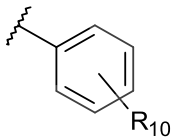
;


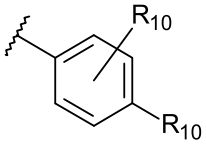
; o


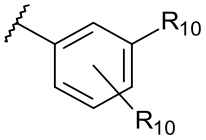
. Preferentemente, cada **R_{10}** es independientemente -H, -CN, halógeno, haloalquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, haloalcoxi C_1-C_6, -SO_2R_{11}, -$CONR_{11}$-R_{11}, -$NR_{11}R_{11}$, -NR_{11}-CO_2R_{11}, un alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, un cicloalquilo C_3-C_5 opcionalmente sustituido, un heterociclo opcionalmente sustituido seleccionado de pirrolidina, pirrolidinona, piperidina o morfolina, un fenilo opcionalmente sustituido, o un heteroarilo opcionalmente sustituido seleccionado de pirazol, isoxazol, isotiazol, imidazol, oxazol, o tiazol; en donde el alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido se sustituye opcionalmente con un -CN, -OH o alcoxi C_1-C_3; el cicloalquilo C_3-C_5 opcionalmente sustituido, fenilo, heterociclo o heteroarilo se sustituyen opcionalmente con

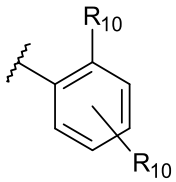
uno a tres sustituyentes cada uno independientemente seleccionado de halógeno, alquilo C_1-C_3, haloalquilo C_1-C_3, alcoxi C_1-C_3, haloalcoxi C_1-C_3, -$NR_{11}R_{11}$, -OH o -CN.

Aún en un compuesto adicional de fórmula (I), o (II), o sales farmacéuticamente aceptables de este, **R_3** es -H, -CN, alquilo C_1-C_3 o haloalquilo C_1-C_3, (preferentemente **R_3** es -H, -CN, o alquilo C_1-C_3), **R_6** es H o halógeno, y **R_2** es un grupo de la fórmula:

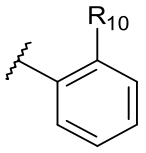


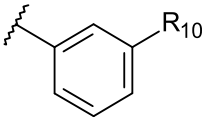
;


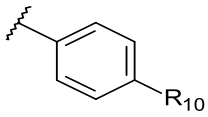
;


o


; con mayor preferencia **R_3** es -H, o metilo, **R_6** es -H, y **R_2** es un grupo de la fórmula:

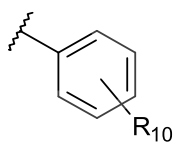


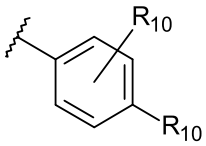
;


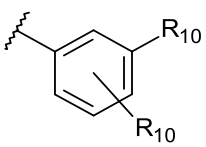
; o


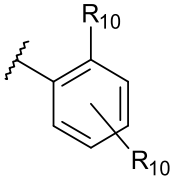
. Preferentemente, cada **R_{10}** es independientemente -H, -CN, halógeno, haloalquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, haloalcoxi C_1-C_6, -SO_2R_{11}, -$CONR_{11}$-R_{11}, -$NR_{11}R_{11}$, -NR_{11}-CO_2R_{11}, un alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, un cicloalquilo C_3-C_5 opcionalmente sustituido, un heterociclo opcionalmente sustituido seleccionado de pirrolidina, pirrolidinona, piperidina o morfolina, un fenilo opcionalmente sustituido, o un heteroarilo opcionalmente sustituido seleccionado de pirazol, isoxazol, isotiazol, imidazol, oxazol, o tiazol; en donde el alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido se sustituye opcionalmente con un -CN, -OH o alcoxi C_1-C_3; el cicloalquilo C_3-C_5 opcionalmente sustituido, fenilo, heterociclo o heteroarilo se sustituyen opcionalmente con uno a tres sustituyentes cada uno independientemente seleccionado de halógeno, alquilo C_1-C_3, haloalquilo C_1-C_3, alcoxi C_1-C_3, haloalcoxi C_1-C_3, -$NR_{11}R_{11}$, -OH o -CN.

Aún en un compuesto adicional de Fórmula (I), o (II), o sales farmacéuticamente aceptables de este, **R_4** es -H o halógeno (preferentemente **R_4** es -H), **R_5** es -H, halógeno, alquilo C_1-C_3 o haloalquilo C_1-C_3, y **R_2** es un grupo de la fórmula:

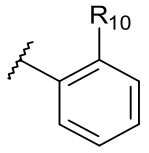


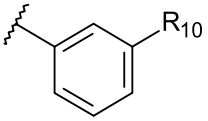
; 

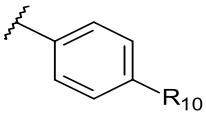
; 

; o 

; con mayor preferencia, **R_5** es -H, halógeno, metilo o trifluorometilo, y **R_2** es un grupo de la fórmula:.

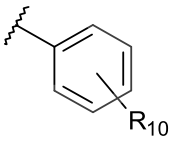


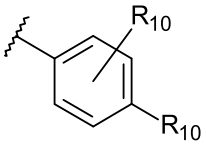
; 

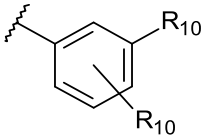
; o 

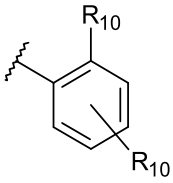
. Preferentemente, cada **R_{10}** es independientemente -H, -CN, halógeno, haloalquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, haloalcoxi C_1-C_6, -SO_2R_{11}, -$CONR_{11}$-R_{11}, -$NR_{11}R_{11}$, -NR_{11}-CO_2R_{11}, un alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, un cicloalquilo C_3-C_5 opcionalmente sustituido, un heterociclo opcionalmente sustituido seleccionado de pirrolidina, pirrolidinona, piperidina o morfolina, un fenilo opcionalmente sustituido, o un heteroarilo opcionalmente sustituido seleccionado de pirazol, isoxazol, isotiazol, imidazol, oxazol, o tiazol; en donde el alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido se sustituye opcionalmente con un -CN, -OH o alcoxi C_1-C_3; el cicloalquilo C_3-C_5 opcionalmente sustituido, fenilo, heterociclo o heteroarilo se sustituyen opcionalmente con uno a tres sustituyentes cada uno independientemente seleccionado de halógeno, alquilo C_1-C_3, haloalquilo C_1-C_3, alcoxi C_1-C_3, haloalcoxi C_1-C_3, -$NR_{11}R_{11}$, -OH o -CN.

En un compuesto de fórmula (I) o (II) o las sales farmacéuticamente aceptables del mismo, **R_4** es -H o halógeno (preferentemente **R_4** es -H), **R_6** es -H o halógeno y **R_2** es un grupo de la fórmula:

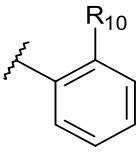


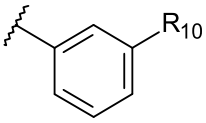
; 

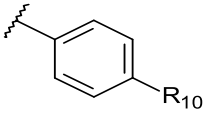
; 

; o 

; con mayor preferencia **R_4** y **R_6** son cada uno -H, y **R_2** es un grupo de la fórmula:

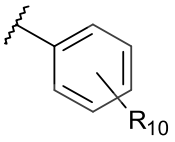


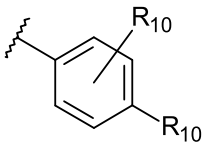
; 

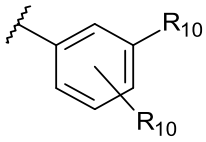
; o 

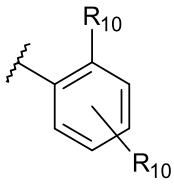
. Preferentemente, cada **R_{10}** es independientemente -H, -CN, halógeno, haloalquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, haloalcoxi C_1-C_6, -SO_2R_{11}, -$CONR_{11}$-R_{11}, -$NR_{11}R_{11}$, -NR_{11}-CO_2R_{11}, un alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, un cicloalquilo C_3-C_5 opcionalmente sustituido, un heterociclo opcionalmente sustituido seleccionado de pirrolidina, pirrolidinona, piperidina o morfolina, un fenilo opcionalmente sustituido, o un heteroarilo opcionalmente sustituido seleccionado de pirazol, isoxazol, isotiazol, imidazol, oxazol, o tiazol; en donde el alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido se sustituye opcionalmente con un -CN, -OH o alcoxi C_1-C_3; el cicloalquilo C_3-C_5 opcionalmente sustituido, fenilo, heterociclo o heteroarilo se sustituyen opcionalmente con uno a tres sustituyentes cada uno independientemente seleccionado de halógeno, alquilo C_1-C_3, haloalquilo C_1-C_3, alcoxi C_1-C_3, haloalcoxi C_1-C_3, -$NR_{11}R_{11}$, -OH o -CN.

Aún en un compuesto adicional de Fórmula (I), o (II), o sales farmacéuticamente aceptables de este, **R_5** es -H, halógeno, alquilo C_1-C_3 o haloalquilo C_1-C_3, **R_6** es -H o halógeno, y **R_2** es un grupo de la fórmula:

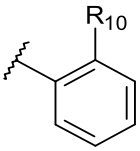


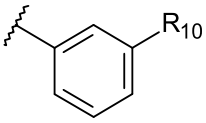
; 

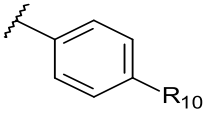
; 

; o 

; preferentemente **R_5** es -H, halógeno, metilo o trifluorometilo, **R_6** es -H, y **R_2** es un grupo de la fórmula:



; 

; o 

. Preferentemente, cada **R_{10}** es independientemente -H, -CN, halógeno, haloalquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, haloalcoxi C_1-C_6, -SO_2R_{11}, -$CONR_{11}$-R_{11}, -$NR_{11}R_{11}$, -NR_{11}-CO_2R_{11}, un alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, un cicloalquilo C_3-C_5 opcionalmente sustituido, un heterociclo opcionalmente sustituido seleccionado de pirrolidina, pirrolidinona, piperidina o morfolina, un fenilo opcionalmente sustituido, o un heteroarilo opcionalmente sustituido seleccionado de pirazol, isoxazol, isotiazol, imidazol, oxazol, o tiazol; en donde el alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido se sustituye opcionalmente con un -CN, -OH o alcoxi C_1-C_3; el cicloalquilo C_3-C_5 opcionalmente sustituido, fenilo, heterociclo o heteroarilo se sustituyen opcionalmente con uno a tres sustituyentes cada uno independientemente seleccionado de halógeno, alquilo C_1-C_3, haloalquilo C_1-C_3, alcoxi C_1-C_3, haloalcoxi C_1-C_3, -$NR_{11}R_{11}$, -OH o -CN.

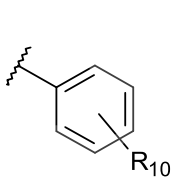
Aún en un compuesto adicional de Fórmula (I), o (II), o sales farmacéuticamente aceptables de este, **R_3** es -H, -CN, alquilo C_1-C_3, o haloalquilo C_1-C_3 (preferentemente **R_3** es -H, -CN, o alquilo C_1-C_3), **R_4** es -H o halógeno (preferentemente **R_4** es -H), y **R_5** es -H, halógeno, alquilo C_1-C_3 o haloalquilo C_1-C_3; con mayor preferencia **R_3** es -H, o metilo, **R_4** es -H, y **R_5** es -H, halógeno, metilo, o trifluorometilo.

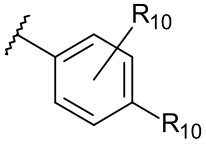
Aun en un compuesto adicional de fórmula (I) o (II) o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, **R_3** es -H, -CN, alquilo C_1-C_3 o haloalquilo C_1-C_3, (preferentemente **R_3** es -H, -CN o alquilo C_1-C_3), y **R_6** es -H o halógeno; con mayor preferencia, **R_3** es -H o metilo, y **R_4** y **R_6** son cada uno H.

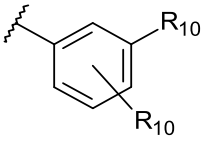
Aún en un compuesto adicional de fórmula (I) o (II), o sales farmacéuticamente aceptables de este, **R_3** es -H, -CN, alquilo C_1-C_3 o haloalquilo C_1-C_3, (preferentemente **R_3** es -H, -CN o alquilo C_1-C_3), **R_5** es -H, halógeno, alquilo C_1-C_3 o haloalquilo C_1-C_3, **R_6** es -H o halógeno; con mayor preferencia, **R_3** es -H o metilo, **R_5** es -H, halógeno, metilo, o trifluorometilo, y **R_6** es H.

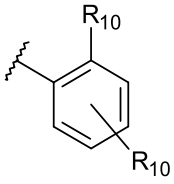
Aún en un compuesto adicional de Fórmula (I), o (II), o sales farmacéuticamente aceptables de este, **R_5** es -H, halógeno, alquilo C_1-C_3 o haloalquilo C_1-C_3, **R_4** es -H o halógeno (preferentemente **R_4** es -H), y **R_6** es -H o halógeno; con mayor preferencia, **R_5** es -H, halógeno, metilo, o trifluorometilo, y **R_4** y **R_6** son cada uno H.

Aún en un compuesto adicional de Fórmula (I), o (II), o sales farmacéuticamente aceptables de este, **R_3** es -H, -CN, alquilo C_1-C_3, o haloalquilo C_1-C_3 (preferentemente **R_3** es -H, -CN, o alquilo C_1-C_3), **R_4** es -H o halógeno (preferentemente **R_4** es -H), **R_5** es -H, halógeno, alquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6 o alcoxi C_1-C_6; y **R_2** es un grupo de la fórmula:

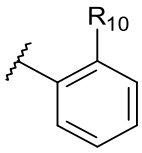


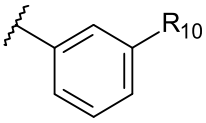
;


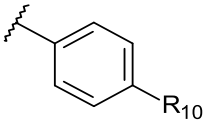
;


; o


; con mayor preferencia **R_3** es -H, o metilo,**R_4** es -H, **R_5** es -H, halógeno, metilo o trifluorometilo, y **R_2** es un grupo de la fórmula:

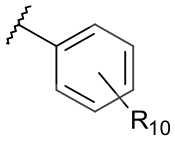


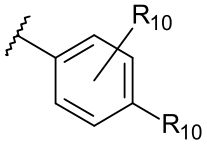
; 

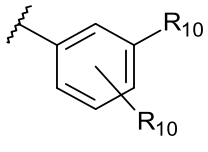
; o 

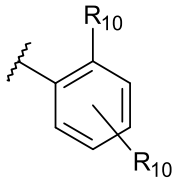
. Preferentemente, cada **R_{10}** es independientemente -H, -CN, halógeno, haloalquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, haloalcoxi C_1-C_6, -SO_2R_{11}, -$CONR_{11}$-R_{11}, -$NR_{11}R_{11}$, -NR_{11}-CO_2R_{11}, un alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, un cicloalquilo C_3-C_5 opcionalmente sustituido, un heterociclo opcionalmente sustituido seleccionado de pirrolidina, pirrolidinona, piperidina o morfolina, un fenilo opcionalmente sustituido, o un heteroarilo opcionalmente sustituido seleccionado de pirazol, isoxazol, isotiazol, imidazol, oxazol, o tiazol; en donde el alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido se sustituye opcionalmente con un -CN, -OH o alcoxi C_1-C_3; el cicloalquilo C_3-C_5 opcionalmente sustituido, fenilo, heterociclo o heteroarilo se sustituyen opcionalmente con uno a tres sustituyentes cada uno independientemente seleccionado de halógeno, alquilo C_1-C_3, haloalquilo C_1-C_3, alcoxi C_1-C_3, haloalcoxi C_1-C_3, -$NR_{11}R_{11}$, -OH o -CN.

Aún en un compuesto adicional de fórmula (I), o (II), o sales farmacéuticamente aceptables de este, **R_3** es -H, -CN, alquilo C_1-C_3 o haloalquilo C_1-C_3, (preferentemente **R_3** es -H, -CN, o alquilo C_1-C_3), y **R_4** es -H o halógeno (preferentemente **R_4** es -H), **R_6** es -H o halógeno y **R_2** es un grupo de la fórmula:

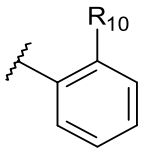


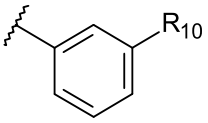
; 

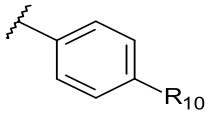
; 

; o 

; con mayor preferencia **R_3** es -H, o metilo,**R_4** y **R_6** son cada uno -H, y **R_2** es un grupo de la fórmula:

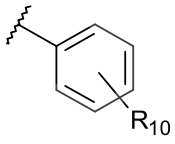


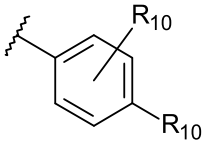
; 

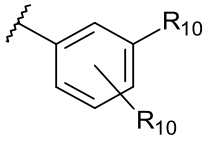
; o 

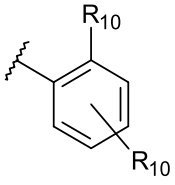
. Preferentemente, cada **R_{10}** es independientemente -H, -CN, halógeno, haloalquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, haloalcoxi C_1-C_6, -SO_2R_{11}, -$CONR_{11}$-R_{11}, -$NR_{11}R_{11}$, -NR_{11}-CO_2R_{11}, un alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, un cicloalquilo C_3-C_5 opcionalmente sustituido, un heterociclo opcionalmente sustituido seleccionado de pirrolidina, pirrolidinona, piperidina o morfolina, un fenilo opcionalmente sustituido, o un heteroarilo opcionalmente sustituido seleccionado de pirazol, isoxazol, isotiazol, imidazol, oxazol, o tiazol; en donde el alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido se sustituye opcionalmente con un -CN, -OH o alcoxi C_1-C_3; el cicloalquilo C_3-C_5 opcionalmente sustituido, fenilo, heterociclo o heteroarilo se sustituyen opcionalmente con uno a tres sustituyentes cada uno independientemente seleccionado de halógeno, alquilo C_1-C_3, haloalquilo C_1-C_3, alcoxi C_1-C_3, haloalcoxi C_1-C_3, -$NR_{11}R_{11}$, -OH o -CN.

Aún en un compuesto adicional de fórmula (I), o (II), o sales farmacéuticamente aceptables de este, **R_3** es -H, -CN, alquilo C_1-C_3 o haloalquilo C_1-C_3, (preferentemente **R_3** es -H, -CN, o alquilo C_1-C_3), **R_5** es -H, halógeno, alquilo C_1-C_6 o haloalquilo C_1-C_6, **R_6** es -H o halógeno y **R_2** es un grupo de la fórmula:

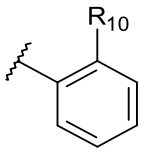


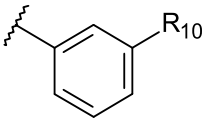
; 

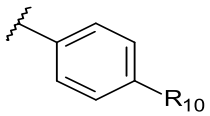
; 

; o 

; con mayor preferencia, **R_3** es -H o metilo, **R_5** es -H, halógeno, metilo, o trifluorometilo, **R_6** es -H, y **R_2** es un grupo de la fórmula:.

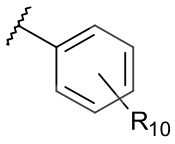


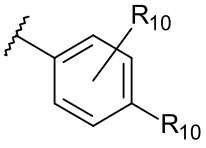
; 

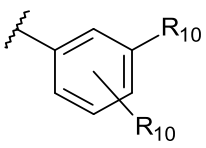
; o 

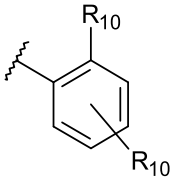
. Preferentemente, cada **R_{10}** es independientemente -H, -CN, halógeno, haloalquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, haloalcoxi C_1-C_6, -SO_2R_{11}, -$CONR_{11}$-R_{11}, -$NR_{11}R_{11}$, -NR_{11}-CO_2R_{11}, un alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, un cicloalquilo C_3-C_5 opcionalmente sustituido, un heterociclo opcionalmente sustituido seleccionado de pirrolidina, pirrolidinona, piperidina o morfolina, un fenilo opcionalmente sustituido, o un heteroarilo opcionalmente sustituido seleccionado de pirazol, isoxazol, isotiazol, imidazol, oxazol, o tiazol; en donde el alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido se sustituye opcionalmente con un -CN, -OH o alcoxi C_1-C_3; el cicloalquilo C_3-C_5 opcionalmente sustituido, fenilo, heterociclo o heteroarilo se sustituyen opcionalmente con uno a tres sustituyentes cada uno independientemente seleccionado de halógeno, alquilo C_1-C_3, haloalquilo C_1-C_3, alcoxi C_1-C_3, haloalcoxi C_1-C_3, -$NR_{11}R_{11}$, -OH o -CN.

Aún en un compuesto adicional de Fórmula (I), o (II), o sales farmacéuticamente aceptables de este, **R_5** es -H, halógeno, alquilo C_1-C_3 o haloalquilo C_1-C_3, **R_4** es -H o halógeno (preferentemente **R_4** es -H), **R_6** es -H o halógeno, y **R_2** es un grupo de la fórmula:

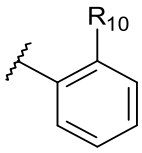


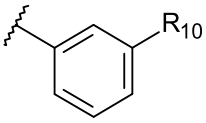
; 

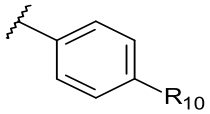
; 

; o 

; con mayor preferencia **R_5** es -H, halógeno, metilo o trifluorometilo, **R_4** es -H, **R_6** es -H, o halógeno, y **R_2** es un grupo de la fórmula:



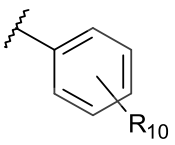
; 

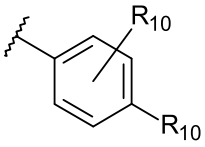
; o 

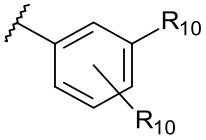
. Preferentemente, cada **R_{10}** es independientemente -H, -CN, halógeno, haloalquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, haloalcoxi C_1-C_6, -SO_2R_{11}, -$CONR_{11}$-R_{11}, -$NR_{11}R_{11}$, -NR_{11}-CO_2R_{11}, un alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, un cicloalquilo C_3-C_5 opcionalmente sustituido, un heterociclo opcionalmente sustituido seleccionado de pirrolidina, pirrolidinona, piperidina o morfolina, un fenilo opcionalmente sustituido, o un heteroarilo opcionalmente sustituido seleccionado de pirazol, isoxazol, isotiazol, imidazol, oxazol, o tiazol; en donde el alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido se sustituye opcionalmente con un -CN, -OH o alcoxi C_1-C_3; el cicloalquilo C_3-C_5 opcionalmente sustituido, fenilo, heterociclo o heteroarilo se sustituyen opcionalmente con uno a tres sustituyentes cada uno independientemente seleccionado de halógeno, alquilo C_1-C_3, haloalquilo C_1-C_3, alcoxi C_1-C_3, haloalcoxi C_1-C_3, -$NR_{11}R_{11}$, -OH o -CN.

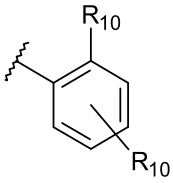
Aún en un compuesto adicional de Fórmula (I), o (II), o sales farmacéuticamente aceptables de este, **R_3** es -H, -CN, alquilo C_1-C_3, o haloalquilo C_1-C_3 (preferentemente **R_3** es -H, -CN, o alquilo C_1-C_3), **R_4** es -H o halógeno (preferentemente **R_4** es -H), **R_6** es -H o halógeno, y **R_5** es -H, halógeno, alquilo C_1-C_3 o haloalquilo C_1-C_3; con mayor preferencia **R_3** es -H, o metilo, **R_4** y **R_6** son cada uno -H, y **R_5** es -H, halógeno, metilo, o trifluorometilo.

Aún en un compuesto adicional de Fórmula (I), o (II), o sales farmacéuticamente aceptables de este, **R_3** es -H, -CN, alquilo C_1-C_3, o haloalquilo C_1-C_3 (preferentemente **R_3** es -H, -CN, o alquilo C_1-C_3), **R_4** es -H o halógeno (preferentemente **R_4** es -H), **R_6** es -H o halógeno, **R5** es -H, halógeno, alquilo C_1-C_3 o haloalquilo C_1-C_3, y **R_2** es un grupo de la fórmula:

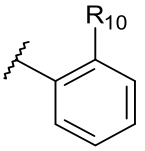


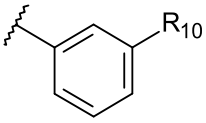
; 

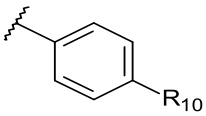
; 

; o 

; con mayor preferencia **R_3** es -H, o metilo, **R_4** es -H, **R_6** es -H, o halógeno, **R_5** es -H, halógeno, metilo o trifluorometilo, y **R_2** es un grupo de la fórmula:



; 

; o 

. Preferentemente, cada **R_{10}** es independientemente -H, -CN, halógeno, haloalquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, haloalcoxi C_1-C_6, -SO_2R_{11}, -$CONR_{11}$-R_{11}, -$NR_{11}R_{11}$, -NR_{11}-CO_2R_{11}, un alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, un cicloalquilo C_3-C_5 opcionalmente sustituido, un heterociclo opcionalmente sustituido seleccionado de pirrolidina, pirrolidinona, piperidina o morfolina, un fenilo opcionalmente sustituido, o un heteroarilo opcionalmente sustituido seleccionado de pirazol, isoxazol, isotiazol, imidazol, oxazol, o tiazol; en donde el alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido se sustituye opcionalmente con un -CN, -OH o alcoxi C_1-C_3; el cicloalquilo C_3-C_5 opcionalmente sustituido, fenilo, heterociclo o heteroarilo se sustituyen opcionalmente con uno a tres sustituyentes cada uno independientemente seleccionado de halógeno, alquilo C_1-C_3, haloalquilo C_1-C_3, alcoxi C_1-C_3, haloalcoxi C_1-C_3, -$NR_{11}R_{11}$, -OH o -CN.

Aun en un compuesto adicional de Fórmula (I), o (II), o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, **R** es -H.

Aún en un compuesto adicional de Fórmula (I), o (II), o sales farmacéuticamente aceptables de este, **R_7** es -CN, alquilo C_1-C_6, o haloalquilo C_1-C_6. preferentemente **R_7** es -

CN, alquilo C_1-C_3 o haloalquilo C_1-C_3; con mayor preferencia $\mathbf{R_7}$ es -CN, metilo, o trifluorometilo.

Aún en un compuesto adicional de Fórmula (I), o (II), o sales farmacéuticamente aceptables de este, $\mathbf{R_8}$ es -H.

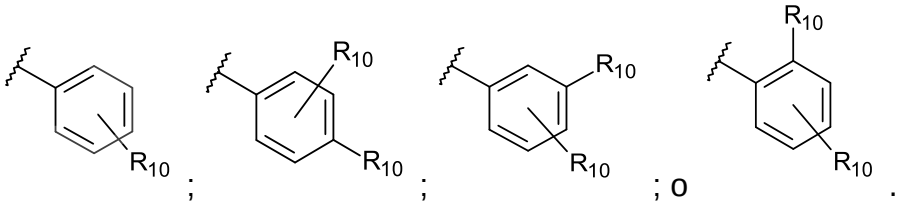
Aún en un compuesto adicional de Fórmula (I), o (II), o sales farmacéuticamente aceptables de este, $\mathbf{R_7}$ es -CN, alquilo C_1-C_3 o haloalquilo C_1-C_3, y **R** es -H. Aún en un compuesto adicional de Fórmula (I), o (II), o sales farmacéuticamente aceptables de este, $\mathbf{R_7}$ es alquilo C_1-C_3 (preferentemente metilo), y **R** es -H.

Aún en un compuesto adicional de Fórmula (I), o (II), o sales farmacéuticamente aceptables de este, $\mathbf{R_8}$ y **R** son cada uno -H.

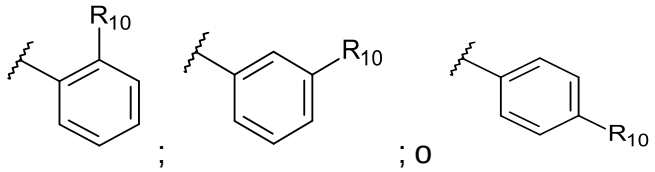
Aún en un compuesto adicional de Fórmula (I), o (II), o sales farmacéuticamente aceptables de este, $\mathbf{R_7}$ es -CN, alquilo C_1-C_3 o haloalquilo C_1-C_3, y $\mathbf{R_8}$ es H. Aún en un compuesto adicional de Fórmula (I), o (II), o sales farmacéuticamente aceptables de este, $\mathbf{R_7}$ es alquilo C_1-C_3 (preferentemente metilo), y $\mathbf{R_8}$ es H.

Aún en un compuesto adicional de Fórmula (I) o (II), o sales farmacéuticamente aceptables de este, $\mathbf{R_7}$ es -CN, alquilo C_1-C_3 o haloalquilo C_1-C_3, y $\mathbf{R_8}$ y **R** son cada uno -H. Aún en un compuesto adicional de Fórmula (I), o (II), o sales farmacéuticamente aceptables de este, $\mathbf{R_7}$ es alquilo C_1-C_3 (preferentemente metilo), y $\mathbf{R_8}$ y **R** son cada uno -H.

Aun en un compuesto adicional de fórmula (I) o (II) o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, $\mathbf{R}_7$ es -CN, alquilo C_1-C_3 o haloalquilo C_1-C_3, $\mathbf{R_8}$ es -H, **R** es -H, y $\mathbf{R_2}$ es un grupo de la fórmula:



Aun en un compuesto adicional de fórmula (I), o (II), o las sales farmacéuticamente aceptables del mismo, $\mathbf{R_7}$ es alquilo C_1-C_3 (preferentemente metilo), $\mathbf{R_8}$ es -H, **R** es -H y $\mathbf{R_2}$ es un grupo de la fórmula:



. Preferentemente, cada $\mathbf{R_{10}}$ es independientemente -H, -CN, halógeno, haloalquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, haloalcoxi C_1-C_6, -SO_2R_{11}, -$CONR_{11}$-R_{11}, -$NR_{11}R_{11}$, -NR_{11}-CO_2R_{11}, un alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, un cicloalquilo C_3-C_5 opcionalmente sustituido, un heterociclo opcionalmente sustituido seleccionado de pirrolidina, pirrolidinona, piperidina o morfolina, un fenilo opcionalmente sustituido, o un heteroarilo opcionalmente sustituido seleccionado de pirazol, isoxazol, isotiazol, imidazol, oxazol, o tiazol; en donde el alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido se sustituye opcionalmente con un -CN, -OH o alcoxi C_1-C_3; el cicloalquilo C_3-C_5 opcionalmente sustituido, fenilo, heterociclo o heteroarilo se sustituyen opcionalmente con uno a tres sustituyentes cada uno independientemente seleccionado de halógeno, alquilo C_1-C_3, haloalquilo C_1-C_3, alcoxi C_1-C_3, haloalcoxi C_1-C_3, -$NR_{11}R_{11}$, -OH o -CN.

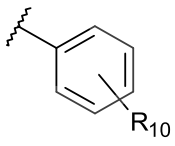
Aún en un compuesto adicional de Fórmula (I), o (II), o sales farmacéuticamente aceptables de este, $\mathbf{R_3}$ es -H, -CN, alquilo C_1-C_3 o haloalquilo C_1-C_3 (preferentemente $\mathbf{R_3}$ es -H, -CN, o alquilo C_1-C_3), $\mathbf{R_7}$ es -CN, alquilo C_1-C_3 o haloalquilo C_1-C_3, y $\mathbf{R_8}$ y **R** son

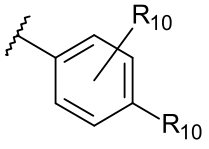
cada uno -H. Aún en un compuesto adicional de Fórmula (I), o (II), o sales farmacéuticamente aceptables de este, **R_3** es -H, o metilo, **R_7** es alquilo C_1-C_3 (preferentemente metilo), y **R_8** y **R** son cada uno -H.

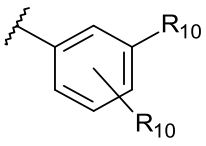
Aún en un compuesto adicional de Fórmula (I) o (II), o sales farmacéuticamente aceptables de este, **R_7** es -CN, alquilo C_1-C_3 o haloalquilo C_1-C_3, y **R_4**, **R_8** y **R** son cada uno -H. Aún en un compuesto adicional de Fórmula (I), o (II), o sales farmacéuticamente aceptables de este, **R_7** es alquilo C_1-C_3 (preferentemente metilo), y **R_4**, **R_8** y **R** son cada uno -H.

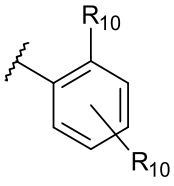
Aún en un compuesto adicional de Fórmula (I), o (II), o sales farmacéuticamente aceptables de este, **R_5** es -H, halógeno, alquilo C_1-C_3 o haloalquilo C_1-C_3, **R_7** es -CN, metilo o trifluorometilo, y **R_8** y **R** son cada uno -H. Aún en un compuesto adicional de Fórmula (I), o (II), o sales farmacéuticamente aceptables de este, **R_5** es -H, halógeno, metilo, o trifluorometilo, **R_7** es metilo, y **R_8** y **R** son cada uno -H.

Aún en un compuesto adicional de Fórmula (I), o (II), o sales farmacéuticamente aceptables de este, **R_3** es -H, -CN, alquilo C_1-C_3, o haloalquilo C_1-C_3 (preferentemente **R_3** es -H, -CN, o alquilo C_1-C_3), **R_4** es -H o halógeno (preferentemente **R_4** es -H), **R_6** es -H o halógeno, **R_5** es -H, halógeno, alquilo C_1-C_6 o haloalquilo C_1-C_6, **R_7** es -CN, metilo o trifluorometilo, **R_8** es -H, **R** es -H, y **R_2** es un grupo de la fórmula:

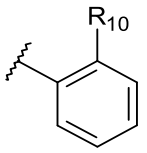


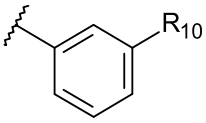
; 

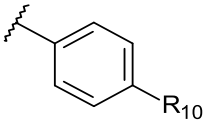
; 

; o 

; con mayor preferencia **R_3** es -H, o metilo, **R_4** es -H, **R_6** es -H, o halógeno, **R_5** es -H, halógeno, metilo o trifluorometilo, **R_7**es metilo, **R_8** es -H, **R** es -H, y **R_2** es un grupo de la fórmula:

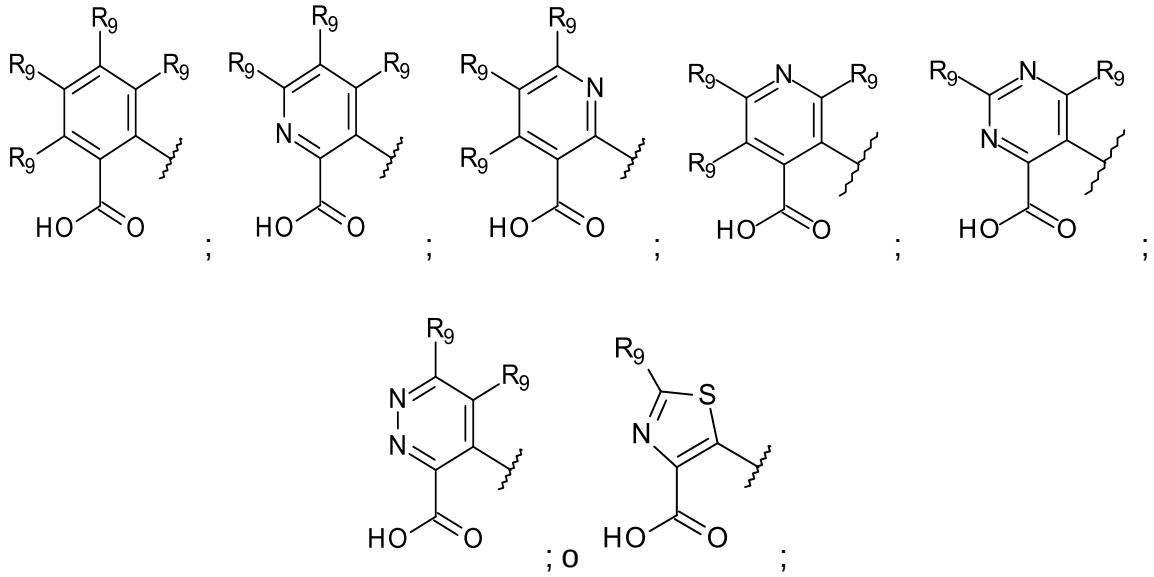


; 

; o 

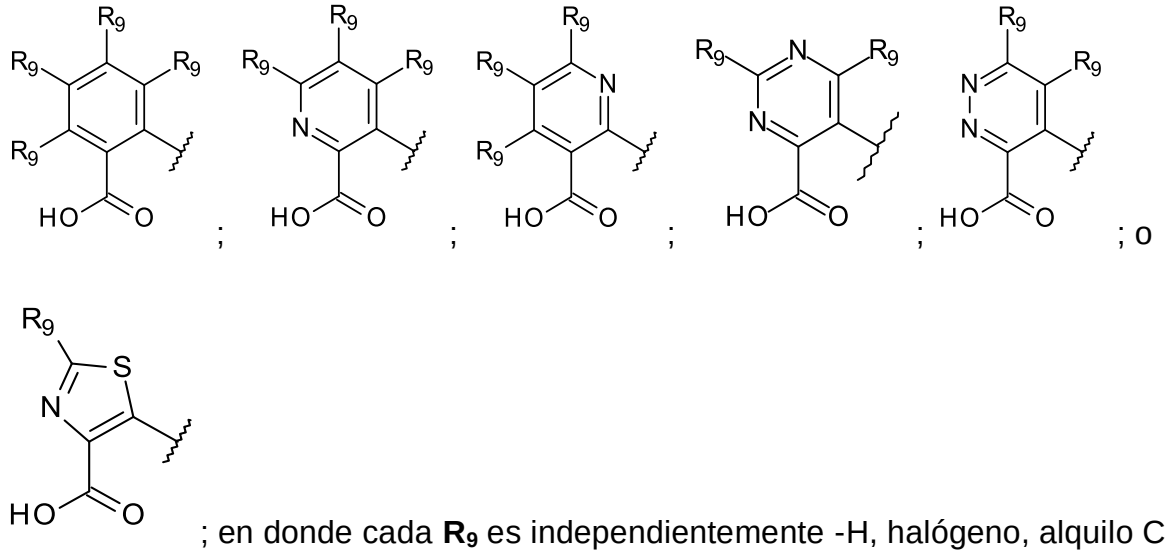
. Preferentemente, cada **R_{10}** es independientemente -H, -CN, halógeno, haloalquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, haloalcoxi C_1-C_6, -SO_2R_{11}, -$CONR_{11}$-R_{11}, -$NR_{11}R_{11}$, -NR_{11}-CO_2R_{11}, un alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, un cicloalquilo C_3-C_5 opcionalmente sustituido, un heterociclo opcionalmente sustituido seleccionado de pirrolidina, pirrolidinona, piperidina o morfolina, un fenilo opcionalmente sustituido, o un heteroarilo opcionalmente sustituido seleccionado de pirazol, isoxazol, isotiazol, imidazol, oxazol, o tiazol; en donde el alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido se sustituye opcionalmente con un -CN, -OH o alcoxi C_1-C_3; el cicloalquilo C_3-C_5 opcionalmente sustituido, fenilo, heterociclo o heteroarilo se sustituyen opcionalmente con uno a tres sustituyentes cada uno independientemente seleccionado de halógeno, alquilo C_1-C_3, haloalquilo C_1-C_3, alcoxi C_1-C_3, haloalcoxi C_1-C_3, -$NR_{11}R_{11}$, -OH o -CN.

Aún en un compuesto adicional de fórmula (I) o (II) o sales farmacéuticamente aceptables de este, **R_1** es un grupo de la fórmula:



en donde cada **R_9** es independientemente -H, halógeno, -CN, alquilo C_1-C_3, haloalquilo C_1-C_3, alcoxi C_1-C_3, o cicloalquilo C_3-C_5; preferentemente, cada **R_9** es independientemente -H, halógeno, -CN, metilo, trifluorometilo, o ciclopropilo.

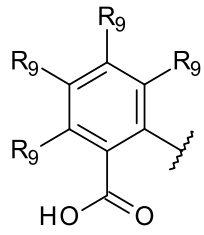
Aún en un compuesto adicional de fórmula (I) o (II) o sales farmacéuticamente aceptables de este, **R_1** es un grupo de la fórmula:

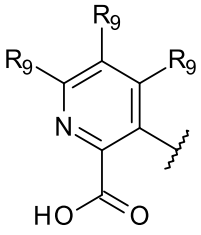


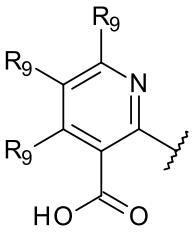
; en donde cada **R_9** es independientemente -H, halógeno, alquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, o cicloalquilo C_3-C_5; preferentemente cada **R_9** es

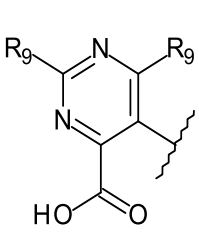
independientemente -H, halógeno, -CN, alquilo C_1-C_3, haloalquilo C_1-C_3, alcoxi C_1-C_3, o cicloalquilo C_3-C_5; con mayor preferencia cada **R_9** es independientemente -H, halógeno, metilo, trifluorometilo, metoxi o ciclopropilo.

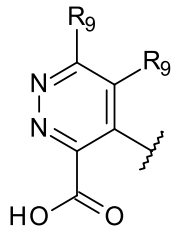
Aún en un compuesto adicional de fórmula (I) o (II) o sales farmacéuticamente aceptables de este, **R_1** es un grupo de la fórmula:

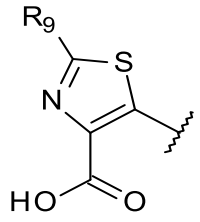


;


;


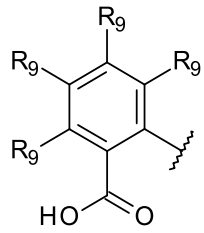
;


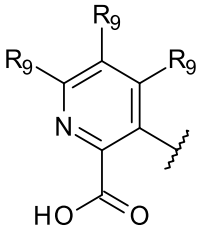
;


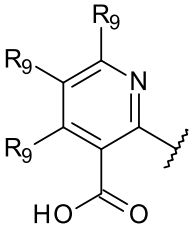
; o


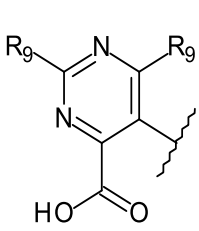
; en donde cada **R_9** es independientemente -H, halógeno, alquilo C_1-C_3, haloalquilo C_1-C_3, o cicloalquilo C_3-C_5; preferentemente, cada **R_9** es independientemente -H, halógeno, metilo, trifluorometilo, o ciclopropilo.

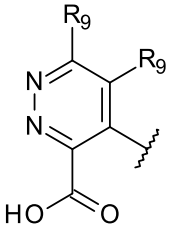
Aún en un compuesto adicional de fórmula (I) o (II) o sales farmacéuticamente aceptables de este, **R_1** es un grupo de la fórmula:

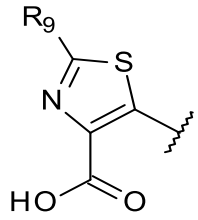


; 

; 

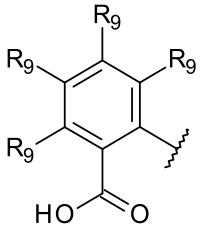
; 

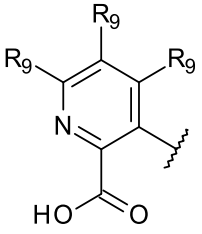
; 

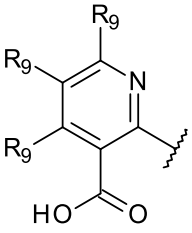
; o 

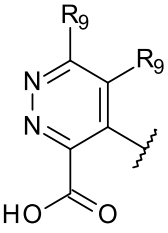
; en donde cada **R_9** es independientemente -H, halógeno, alquilo C_1-C_3 o haloalquilo C_1-C_3; preferentemente cada **R_9** es independientemente -H, halógeno, metilo o trifluorometilo.

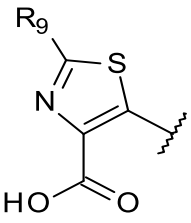
Aún en un compuesto adicional de fórmula (I) o (II) o sales farmacéuticamente aceptables de este, **R_1** es un grupo de la fórmula:



; 

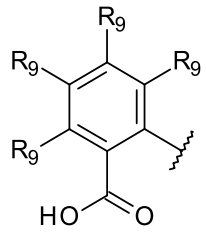
; 

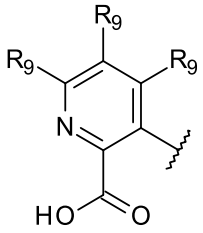
; 

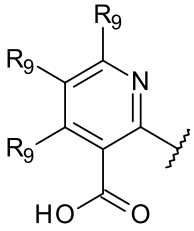
; o 

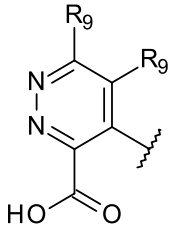
.

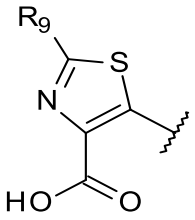
Aún en un compuesto adicional de fórmula (I) o (II) o sales farmacéuticamente aceptables de este, **R_1** es un grupo de la fórmula:



; 

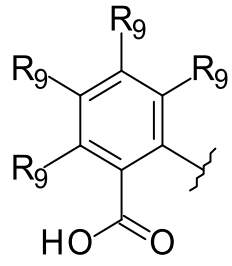
; 

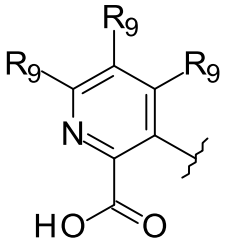
; 

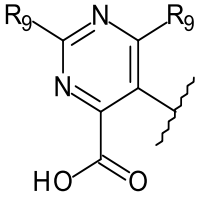
; o 

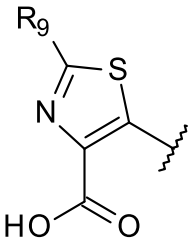
; en donde cada **R_9** es independientemente -H, halógeno, alquilo C_1-C_3 o haloalquilo C_1-C_3; preferentemente cada **R_9** es independientemente -H, halógeno, metilo o trifluorometilo.

Aún en un compuesto adicional de fórmula (I) o (II) o sales farmacéuticamente aceptables de este, **R_1** es un grupo de la fórmula:



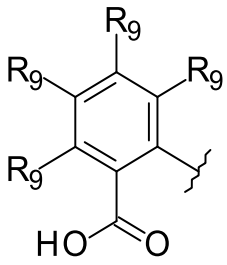
; 

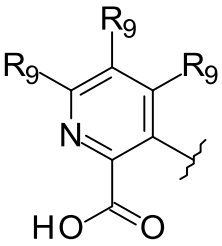
; 

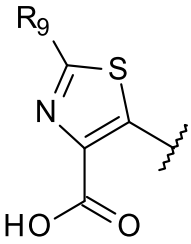
; o 

; en donde cada **R_9** es independientemente -H, halógeno, alquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, o cicloalquilo C_3-C_5. Preferentemente cada **R_9** es independientemente -H, halógeno, alquilo C_1-C_3, haloalquilo C_1-C_3 o cicloalquilo C_3-C_5. Con mayor preferencia cada **R_9** es independientemente -H, halógeno, metilo, trifluorometilo o ciclopropilo.

Aún en un compuesto adicional de fórmula (I) o (II) o sales farmacéuticamente aceptables de este, **R_1** es un grupo de la fórmula:

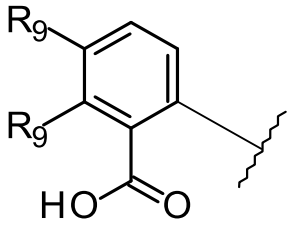


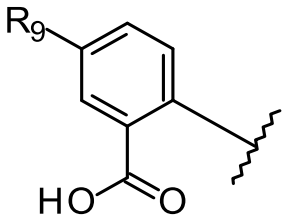
; 

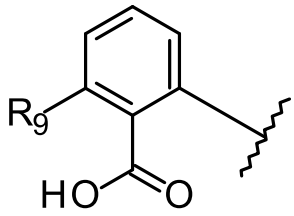
; o 

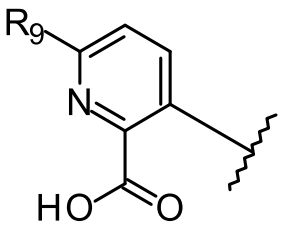
; en donde cada **R_9** es independientemente -H, halógeno, alquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, o cicloalquilo C_3-C_5. Preferentemente, cada **R_9** es independientemente -H, halógeno, alquilo C_1-C_3 o haloalquilo C_1-C_3. Con mayor preferencia, cada **R_9** es independientemente -H, halógeno, metilo, o trifluorometilo.

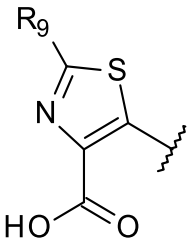
Aún en un compuesto adicional de fórmula (I) o (II) o sales farmacéuticamente aceptables de este, **R_1** es un grupo de la fórmula

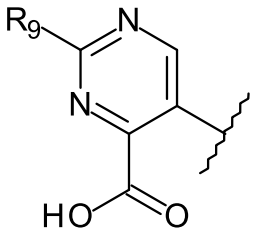


; 

; 

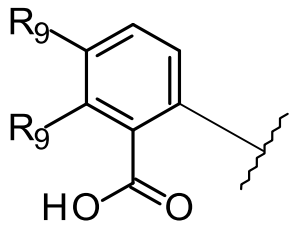
; 

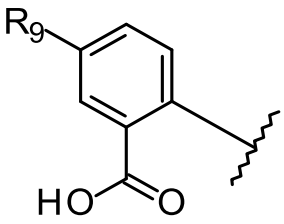
; 

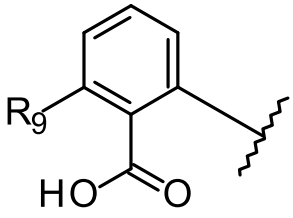
; o 

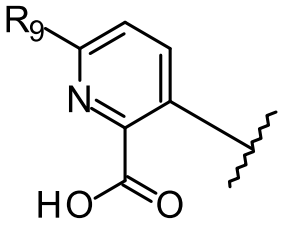
; en donde cada **R_9** es independientemente -H, halógeno, -CN, alquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, o cicloalquilo C_3-C_5; preferentemente cada **R_9** es independientemente -H, halógeno, -CN, alquilo C_1-C_3, haloalquilo C_1-C_3, alcoxi C_1-C_3, o cicloalquilo C_3-C_5; con mayor preferencia cada **R_9** es independientemente -H, halógeno, -CN, metilo, trifluorometilo, metoxi o ciclopropilo.

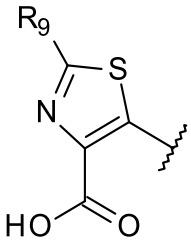
Aún en un compuesto adicional de fórmula (I) o (II) o sales farmacéuticamente aceptables de este, **R_1** es un grupo de la fórmula

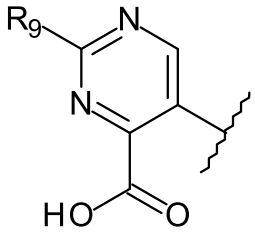


; 

; 

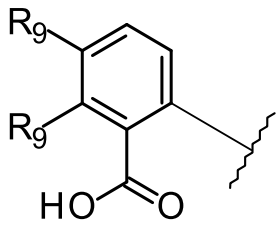
; 

; 

; o 

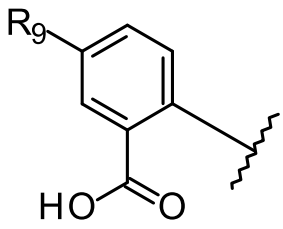
; en donde cada **R_9** es independientemente -H, halógeno, alquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, o cicloalquilo C_3-C_5; preferentemente cada **R_9** es independientemente -H, halógeno, -CN, alquilo C_1-C_3, haloalquilo C_1-C_3, alcoxi C_1-C_3, o cicloalquilo C_3-C_5; con mayor preferencia cada **R_9** es independientemente -H, halógeno, metilo, trifluorometilo, metoxi o ciclopropilo.

Aún en un compuesto adicional de fórmula (I) o (II) o sales farmacéuticamente aceptables de este, **R_1** es un grupo de la fórmula:



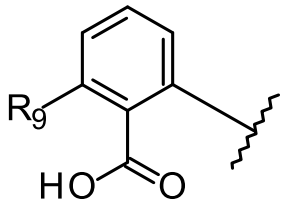
; en donde cada **R_9** es independientemente -H, halógeno, -CN, alquilo C_1-C_3, haloalquilo C_1-C_3, o alcoxi C_1-C_3. Preferentemente, cada **R_9** es independientemente -H, halógeno, alquilo C_1-C_3 o haloalquilo C_1-C_3. Con mayor preferencia, cada **R_9** es independientemente -H, halógeno, metilo, o trifluorometilo.

Aún en un compuesto adicional de fórmula (I) o (II) o sales farmacéuticamente aceptables de este, **R_1** es un grupo de la fórmula:



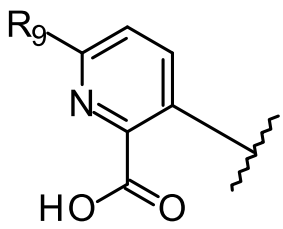
; en donde **R_9** es -H, halógeno, -CN, haloalquilo C_1-C_3 o alcoxi C_1-C_3. Preferentemente en donde **R_9** es -H, halógeno o haloalquilo C_1-C_3. Con mayor preferencia, **R_9** es -H o trifluorometilo.

Aún en un compuesto adicional de fórmula (I) o (II) o sales farmacéuticamente aceptables de este, **R_1** es un grupo de la fórmula:



; en donde **R_9** es -H, halógeno, -CN, haloalquilo C_1-C_3 o alcoxi C_1-C_3. Preferentemente en donde **R_9** es -H, halógeno o haloalquilo C_1-C_3. Con mayor preferencia, **R_9** es -H, o halógeno. Aún con mayor preferencia, **R_9** es -H, o fluoro.

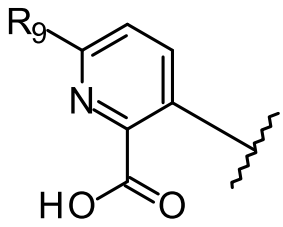
Aún en un compuesto adicional de fórmula (I) o (II) o sales farmacéuticamente aceptables de este, **R_1** es un grupo de la fórmula:



; en donde **R_9** es -H, halógeno, -CN, alquilo C_1-C_3, haloalquilo C_1-C_3, alcoxi C_1-C_3, o cicloalquilo C_3-C_5. Preferentemente, **R_9** es -H, halógeno, alquilo C_1-

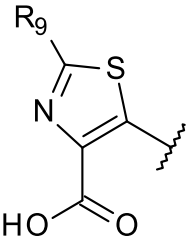
C_3, haloalquilo C_1-C_3 o cicloalquilo C_3-C_5. Con mayor preferencia **R_9** es independientemente -H, halógeno, metilo, trifluorometilo o ciclopropilo.

Aún en un compuesto adicional de fórmula (I) o (II) o sales farmacéuticamente aceptables de este, **R_1** es un grupo de la fórmula:



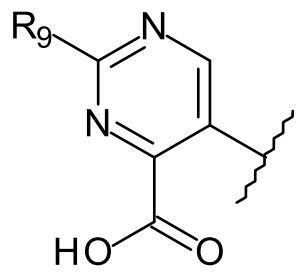
; en donde **R_9** es -H, halógeno o haloalquilo C_1-C_3. Preferentemente, **R_9** es independientemente halógeno o trifluorometilo. Con mayor preferencia, **R_9** es cloro o trifluorometilo.

Aún en un compuesto adicional de fórmula (I) o (II) o sales farmacéuticamente aceptables de este, **R_1** es un grupo de la fórmula:



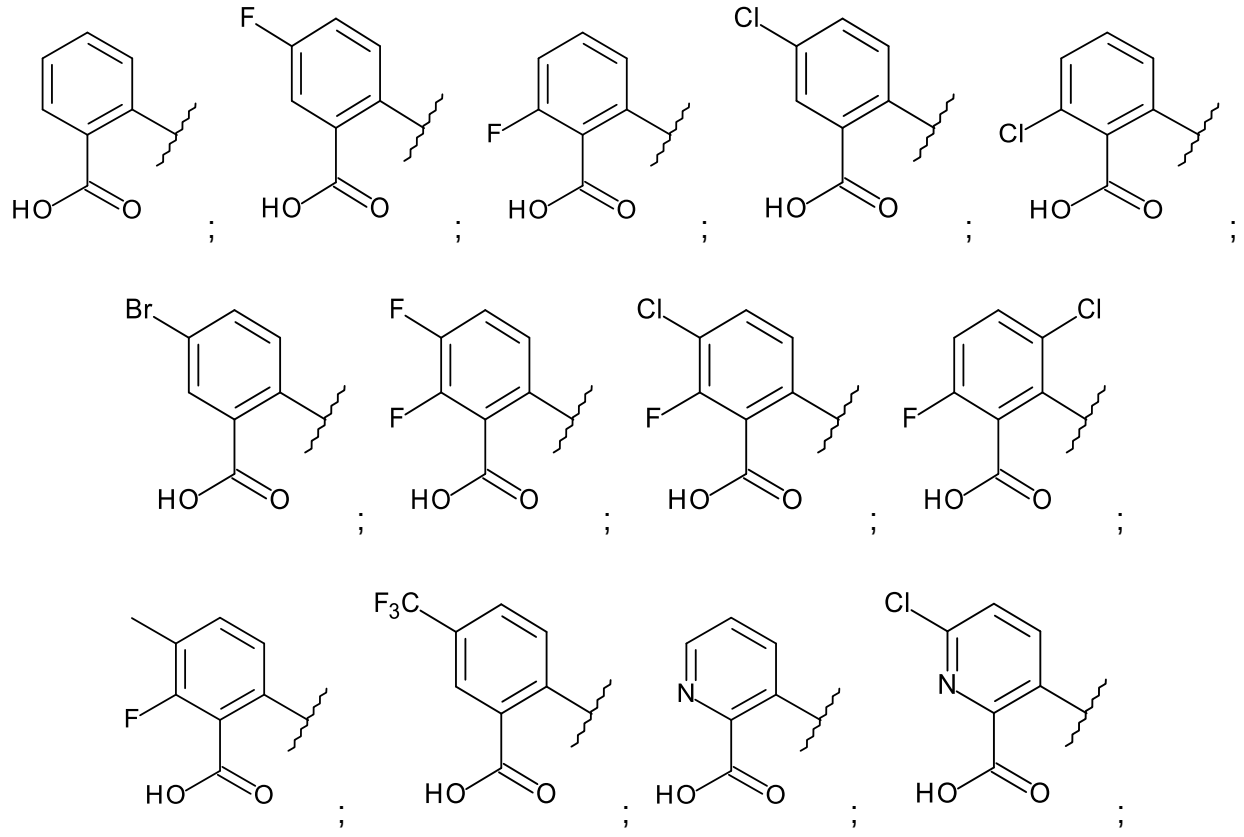
; en donde **R_9** es -H, halógeno, -CN, alquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, o alcoxi C_1-C_6. Preferentemente, **R_9** es -H, halógeno, alquilo C_1-C_6 o haloalquilo C_1-C_6. Con mayor preferencia, **R_9** es -H, halógeno, alquilo C_1-C_3 o haloalquilo C_1-C_3.

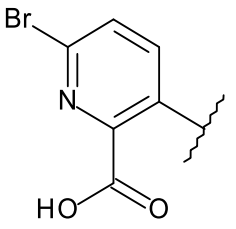
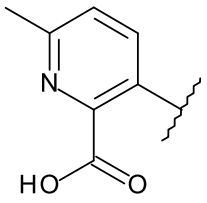
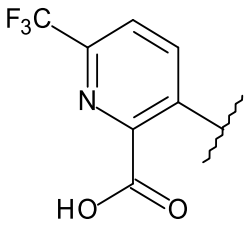
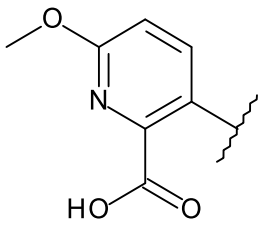
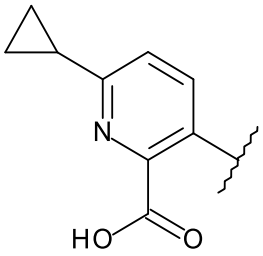
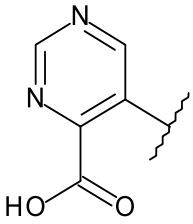
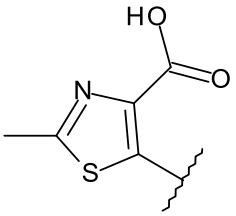
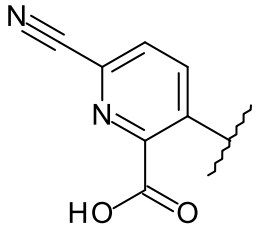
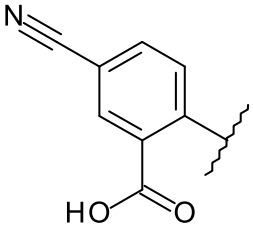
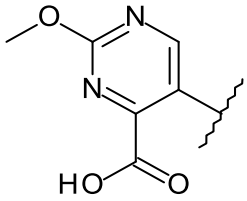
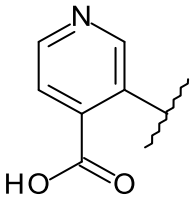
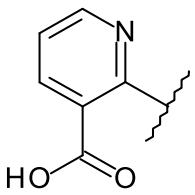
Aún en un compuesto adicional de fórmula (I) o (II) o sales farmacéuticamente aceptables de este, **R_1** es un grupo de la fórmula:



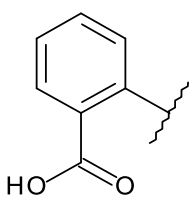
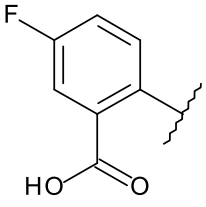
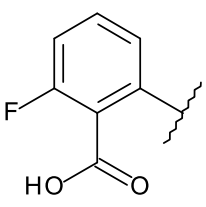
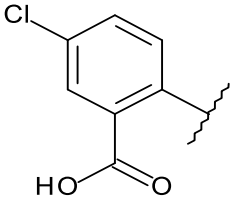
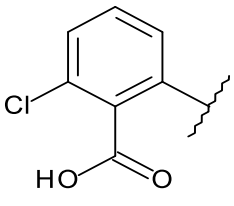
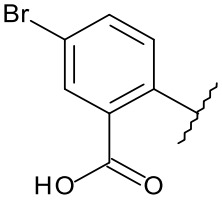
; en donde **R_9** es -H, halógeno, -CN, alquilo C_1-C_3, haloalquilo C_1-C_3, alcoxi C_1-C_3, o cicloalquilo C_3-C_5. Preferentemente, **R_9** es -H, halógeno, alquilo C_1-C_3, haloalquilo C_1-C_3 o cicloalquilo C_3-C_5. con mayor preferencia, **R_9** es -H, halógeno, metilo, trifluorometilo, o ciclopropilo.

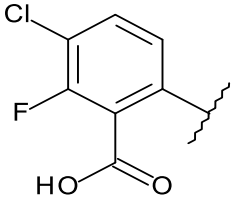
Aún en un compuesto adicional de fórmula (I) o (II) o sales farmacéuticamente aceptables de este, **R_1** es un grupo de la fórmula:

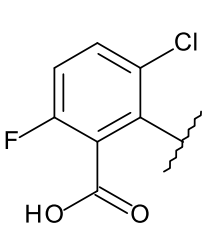


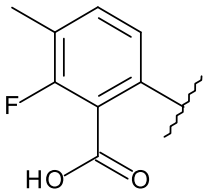













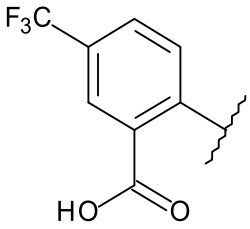
Aún en un compuesto adicional de fórmula (I) o (II) o sales farmacéuticamente aceptables de este, $\mathbf{R_1}$ es un grupo de la fórmula:

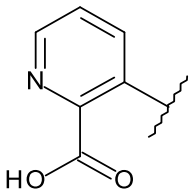









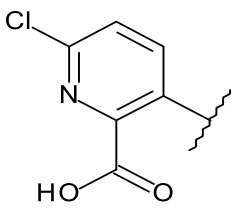


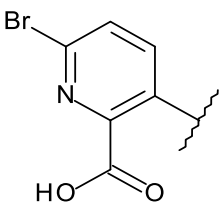
; 

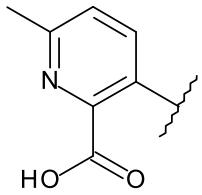
; 

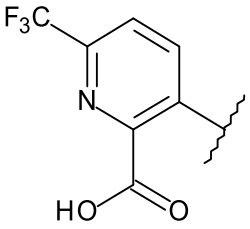
; 

;

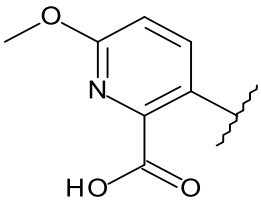


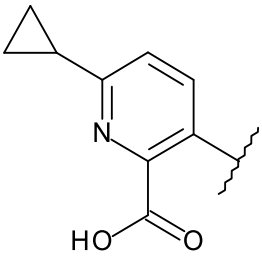
; 

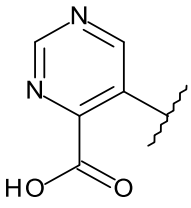
; 

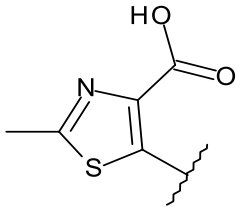
; 

;



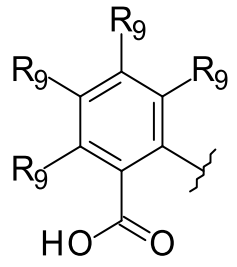
; 

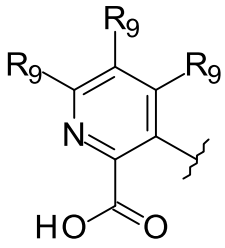
; 

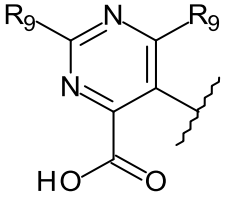
; o 

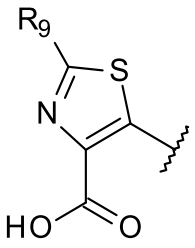
.

Aún en un compuesto adicional de fórmula (I), o (II), o sales farmacéuticamente aceptables de este, **R_3** es -H, -CN, alquilo C_1-C_3 o haloalquilo C_1-C_3, **R_4** es -H o halógeno, **R_6** es -H o halógeno, **R_5** es -H, halógeno, alquilo C_1-C_3 o haloalquilo C_1-C_3 y **R_1** es un grupo de la fórmula:



; 

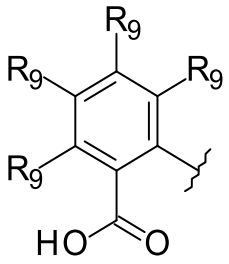
; 

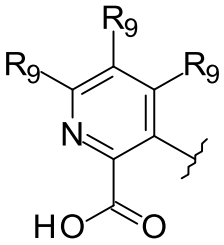
; o 

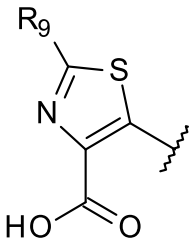
; en donde cada **R_9** es independientemente -H, halógeno, alquilo C_1-C_3, haloalquilo C_1-C_3, o

cicloalquilo C_3-C_5. Con mayor preferencia cada **R_9** es independientemente -H, halógeno, metilo, trifluorometilo o ciclopropilo. Preferentemente **R_3** es -H, metilo o trifluorometilo, **R_4** es -H o halógeno, **R_6** es -H o halógeno, **R_5** es -H, halógeno, metilo o trifluorometilo y cada **R_9** es independientemente -H, halógeno, metilo, trifluorometilo o ciclopropilo.

Aún en un compuesto adicional de Fórmula (I), o (II), o sales farmacéuticamente aceptables de este, **R_3** es -H, -CN, o alquilo C_1-C_3, **R_4** es -H, **R_6** es -H, o halógeno, **R_5** es -H, halógeno, alquilo C_1-C_3 o haloalquilo C_1-C_3, y **R_1** es un grupo de la fórmula:

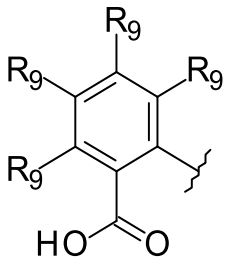


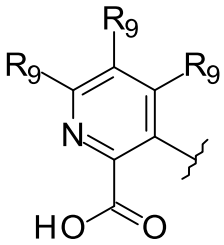
;


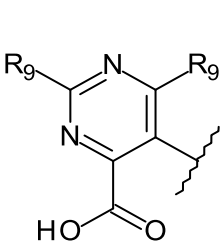
; o


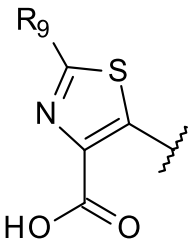
; en donde cada **R_9** es independientemente -H, halógeno, alquilo C_1-C_3, o haloalquilo C_1-C_3. Preferentemente, **R_3** es -H, o metilo, **R_4** es -H, **R_6** es -H, o halógeno, **R_5** es -H, halógeno, metilo, o trifluorometilo, y cada **R_9** es independientemente -H, halógeno, metilo, o trifluorometilo.

Aún en un compuesto adicional de fórmula (I), o (II), o sales farmacéuticamente aceptables de este, **R_7** es -CN, metilo o trifluorometilo, **R_8** y **R** son cada uno -H, y **R_1** es un grupo de la fórmula:



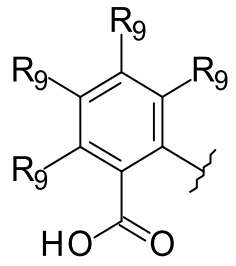
;


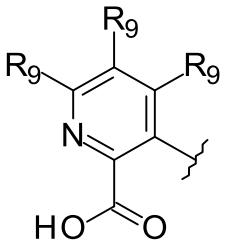
;


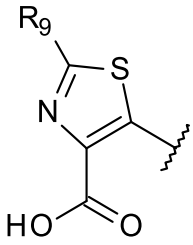
; o


; en donde cada **R_9** es independientemente -H, halógeno, alquilo C_1-C_3, haloalquilo C_1-C_3, o

cicloalquilo C_3-C_5; con mayor preferencia $\mathbf{R_7}$ es metilo, $\mathbf{R_8}$ y **R** son cada uno -H, y cada $\mathbf{R_9}$ es independientemente -H, halógeno, metilo, trifluorometilo, o ciclopropilo. Aún en un compuesto adicional de fórmula (I), o (II), o sales farmacéuticamente aceptables de este, $\mathbf{R_7}$ es -CN, metilo o trifluorometilo, $\mathbf{R_8}$ y **R** son cada uno -H, y $\mathbf{R_1}$ es un grupo de la fórmula:

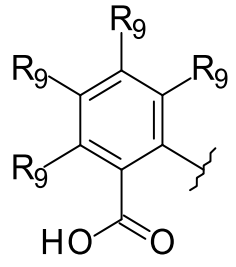


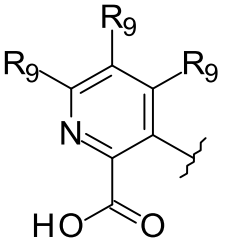
;


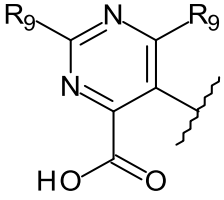
; o


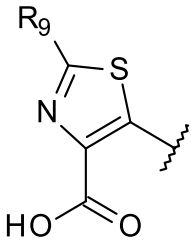
; en donde cada $\mathbf{R_9}$ es independientemente -H, halógeno, alquilo C_1-C_3 o haloalquilo C_1-C_3; con mayor preferencia $\mathbf{R_7}$ es metilo, $\mathbf{R_8}$ y **R** son cada uno -H, y cada $\mathbf{R_9}$ es independientemente -H, halógeno, metilo o trifluorometilo.

Aún en un compuesto adicional de fórmula (I) o (II) o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, $\mathbf{R_3}$ es -H, -CN, alquilo C_1-C_3 o haloalquilo C_1-C_3, $\mathbf{R_4}$ es -H, o halógeno, $\mathbf{R_8}$ y **R** son cada uno -H, $\mathbf{R_5}$ es -H, halógeno, alquilo C_1-C_3 o haloalquilo C_1-C_3, $\mathbf{R_6}$ es -H, o halógeno, $\mathbf{R_7}$ es -CN, metilo o trifluorometilo, y $\mathbf{R_1}$ es un grupo de la fórmula:



;


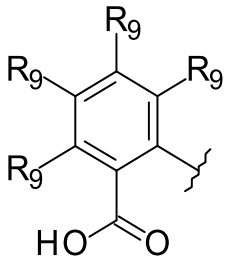
;


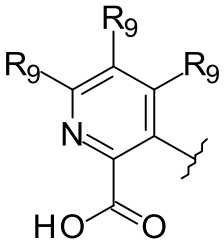
; o


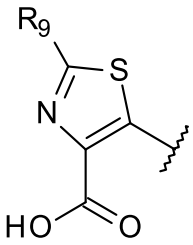
; en donde cada $\mathbf{R_9}$ es independientemente -H, halógeno, alquilo C_1-C_3, haloalquilo C_1-C_3, o cicloalquilo C_3-C_5; con mayor preferencia $\mathbf{R_3}$ es -H, metilo o trifluorometilo, $\mathbf{R_4}$ es -H o

halógeno, **R_6** es -H o halógeno, **R_8** y **R** son cada uno -H, **R_5** es -H, halógeno, metilo o trifluorometilo, **R_7** es metilo y cada **R_9** es independientemente -H, halógeno, metilo, trifluorometilo o ciclopropilo.

Aún en un compuesto adicional de fórmula (I) o (II) o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, **R_3** es -H, -CN o alquilo C_1-C_3 **R_4, R_8** y **R** son cada uno -H, **R_5** es -H, halógeno, alquilo C_1-C_3 o haloalquilo C_1-C_3, **R_6** es -H, o halógeno, **R_7** es -CN, metilo o trifluorometilo, y **R_1** es un grupo de la fórmula:

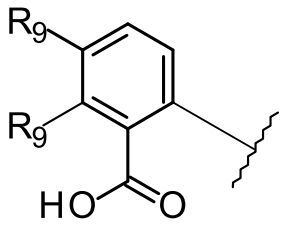


;


; o


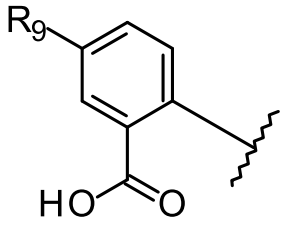
; en donde cada **R_9** es independientemente -H, halógeno, alquilo C_1-C_3 o haloalquilo C_1-C_3; con mayor preferencia **R_3** es -H, o metilo, **R_4**, **R_6**, **R_8** y **R** son cada uno -H, **R_5** es -H, halógeno, metilo o trifluorometilo, **R_7** es metilo y cada **R_9** es independientemente -H, halógeno, metilo o trifluorometilo.

Aún en un compuesto adicional de fórmula (I) o (II) o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, **R_3** es -H, -CN, alquilo C_1-C_3 o haloalquilo C_1-C_3, **R_4** es -H, o halógeno, **R_8** y **R** son cada uno -H, **R_5** es -H, halógeno, alquilo C_1-C_3 o haloalquilo C_1-C_3, **R_6** es -H, o halógeno, **R_7** es -CN, metilo o trifluorometilo, y **R_1** es un grupo de la fórmula:



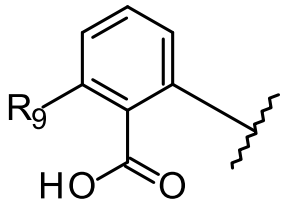
; en donde cada **R_9** es independientemente -H, halógeno, alquilo C_1-C_3 o haloalquilo C_1-C_3; preferentemente, **R_3** es -H, metilo o trifluorometilo, **R_4** es -H o halógeno, **R_6** es -H o halógeno, **R_8** y **R** son cada uno -H, **R_5** es -H, halógeno, metilo o trifluorometilo, **R_7** es metilo y cada **R_9** es independientemente -H, halógeno, metilo o trifluorometilo.

Aún en un compuesto adicional de fórmula (I) o (II) o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, **R_3** es -H, -CN o alquilo C_1-C_3 **R_4, R_8** y **R** son cada uno -H, **R_5** es -H, halógeno, alquilo C_1-C_3 o haloalquilo C_1-C_3, **R_6** es -H, o halógeno, **R_7** es -CN, metilo o trifluorometilo, y **R_1** es un grupo de la fórmula:



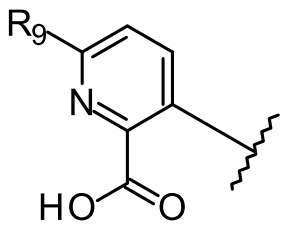
; en donde **R_9** es -H, halógeno o haloalquilo C_1-C_3; preferentemente, **R_3** es -H, o metilo, **R_4**, **R_6**, **R_8** y **R** son cada uno -H, **R_5** es -H, halógeno, metilo o trifluorometilo, **R_7** es metilo y **R_9** es -H o trifluorometilo.

Aún en un compuesto adicional de fórmula (I) o (II) o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, **R_3** es -H, -CN o alquilo C_1-C_3 **R_4, R_8** y **R** son cada uno -H, **R_5** es -H, halógeno, alquilo C_1-C_3 o haloalquilo C_1-C_3, **R_6** es -H, o halógeno, **R_7** es -CN, metilo o trifluorometilo, y **R_1** es un grupo de la fórmula:



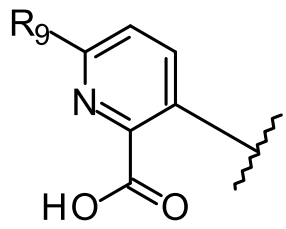
; en donde **R_9** es -H, halógeno o haloalquilo C_1-C_3; preferentemente, **R_3** es -H, o metilo, **R_4**, **R_6**, **R_8** y **R** son cada uno -H, **R_5** es -H, halógeno, metilo o trifluorometilo, **R_7** es metilo y **R_9** es -H, halógeno, con mayor preferencia **R_9** es -H o fluoro.

Aún en un compuesto adicional de fórmula (I) o (II) o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, **R_3** es -H, -CN, alquilo C_1-C_3 o haloalquilo C_1-C_3, **R_4** es -H, o halógeno, **R_8** y **R** son cada uno -H, **R_5** es -H, halógeno, alquilo C_1-C_3 o haloalquilo C_1-C_3, **R_6** es -H, o halógeno, **R_7** es -CN, metilo o trifluorometilo, y **R_1** es un grupo de la fórmula:



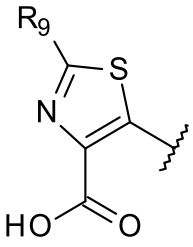
; en donde **R_9** es -H, halógeno, alquilo C_1-C_3, haloalquilo C_1-C_3 o cicloalquilo C_3-C_5; preferentemente **R_3** es -H, metilo o trifluorometilo, **R_4** es -H o halógeno, **R_6** es -H o halógeno, **R_8** y **R** son cada uno -H, **R_5** es -H, halógeno, metilo o trifluorometilo, **R_7** es metilo y **R_9** es -H, halógeno, metilo, trifluorometilo o ciclopropilo.

Aún en un compuesto adicional de fórmula (I) o (II) o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, **R_3** es -H, -CN o alquilo C_1-C_3 **R_4, R_8** y **R** son cada uno -H, **R_5** es -H, halógeno, alquilo C_1-C_3 o haloalquilo C_1-C_3, **R_6** es -H, o halógeno, **R_7** es -CN, metilo o trifluorometilo, y **R_1** es un grupo de la fórmula:



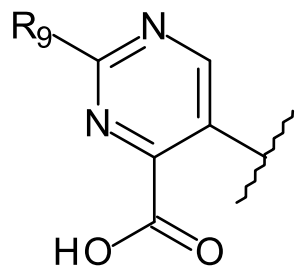
; en donde **R_9** es -H, halógeno o haloalquilo C_1-C_3; preferentemente, **R_3** es -H, o metilo, **R_4**, **R_6**, **R_8** y **R** son cada uno -H, **R_5** es -H, halógeno, metilo o trifluorometilo, **R_7** es metilo y **R_9** es independientemente halógeno o trifluorometilo.

Aún en un compuesto adicional de fórmula (I) o (II) o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, **R_3** es -H, -CN o alquilo C_1-C_3 **R_4, R_8** y **R** son cada uno -H, **R_5** es -H, halógeno, alquilo C_1-C_3 o haloalquilo C_1-C_3, **R_6** es -H, o halógeno, **R_7** es -CN, metilo o trifluorometilo, y **R_1** es un grupo de la fórmula:



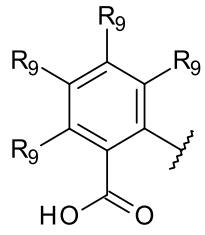
; en donde **R_9** es -H, halógeno, alquilo C_1-C_3 o haloalquilo C_1-C_3; preferentemente **R_3** es -H, o metilo, **R_4**, **R_6**, **R_8** y **R** son cada uno -H, **R_5** es -H, halógeno, metilo o trifluorometilo, **R_7** es metilo y **R_9** es -H, halógeno, alquilo C_1-C_3o haloalquilo C_1-C_3.

Aún en un compuesto adicional de fórmula (I) o (II) o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, **R_3** es -H, -CN, alquilo C_1-C_3 o haloalquilo C_1-C_3, **R_4** es -H, o halógeno, **R_8** y **R** son cada uno -H, **R_5** es -H, halógeno, alquilo C_1-C_3 o haloalquilo C_1-C_3, **R_6** es -H, o halógeno, **R_7** es -CN, metilo o trifluorometilo, y **R_1** es un grupo de la fórmula:

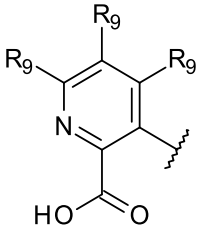


; en donde **R_9** es -H, halógeno, alquilo C_1-C_3, haloalquilo C_1-C_3 o cicloalquilo C_3-C_5; preferentemente **R_3** es -H, metilo o trifluorometilo, **R_4** es -H o halógeno, **R_6** es -H o halógeno, **R_8** y **R** son cada uno -H, **R_5** es -H, halógeno, metilo o trifluorometilo, **R_7** es metilo y **R_9** es -H, halógeno, metilo, trifluorometilo o ciclopropilo.

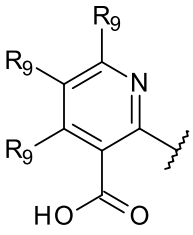
Aún en un compuesto adicional de fórmula (I) o (II) o sales farmacéuticamente aceptables de este, **R_1** es un grupo de la fórmula:



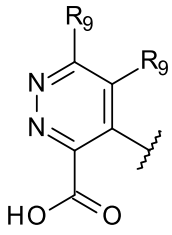
;



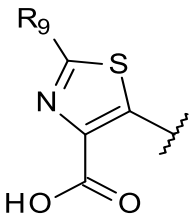
;



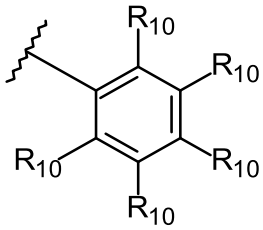
;



; o

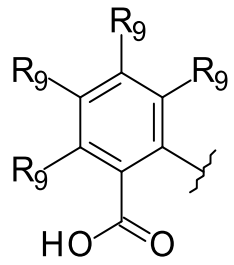


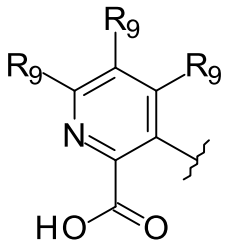
; en donde cada **R_9** es independientemente -H, halógeno, alquilo C_1-C_3 o haloalquilo C_1-C_3, y **R_2** es un grupo de la fórmula:

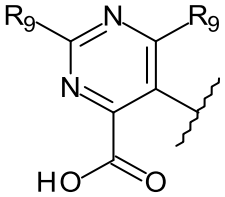


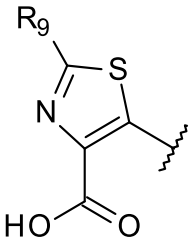
en donde cada **R_{10}** es independientemente -H, -CN, halógeno, haloalquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, haloalcoxi C_1-C_6, -SO_2R_{11}, -$CONR_{11}$-R_{11}, -$NR_{11}R_{11}$, -NR_{11}-CO_2R_{11}, un alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, un cicloalquilo C_3-C_5 opcionalmente sustituido, un heterociclo opcionalmente sustituido seleccionado de pirrolidina, pirrolidinona, piperidina o morfolina, un fenilo opcionalmente sustituido, o un heteroarilo opcionalmente sustituido seleccionado de pirazol, isoxazol, isotiazol, imidazol, oxazol, o tiazol; en donde el alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido se sustituye opcionalmente con un -CN, -OH o alcoxi C_1-C_3; el cicloalquilo C_3-C_5 opcionalmente sustituido o heteroarilo se sustituye opcionalmente con uno a tres sustituyentes cada uno independientemente seleccionado de halógeno, alquilo C_1-C_3, haloalquilo C_1-C_3, alcoxi C_1-C_3, haloalcoxi C_1-C_3, -$NR_{11}R_{11}$, -OH o -CN; y cada **R_{11}** es independientemente -H o alquilo C_1-C_3.

Aún en un compuesto adicional de fórmula (I) o (II) o sales farmacéuticamente aceptables de este, **R_1** es un grupo de la fórmula:

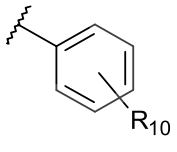


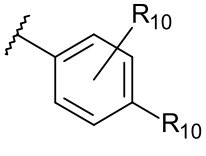
;


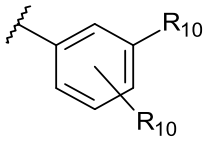
;


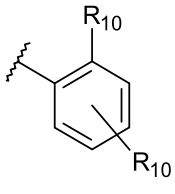
; o


; en donde cada **R_9** es independientemente -H, halógeno, alquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, o cicloalquilo C_3-C_5 y **R_2** es un grupo de la fórmula:



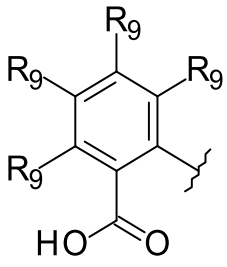
;


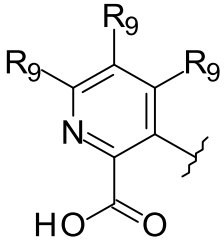
;


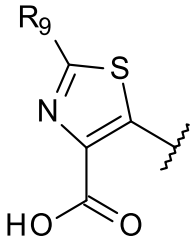
; o


. Preferentemente cada **R_9** es independientemente -H, halógeno, alquilo C_1-C_3, haloalquilo C_1-C_3 o cicloalquilo

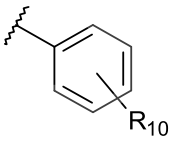
C_3-C_5. Con la máxima preferencia, cada **R_9** es independientemente -H, halógeno, metilo, trifluorometilo, o ciclopropilo. Preferentemente, cada **R_{10}** es independientemente -H, -CN, halógeno, haloalquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, haloalcoxi C_1-C_6, -SO_2R_{11}, -$CONR_{11}$-R_{11}, -$NR_{11}R_{11}$, -NR_{11}-CO_2R_{11}, un alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, un cicloalquilo C_3-C_5 opcionalmente sustituido, un heterociclo opcionalmente sustituido seleccionado de pirrolidina, pirrolidinona, piperidina o morfolina, un fenilo opcionalmente sustituido, o un heteroarilo opcionalmente sustituido seleccionado de pirazol, isoxazol, isotiazol, imidazol, oxazol, o tiazol; en donde el alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido se sustituye opcionalmente con un -CN, -OH o alcoxi C_1-C_3; el cicloalquilo C_3-C_5 opcionalmente sustituido, fenilo, heterociclo o heteroarilo se sustituyen opcionalmente con uno a tres sustituyentes cada uno independientemente seleccionado de halógeno, alquilo C_1-C_3, haloalquilo C_1-C_3, alcoxi C_1-C_3, haloalcoxi C_1-C_3, -$NR_{11}R_{11}$, -OH o -CN. Aún en un compuesto adicional de fórmula (I) o (II) o sales farmacéuticamente aceptables de este, **R_1** es un grupo de la fórmula:

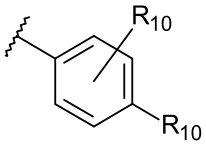


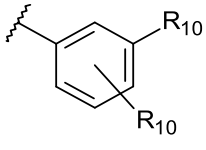
;


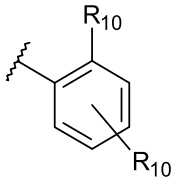
; o


; en donde cada **R_9** es independientemente -H, halógeno, alquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, o cicloalquilo C_3-C_5 y **R_2** es un grupo de la fórmula:



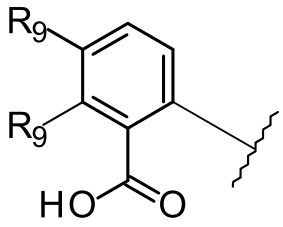
; 

; 

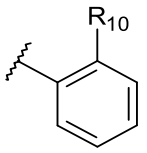
; o 

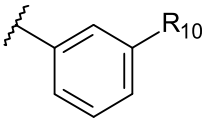
. Preferentemente, cada **R_9** es independientemente -H, halógeno, alquilo C_1-C_3 o haloalquilo C_1-C_3. Con la máxima preferencia, cada **R_9** es independientemente -H, halógeno, metilo, o trifluorometilo. Preferentemente, cada **R_{10}** es independientemente -H, -CN, halógeno, haloalquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, haloalcoxi C_1-C_6, $-SO_2R_{11}$, $-CONR_{11}$-R_{11}, $-NR_{11}R_{11}$, $-NR_{11}$-CO_2R_{11}, un alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, un cicloalquilo C_3-C_5 opcionalmente sustituido, un heterociclo opcionalmente sustituido seleccionado de pirrolidina, pirrolidinona, piperidina o morfolina, un fenilo opcionalmente sustituido, o un heteroarilo opcionalmente sustituido seleccionado de pirazol, isoxazol, isotiazol, imidazol, oxazol, o tiazol; en donde el alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido se sustituye opcionalmente con un -CN, -OH o alcoxi C_1-C_3; el cicloalquilo C_3-C_5 opcionalmente sustituido, fenilo, heterociclo o heteroarilo se sustituyen opcionalmente con uno a tres sustituyentes cada uno independientemente seleccionado de halógeno, alquilo C_1-C_3, haloalquilo C_1-C_3, alcoxi C_1-C_3, haloalcoxi C_1-C_3, $-NR_{11}R_{11}$, -OH o -CN.

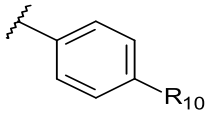
Aún en un compuesto adicional de fórmula (I) o (II) o sales farmacéuticamente aceptables de este, **R_1** es un grupo de la fórmula:



; en donde cada **R_9** es independientemente -H, halógeno, alquilo C_1-C_3 o haloalquilo C_1-C_3, y **R_2** es un grupo de la fórmula:

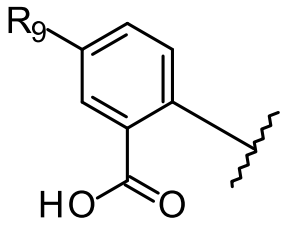


; 

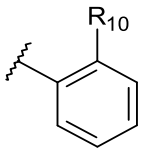
; o 

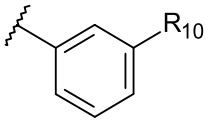
. Preferentemente cada **R_9** es independientemente -H, halógeno, metilo o trifluorometilo. Preferentemente, cada **R_{10}** es independientemente -H, -CN, halógeno, haloalquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, haloalcoxi C_1-C_6, -SO_2R_{11}, -$CONR_{11}$-R_{11}, -$NR_{11}R_{11}$, -NR_{11}-CO_2R_{11}, un alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, un cicloalquilo C_3-C_5 opcionalmente sustituido, un heterociclo opcionalmente sustituido seleccionado de pirrolidina, pirrolidinona, piperidina o morfolina, un fenilo opcionalmente sustituido, o un heteroarilo opcionalmente sustituido seleccionado de pirazol, isoxazol, isotiazol, imidazol, oxazol, o tiazol; en donde el alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido se sustituye opcionalmente con un -CN, -OH o alcoxi C_1-C_3; el cicloalquilo C_3-C_5 opcionalmente sustituido, fenilo, heterociclo o heteroarilo se sustituyen opcionalmente con uno a tres sustituyentes cada uno independientemente seleccionado de halógeno, alquilo C_1-C_3, haloalquilo C_1-C_3, alcoxi C_1-C_3, haloalcoxi C_1-C_3, -$NR_{11}R_{11}$, -OH o -CN.

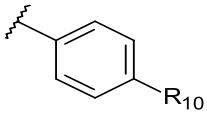
Aún en un compuesto adicional de fórmula (I) o (II) o sales farmacéuticamente aceptables de este, **R_1** es un grupo de la fórmula:



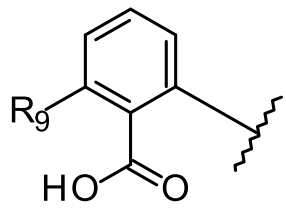
; en donde **R_9** es -H, halógeno o haloalquilo C_1-C_3 y **R_2** es un grupo de la fórmula:



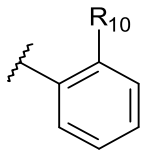
; 

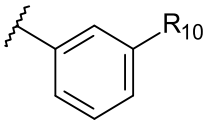
; o 

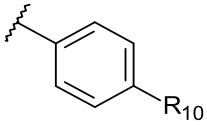
. Preferentemente **R_9** es -H, o trifluorometilo. Preferentemente, cada **R_{10}** es independientemente -H, -CN, halógeno, haloalquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, haloalcoxi C_1-C_6, -SO_2R_{11}, -$CONR_{11}$-R_{11}, -$NR_{11}R_{11}$, -NR_{11}-CO_2R_{11}, un alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, un cicloalquilo C_3-C_5 opcionalmente sustituido, un heterociclo opcionalmente sustituido seleccionado de pirrolidina, pirrolidinona, piperidina o morfolina, un fenilo opcionalmente sustituido, o un heteroarilo opcionalmente sustituido seleccionado de pirazol, isoxazol, isotiazol, imidazol, oxazol, o tiazol; en donde el alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido se sustituye opcionalmente con un -CN, -OH o alcoxi C_1-C_3; el cicloalquilo C_3-C_5 opcionalmente sustituido, fenilo, heterociclo o heteroarilo se sustituyen opcionalmente con uno a tres sustituyentes cada uno independientemente seleccionado de halógeno, alquilo C_1-C_3, haloalquilo C_1-C_3, alcoxi C_1-C_3, haloalcoxi C_1-C_3, -$NR_{11}R_{11}$, -OH o -CN. Aún en un compuesto adicional de fórmula (I) o (II) o sales farmacéuticamente aceptables de este, **R_1** es un grupo de la fórmula:



; en donde **R_9** es -H, halógeno o haloalquilo C_1-C_3 y **R_2** es un grupo de la fórmula:



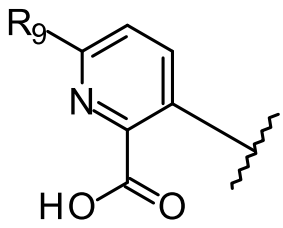
; 

; o 

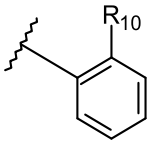
. Preferentemente **R_9** es -H, o halógeno.

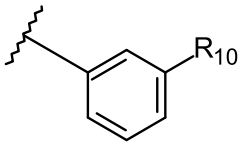
Preferentemente, cada **R_{10}** es independientemente -H, -CN, halógeno, haloalquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, haloalcoxi C_1-C_6, $-SO_2R_{11}$, $-CONR_{11}$-R_{11}, $-NR_{11}R_{11}$, $-NR_{11}$-CO_2R_{11}, un alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, un cicloalquilo C_3-C_5 opcionalmente sustituido, un heterociclo opcionalmente sustituido seleccionado de pirrolidina, pirrolidinona, piperidina o morfolina, un fenilo opcionalmente sustituido, o un heteroarilo opcionalmente sustituido seleccionado de pirazol, isoxazol, isotiazol, imidazol, oxazol, o tiazol; en donde el alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido se sustituye opcionalmente con un -CN, -OH o alcoxi C_1-C_3; el cicloalquilo C_3-C_5 opcionalmente sustituido, fenilo, heterociclo o heteroarilo se sustituyen opcionalmente con uno a tres sustituyentes cada uno independientemente seleccionado de halógeno, alquilo C_1-C_3, haloalquilo C_1-C_3, alcoxi C_1-C_3, haloalcoxi C_1-C_3, $-NR_{11}R_{11}$, -OH o -CN.

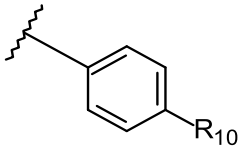
Aún en un compuesto adicional de fórmula (I) o (II) o sales farmacéuticamente aceptables de este, **R_1** es un grupo de la fórmula:



; en donde **R_9** es -H, halógeno, alquilo C_1-C_3, haloalquilo C_1-C_3 o cicloalquilo C_3-C_5, y **R_2** es un grupo de la fórmula:

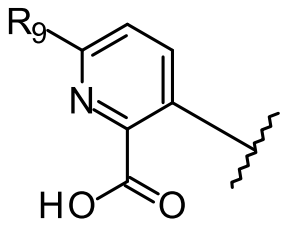




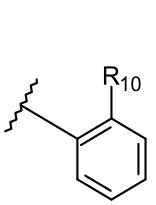


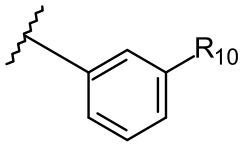
; ; o ; preferentemente, **R_9** es -H, halógeno, metilo, trifluorometilo, o ciclopropilo. Preferentemente, cada **R_{10}** es independientemente -H, -CN, halógeno, haloalquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, haloalcoxi C_1-C_6, -SO_2R_{11}, -$CONR_{11}$-R_{11}, -$NR_{11}R_{11}$, -NR_{11}-CO_2R_{11}, un alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, un cicloalquilo C_3-C_5 opcionalmente sustituido, un heterociclo opcionalmente sustituido seleccionado de pirrolidina, pirrolidinona, piperidina o morfolina, un fenilo opcionalmente sustituido, o un heteroarilo opcionalmente sustituido seleccionado de pirazol, isoxazol, isotiazol, imidazol, oxazol, o tiazol; en donde el alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido se sustituye opcionalmente con un -CN, -OH o alcoxi C_1-C_3; el cicloalquilo C_3-C_5 opcionalmente sustituido, fenilo, heterociclo o heteroarilo se sustituyen opcionalmente con uno a tres sustituyentes cada uno independientemente seleccionado de halógeno, alquilo C_1-C_3, haloalquilo C_1-C_3, alcoxi C_1-C_3, haloalcoxi C_1-C_3, -$NR_{11}R_{11}$, -OH o -CN.

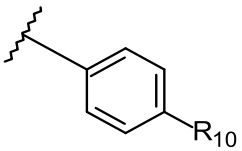
Aún en un compuesto adicional de fórmula (I) o (II) o sales farmacéuticamente aceptables de este, **R_1** es un grupo de la fórmula:



; en donde **R_9** es halógeno o haloalquilo C_1-C_3 y **R_2** es un grupo de la fórmula:



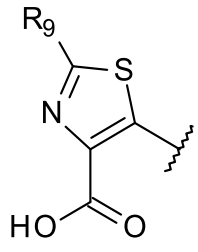




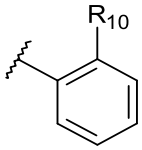
; ; o ; preferentemente, **R_9** es halógeno o trifluorometilo. Con mayor preferencia, **R_9** es cloro o trifluorometilo.

Preferentemente, cada **R_{10}** es independientemente -H, -CN, halógeno, haloalquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, haloalcoxi C_1-C_6, $-SO_2R_{11}$, $-CONR_{11}$-R_{11}, $-NR_{11}R_{11}$, $-NR_{11}$-CO_2R_{11}, un alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, un cicloalquilo C_3-C_5 opcionalmente sustituido, un heterociclo opcionalmente sustituido seleccionado de pirrolidina, pirrolidinona, piperidina o morfolina, un fenilo opcionalmente sustituido, o un heteroarilo opcionalmente sustituido seleccionado de pirazol, isoxazol, isotiazol, imidazol, oxazol, o tiazol; en donde el alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido se sustituye opcionalmente con un -CN, -OH o alcoxi C_1-C_3; el cicloalquilo C_3-C_5 opcionalmente sustituido, fenilo, heterociclo o heteroarilo se sustituyen opcionalmente con uno a tres sustituyentes cada uno independientemente seleccionado de halógeno, alquilo C_1-C_3, haloalquilo C_1-C_3, alcoxi C_1-C_3, haloalcoxi C_1-C_3, $-NR_{11}R_{11}$, -OH o -CN.

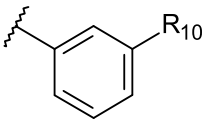
Aún en un compuesto adicional de fórmula (I) o (II) o sales farmacéuticamente aceptables de este, **R_1** es un grupo de la fórmula:



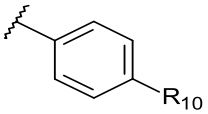
; en donde **R_9** es -H, halógeno, alquilo C_1-C_3 o haloalquilo C_1-C_3, **R_2** es un grupo de la fórmula:



;

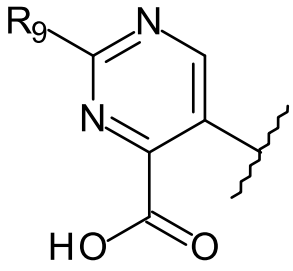


; o

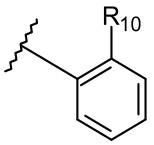


. Preferentemente, cada **R_{10}** es independientemente -H, -CN, halógeno, haloalquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, haloalcoxi C_1-C_6, -SO_2R_{11}, -$CONR_{11}$-R_{11}, -$NR_{11}R_{11}$, -NR_{11}-CO_2R_{11}, un alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, un cicloalquilo C_3-C_5 opcionalmente sustituido, un heterociclo opcionalmente sustituido seleccionado de pirrolidina, pirrolidinona, piperidina o morfolina, un fenilo opcionalmente sustituido, o un heteroarilo opcionalmente sustituido seleccionado de pirazol, isoxazol, isotiazol, imidazol, oxazol, o tiazol; en donde el alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido se sustituye opcionalmente con un -CN, -OH o alcoxi C_1-C_3; el cicloalquilo C_3-C_5 opcionalmente sustituido, fenilo, heterociclo o heteroarilo se sustituyen opcionalmente con uno a tres sustituyentes cada uno independientemente seleccionado de halógeno, alquilo C_1-C_3, haloalquilo C_1-C_3, alcoxi C_1-C_3, haloalcoxi C_1-C_3, -$NR_{11}R_{11}$, -OH o -CN.

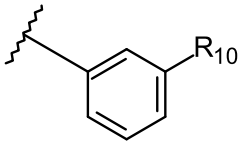
Aún en un compuesto adicional de fórmula (I) o (II) o sales farmacéuticamente aceptables de este, **R_1** es un grupo de la fórmula:



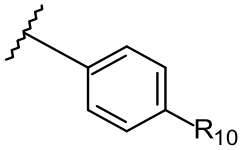
; en donde **R_9** es -H, halógeno, alquilo C_1-C_3, haloalquilo C_1-C_3 o cicloalquilo C_3-C_5, y **R_2** es un grupo de la fórmula:



;

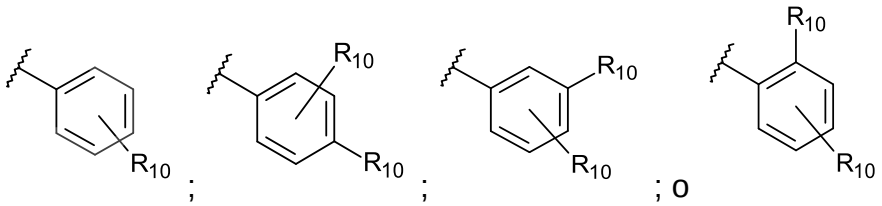


; o

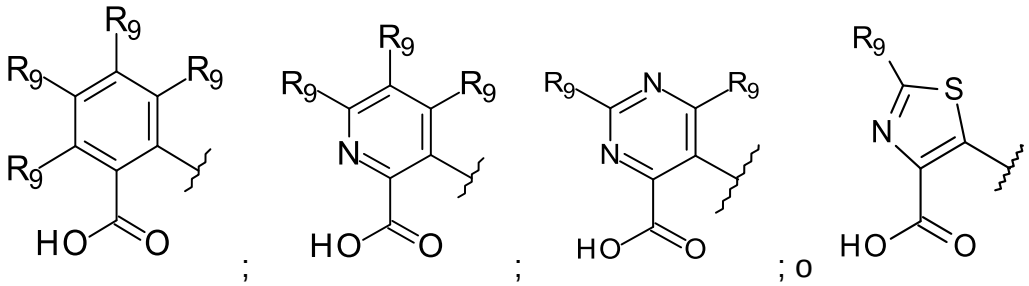


; preferentemente, **R_9** es -H, halógeno, metilo, trifluorometilo, o ciclopropilo. Preferentemente, cada **R_{10}** es independientemente -H, -CN, halógeno, haloalquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, haloalcoxi C_1-C_6, -SO_2R_{11}, -$CONR_{11}$-R_{11}, -$NR_{11}R_{11}$, -NR_{11}-CO_2R_{11}, un alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, un cicloalquilo C_3-C_5 opcionalmente sustituido, un heterociclo opcionalmente sustituido seleccionado de pirrolidina, pirrolidinona, piperidina o morfolina, un fenilo opcionalmente sustituido, o un heteroarilo opcionalmente sustituido seleccionado de pirazol, isoxazol, isotiazol, imidazol, oxazol, o tiazol; en donde el alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido se sustituye opcionalmente con un -CN, -OH o alcoxi C_1-C_3; el cicloalquilo C_3-C_5 opcionalmente sustituido, fenilo, heterociclo o heteroarilo se sustituyen opcionalmente con uno a tres sustituyentes cada uno independientemente seleccionado de halógeno, alquilo C_1-C_3, haloalquilo C_1-C_3, alcoxi C_1-C_3, haloalcoxi C_1-C_3, -$NR_{11}R_{11}$, -OH o -CN.

Aún en un compuesto adicional de fórmula (I) o (II) o sales farmacéuticamente aceptables de este, **R_2** es un grupo de la fórmula:



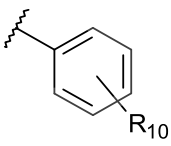
; ; ; o , **R_3** es -H, -CN, alquilo C_1-C_3 o haloalquilo C_1-C_3, **R_4** es -H, o halógeno, **R_6**es -H, o halógeno, **R_5** es -H, halógeno, alquilo C_1-C_3 o haloalquilo C_1-C_3, y **R_1** es un grupo de la fórmula:

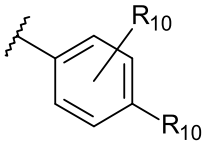


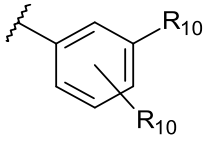
; ; ; o ; en donde cada **R_9** es independientemente -H, halógeno, alquilo C_1-C_3, haloalquilo C_1-C_3, o cicloalquilo C_3-C_5. Preferentemente **R_3** es -H, metilo o trifluorometilo, **R_4** es -H o halógeno, **R_6** es -H o halógeno, **R_5** es -H, halógeno, metilo o trifluorometilo y cada **R_9** es independientemente -H, halógeno, metilo, trifluorometilo o ciclopropilo. Preferentemente, cada **R_{10}** es independientemente -H, -CN, halógeno, haloalquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, haloalcoxi C_1-C_6, -SO_2R_{11}, -$CONR_{11}$-R_{11}, -$NR_{11}R_{11}$, -NR_{11}-CO_2R_{11}, un alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, un cicloalquilo C_3-C_5 opcionalmente sustituido, un heterociclo opcionalmente sustituido seleccionado de pirrolidina, pirrolidinona, piperidina o morfolina, un fenilo opcionalmente sustituido, o un heteroarilo opcionalmente sustituido seleccionado de pirazol, isoxazol, isotiazol, imidazol, oxazol, o tiazol; en donde el alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido se sustituye opcionalmente con un -CN, -OH o alcoxi C_1-C_3; el cicloalquilo C_3-C_5 opcionalmente sustituido, fenilo, heterociclo o heteroarilo se sustituyen opcionalmente con uno a tres

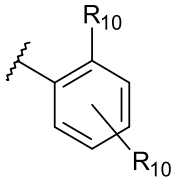
sustituyentes cada uno independientemente seleccionado de halógeno, alquilo C_1-C_3, haloalquilo C_1-C_3, alcoxi C_1-C_3, haloalcoxi C_1-C_3, -$NR_{11}R_{11}$, -OH o -CN.

Aún en un compuesto adicional de fórmula (I) o (II) o sales farmacéuticamente aceptables de este, **R_2** es un grupo de la fórmula:

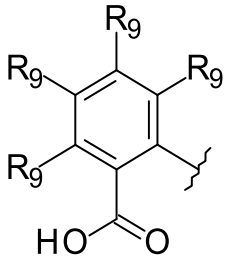


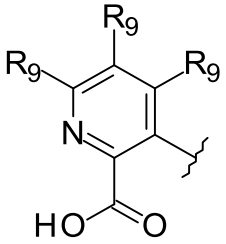
;


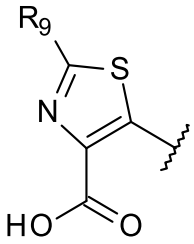
;


; o


, **R_3** es -H, -CN o alquilo C_1-C_3, **R_4** es -H, **R_6** es -H, o halógeno, **R_5** es -H, halógeno, alquilo C_1-C_3 o haloalquilo C_1-C_3, y **R_1** es un grupo de la fórmula:



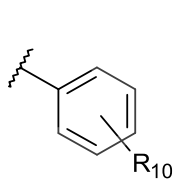
;


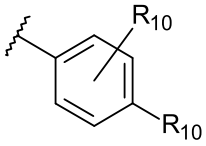
; o


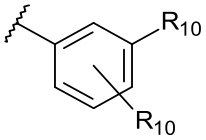
; en donde cada **R_9** es independientemente -H, halógeno, o haloalquilo C_1-C_3. Preferentemente, **R_3** es -H, o metilo, **R_4** y **R_6** son cada uno -H, **R_5** es -H, halógeno, metilo, o trifluorometilo, y cada **R_9** es independientemente -H, halógeno, metilo, o trifluorometilo. Preferentemente, cada **R_{10}** es independientemente -H, -CN, halógeno, haloalquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, haloalcoxi C_1-C_6, -SO_2R_{11}, -$CONR_{11}$-R_{11}, -$NR_{11}R_{11}$, -NR_{11}-CO_2R_{11}, un alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, un cicloalquilo C_3-C_5 opcionalmente sustituido, un heterociclo opcionalmente sustituido seleccionado de pirrolidina, pirrolidinona, piperidina o morfolina, un fenilo opcionalmente sustituido, o un heteroarilo opcionalmente sustituido seleccionado de pirazol, isoxazol, isotiazol, imidazol, oxazol, o tiazol; en donde el alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido se sustituye opcionalmente con un -CN, -OH o alcoxi C_1-C_3; el cicloalquilo C_3-C_5

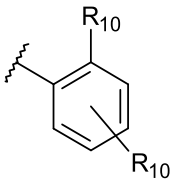
opcionalmente sustituido, fenilo, heterociclo o heteroarilo se sustituyen opcionalmente con uno a tres sustituyentes cada uno independientemente seleccionado de halógeno, alquilo C_1-C_3, haloalquilo C_1-C_3, alcoxi C_1-C_3, haloalcoxi C_1-C_3, -$NR_{11}R_{11}$, -OH o -CN.

Aún en un compuesto adicional de fórmula (I) o (II) o sales farmacéuticamente aceptables de este, **R_2** es un grupo de la fórmula:

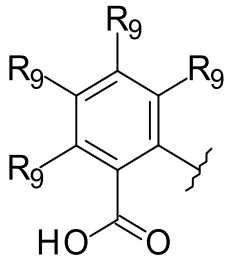


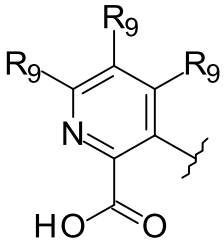
;


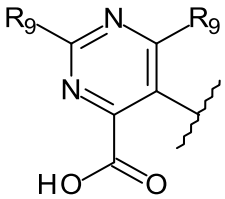
;


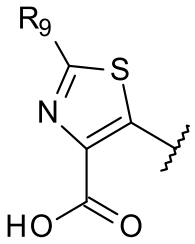
; o


, **R_7** es -CN, metilo o trifluorometilo, **R_8** y **R** son cada uno -H, y **R_1** es un grupo de la fórmula:



;


;


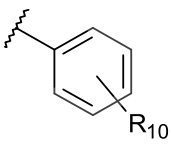
; o


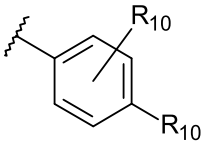
; en donde cada **R_9** es independientemente -H, halógeno, metilo, haloalquilo C_1-C_3 o ciclopropilo.

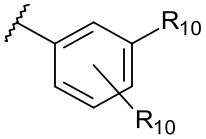
Preferentemente, cada **R_{10}** es independientemente -H, -CN, halógeno, haloalquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, haloalcoxi C_1-C_6, -SO_2R_{11}, -$CONR_{11}$-R_{11}, -$NR_{11}R_{11}$, -NR_{11}-CO_2R_{11}, un alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, un cicloalquilo C_3-C_5 opcionalmente sustituido, un heterociclo opcionalmente sustituido seleccionado de pirrolidina, pirrolidinona, piperidina o morfolina, un fenilo opcionalmente sustituido, o un heteroarilo opcionalmente sustituido seleccionado de pirazol, isoxazol, isotiazol, imidazol, oxazol, o tiazol; en donde el alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido se sustituye opcionalmente con un -CN, -OH o alcoxi C_1-C_3; el cicloalquilo C_3-C_5 opcionalmente sustituido, fenilo, heterociclo o heteroarilo se sustituyen opcionalmente con uno a tres

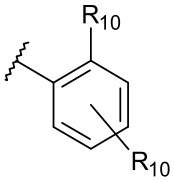
sustituyentes cada uno independientemente seleccionado de halógeno, alquilo C_1-C_3, haloalquilo C_1-C_3, alcoxi C_1-C_3, haloalcoxi C_1-C_3, -$NR_{11}R_{11}$, -OH o -CN.

Aún en un compuesto adicional de fórmula (I) o (II) o sales farmacéuticamente aceptables de este, **R_2** es un grupo de la fórmula:

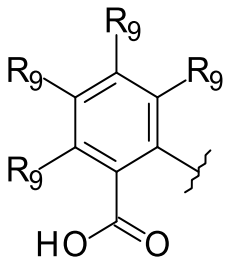


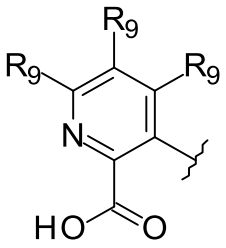
;


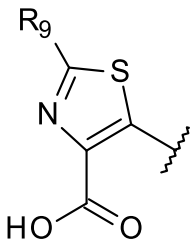
;


; o


, **R_7** es -CN, metilo o trifluorometilo, **R_8** y **R** son cada uno -H, y **R_1** es un grupo de la fórmula:



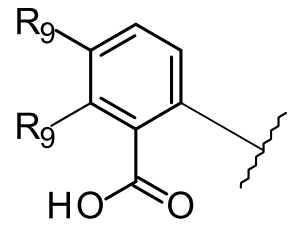
;


; o


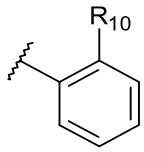
; en donde cada **R_9** es independientemente -H, halógeno, metilo o haloalquilo C_1-C_3. Preferentemente, cada **R_{10}** es independientemente -H, -CN, halógeno, haloalquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, haloalcoxi C_1-C_6, -SO_2R_{11}, -$CONR_{11}$-R_{11}, -$NR_{11}R_{11}$, -NR_{11}-CO_2R_{11}, un alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, un cicloalquilo C_3-C_5 opcionalmente sustituido, un heterociclo opcionalmente sustituido seleccionado de pirrolidina, pirrolidinona, piperidina o morfolina, un fenilo opcionalmente sustituido, o un heteroarilo opcionalmente sustituido seleccionado de pirazol, isoxazol, isotiazol, imidazol, oxazol, o tiazol; en donde el alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido se sustituye opcionalmente con un -CN, -OH o alcoxi C_1-C_3; el cicloalquilo C_3-C_5 opcionalmente sustituido, fenilo, heterociclo o heteroarilo se sustituyen opcionalmente con uno a tres

sustituyentes cada uno independientemente seleccionado de halógeno, alquilo C_1-C_3, haloalquilo C_1-C_3, alcoxi C_1-C_3, haloalcoxi C_1-C_3, -$NR_{11}R_{11}$, -OH o -CN.

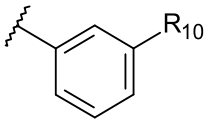
Aún en un compuesto adicional de fórmula (I) o (II) o sales farmacéuticamente aceptables de este, **R_1** es un grupo de la fórmula:



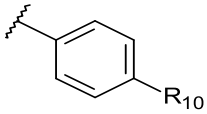
; en donde cada **R_9** es independientemente -H, halógeno, metilo o trifluorometilo, **R_2** es un grupo de la fórmula:



;

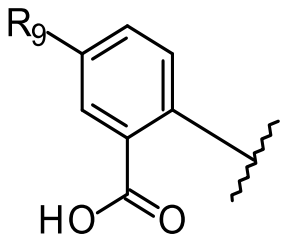


; o

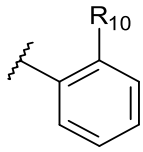


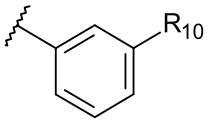
, **R_7** es alquilo C_1-C_3 (preferentemente metilo) y **R_8** y **R** son cada uno -H. Preferentemente, cada **R_{10}** es independientemente -H, -CN, halógeno, haloalquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, haloalcoxi C_1-C_6, -SO_2R_{11}, -$CONR_{11}$-R_{11}, -$NR_{11}R_{11}$, -NR_{11}-CO_2R_{11}, un alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, un cicloalquilo C_3-C_5 opcionalmente sustituido, un heterociclo opcionalmente sustituido seleccionado de pirrolidina, pirrolidinona, piperidina o morfolina, un fenilo opcionalmente sustituido, o un heteroarilo opcionalmente sustituido seleccionado de pirazol, isoxazol, isotiazol, imidazol, oxazol, o tiazol; en donde el alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido se sustituye opcionalmente con un -CN, -OH o alcoxi C_1-C_3; el cicloalquilo C_3-C_5 opcionalmente sustituido, fenilo, heterociclo o heteroarilo se sustituyen opcionalmente con uno a tres sustituyentes cada uno independientemente seleccionado de halógeno, alquilo C_1-C_3, haloalquilo C_1-C_3, alcoxi C_1-C_3, haloalcoxi C_1-C_3, -$NR_{11}R_{11}$, -OH o -CN.

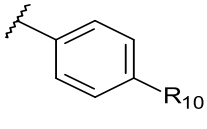
Aún en un compuesto adicional de fórmula (I) o (II) o sales farmacéuticamente aceptables de este, **R_1** es un grupo de la fórmula:



; en donde **R_9** es -H, halógeno, o trifluorometilo, (preferentemente, **R_9** es -H o trifluorometilo), **R_2** es un grupo de la fórmula:

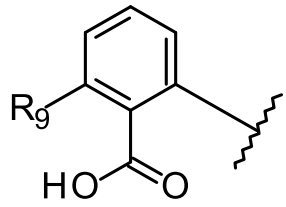


; 

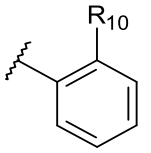
; o 

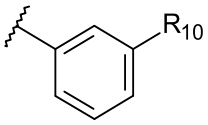
, **R_7** es alquilo C_1-C_3 (preferentemente metilo) y **R_8** y **R** son cada uno -H. Preferentemente, cada **R_{10}** es independientemente -H, -CN, halógeno, haloalquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, haloalcoxi C_1-C_6, $-SO_2R_{11}$, $-CONR_{11}$-R_{11}, $-NR_{11}R_{11}$, $-NR_{11}$-CO_2R_{11}, un alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, un cicloalquilo C_3-C_5 opcionalmente sustituido, un heterociclo opcionalmente sustituido seleccionado de pirrolidina, pirrolidinona, piperidina o morfolina, un fenilo opcionalmente sustituido, o un heteroarilo opcionalmente sustituido seleccionado de pirazol, isoxazol, isotiazol, imidazol, oxazol, o tiazol; en donde el alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido se sustituye opcionalmente con un -CN, -OH o alcoxi C_1-C_3; el cicloalquilo C_3-C_5 opcionalmente sustituido, fenilo, heterociclo o heteroarilo se sustituyen opcionalmente con uno a tres sustituyentes cada uno independientemente seleccionado de halógeno, alquilo C_1-C_3, haloalquilo C_1-C_3, alcoxi C_1-C_3, haloalcoxi C_1-C_3, $-NR_{11}R_{11}$, -OH o -CN.

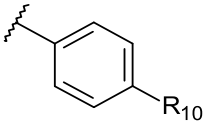
Aún en un compuesto adicional de fórmula (I) o (II) o sales farmacéuticamente aceptables de este, **R_1** es un grupo de la fórmula:



; en donde **R_9** es -H, halógeno, o haloalquilo C_1-C_3, (preferentemente, **R_9** es -H o halógeno), **R_2** es un grupo de la fórmula:

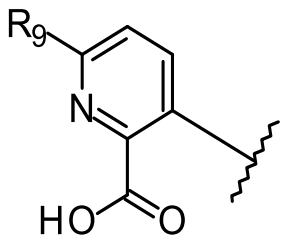


; 

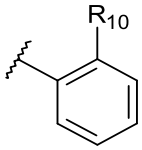
; o 

, **R_7** es alquilo C_1-C_3 (preferentemente metilo) y **R_8** y **R** son cada uno -H. Preferentemente, cada **R_{10}** es independientemente -H, -CN, halógeno, haloalquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, haloalcoxi C_1-C_6, -SO_2R_{11}, -$CONR_{11}$-R_{11}, -$NR_{11}R_{11}$, -NR_{11}-CO_2R_{11}, un alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, un cicloalquilo C_3-C_5 opcionalmente sustituido, un heterociclo opcionalmente sustituido seleccionado de pirrolidina, pirrolidinona, piperidina o morfolina, un fenilo opcionalmente sustituido, o un heteroarilo opcionalmente sustituido seleccionado de pirazol, isoxazol, isotiazol, imidazol, oxazol, o tiazol; en donde el alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido se sustituye opcionalmente con un -CN, -OH o alcoxi C_1-C_3; el cicloalquilo C_3-C_5 opcionalmente sustituido, fenilo, heterociclo o heteroarilo se sustituyen opcionalmente con uno a tres sustituyentes cada uno independientemente seleccionado de halógeno, alquilo C_1-C_3, haloalquilo C_1-C_3, alcoxi C_1-C_3, haloalcoxi C_1-C_3, -$NR_{11}R_{11}$, -OH o -CN.

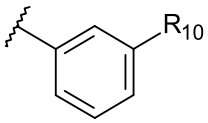
Aún en un compuesto adicional de fórmula (I) o (II) o sales farmacéuticamente aceptables de este, **R_1** es un grupo de la fórmula:



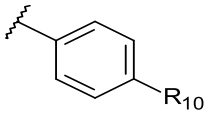
; en donde **R_9** es -H, halógeno, metilo, trifluorometilo, o ciclopropilo, **R_2** es un grupo de la fórmula:



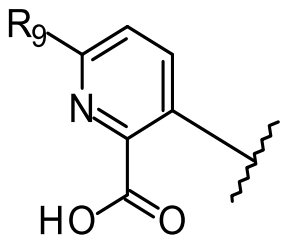
;



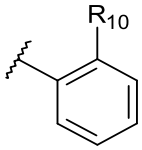
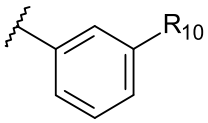
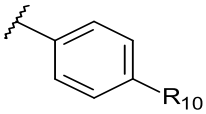
; o

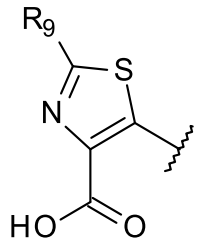


, **R_7** es alquilo C_1-C_3 (preferentemente metilo) y **R_8** y **R** son cada uno -H. Preferentemente, cada **R_{10}** es independientemente -H, -CN, halógeno, haloalquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, haloalcoxi C_1-C_6, $-SO_2R_{11}$, $-CONR_{11}$-R_{11}, $-NR_{11}R_{11}$, $-NR_{11}$-CO_2R_{11}, un alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, un cicloalquilo C_3-C_5 opcionalmente sustituido, un heterociclo opcionalmente sustituido seleccionado de pirrolidina, pirrolidinona, piperidina o morfolina, un fenilo opcionalmente sustituido, o un heteroarilo opcionalmente sustituido seleccionado de pirazol, isoxazol, isotiazol, imidazol, oxazol, o tiazol; en donde el alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido se sustituye opcionalmente con un -CN, -OH o alcoxi C_1-C_3; el cicloalquilo C_3-C_5 opcionalmente sustituido, fenilo, heterociclo o heteroarilo se sustituyen opcionalmente con uno a tres sustituyentes cada uno independientemente seleccionado de halógeno, alquilo C_1-C_3, haloalquilo C_1-C_3, alcoxi C_1-C_3, haloalcoxi C_1-C_3, $-NR_{11}R_{11}$, -OH o -CN. Aún en un compuesto adicional de fórmula (I) o (II) o sales farmacéuticamente aceptables de este, **R_1** es un grupo de la fórmula:

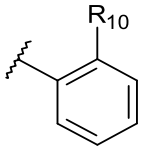


; en donde **R_9** es -H, halógeno, o trifluorometilo, (preferentemente, **R_9** es halógeno o trifluorometilo), **R_2** es un grupo de la fórmula:

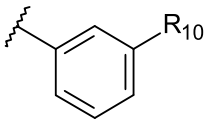
 ;  ; o  , **R_7** es alquilo C_1-C_3 (preferentemente metilo) y **R_8** y **R** son cada uno -H. Preferentemente, cada **R_{10}** es independientemente -H, -CN, halógeno, haloalquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, haloalcoxi C_1-C_6, $-SO_2R_{11}$, $-CONR_{11}$-R_{11}, $-NR_{11}R_{11}$, $-NR_{11}$-CO_2R_{11}, un alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, un cicloalquilo C_3-C_5 opcionalmente sustituido, un heterociclo opcionalmente sustituido seleccionado de pirrolidina, pirrolidinona, piperidina o morfolina, un fenilo opcionalmente sustituido, o un heteroarilo opcionalmente sustituido seleccionado de pirazol, isoxazol, isotiazol, imidazol, oxazol, o tiazol; en donde el alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido se sustituye opcionalmente con un -CN, -OH o alcoxi C_1-C_3; el cicloalquilo C_3-C_5 opcionalmente sustituido, fenilo, heterociclo o heteroarilo se sustituyen opcionalmente con uno a tres sustituyentes cada uno independientemente seleccionado de halógeno, alquilo C_1-C_3, haloalquilo C_1-C_3, alcoxi C_1-C_3, haloalcoxi C_1-C_3, $-NR_{11}R_{11}$, -OH o -CN. Aún en un compuesto adicional de fórmula (I) o (II) o sales farmacéuticamente aceptables de este, **R_1** es un grupo de la fórmula:



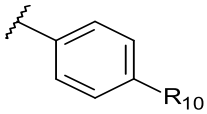
; en donde **R_9** es -H, halógeno, alquilo C_1-C_3 o haloalquilo C_1-C_3, **R_2** es un grupo de la fórmula:



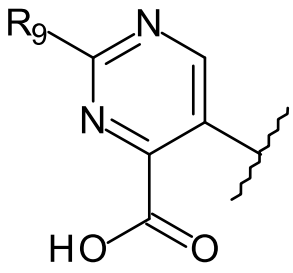
;



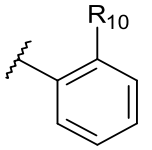
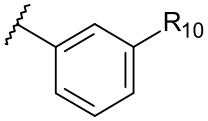
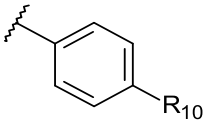
; o



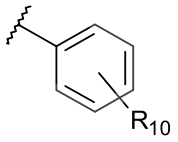
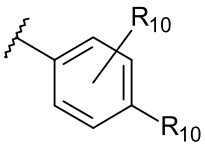
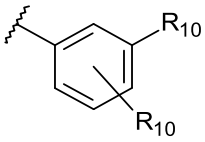
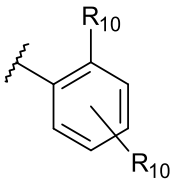
, **R_7** es alquilo C_1-C_3 (preferentemente metilo) y **R_8** y **R** son cada uno -H. Preferentemente, cada **R_{10}** es independientemente -H, -CN, halógeno, haloalquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, haloalcoxi C_1-C_6, $-SO_2R_{11}$, $-CONR_{11}$-R_{11}, $-NR_{11}R_{11}$, $-NR_{11}$-CO_2R_{11}, un alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, un cicloalquilo C_3-C_5 opcionalmente sustituido, un heterociclo opcionalmente sustituido seleccionado de pirrolidina, pirrolidinona, piperidina o morfolina, un fenilo opcionalmente sustituido, o un heteroarilo opcionalmente sustituido seleccionado de pirazol, isoxazol, isotiazol, imidazol, oxazol, o tiazol; en donde el alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido se sustituye opcionalmente con un -CN, -OH o alcoxi C_1-C_3; el cicloalquilo C_3-C_5 opcionalmente sustituido, fenilo, heterociclo o heteroarilo se sustituyen opcionalmente con uno a tres sustituyentes cada uno independientemente seleccionado de halógeno, alquilo C_1-C_3, haloalquilo C_1-C_3, alcoxi C_1-C_3, haloalcoxi C_1-C_3, $-NR_{11}R_{11}$, -OH o -CN. Aún en un compuesto adicional de fórmula (I) o (II) o sales farmacéuticamente aceptables de este, **R_1** es un grupo de la fórmula:



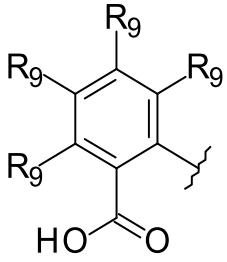
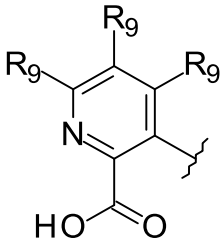
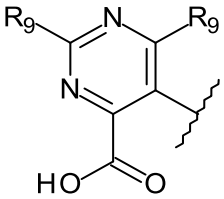
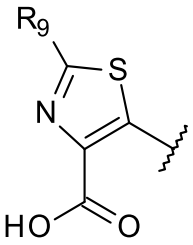
; en donde **R_9** es -H, halógeno, alquilo C_1-C_3, haloalquilo C_1-C_3 o cicloalquilo C_3-C_5, **R_2** es un grupo de la fórmula:


; 
; o 
, **R_7** es alquilo C_1-C_3 (preferentemente metilo) y **R_8** y **R** son cada uno -H. Preferentemente, cada **R_{10}** es independientemente -H, -CN, halógeno, haloalquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, haloalcoxi C_1-C_6, $-SO_2R_{11}$, $-CONR_{11}$-R_{11}, $-NR_{11}R_{11}$, $-NR_{11}$-CO_2R_{11}, un alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, un cicloalquilo C_3-C_5 opcionalmente sustituido, un heterociclo opcionalmente sustituido seleccionado de pirrolidina, pirrolidinona, piperidina o morfolina, un fenilo opcionalmente sustituido, o un heteroarilo opcionalmente sustituido seleccionado de pirazol, isoxazol, isotiazol, imidazol, oxazol, o tiazol; en donde el alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido se sustituye opcionalmente con un -CN, -OH o alcoxi C_1-C_3; el cicloalquilo C_3-C_5 opcionalmente sustituido, fenilo, heterociclo o heteroarilo se sustituyen opcionalmente con uno a tres sustituyentes cada uno independientemente seleccionado de halógeno, alquilo C_1-C_3, haloalquilo C_1-C_3, alcoxi C_1-C_3, haloalcoxi C_1-C_3, $-NR_{11}R_{11}$, -OH o -CN.

Aún en un compuesto adicional de fórmula (I) o (II) o sales farmacéuticamente aceptables de este, **R_2** es un grupo de la fórmula:

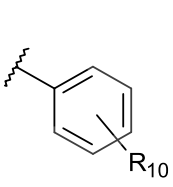





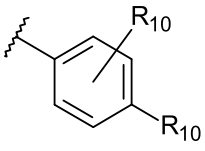
; ; ; o , **R_3** es -H, -CN, alquilo C_1-C_3 o haloalquilo C_1-C_3, **R_4** es -H, o halógeno, **R_8** y **R** son cada uno -H, **R_5** es -H, halógeno, alquilo C_1-C_3 o haloalquilo C_1-C_3, **R_6** es H, o halógeno, **R_7** es -CN, metilo o trifluorometilo, y **R_1** es un grupo de la fórmula:

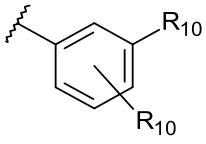





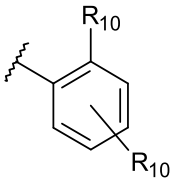
; ; ; o ; en donde cada **R_9** es independientemente -H, halógeno, metilo, haloalquilo C_1-C_3 o ciclopropilo. Preferentemente, cada **R_{10}** es independientemente -H, -CN, halógeno, haloalquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, haloalcoxi C_1-C_6, $-SO_2R_{11}$, $-CONR_{11}$-R_{11}, $-NR_{11}R_{11}$, $-NR_{11}$-CO_2R_{11}, un alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, un cicloalquilo C_3-C_5 opcionalmente sustituido, un heterociclo opcionalmente sustituido seleccionado de pirrolidina, pirrolidinona, piperidina o morfolina, un fenilo opcionalmente sustituido, o un heteroarilo opcionalmente sustituido seleccionado de pirazol, isoxazol, isotiazol, imidazol, oxazol, o tiazol; en donde el alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido se sustituye opcionalmente con un -CN, -OH o alcoxi C_1-C_3; el cicloalquilo C_3-C_5 opcionalmente sustituido, fenilo, heterociclo o heteroarilo se sustituyen opcionalmente con uno a tres sustituyentes cada uno independientemente seleccionado de halógeno, alquilo C_1-C_3, haloalquilo C_1-C_3, alcoxi C_1-C_3, haloalcoxi C_1-C_3, $-NR_{11}R_{11}$, -OH o -CN.

Aún en un compuesto adicional de fórmula (I) o (II) o sales farmacéuticamente aceptables de este, **R_2** es un grupo de la fórmula:

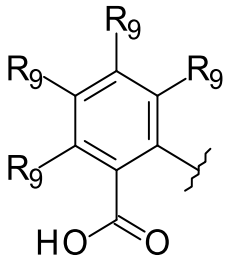


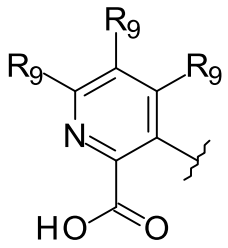
; 

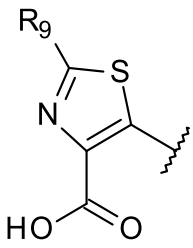
; 

; o 

, **R_3** es -H, -CN o alquilo C_1-C_3 **R_4, R_8** y **R** son cada uno -H, **R_5** es -H, halógeno, alquilo C_1-C_3 o haloalquilo C_1-C_3, **R_6** es -H o halógeno, **R_7** es -CN, metilo o trifluorometilo, y **R_1** es un grupo de la fórmula:

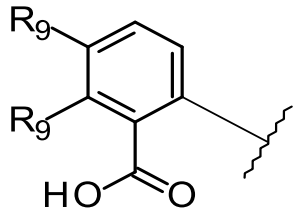


; 

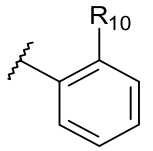
; o 

; en donde cada **R_9** es independientemente -H, halógeno, metilo o haloalquilo C_1-C_3. Preferentemente, cada **R_{10}** es independientemente -H, -CN, halógeno, haloalquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, haloalcoxi C_1-C_6, -SO_2R_{11}, -$CONR_{11}$-R_{11}, -$NR_{11}R_{11}$, -NR_{11}-CO_2R_{11}, un alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, un cicloalquilo C_3-C_5 opcionalmente sustituido, un heterociclo opcionalmente sustituido seleccionado de pirrolidina, pirrolidinona, piperidina o morfolina, un fenilo opcionalmente sustituido, o un heteroarilo opcionalmente sustituido seleccionado de pirazol, isoxazol, isotiazol, imidazol, oxazol, o tiazol; en donde el alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido se sustituye opcionalmente con un -CN, -OH o alcoxi C_1-C_3; el cicloalquilo C_3-C_5 opcionalmente sustituido, fenilo, heterociclo o heteroarilo se sustituyen opcionalmente con uno a tres sustituyentes cada uno independientemente seleccionado de halógeno, alquilo C_1-C_3, haloalquilo C_1-C_3, alcoxi C_1-C_3, haloalcoxi C_1-C_3, -$NR_{11}R_{11}$, -OH o -CN.

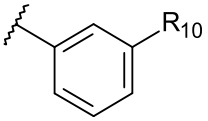
Aún en un compuesto adicional de fórmula (I) o (II) o sales farmacéuticamente aceptables de este, **R_1** es un grupo de la fórmula:



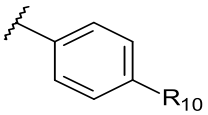
; en donde cada **R_9** es independientemente -H, halógeno, metilo o trifluorometilo, **R_2** es un grupo de la fórmula:



;

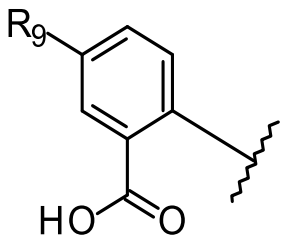


; o

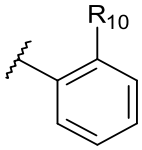


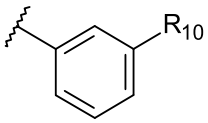
, **R_3** es -H, metilo o trifluorometilo, **R_4** es -H o halógeno, **R_8** y **R** son cada uno -H, **R_5** es -H, halógeno, metilo o trifluorometilo, **R_6** es -H o halógeno y **R_7** es alquilo C_1-C_3 (preferentemente metilo). Preferentemente, cada **R_{10}** es independientemente -H, -CN, halógeno, haloalquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, haloalcoxi C_1-C_6, -SO_2R_{11}, -$CONR_{11}$-R_{11}, -$NR_{11}R_{11}$, -NR_{11}-CO_2R_{11}, un alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, un cicloalquilo C_3-C_5 opcionalmente sustituido, un heterociclo opcionalmente sustituido seleccionado de pirrolidina, pirrolidinona, piperidina o morfolina, un fenilo opcionalmente sustituido, o un heteroarilo opcionalmente sustituido seleccionado de pirazol, isoxazol, isotiazol, imidazol, oxazol, o tiazol; en donde el alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido se sustituye opcionalmente con un -CN, -OH o alcoxi C_1-C_3; el cicloalquilo C_3-C_5 opcionalmente sustituido, fenilo, heterociclo o heteroarilo se sustituyen opcionalmente con uno a tres sustituyentes cada uno independientemente seleccionado de halógeno, alquilo C_1-C_3, haloalquilo C_1-C_3, alcoxi C_1-C_3, haloalcoxi C_1-C_3, -$NR_{11}R_{11}$, -OH o -CN.

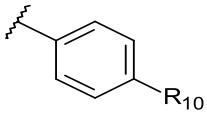
Aún en un compuesto adicional de fórmula (I) o (II) o sales farmacéuticamente aceptables de este, **R_1** es un grupo de la fórmula:



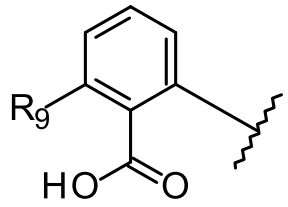
; en donde **R_9** es -H, halógeno, o trifluorometilo, (preferentemente, **R_9** es -H o trifluorometilo), **R_2** es un grupo de la fórmula:



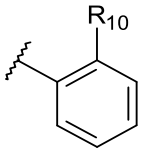
; 

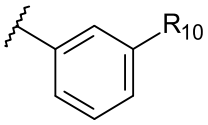
; o 

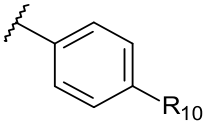
, **R_3** es -H, o metilo, **R_4**, **R_8** y **R** son cada uno -H, **R_5** es -H, halógeno, metilo o trifluorometilo, **R_6** es -H o halógeno y **R_7** es alquilo C_1-C_3 (preferentemente metilo). Preferentemente, cada **R_{10}** es independientemente -H, -CN, halógeno, haloalquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, haloalcoxi C_1-C_6, -SO_2R_{11}, -$CONR_{11}$-R_{11}, -$NR_{11}R_{11}$, -NR_{11}-CO_2R_{11}, un alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, un cicloalquilo C_3-C_5 opcionalmente sustituido, un heterociclo opcionalmente sustituido seleccionado de pirrolidina, pirrolidinona, piperidina o morfolina, un fenilo opcionalmente sustituido, o un heteroarilo opcionalmente sustituido seleccionado de pirazol, isoxazol, isotiazol, imidazol, oxazol, o tiazol; en donde el alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido se sustituye opcionalmente con un -CN, -OH o alcoxi C_1-C_3; el cicloalquilo C_3-C_5 opcionalmente sustituido, fenilo, heterociclo o heteroarilo se sustituyen opcionalmente con uno a tres sustituyentes cada uno independientemente seleccionado de halógeno, alquilo C_1-C_3, haloalquilo C_1-C_3, alcoxi C_1-C_3, haloalcoxi C_1-C_3, -$NR_{11}R_{11}$, -OH o -CN. Aún en un compuesto adicional de fórmula (I) o (II) o sales farmacéuticamente aceptables de este, **R_1** es un grupo de la fórmula:



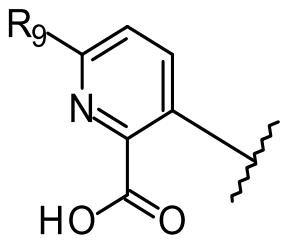
; en donde **R_9** es -H, halógeno, o haloalquilo C_1-C_3, (preferentemente, **R_9** es -H o halógeno), **R_2** es un grupo de la fórmula:



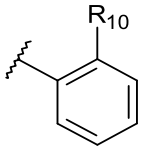
; 

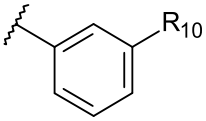
; o 

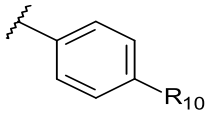
, **R_3** es -H, o metilo, **R_4**, **R_8** y **R** son cada uno -H, **R_5** es -H, halógeno, metilo o trifluorometilo, **R_6** es -H o halógeno y **R_7** es alquilo C_1-C_3 (preferentemente metilo). Preferentemente, cada **R_{10}** es independientemente -H, -CN, halógeno, haloalquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, haloalcoxi C_1-C_6, -SO_2R_{11}, -$CONR_{11}$-R_{11}, -$NR_{11}R_{11}$, -NR_{11}-CO_2R_{11}, un alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, un cicloalquilo C_3-C_5 opcionalmente sustituido, un heterociclo opcionalmente sustituido seleccionado de pirrolidina, pirrolidinona, piperidina o morfolina, un fenilo opcionalmente sustituido, o un heteroarilo opcionalmente sustituido seleccionado de pirazol, isoxazol, isotiazol, imidazol, oxazol, o tiazol; en donde el alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido se sustituye opcionalmente con un -CN, -OH o alcoxi C_1-C_3; el cicloalquilo C_3-C_5 opcionalmente sustituido, fenilo, heterociclo o heteroarilo se sustituyen opcionalmente con uno a tres sustituyentes cada uno independientemente seleccionado de halógeno, alquilo C_1-C_3, haloalquilo C_1-C_3, alcoxi C_1-C_3, haloalcoxi C_1-C_3, -$NR_{11}R_{11}$, -OH o -CN. Aún en un compuesto adicional de fórmula (I) o (II) o sales farmacéuticamente aceptables de este, **R_1** es un grupo de la fórmula:



; en donde **R_9** es independientemente -H, halógeno, metilo, trifluorometilo, o ciclopropilo, **R_2** es un grupo de la fórmula:

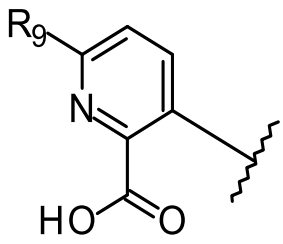


; 

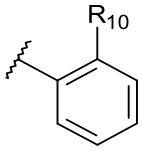
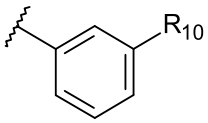
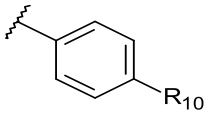
; o 

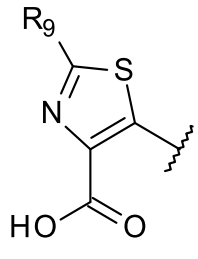
, **R_3** es -H, metilo o trifluorometilo, **R_4** es -H o halógeno, **R_8** y **R** son cada uno -H, **R_5** es -H, halógeno, metilo o trifluorometilo, **R_6** es -H o halógeno y **R_7** es alquilo C_1-C_3 (preferentemente metilo). Preferentemente, cada **R_{10}** es independientemente -H, -CN, halógeno, haloalquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, haloalcoxi C_1-C_6, -SO_2R_{11}, -$CONR_{11}$-R_{11}, -$NR_{11}R_{11}$, -NR_{11}-CO_2R_{11}, un alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, un cicloalquilo C_3-C_5 opcionalmente sustituido, un heterociclo opcionalmente sustituido seleccionado de pirrolidina, pirrolidinona, piperidina o morfolina, un fenilo opcionalmente sustituido, o un heteroarilo opcionalmente sustituido seleccionado de pirazol, isoxazol, isotiazol, imidazol, oxazol, o tiazol; en donde el alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido se sustituye opcionalmente con un -CN, -OH o alcoxi C_1-C_3; el cicloalquilo C_3-C_5 opcionalmente sustituido, fenilo, heterociclo o heteroarilo se sustituyen opcionalmente con uno a tres sustituyentes cada uno independientemente seleccionado de halógeno, alquilo C_1-C_3, haloalquilo C_1-C_3, alcoxi C_1-C_3, haloalcoxi C_1-C_3, -$NR_{11}R_{11}$, -OH o -CN.

Aún en un compuesto adicional de fórmula (I) o (II) o sales farmacéuticamente aceptables de este, **R_1** es un grupo de la fórmula:

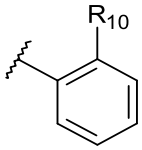


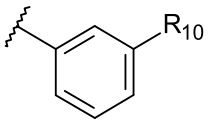
; en donde **R_9** es -H, halógeno, o trifluorometilo, (preferentemente, **R_9** es halógeno o trifluorometilo), **R_2** es un grupo de la fórmula:

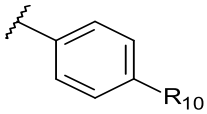

; 
; o 
, **R_3** es -H, o metilo, **R_4**, **R_8** y **R** son cada uno -H, **R_5** es -H, halógeno, metilo o trifluorometilo, **R_6** es -H o halógeno y **R_7** es alquilo C_1-C_3 (preferentemente metilo). Preferentemente, cada **R_{10}** es independientemente -H, -CN, halógeno, haloalquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, haloalcoxi C_1-C_6, -SO_2R_{11}, -$CONR_{11}$-R_{11}, -$NR_{11}R_{11}$, -NR_{11}-CO_2R_{11}, un alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, un cicloalquilo C_3-C_5 opcionalmente sustituido, un heterociclo opcionalmente sustituido seleccionado de pirrolidina, pirrolidinona, piperidina o morfolina, un fenilo opcionalmente sustituido, o un heteroarilo opcionalmente sustituido seleccionado de pirazol, isoxazol, isotiazol, imidazol, oxazol, o tiazol; en donde el alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido se sustituye opcionalmente con un -CN, -OH o alcoxi C_1-C_3; el cicloalquilo C_3-C_5 opcionalmente sustituido, fenilo, heterociclo o heteroarilo se sustituyen opcionalmente con uno a tres sustituyentes cada uno independientemente seleccionado de halógeno, alquilo C_1-C_3, haloalquilo C_1-C_3, alcoxi C_1-C_3, haloalcoxi C_1-C_3, -$NR_{11}R_{11}$, -OH o -CN. Aún en un compuesto adicional de fórmula (I) o (II) o sales farmacéuticamente aceptables de este, **R_1** es un grupo de la fórmula:



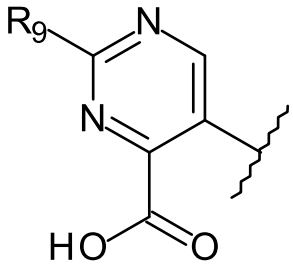
; en donde **R_9** es -H, halógeno, alquilo C_1-C_3 o haloalquilo C_1-C_3, **R_2** es un grupo de la fórmula:



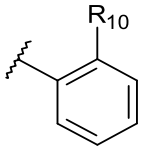
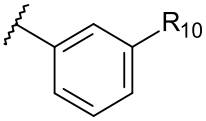
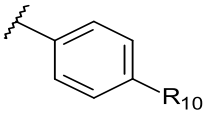
; 

; o 

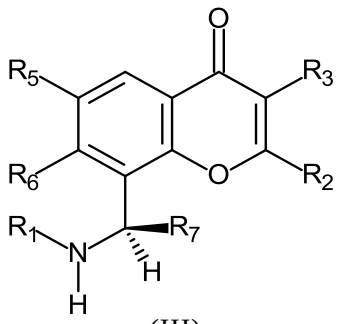
, **R_3** es -H, o metilo, **R_4**, **R_8** y **R** son cada uno -H, **R_5** es -H, halógeno, metilo o trifluorometilo, **R_6** es -H o halógeno y **R_7** es alquilo C_1-C_3 (preferentemente metilo). Preferentemente, cada **R_{10}** es independientemente -H, -CN, halógeno, haloalquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, haloalcoxi C_1-C_6, $-SO_2R_{11}$, $-CONR_{11}$-R_{11}, $-NR_{11}R_{11}$, $-NR_{11}$-CO_2R_{11}, un alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, un cicloalquilo C_3-C_5 opcionalmente sustituido, un heterociclo opcionalmente sustituido seleccionado de pirrolidina, pirrolidinona, piperidina o morfolina, un fenilo opcionalmente sustituido, o un heteroarilo opcionalmente sustituido seleccionado de pirazol, isoxazol, isotiazol, imidazol, oxazol, o tiazol; en donde el alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido se sustituye opcionalmente con un -CN, -OH o alcoxi C_1-C_3; el cicloalquilo C_3-C_5 opcionalmente sustituido, fenilo, heterociclo o heteroarilo se sustituyen opcionalmente con uno a tres sustituyentes cada uno independientemente seleccionado de halógeno, alquilo C_1-C_3, haloalquilo C_1-C_3, alcoxi C_1-C_3, haloalcoxi C_1-C_3, $-NR_{11}R_{11}$, -OH o -CN. Aún en un compuesto adicional de fórmula (I) o (II) o sales farmacéuticamente aceptables de este, **R_1** es un grupo de la fórmula:



; en donde **R_9** es -H, halógeno, metilo, trifluorometilo, o ciclopropilo, **R_2** es un grupo de la fórmula:


; 
; o 
, **R_3** es -H, metilo o trifluorometilo, **R_4** es -H o halógeno, **R_8** y **R** son cada uno -H, **R_5** es -H, halógeno, metilo o trifluorometilo, **R_6** es -H o halógeno y **R_7** es alquilo C_1-C_3 (preferentemente metilo). Preferentemente, cada **R_{10}** es independientemente -H, -CN, halógeno, haloalquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, haloalcoxi C_1-C_6, -SO_2R_{11}, -$CONR_{11}$-R_{11}, -$NR_{11}R_{11}$, -NR_{11}-CO_2R_{11}, un alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, un cicloalquilo C_3-C_5 opcionalmente sustituido, un heterociclo opcionalmente sustituido seleccionado de pirrolidina, pirrolidinona, piperidina o morfolina, un fenilo opcionalmente sustituido, o un heteroarilo opcionalmente sustituido seleccionado de pirazol, isoxazol, isotiazol, imidazol, oxazol, o tiazol; en donde el alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido se sustituye opcionalmente con un -CN, -OH o alcoxi C_1-C_3; el cicloalquilo C_3-C_5 opcionalmente sustituido, fenilo, heterociclo o heteroarilo se sustituyen opcionalmente con uno a tres sustituyentes cada uno independientemente seleccionado de halógeno, alquilo C_1-C_3, haloalquilo C_1-C_3, alcoxi C_1-C_3, haloalcoxi C_1-C_3, -$NR_{11}R_{11}$, -OH o -CN.

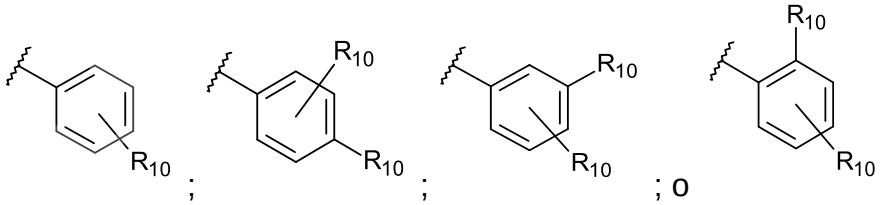
En un aspecto adicional, los compuestos de la Fórmula (I) o (II) tienen la Fórmula (III), o sales farmacéuticamente aceptables de estos:



(III)

en donde **R_1**, **R_2**, **R_3**, **R_5**, **R_6**, y **R_7** son como se definen en el Resumen de la Fórmula (I), anterior.

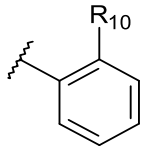
En un compuesto de Fórmula (III), o sales farmacéuticamente aceptables de este, **R_2** es un grupo de la fórmula:

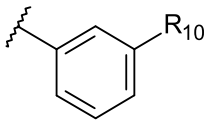


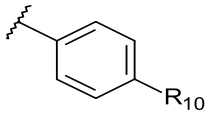
. Preferentemente, cada **R_{10}** es independientemente -H, -CN, halógeno, haloalquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, haloalcoxi C_1-C_6, $-SO_2R_{11}$, $-CONR_{11}$-R_{11}, $-NR_{11}R_{11}$, $-NR_{11}$-CO_2R_{11}, un alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, un cicloalquilo C_3-C_5 opcionalmente sustituido, un heterociclo opcionalmente sustituido seleccionado de pirrolidina, pirrolidinona, piperidina o morfolina, un fenilo opcionalmente sustituido, o un heteroarilo opcionalmente sustituido seleccionado de pirazol, isoxazol, isotiazol, imidazol, oxazol, o tiazol; en donde el alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido se sustituye opcionalmente con un -CN, -OH o alcoxi C_1-C_3; el cicloalquilo C_3-C_5 opcionalmente sustituido, fenilo, heterociclo o heteroarilo se sustituyen opcionalmente con uno a tres

sustituyentes cada uno independientemente seleccionado de halógeno, alquilo C_1-C_3, haloalquilo C_1-C_3, alcoxi C_1-C_3, haloalcoxi C_1-C_3, -$NR_{11}R_{11}$, -OH o -CN.

Aún en un compuesto adicional de Fórmula (III), o sales farmacéuticamente aceptables de este, $\mathbf{R_2}$ es un grupo de la fórmula:



;


; o


. Preferentemente, cada $\mathbf{R_{10}}$ es independientemente -H, -CN, halógeno, haloalquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, haloalcoxi C_1-C_6, -SO_2R_{11}, -$CONR_{11}$-R_{11}, -$NR_{11}R_{11}$, -NR_{11}-CO_2R_{11}, un alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, un cicloalquilo C_3-C_5 opcionalmente sustituido, un heterociclo opcionalmente sustituido seleccionado de pirrolidina, pirrolidinona, piperidina o morfolina, un fenilo opcionalmente sustituido, o un heteroarilo opcionalmente sustituido seleccionado de pirazol, isoxazol, isotiazol, imidazol, oxazol, o tiazol; en donde el alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido se sustituye opcionalmente con un -CN, -OH o alcoxi C_1-C_3; el cicloalquilo C_3-C_5 opcionalmente sustituido, fenilo, heterociclo o heteroarilo se sustituyen opcionalmente con uno a tres sustituyentes cada uno independientemente seleccionado de halógeno, alquilo C_1-C_3, haloalquilo C_1-C_3, alcoxi C_1-C_3, haloalcoxi C_1-C_3, -$NR_{11}R_{11}$, -OH o -CN.

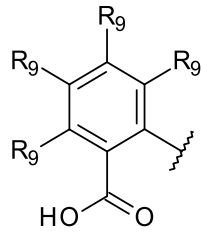
Aún en un compuesto adicional de Fórmula (III), o sales farmacéuticamente aceptables de este, $\mathbf{R_3}$ es -H, -CN, alquilo C_1-C_3, o haloalquilo C_1-C_3; preferentemente, $\mathbf{R_3}$ es -H, -CN o alquilo C_1-C_3; con la máxima preferencia $\mathbf{R_3}$ es -H, o metilo.

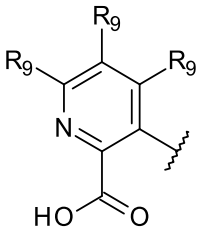
Aún en un compuesto adicional de Fórmula (III), o sales farmacéuticamente aceptables de este, $\mathbf{R_5}$ es -H, halógeno, alquilo C_1-C_6, o haloalquilo C_1-C_6; preferentemente, $\mathbf{R_5}$ es -H, halógeno, alquilo C_1-C_3 o haloalquilo C_1-C_3; con mayor preferencia $\mathbf{R_5}$ es -H, halógeno, metilo o trifluorometilo.

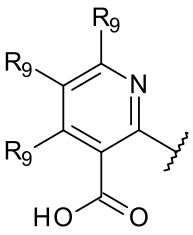
Aún en un compuesto adicional de Fórmula (III), o sales farmacéuticamente aceptables de este, **R_6** es -H o halógeno; preferentemente, **R_6** es -H.

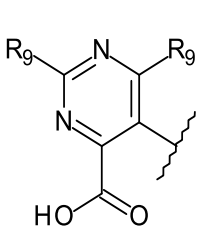
Aún en un compuesto adicional de Fórmula (III), o sales farmacéuticamente aceptables de este, **R_7** es -CN, alquilo C_1-C_6, o haloalquilo C_1-C_6; preferentemente **R_7** es -CN, alquilo C_1-C_3 o haloalquilo C_1-C_3; con mayor preferencia **R_7** es -CN, metilo, o trifluorometilo.

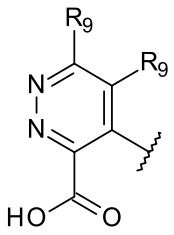
Aún en un compuesto adicional de Fórmula (III), o sales farmacéuticamente aceptables de este, **R_1** es un grupo de la fórmula:



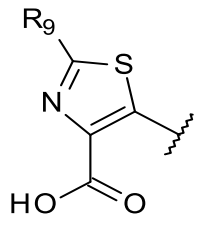
;


;


;


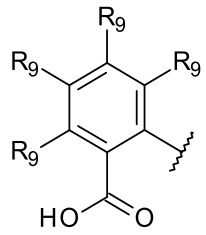
;


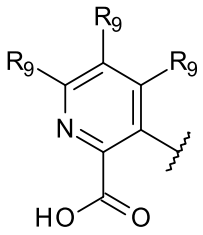
; o

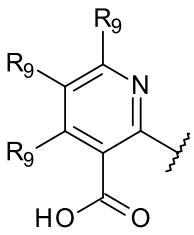


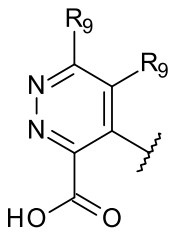
; en donde cada **R_9** es independientemente -H, halógeno, alquilo C_1-C_3, haloalquilo C_1-C_3, o cicloalquilo C_3-C_5; preferentemente, cada **R_9** es independientemente -H, halógeno, metilo, trifluorometilo, o ciclopropilo.

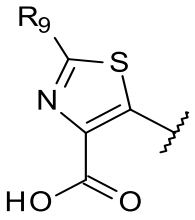
Aún en un compuesto adicional de Fórmula (III), o sales farmacéuticamente aceptables de este, **R_1** es un grupo de la fórmula:



; 

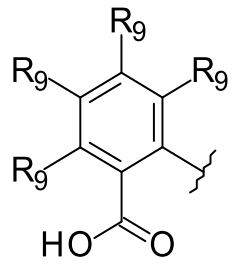
; 

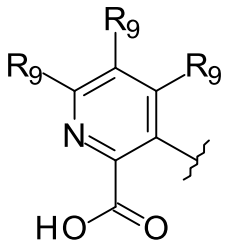
; 

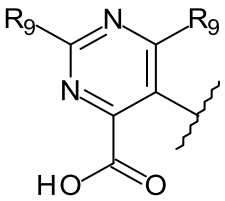
; o 

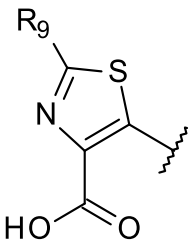
; en donde cada **R_9** es independientemente -H, halógeno, alquilo C_1-C_3 o haloalquilo C_1-C_3; preferentemente, cada **R_9** es independientemente -H, halógeno, metilo o trifluorometilo.

Aún en un compuesto adicional de Fórmula (III), o sales farmacéuticamente aceptables de este, **R_1** es un grupo de la fórmula:



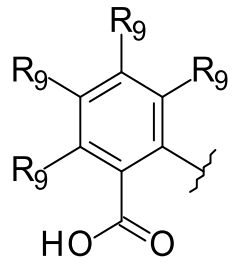
; 

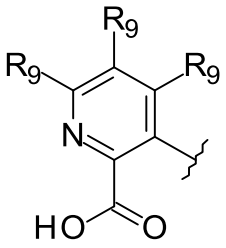
; 

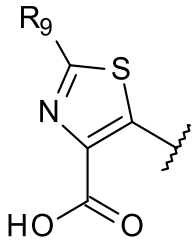
; o 

; en donde cada **R_9** es independientemente -H, halógeno, alquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, o cicloalquilo C_3-C_5. Preferentemente cada **R_9** es independientemente -H, halógeno, alquilo C_1-C_3, haloalquilo C_1-C_3 o cicloalquilo C_3-C_5. Con mayor preferencia cada **R_9** es independientemente -H, halógeno, metilo, trifluorometilo o ciclopropilo.

Aún en un compuesto adicional de Fórmula (III), o sales farmacéuticamente aceptables de este, **R_1** es un grupo de la fórmula:

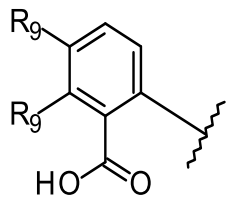


; 

; o 

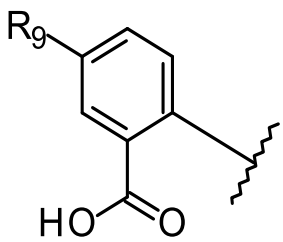
; en donde cada **R_9** es independientemente -H, halógeno, alquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, o cicloalquilo C_3-C_5. Preferentemente, cada **R_9** es independientemente -H, halógeno, alquilo C_1-C_3 o haloalquilo C_1-C_3. Con mayor preferencia, cada **R_9** es independientemente -H, halógeno, metilo, o trifluorometilo.

Aún en un compuesto adicional de Fórmula (III), o sales farmacéuticamente aceptables de este, **R_1** es un grupo de la fórmula:



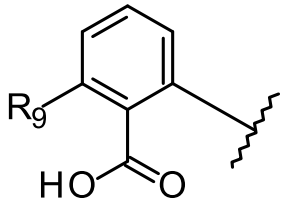
; en donde cada **R_9** es independientemente -H, halógeno, alquilo C_1-C_3 o haloalquilo C_1-C_3. Preferentemente cada **R_9** es independientemente -H, halógeno, metilo o trifluorometilo.

Aún en un compuesto adicional de Fórmula (III), o sales farmacéuticamente aceptables de este, **R_1** es un grupo de la fórmula:



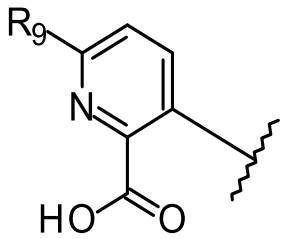
; en donde **R_9** es -H, halógeno o haloalquilo C_1-C_3. Preferentemente **R_9** es -H, o trifluorometilo.

Aún en un compuesto adicional de Fórmula (III), o sales farmacéuticamente aceptables de este, **R_1** es un grupo de la fórmula:



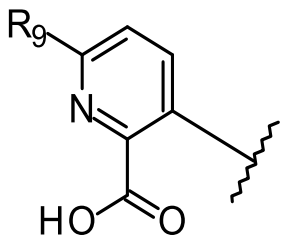
; en donde **R_9** es -H, halógeno o haloalquilo C_1-C_3. Preferentemente **R_9** es -H, o halógeno. Con mayor preferencia, R_9 es -H, o fluoro.

Aún en un compuesto adicional de Fórmula (III), o sales farmacéuticamente aceptables de este, **R_1** es un grupo de la fórmula:



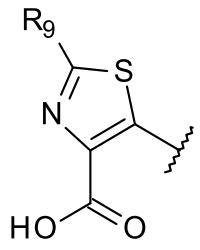
; en donde **R_9** es -H, halógeno, alquilo C_1-C_3, haloalquilo C_1-C_3 o cicloalquilo C_3-C_5. Preferentemente, **R_9** es -H, halógeno, metilo, trifluorometilo, o ciclopropilo.

Aún en un compuesto adicional de Fórmula (III), o sales farmacéuticamente aceptables de este, **R_1** es un grupo de la fórmula:



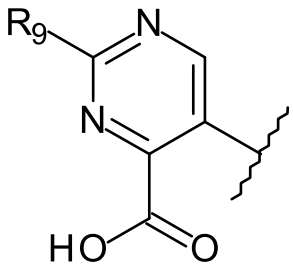
; en donde **R_9** es -H, halógeno o haloalquilo C_1-C_3. Preferentemente, **R_9** es halógeno o trifluorometilo. Con mayor preferencia, **R_9** es cloro o trifluorometilo.

Aún en un compuesto adicional de Fórmula (III), o sales farmacéuticamente aceptables de este, **R_1** es un grupo de la fórmula:



; en donde **R_9** es -H, halógeno, alquilo C_1-C_3 o haloalquilo C_1-C_3. Preferentemente, **R_9** es -H, metilo o trifluorometilo.

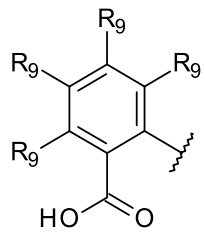
Aún en un compuesto adicional de Fórmula (III), o sales farmacéuticamente aceptables de este, **R_1** es un grupo de la fórmula:

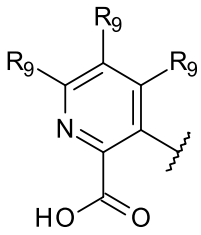


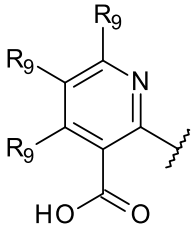
; en donde **R_9** es -H, halógeno, alquilo C_1-C_3, haloalquilo C_1-C_3 o cicloalquilo C_3-C_5. Preferentemente, **R_9** es -H, halógeno, metilo, trifluorometilo, o ciclopropilo.

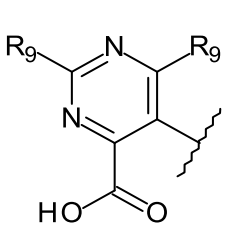
Aun en un compuesto adicional de fórmula (III), o las sales farmacéuticamente aceptables del mismo, cada **R_9** es independientemente H, halógeno, alquilo C_1-C_3, haloalquilo C_1-C_3 o cicloalquilo C_3-C_5.

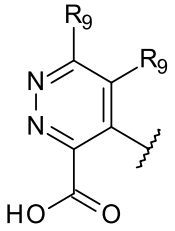
Aún en un compuesto adicional de Fórmula (III), o sales farmacéuticamente aceptables de este, **R_1** es un grupo de la fórmula:

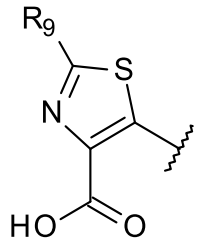


;


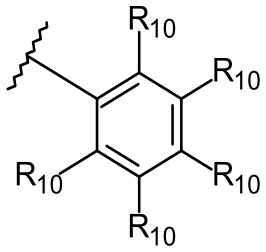
;


;


;


; o


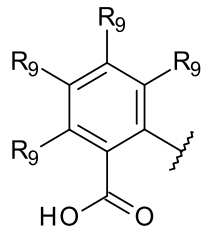
; en donde cada **R_9** es independientemente -H, halógeno, alquilo C_1-C_3, haloalquilo C_1-C_3 o cicloalquilo C_3-C_5, y **R_2** es un grupo de la fórmula:

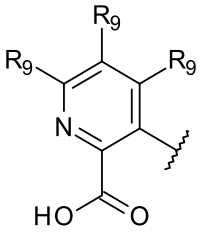


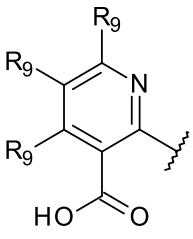
en donde cada **R_{10}** es independientemente -H, -CN, halógeno, haloalquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, haloalcoxi C_1-C_6, $-SO_2R_{11}$, $-CONR_{11}$-R_{11}, $-NR_{11}R_{11}$, $-NR_{11}$-CO_2R_{11}, un alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, un cicloalquilo C_3-C_5 opcionalmente sustituido, un heterociclo opcionalmente sustituido seleccionado de pirrolidina, pirrolidinona, piperidina o morfolina, un fenilo opcionalmente sustituido, o un heteroarilo opcionalmente sustituido seleccionado de pirazol, isoxazol, isotiazol, imidazol, oxazol, o tiazol; en donde el alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido se sustituye opcionalmente con un -CN, -OH o alcoxi C_1-

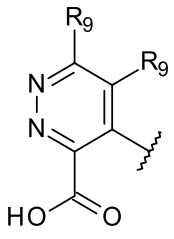
C_3; el cicloalquilo C_3-C_5 opcionalmente sustituido o heteroarilo se sustituye opcionalmente con uno a tres sustituyentes cada uno independientemente seleccionado de halógeno, alquilo C_1-C_3, haloalquilo C_1-C_3, alcoxi C_1-C_3, haloalcoxi C_1-C_3, -$NR_{11}R_{11}$, -OH o -CN; y cada **R_{11}** es independientemente -H o alquilo C_1-C_3.

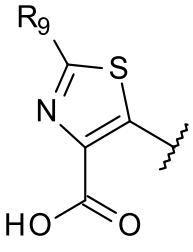
Aún en un compuesto adicional de Fórmula (III), o sales farmacéuticamente aceptables de este, **R_1** es un grupo de la fórmula:



;


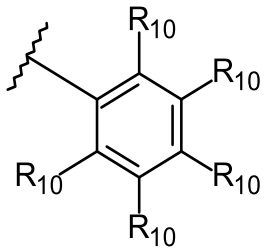
;


;


; o


; en

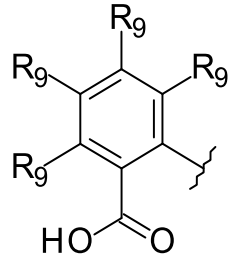
donde cada **R_9** es independientemente -H, halógeno, alquilo C_1-C_3 o haloalquilo C_1-C_3, y **R_2** es un grupo de la fórmula:

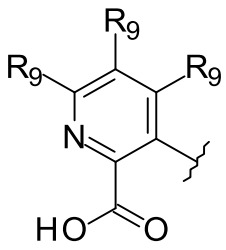


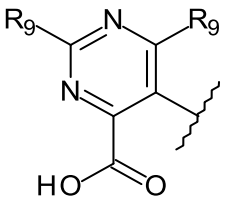
en donde cada **R_{10}** es independientemente -H, -CN, halógeno, haloalquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, haloalcoxi C_1-C_6, -SO_2R_{11}, -$CONR_{11}$-R_{11}, -$NR_{11}R_{11}$, -NR_{11}-CO_2R_{11}, un alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, un cicloalquilo C_3-C_5 opcionalmente sustituido, un heterociclo opcionalmente sustituido seleccionado de pirrolidina, pirrolidinona, piperidina

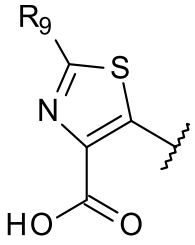
o morfolina, un fenilo opcionalmente sustituido, o un heteroarilo opcionalmente sustituido seleccionado de pirazol, isoxazol, isotiazol, imidazol, oxazol, o tiazol; en donde el alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido se sustituye opcionalmente con un -CN, -OH o alcoxi C_1-C_3; el cicloalquilo C_3-C_5 opcionalmente sustituido o heteroarilo se sustituye opcionalmente con uno a tres sustituyentes cada uno independientemente seleccionado de halógeno, alquilo C_1-C_3, haloalquilo C_1-C_3, alcoxi C_1-C_3, haloalcoxi C_1-C_3, -$NR_{11}R_{11}$, -OH o -CN; y cada $\mathbf{R_{11}}$ es independientemente -H o alquilo C_1-C_3.

Aún en un compuesto adicional de Fórmula (III), o sales farmacéuticamente aceptables de este, $\mathbf{R_1}$ es un grupo de la fórmula:

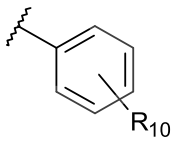


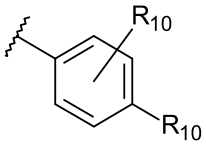
;


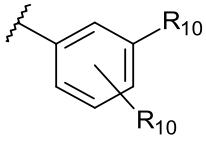
;


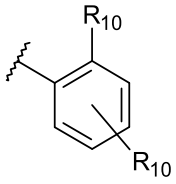
; o


; en donde cada $\mathbf{R_9}$ es independientemente -H, halógeno, alquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, o cicloalquilo C_3-C_5 y $\mathbf{R_2}$ es un grupo de la fórmula:



;


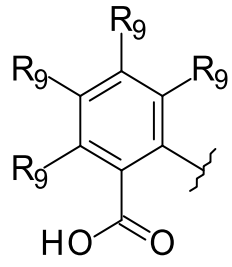
;


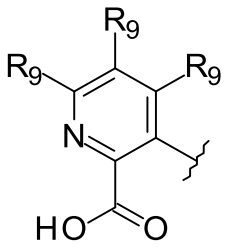
; o


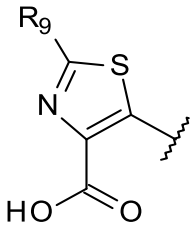
. Preferentemente cada $\mathbf{R_9}$ es independientemente -H, halógeno, alquilo C_1-C_3, haloalquilo C_1-C_3 o cicloalquilo C_3-C_5. Con la máxima preferencia, cada $\mathbf{R_9}$ es independientemente -H, halógeno, metilo, trifluorometilo, o ciclopropilo. Preferentemente, cada $\mathbf{R_{10}}$ es independientemente -H, -CN, halógeno, haloalquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, haloalcoxi C_1-C_6, -SO_2R_{11}, -$CONR_{11}$-R_{11}, -$NR_{11}R_{11}$, -NR_{11}-CO_2R_{11}, un alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, un cicloalquilo

C_3-C_5 opcionalmente sustituido, un heterociclo opcionalmente sustituido seleccionado de pirrolidina, pirrolidinona, piperidina o morfolina, un fenilo opcionalmente sustituido, o un heteroarilo opcionalmente sustituido seleccionado de pirazol, isoxazol, isotiazol, imidazol, oxazol, o tiazol; en donde el alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido se sustituye opcionalmente con un -CN, -OH o alcoxi C_1-C_3; el cicloalquilo C_3-C_5 opcionalmente sustituido, fenilo, heterociclo o heteroarilo se sustituyen opcionalmente con uno a tres sustituyentes cada uno independientemente seleccionado de halógeno, alquilo C_1-C_3, haloalquilo C_1-C_3, alcoxi C_1-C_3, haloalcoxi C_1-C_3, -$NR_{11}R_{11}$, -OH o -CN.

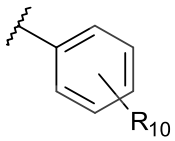
Aún en un compuesto adicional de Fórmula (III), o sales farmacéuticamente aceptables de este, **R_1** es un grupo de la fórmula:

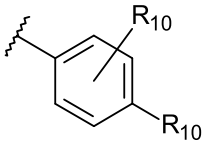


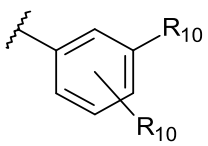
;


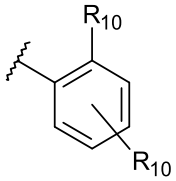
; o


; en donde cada **R_9** es independientemente -H, halógeno, alquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, o cicloalquilo C_3-C_5 y **R_2** es un grupo de la fórmula:



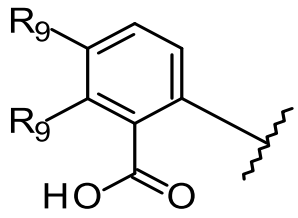
;


;


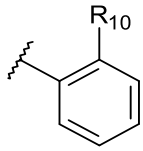
; o


. Preferentemente, cada **R_9** es independientemente -H, halógeno, alquilo C_1-C_3 o haloalquilo C_1-C_3. Con la máxima preferencia, cada **R_9** es independientemente -H, halógeno, metilo, o trifluorometilo. Preferentemente, cada **R_{10}** es independientemente -H, -CN, halógeno, haloalquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, haloalcoxi C_1-C_6, -SO_2R_{11}, -$CONR_{11}$-R_{11}, -$NR_{11}R_{11}$, -

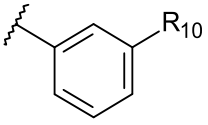
NR_{11}-CO_2R_{11}, un alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, un cicloalquilo C_3-C_5 opcionalmente sustituido, un heterociclo opcionalmente sustituido seleccionado de pirrolidina, pirrolidinona, piperidina o morfolina, un fenilo opcionalmente sustituido, o un heteroarilo opcionalmente sustituido seleccionado de pirazol, isoxazol, isotiazol, imidazol, oxazol, o tiazol; en donde el alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido se sustituye opcionalmente con un -CN, -OH o alcoxi C_1-C_3; el cicloalquilo C_3-C_5 opcionalmente sustituido, fenilo, heterociclo o heteroarilo se sustituyen opcionalmente con uno a tres sustituyentes cada uno independientemente seleccionado de halógeno, alquilo C_1-C_3, haloalquilo C_1-C_3, alcoxi C_1-C_3, haloalcoxi C_1-C_3, $-NR_{11}R_{11}$, -OH o -CN. Aún en un compuesto adicional de Fórmula (III), o sales farmacéuticamente aceptables de este, $\mathbf{R_1}$ es un grupo de la fórmula:



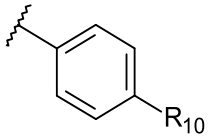
; en donde cada $\mathbf{R_9}$ es independientemente -H, halógeno, alquilo C_1-C_3 o haloalquilo C_1-C_3, y $\mathbf{R_2}$ es un grupo de la fórmula:



;



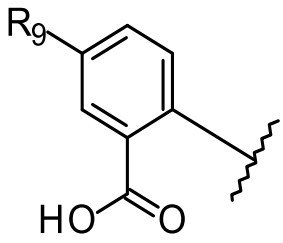
; o



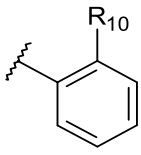
. Preferentemente cada $\mathbf{R_9}$ es independientemente -H, halógeno, metilo o trifluorometilo. Preferentemente, cada $\mathbf{R_{10}}$ es independientemente -H, -CN, halógeno, haloalquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, haloalcoxi C_1-C_6, $-SO_2R_{11}$, $-CONR_{11}$-R_{11}, $-NR_{11}R_{11}$, $-NR_{11}$-CO_2R_{11}, un alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, un cicloalquilo C_3-C_5 opcionalmente sustituido, un heterociclo opcionalmente sustituido seleccionado de pirrolidina, pirrolidinona, piperidina o morfolina, un fenilo opcionalmente

sustituido, o un heteroarilo opcionalmente sustituido seleccionado de pirazol, isoxazol, isotiazol, imidazol, oxazol, o tiazol; en donde el alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido se sustituye opcionalmente con un -CN, -OH o alcoxi C_1-C_3; el cicloalquilo C_3-C_5 opcionalmente sustituido, fenilo, heterociclo o heteroarilo se sustituyen opcionalmente con uno a tres sustituyentes cada uno independientemente seleccionado de halógeno, alquilo C_1-C_3, haloalquilo C_1-C_3, alcoxi C_1-C_3, haloalcoxi C_1-C_3, -$NR_{11}R_{11}$, -OH o -CN.

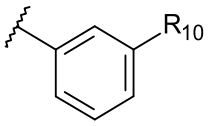
Aún en un compuesto adicional de Fórmula (III), o sales farmacéuticamente aceptables de este, **R_1** es un grupo de la fórmula:



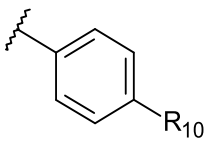
; en donde **R_9** es -H, halógeno o haloalquilo C_1-C_3 y **R_2** es un grupo de la fórmula:



;



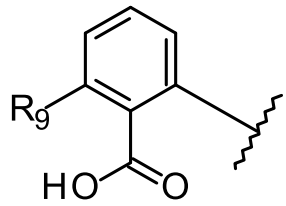
; o



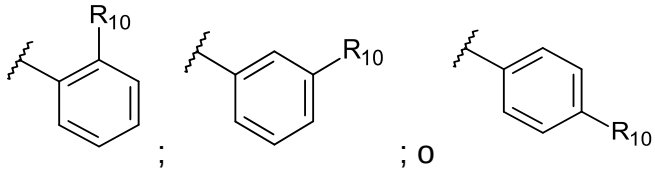
. Preferentemente **R_9** es -H, o trifluorometilo. Preferentemente, cada **R_{10}** es independientemente -H, -CN, halógeno, haloalquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, haloalcoxi C_1-C_6, -SO_2R_{11}, -$CONR_{11}$-R_{11}, -$NR_{11}R_{11}$, -NR_{11}-CO_2R_{11}, un alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, un cicloalquilo C_3-C_5 opcionalmente sustituido, un heterociclo opcionalmente sustituido seleccionado de pirrolidina, pirrolidinona, piperidina o morfolina, un fenilo opcionalmente sustituido, o un heteroarilo opcionalmente sustituido seleccionado de pirazol, isoxazol, isotiazol, imidazol, oxazol, o tiazol; en donde el alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido se

sustituye opcionalmente con un -CN, -OH o alcoxi C_1-C_3; el cicloalquilo C_3-C_5 opcionalmente sustituido, fenilo, heterociclo o heteroarilo se sustituyen opcionalmente con uno a tres sustituyentes cada uno independientemente seleccionado de halógeno, alquilo C_1-C_3, haloalquilo C_1-C_3, alcoxi C_1-C_3, haloalcoxi C_1-C_3, -$NR_{11}R_{11}$, -OH o -CN.

Aún en un compuesto adicional de Fórmula (III), o sales farmacéuticamente aceptables de este, **R_1** es un grupo de la fórmula:



; en donde **R_9** es -H, halógeno o haloalquilo C_1-C_3 y **R_2** es un grupo de la fórmula:

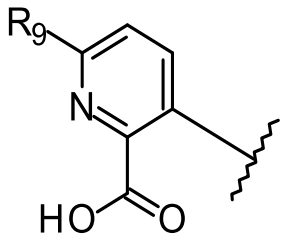


; ; o . Preferentemente **R_9** es -H, o halógeno.

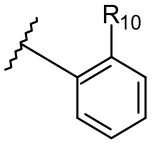
Preferentemente, cada **R_{10}** es independientemente -H, -CN, halógeno, haloalquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, haloalcoxi C_1-C_6, -SO_2R_{11}, -$CONR_{11}$-R_{11}, -$NR_{11}R_{11}$, -NR_{11}-CO_2R_{11}, un alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, un cicloalquilo C_3-C_5 opcionalmente sustituido, un heterociclo opcionalmente sustituido seleccionado de pirrolidina, pirrolidinona, piperidina o morfolina, un fenilo opcionalmente sustituido, o un heteroarilo opcionalmente sustituido seleccionado de pirazol, isoxazol, isotiazol, imidazol, oxazol, o tiazol; en donde el alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido se sustituye opcionalmente con un -CN, -OH o alcoxi C_1-C_3; el cicloalquilo C_3-C_5 opcionalmente sustituido, fenilo, heterociclo o heteroarilo se sustituyen opcionalmente con uno a tres sustituyentes cada

uno independientemente seleccionado de halógeno, alquilo C_1-C_3, haloalquilo C_1-C_3, alcoxi C_1-C_3, haloalcoxi C_1-C_3, -$NR_{11}R_{11}$, -OH o -CN.

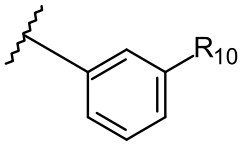
Aún en un compuesto adicional de Fórmula (III), o sales farmacéuticamente aceptables de este, **R_1** es un grupo de la fórmula:



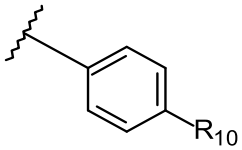
; en donde **R_9** es -H, halógeno, alquilo C_1-C_3, haloalquilo C_1-C_3 o cicloalquilo C_3-C_5, y **R_2** es un grupo de la fórmula:



;



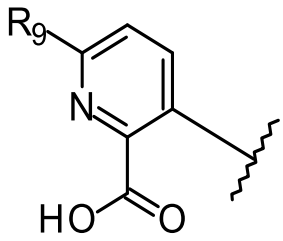
; o



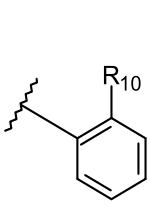
; preferentemente, **R_9** es -H, halógeno, metilo, trifluorometilo, o ciclopropilo. Preferentemente, cada **R_{10}** es independientemente -H, -CN, halógeno, haloalquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, haloalcoxi C_1-C_6, -SO_2R_{11}, -$CONR_{11}$-R_{11}, -$NR_{11}R_{11}$, -NR_{11}-CO_2R_{11}, un alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, un cicloalquilo C_3-C_5 opcionalmente sustituido, un heterociclo opcionalmente sustituido seleccionado de pirrolidina, pirrolidinona, piperidina o morfolina, un fenilo opcionalmente sustituido, o un heteroarilo opcionalmente sustituido seleccionado de pirazol, isoxazol, isotiazol, imidazol, oxazol, o tiazol; en donde el alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido se sustituye opcionalmente con un -CN, -OH o alcoxi C_1-C_3; el cicloalquilo C_3-C_5 opcionalmente sustituido, fenilo, heterociclo o heteroarilo se sustituyen opcionalmente con

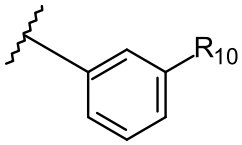
uno a tres sustituyentes cada uno independientemente seleccionado de halógeno, alquilo C_1-C_3, haloalquilo C_1-C_3, alcoxi C_1-C_3, haloalcoxi C_1-C_3, -$NR_{11}R_{11}$, -OH o -CN.

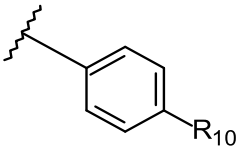
Aún en un compuesto adicional de Fórmula (III), o sales farmacéuticamente aceptables de este, $\mathbf{R_1}$ es un grupo de la fórmula:



; en donde $\mathbf{R_9}$ es halógeno o haloalquilo C_1-C_3 y $\mathbf{R_2}$ es un grupo de la fórmula:





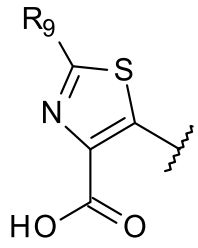


; ; o ; preferentemente, $\mathbf{R_9}$ es halógeno o trifluorometilo. Con mayor preferencia, $\mathbf{R_9}$ es cloro o trifluorometilo.

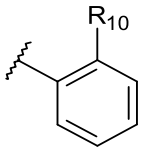
Preferentemente, cada $\mathbf{R_{10}}$ es independientemente -H, -CN, halógeno, haloalquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, haloalcoxi C_1-C_6, -SO_2R_{11}, -$CONR_{11}$-R_{11}, -$NR_{11}R_{11}$, -NR_{11}-CO_2R_{11}, un alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, un cicloalquilo C_3-C_5 opcionalmente sustituido, un heterociclo opcionalmente sustituido seleccionado de pirrolidina, pirrolidinona, piperidina o morfolina, un fenilo opcionalmente sustituido, o un heteroarilo opcionalmente sustituido seleccionado de pirazol, isoxazol, isotiazol, imidazol, oxazol, o tiazol; en donde el alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido se sustituye opcionalmente con un -CN, -OH o alcoxi C_1-C_3; el cicloalquilo C_3-C_5 opcionalmente

sustituido, fenilo, heterociclo o heteroarilo se sustituyen opcionalmente con uno a tres sustituyentes cada uno independientemente seleccionado de halógeno, alquilo C_1-C_3, haloalquilo C_1-C_3, alcoxi C_1-C_3, haloalcoxi C_1-C_3, -$NR_{11}R_{11}$, -OH o -CN.

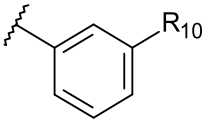
Aún en un compuesto adicional de Fórmula (III), o sales farmacéuticamente aceptables de este, **R_1** es un grupo de la fórmula:



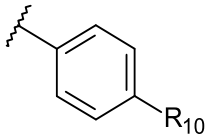
; en donde **R_9** es -H, halógeno, alquilo C_1-C_3 o haloalquilo C_1-C_3, y **R_2** es un grupo de la fórmula:



;

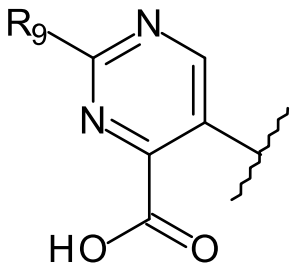


; o

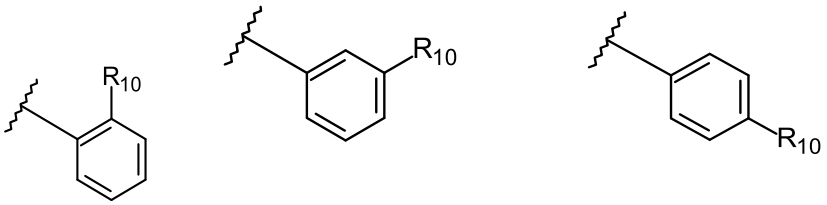


. Preferentemente, cada **R_{10}** es independientemente -H, -CN, halógeno, haloalquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, haloalcoxi C_1-C_6, -SO_2R_{11}, -$CONR_{11}$-R_{11}, -$NR_{11}R_{11}$, -NR_{11}-CO_2R_{11}, un alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, un cicloalquilo C_3-C_5 opcionalmente sustituido, un heterociclo opcionalmente sustituido seleccionado de pirrolidina, pirrolidinona, piperidina o morfolina, un fenilo opcionalmente sustituido, o un heteroarilo opcionalmente sustituido seleccionado de pirazol, isoxazol, isotiazol, imidazol, oxazol, o tiazol; en donde el alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido se sustituye opcionalmente con un -CN, -OH o alcoxi C_1-C_3; el cicloalquilo C_3-C_5 opcionalmente sustituido, fenilo, heterociclo o heteroarilo se sustituyen opcionalmente con uno a tres sustituyentes cada uno independientemente seleccionado de halógeno, alquilo C_1-C_3, haloalquilo C_1-C_3, alcoxi C_1-C_3, haloalcoxi C_1-C_3, -$NR_{11}R_{11}$, -OH o -CN.

Aún en un compuesto adicional de Fórmula (III), o sales farmacéuticamente aceptables de este, **R_1** es un grupo de la fórmula:

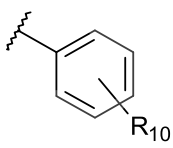


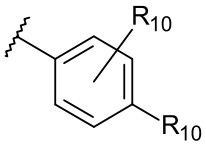
; en donde **R_9** es -H, halógeno, alquilo C_1-C_3, haloalquilo C_1-C_3 o cicloalquilo C_3-C_5, y **R_2** es un grupo de la fórmula:

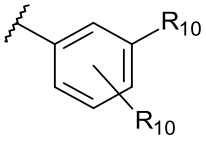


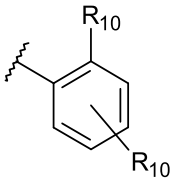
; ; o ; preferentemente, **R_9** es -H, halógeno, metilo, trifluorometilo, o ciclopropilo. Preferentemente, cada **R_{10}** es independientemente -H, -CN, halógeno, haloalquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, haloalcoxi C_1-C_6, -SO_2R_{11}, -$CONR_{11}$-R_{11}, -$NR_{11}R_{11}$, -NR_{11}-CO_2R_{11}, un alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, un cicloalquilo C_3-C_5 opcionalmente sustituido, un heterociclo opcionalmente sustituido seleccionado de pirrolidina, pirrolidinona, piperidina o morfolina, un fenilo opcionalmente sustituido, o un heteroarilo opcionalmente sustituido seleccionado de pirazol, isoxazol, isotiazol, imidazol, oxazol, o tiazol; en donde el alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido se sustituye opcionalmente con un -CN, -OH o alcoxi C_1-C_3; el cicloalquilo C_3-C_5 opcionalmente sustituido, fenilo, heterociclo o heteroarilo se sustituyen opcionalmente con uno a tres sustituyentes cada uno independientemente seleccionado de halógeno, alquilo C_1-C_3, haloalquilo C_1-C_3, alcoxi C_1-C_3, haloalcoxi C_1-C_3, -$NR_{11}R_{11}$, -OH o -CN.

Aún en un compuesto adicional de Fórmula (III), o sales farmacéuticamente aceptables de este, **R_3** es -H, -CN, alquilo C_1-C_3, haloalquilo C_1-C_3 (preferentemente **R_3** es -H, -CN o alquilo C_1-C_3), **R_5** es -H, halógeno, alquilo C_1-C_6 o haloalquilo C_1-C_6, **R_6** es -H o halógeno, **R_7** es -CN, metilo o trifluorometilo, y **R_2** es un grupo de la fórmula:

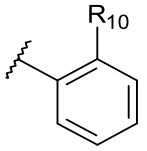


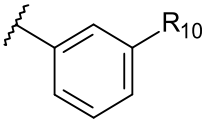
; 

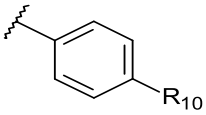
; 

; o 

; con mayor preferencia, **R_3** es -H o metilo, **R_5** es -H, halógeno, metilo, o trifluorometilo, **R_6** es -H**, R_7** es metilo, y **R_2** es un grupo de la fórmula:

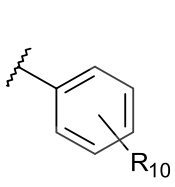
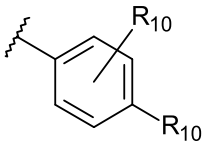
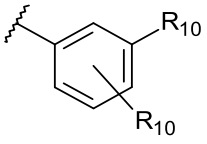
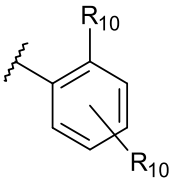


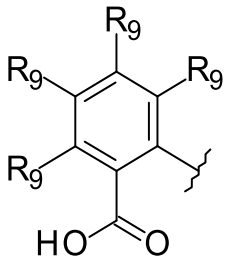
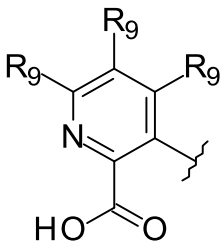
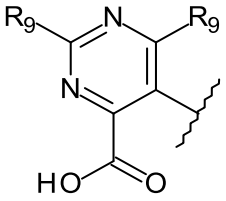
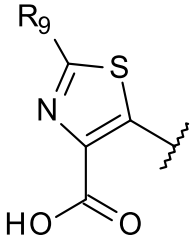
; 

; o 

. Preferentemente, cada **R_{10}** es independientemente -H, -CN, halógeno, haloalquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, haloalcoxi C_1-C_6, -SO_2R_{11}, -$CONR_{11}$-R_{11}, -$NR_{11}R_{11}$, -NR_{11}-CO_2R_{11}, un alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, un cicloalquilo C_3-C_5 opcionalmente sustituido, un heterociclo opcionalmente sustituido seleccionado de pirrolidina, pirrolidinona, piperidina o morfolina, un fenilo opcionalmente sustituido, o un heteroarilo opcionalmente sustituido seleccionado de pirazol, isoxazol, isotiazol, imidazol, oxazol, o tiazol; en donde el alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido se sustituye opcionalmente con un -CN, -OH o alcoxi C_1-C_3; el cicloalquilo C_3-C_5 opcionalmente sustituido, fenilo, heterociclo o heteroarilo se sustituyen opcionalmente con uno a tres sustituyentes cada uno independientemente seleccionado de halógeno, alquilo C_1-C_3, haloalquilo C_1-C_3, alcoxi C_1-C_3, haloalcoxi C_1-C_3, -$NR_{11}R_{11}$, -OH o -CN.

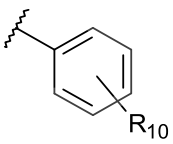
Aún en un compuesto adicional de Fórmula (III), o sales farmacéuticamente aceptables de este, **R_2** es un grupo de la fórmula:

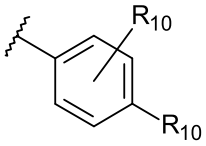




, **R_3** es -H, -CN, alquilo C_1-C_3 o haloalquilo C_1-C_3, **R_5** es -H, halógeno, alquilo C_1-C_3 o haloalquilo C_1-C_3,**R_6** es -H o halógeno, y **R_1** es un grupo de la fórmula:

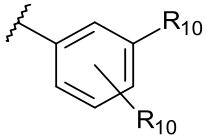




; en donde cada **R_9** es independientemente -H, halógeno, alquilo C_1-C_3, haloalquilo C_1-C_3, o cicloalquilo C_3-C_5. Preferentemente, **R_3** es -H, metilo, o trifluorometilo, **R_5** es -H, halógeno, metilo, o trifluorometilo, **R_6** es -H o halógeno, y cada **R_9** es independientemente -H, halógeno, metilo, trifluorometilo, o ciclopropilo. Preferentemente, cada **R_{10}** es independientemente -H, -CN, halógeno, haloalquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, haloalcoxi C_1-C_6, -SO_2R_{11}, -$CONR_{11}$-R_{11}, -$NR_{11}R_{11}$, -NR_{11}-CO_2R_{11}, un alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, un cicloalquilo C_3-C_5 opcionalmente sustituido, un heterociclo opcionalmente sustituido seleccionado de pirrolidina, pirrolidinona, piperidina o morfolina, un fenilo opcionalmente sustituido, o un heteroarilo opcionalmente sustituido seleccionado de pirazol, isoxazol, isotiazol, imidazol, oxazol, o tiazol; en donde el alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido se sustituye opcionalmente con un -CN, -OH o alcoxi C_1-C_3; el cicloalquilo C_3-C_5 opcionalmente sustituido, fenilo, heterociclo o heteroarilo se sustituyen opcionalmente con

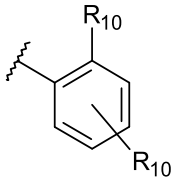
uno a tres sustituyentes cada uno independientemente seleccionado de halógeno, alquilo C_1-C_3, haloalquilo C_1-C_3, alcoxi C_1-C_3, haloalcoxi C_1-C_3, -$NR_{11}R_{11}$, -OH o -CN.

Aún en un compuesto adicional de Fórmula (III), o sales farmacéuticamente aceptables de este, **R_2** es un grupo de la fórmula:

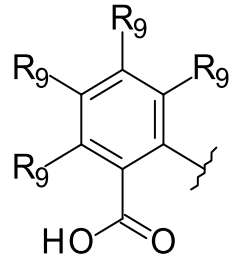


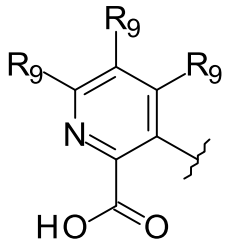
; 

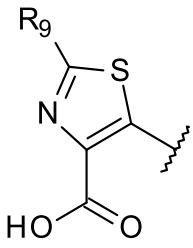
; 

; o 

, **R_3** es -H, -CN, alquilo C_1-C_3 o haloalquilo C_1-C_3 (preferentemente, **R_3** es -H, -CN o alquilo C_1-C_3), **R_5** es -H, halógeno, alquilo C_1-C_3 o haloalquilo C_1-C_3, **R_6** es -H o halógeno, y **R_1** es un grupo de la fórmula:



; 

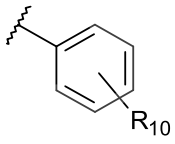
; o 

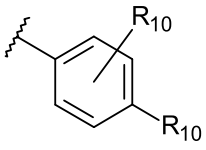
; en donde cada **R_9** es independientemente -H, halógeno, alquilo C_1-C_3, o haloalquilo C_1-C_3. Con mayor preferencia, **R_3** es -H o metilo, **R_5** es -H, halógeno, metilo o trifluorometilo, **R_6** es -H o halógeno, y cada **R_9** es independientemente -H, halógeno, metilo o trifluorometilo.

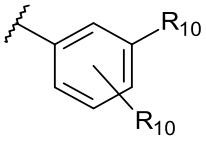
Preferentemente, cada **R_{10}** es independientemente -H, -CN, halógeno, haloalquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, haloalcoxi C_1-C_6, -SO_2R_{11}, -$CONR_{11}$-R_{11}, -$NR_{11}R_{11}$, -NR_{11}-CO_2R_{11}, un alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, un cicloalquilo C_3-C_5 opcionalmente sustituido, un heterociclo opcionalmente sustituido seleccionado de pirrolidina, pirrolidinona, piperidina o morfolina, un fenilo opcionalmente sustituido, o un heteroarilo opcionalmente sustituido seleccionado de pirazol, isoxazol, isotiazol, imidazol, oxazol,

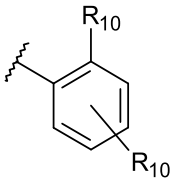
o tiazol; en donde el alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido se sustituye opcionalmente con un -CN, -OH o alcoxi C_1-C_3; el cicloalquilo C_3-C_5 opcionalmente sustituido, fenilo, heterociclo o heteroarilo se sustituyen opcionalmente con uno a tres sustituyentes cada uno independientemente seleccionado de halógeno, alquilo C_1-C_3, haloalquilo C_1-C_3, alcoxi C_1-C_3, haloalcoxi C_1-C_3, -$NR_{11}R_{11}$, -OH o -CN.

Aún en un compuesto adicional de Fórmula (III), o sales farmacéuticamente aceptables de este, **R_2** es un grupo de la fórmula:

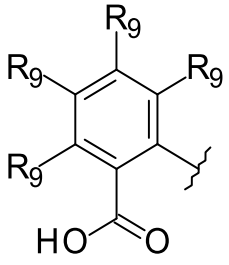


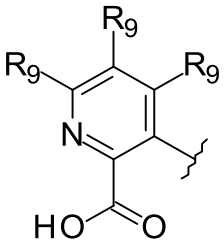
; 

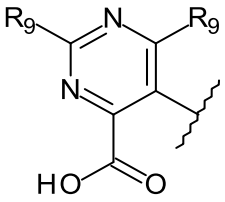
; 

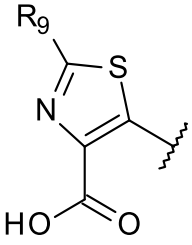
; o 

, **R_3** es -H, -CN, alquilo C_1-C_3 o haloalquilo C_1-C_3, **R_5** es -H, halógeno, alquilo C_1-C_3 o haloalquilo C_1-C_3,**R_6** es -H o halógeno, **R_7** es -CN, metilo o trifuorometilo, y **R_1** es un grupo de la fórmula:



; 

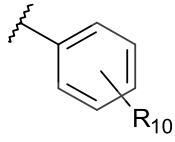
; 

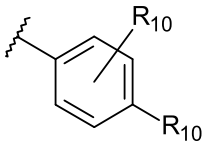
; o 

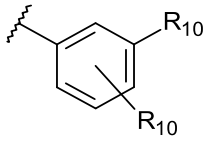
; en donde cada **R_9** es independientemente -H, halógeno, alquilo C_1-C_3, haloalquilo C_1-C_3, o cicloalquilo C_3-C_5. Preferentemente, cada **R_{10}** es independientemente -H, -CN, halógeno, haloalquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, haloalcoxi C_1-C_6, -SO_2R_{11}, -$CONR_{11}$-R_{11}, -$NR_{11}R_{11}$, -NR_{11}-CO_2R_{11}, un alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, un cicloalquilo C_3-C_5 opcionalmente sustituido, un heterociclo opcionalmente sustituido seleccionado de pirrolidina, pirrolidinona, piperidina o morfolina, un fenilo opcionalmente sustituido, o un heteroarilo opcionalmente sustituido seleccionado de pirazol, isoxazol, isotiazol,

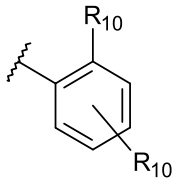
imidazol, oxazol, o tiazol; en donde el alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido se sustituye opcionalmente con un -CN, -OH o alcoxi C_1-C_3; el cicloalquilo C_3-C_5 opcionalmente sustituido, fenilo, heterociclo o heteroarilo se sustituyen opcionalmente con uno a tres sustituyentes cada uno independientemente seleccionado de halógeno, alquilo C_1-C_3, haloalquilo C_1-C_3, alcoxi C_1-C_3, haloalcoxi C_1-C_3, $-NR_{11}R_{11}$, -OH o -CN.

Aún en un compuesto adicional de Fórmula (III), o sales farmacéuticamente aceptables de este, **R_2** es un grupo de la fórmula:

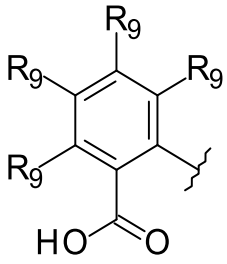


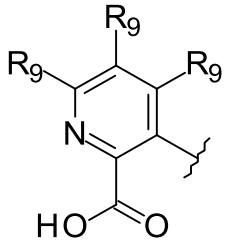
; 

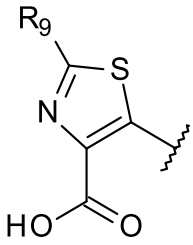
; 

; o 

, **R_3** es -H, -CN, alquilo C_1-C_3 o haloalquilo C_1-C_3 (preferentemente, **R_3** es -H, -CN o alquilo C_1-C_3), **R_5** es -H, halógeno, alquilo C_1-C_3 o haloalquilo C_1-C_3, **R_6** es -H o halógeno, **R_7** es -CN, metilo o trifluorometilo, y **R_1** es un grupo de la fórmula:



; 

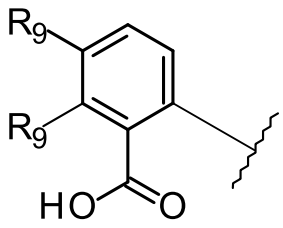
; o 

; en donde cada **R_9** es independientemente -H, halógeno, alquilo C_1-C_3, o haloalquilo C_1-C_3.

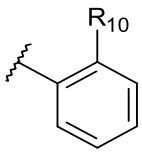
Preferentemente, cada **R_{10}** es independientemente -H, -CN, halógeno, haloalquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, haloalcoxi C_1-C_6, $-SO_2R_{11}$, $-CONR_{11}$-R_{11}, $-NR_{11}R_{11}$, $-NR_{11}$-CO_2R_{11}, un alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, un cicloalquilo C_3-C_5 opcionalmente sustituido, un heterociclo opcionalmente sustituido seleccionado de pirrolidina, pirrolidinona, piperidina o morfolina, un fenilo opcionalmente sustituido, o un heteroarilo

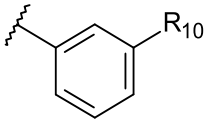
opcionalmente sustituido seleccionado de pirazol, isoxazol, isotiazol, imidazol, oxazol, o tiazol; en donde el alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido se sustituye opcionalmente con un -CN, -OH o alcoxi C_1-C_3; el cicloalquilo C_3-C_5 opcionalmente sustituido, fenilo, heterociclo o heteroarilo se sustituyen opcionalmente con uno a tres sustituyentes cada uno independientemente seleccionado de halógeno, alquilo C_1-C_3, haloalquilo C_1-C_3, alcoxi C_1-C_3, haloalcoxi C_1-C_3, -$NR_{11}R_{11}$, -OH o -CN.

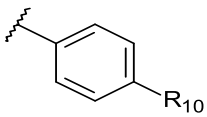
Aún en un compuesto adicional de Fórmula (III), o sales farmacéuticamente aceptables de este, **R_1** es un grupo de la fórmula:



; en donde cada **R_9** es independientemente -H, halógeno, metilo o trifluorometilo, **R_2** es un grupo de la fórmula:



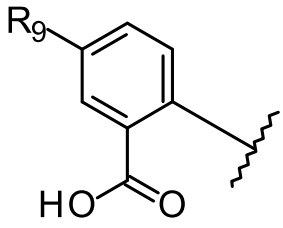
; 

; o 

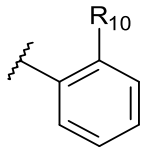
, **R_3** es -H, metilo o trifluorometilo, **R_5** es -H, halógeno, metilo o trifluorometilo, **R_6** es -H o halógeno y **R_7** es alquilo C_1-C_3 (preferentemente metilo). Preferentemente, cada **R_{10}** es independientemente -H, -CN, halógeno, haloalquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, haloalcoxi C_1-C_6, -SO_2R_{11}, -$CONR_{11}$-R_{11}, -$NR_{11}R_{11}$, -NR_{11}-CO_2R_{11}, un alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, un cicloalquilo C_3-C_5 opcionalmente sustituido, un heterociclo opcionalmente sustituido seleccionado de pirrolidina, pirrolidinona, piperidina o morfolina, un fenilo opcionalmente sustituido, o un heteroarilo opcionalmente sustituido seleccionado de pirazol, isoxazol, isotiazol,

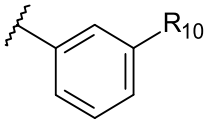
imidazol, oxazol, o tiazol; en donde el alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido se sustituye opcionalmente con un -CN, -OH o alcoxi C_1-C_3; el cicloalquilo C_3-C_5 opcionalmente sustituido, fenilo, heterociclo o heteroarilo se sustituyen opcionalmente con uno a tres sustituyentes cada uno independientemente seleccionado de halógeno, alquilo C_1-C_3, haloalquilo C_1-C_3, alcoxi C_1-C_3, haloalcoxi C_1-C_3, -$NR_{11}R_{11}$, -OH o -CN.

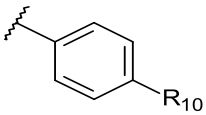
Aún en un compuesto adicional de Fórmula (III), o sales farmacéuticamente aceptables de este, **R_1** es un grupo de la fórmula:



; en donde **R_9** es -H, halógeno, o trifluorometilo, (preferentemente, **R_9** es -H o trifluorometilo), **R_2** es un grupo de la fórmula:



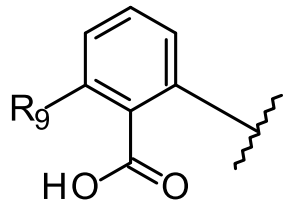
; 

; o 

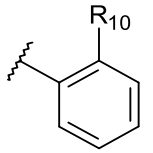
, **R_3** es -H o metilo, **R_5** es -H, halógeno, metilo o trifluorometilo, **R_6** es -H o halógeno y **R_7** es alquilo C_1-C_3 (preferentemente metilo). Preferentemente, cada **R_{10}** es independientemente -H, -CN, halógeno, haloalquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, haloalcoxi C_1-C_6, -SO_2R_{11}, -$CONR_{11}$-R_{11}, -$NR_{11}R_{11}$, -NR_{11}-CO_2R_{11}, un alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, un cicloalquilo C_3-C_5 opcionalmente sustituido, un heterociclo opcionalmente sustituido seleccionado de pirrolidina, pirrolidinona, piperidina o morfolina, un fenilo opcionalmente sustituido, o un heteroarilo opcionalmente sustituido seleccionado de pirazol, isoxazol, isotiazol, imidazol, oxazol, o tiazol; en donde el alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido se

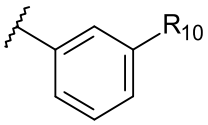
sustituye opcionalmente con un -CN, -OH o alcoxi C_1-C_3; el cicloalquilo C_3-C_5 opcionalmente sustituido, fenilo, heterociclo o heteroarilo se sustituyen opcionalmente con uno a tres sustituyentes cada uno independientemente seleccionado de halógeno, alquilo C_1-C_3, haloalquilo C_1-C_3, alcoxi C_1-C_3, haloalcoxi C_1-C_3, -$NR_{11}R_{11}$, -OH o -CN.

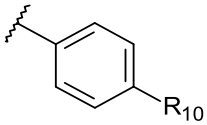
Aún en un compuesto adicional de Fórmula (III), o sales farmacéuticamente aceptables de este, $\mathbf{R_1}$ es un grupo de la fórmula:



; en donde $\mathbf{R_9}$ es -H, halógeno, o haloalquilo C_1-C_3, (preferentemente, $\mathbf{R_9}$ es -H o halógeno), $\mathbf{R_2}$ es un grupo de la fórmula:

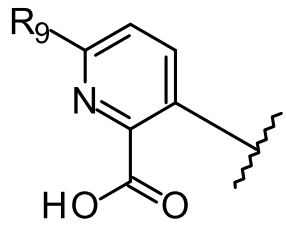


; 

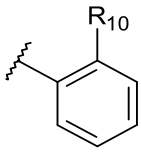
; o 

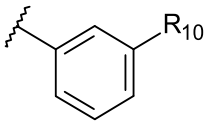
, $\mathbf{R_3}$ es -H o metilo, $\mathbf{R_5}$ es -H, halógeno, metilo o trifluorometilo, $\mathbf{R_6}$ es -H o halógeno y $\mathbf{R_7}$ es alquilo C_1-C_3 (preferentemente metilo). Preferentemente, cada $\mathbf{R_{10}}$ es independientemente -H, -CN, halógeno, haloalquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, haloalcoxi C_1-C_6, -SO_2R_{11}, -$CONR_{11}$-R_{11}, -$NR_{11}R_{11}$, -NR_{11}-CO_2R_{11}, un alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, un cicloalquilo C_3-C_5 opcionalmente sustituido, un heterociclo opcionalmente sustituido seleccionado de pirrolidina, pirrolidinona, piperidina o morfolina, un fenilo opcionalmente sustituido, o un heteroarilo opcionalmente sustituido seleccionado de pirazol, isoxazol, isotiazol, imidazol, oxazol, o tiazol; en donde el alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido se sustituye opcionalmente con un -CN, -OH o alcoxi C_1-C_3; el cicloalquilo C_3-C_5 opcionalmente sustituido, fenilo, heterociclo o heteroarilo se sustituyen opcionalmente

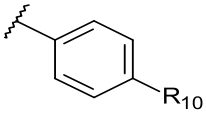
con uno a tres sustituyentes cada uno independientemente seleccionado de halógeno, alquilo C_1-C_3, haloalquilo C_1-C_3, alcoxi C_1-C_3, haloalcoxi C_1-C_3, -$NR_{11}R_{11}$, -OH o -CN. Aún en un compuesto adicional de Fórmula (III), o sales farmacéuticamente aceptables de este, $\mathbf{R_1}$ es un grupo de la fórmula:



; en donde $\mathbf{R_9}$ es -H, halógeno, metilo, trifluorometilo, o ciclopropilo, $\mathbf{R_2}$ es un grupo de la fórmula:

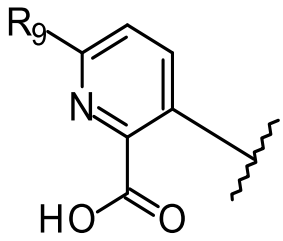


; 

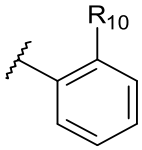
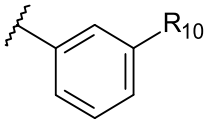
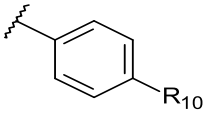
; o 

, $\mathbf{R_3}$ es -H, metilo o trifluorometilo, $\mathbf{R_5}$ es -H, halógeno, metilo o trifluorometilo, $\mathbf{R_6}$ es -H o halógeno y $\mathbf{R_7}$ es alquilo C_1-C_3 (preferentemente metilo). Preferentemente, cada $\mathbf{R_{10}}$ es independientemente -H, -CN, halógeno, haloalquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, haloalcoxi C_1-C_6, -SO_2R_{11}, -$CONR_{11}$-R_{11}, -$NR_{11}R_{11}$, -NR_{11}-CO_2R_{11}, un alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, un cicloalquilo C_3-C_5 opcionalmente sustituido, un heterociclo opcionalmente sustituido seleccionado de pirrolidina, pirrolidinona, piperidina o morfolina, un fenilo opcionalmente sustituido, o un heteroarilo opcionalmente sustituido seleccionado de pirazol, isoxazol, isotiazol, imidazol, oxazol, o tiazol; en donde el alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido se sustituye opcionalmente con un -CN, -OH o alcoxi C_1-C_3; el cicloalquilo C_3-C_5 opcionalmente sustituido, fenilo, heterociclo o heteroarilo se sustituyen opcionalmente

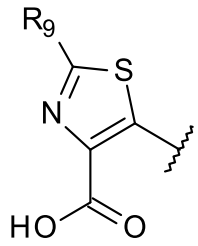
con uno a tres sustituyentes cada uno independientemente seleccionado de halógeno, alquilo C_1-C_3, haloalquilo C_1-C_3, alcoxi C_1-C_3, haloalcoxi C_1-C_3, -$NR_{11}R_{11}$, -OH o -CN. Aún en un compuesto adicional de Fórmula (III), o sales farmacéuticamente aceptables de este, $\mathbf{R_1}$ es un grupo de la fórmula:



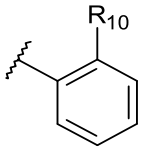
; en donde $\mathbf{R_9}$ es -H, halógeno, o trifluorometilo, (preferentemente, $\mathbf{R_9}$ es halógeno o trifluorometilo), $\mathbf{R_2}$ es un grupo de la fórmula:

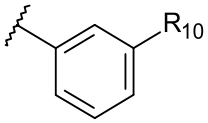

; 
; o 
, $\mathbf{R_3}$ es -H o metilo, $\mathbf{R_5}$ es -H, halógeno, metilo o trifluorometilo, $\mathbf{R_6}$ es -H o halógeno y $\mathbf{R_7}$ es alquilo C_1-C_3 (preferentemente metilo). Preferentemente, cada $\mathbf{R_{10}}$ es independientemente -H, -CN, halógeno, haloalquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, haloalcoxi C_1-C_6, -SO_2R_{11}, -$CONR_{11}$-R_{11}, -$NR_{11}R_{11}$, -NR_{11}-CO_2R_{11}, un alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, un cicloalquilo C_3-C_5 opcionalmente sustituido, un heterociclo opcionalmente sustituido seleccionado de pirrolidina, pirrolidinona, piperidina o morfolina, un fenilo opcionalmente sustituido, o un heteroarilo opcionalmente sustituido seleccionado de pirazol, isoxazol, isotiazol, imidazol, oxazol, o tiazol; en donde el alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido se sustituye opcionalmente con un -CN, -OH o alcoxi C_1-C_3; el cicloalquilo C_3-C_5 opcionalmente sustituido, fenilo, heterociclo o heteroarilo se sustituyen opcionalmente

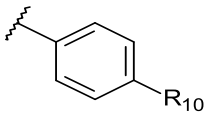
con uno a tres sustituyentes cada uno independientemente seleccionado de halógeno, alquilo C_1-C_3, haloalquilo C_1-C_3, alcoxi C_1-C_3, haloalcoxi C_1-C_3, -$NR_{11}R_{11}$, -OH o -CN. Aún en un compuesto adicional de Fórmula (III), o sales farmacéuticamente aceptables de este, $\mathbf{R_1}$ es un grupo de la fórmula:



; en donde $\mathbf{R_9}$ es -H, halógeno, alquilo C_1-C_3 o haloalquilo C_1-C_3, $\mathbf{R_2}$ es un grupo de la fórmula:

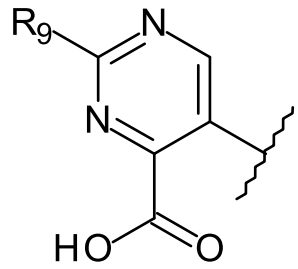


; 

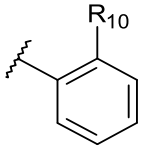
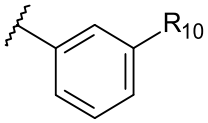
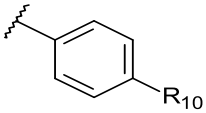
; o 

, $\mathbf{R_3}$ es -H o metilo, $\mathbf{R_5}$ es -H, halógeno, metilo o trifluorometilo, $\mathbf{R_6}$ es -H o halógeno y $\mathbf{R_7}$ es alquilo C_1-C_3 (preferentemente metilo). Preferentemente, cada $\mathbf{R_{10}}$ es independientemente -H, -CN, halógeno, haloalquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, haloalcoxi C_1-C_6, -SO_2R_{11}, -$CONR_{11}$-R_{11}, -$NR_{11}R_{11}$, -NR_{11}-CO_2R_{11}, un alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, un cicloalquilo C_3-C_5 opcionalmente sustituido, un heterociclo opcionalmente sustituido seleccionado de pirrolidina, pirrolidinona, piperidina o morfolina, un fenilo opcionalmente sustituido, o un heteroarilo opcionalmente sustituido seleccionado de pirazol, isoxazol, isotiazol, imidazol, oxazol, o tiazol; en donde el alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido se sustituye opcionalmente con un -CN, -OH o alcoxi C_1-C_3; el cicloalquilo C_3-C_5 opcionalmente sustituido, fenilo, heterociclo o heteroarilo se sustituyen opcionalmente

con uno a tres sustituyentes cada uno independientemente seleccionado de halógeno, alquilo C_1-C_3, haloalquilo C_1-C_3, alcoxi C_1-C_3, haloalcoxi C_1-C_3, -$NR_{11}R_{11}$, -OH o -CN. Aún en un compuesto adicional de Fórmula (III), o sales farmacéuticamente aceptables de este, $\mathbf{R_1}$ es un grupo de la fórmula:

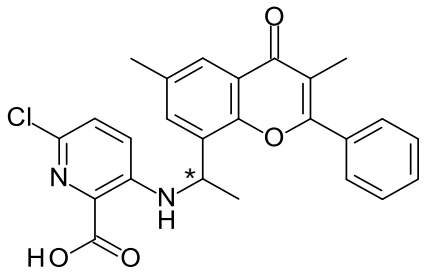


; en donde $\mathbf{R_9}$ es -H, halógeno, metilo, trifluorometilo, o ciclopropilo, $\mathbf{R_2}$ es un grupo de la fórmula:

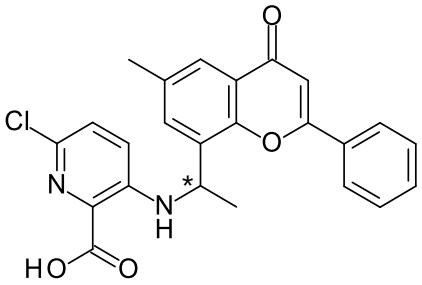

; 
; o 
, $\mathbf{R_3}$ es -H, metilo o trifluorometilo, $\mathbf{R_5}$ es -H, halógeno, metilo o trifluorometilo, $\mathbf{R_6}$ es -H o halógeno y $\mathbf{R_7}$ es alquilo C_1-C_3 (preferentemente metilo). Preferentemente, cada $\mathbf{R_{10}}$ es independientemente -H, -CN, halógeno, haloalquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, haloalcoxi C_1-C_6, -SO_2R_{11}, -$CONR_{11}$-R_{11}, -$NR_{11}R_{11}$, -NR_{11}-CO_2R_{11}, un alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, un cicloalquilo C_3-C_5 opcionalmente sustituido, un heterociclo opcionalmente sustituido seleccionado de pirrolidina, pirrolidinona, piperidina o morfolina, un fenilo opcionalmente sustituido, o un heteroarilo opcionalmente sustituido seleccionado de pirazol, isoxazol, isotiazol, imidazol, oxazol, o tiazol; en donde el alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido se sustituye opcionalmente con un -CN, -OH o alcoxi C_1-C_3; el cicloalquilo C_3-C_5 opcionalmente sustituido, fenilo, heterociclo o heteroarilo se sustituyen opcionalmente

con uno a tres sustituyentes cada uno independientemente seleccionado de halógeno, alquilo C_1-C_3, haloalquilo C_1-C_3, alcoxi C_1-C_3, haloalcoxi C_1-C_3, -$NR_{11}R_{11}$, -OH o -CN.

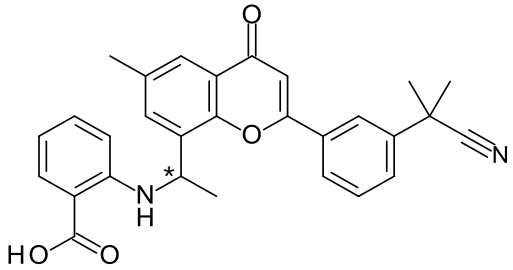
En aun un compuesto adicional con la Fórmula (I), el compuesto se selecciona de:



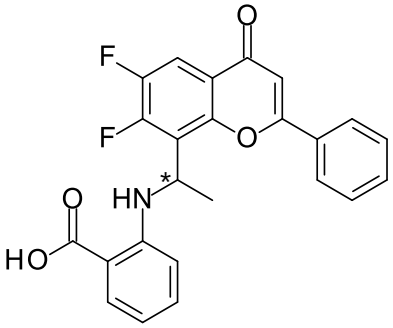
;



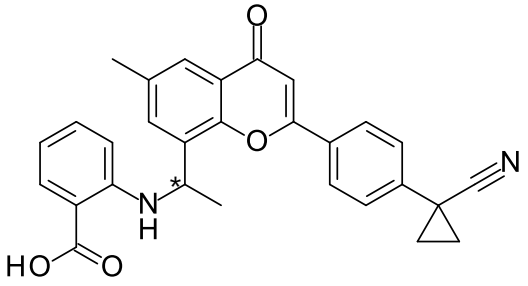
;



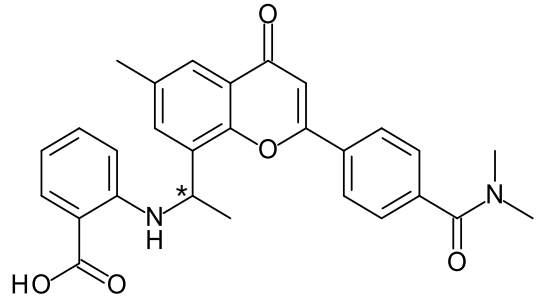
;



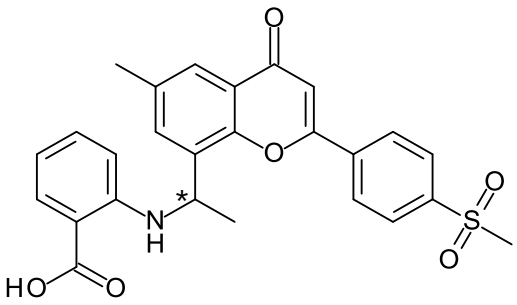
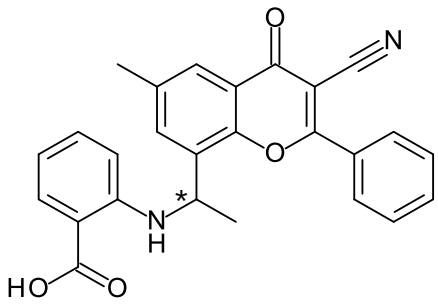
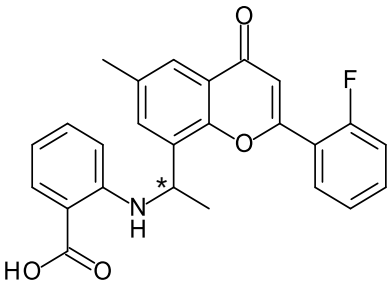
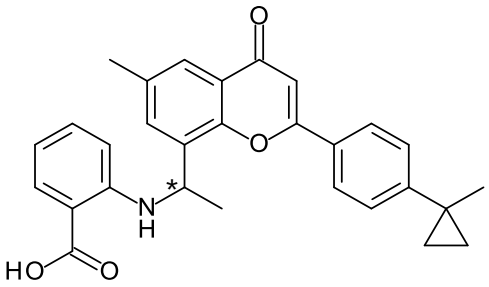
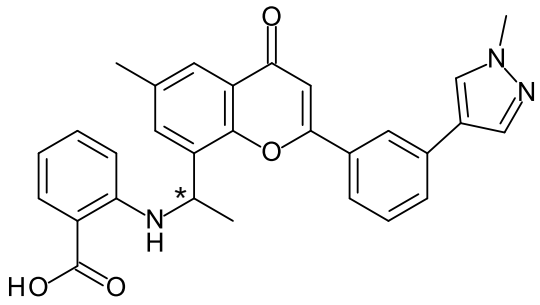
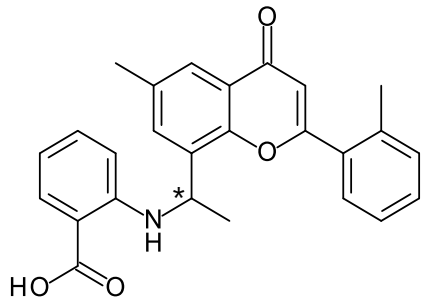
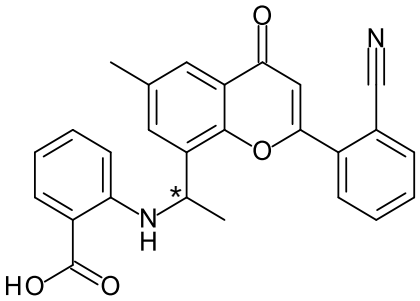
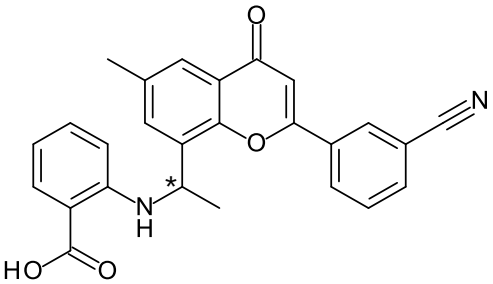
;

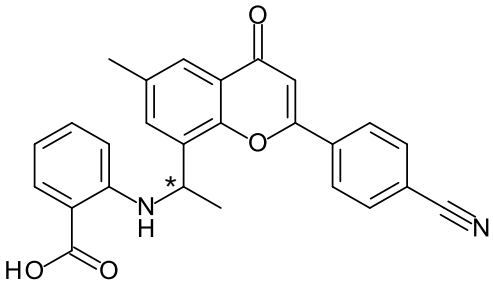
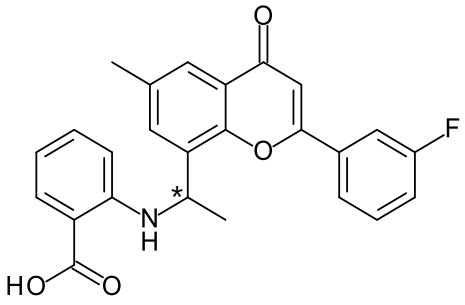
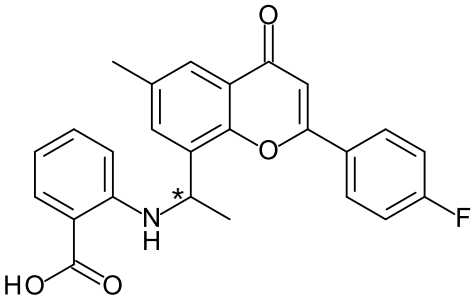
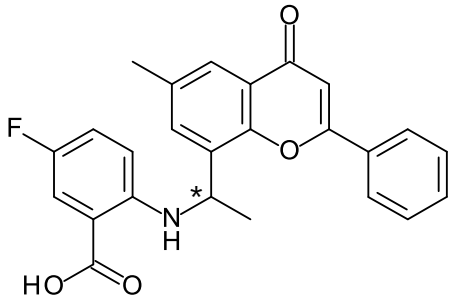
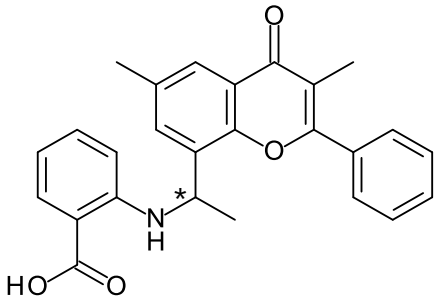
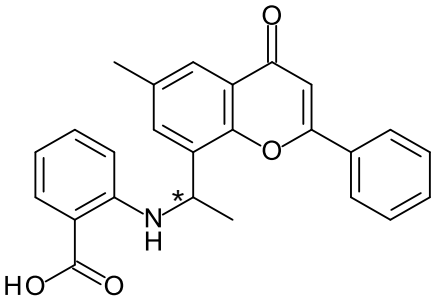


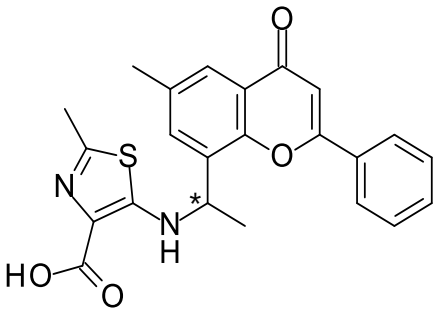
;



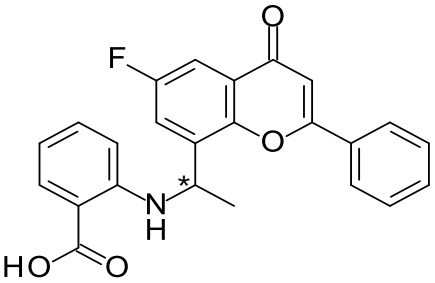
;


O
O
N
H
*
HO
O
O
S
O
;

O
O
N
N
H
*
HO
O
;

O
O
F
N
H
*
HO
O
;

O
O
N
H
*
HO
O
;

O
O
N
N
N
H
*
HO
O
;

O
O
N
H
*
HO
O
;

O
O
N
N
H
*
HO
O
;

O
O
N
N
H
*
HO
O
;

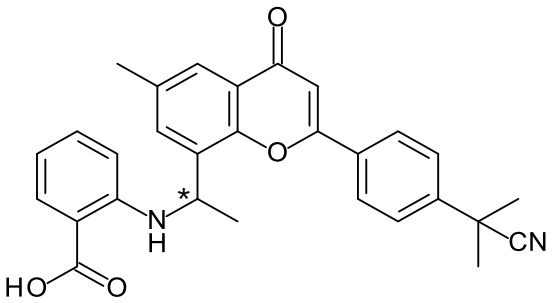

O
O
N
H
*
HO
O
N
;

O
O
F
N
H
*
HO
O
;

O
O
F
N
H
*
HO
O
;

O
O
F
N
H
*
HO
O
;

O
O
N
H
*
HO
O
;

O
O
N
H
*
HO
O
;



;

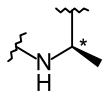


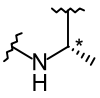
; y



;

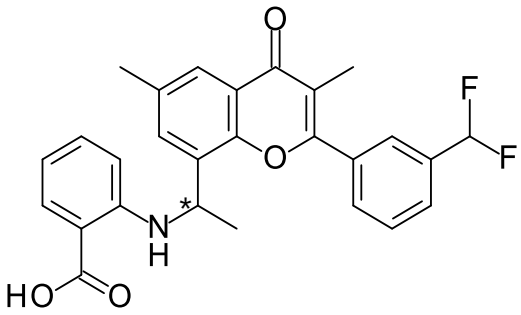
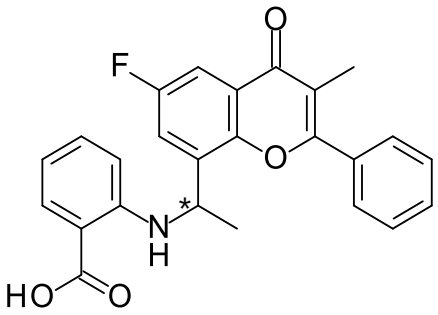
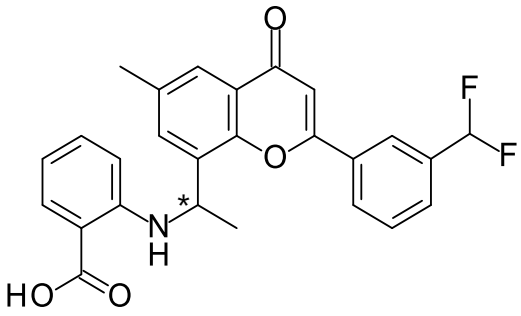
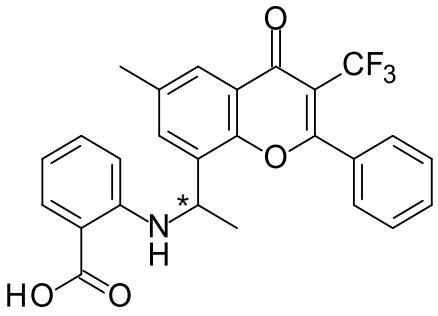
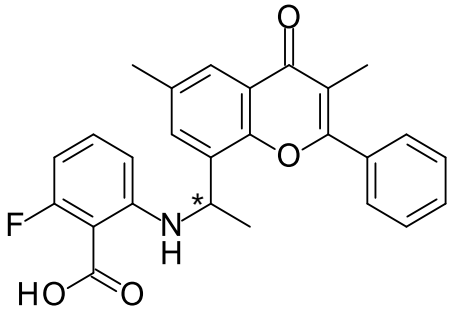
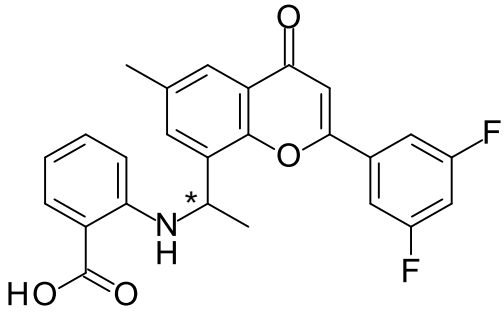
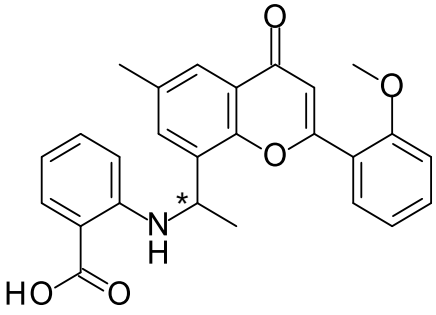
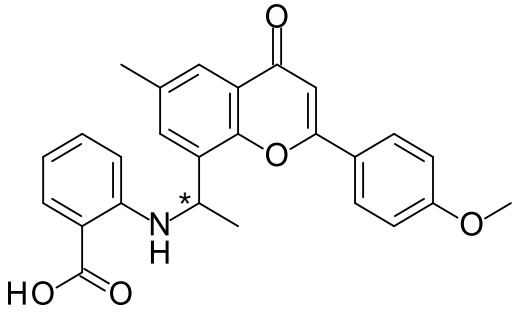
o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores;

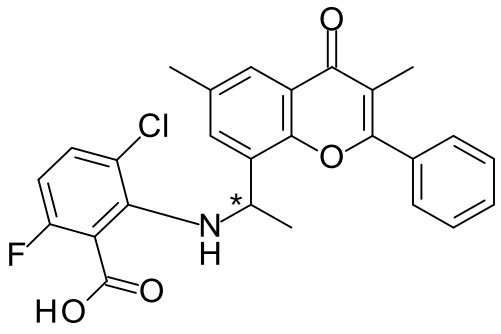
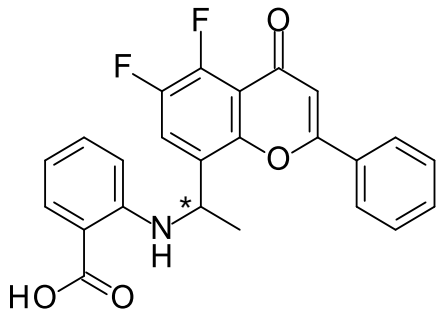
en donde el enlace en la posición * es como se representa, 

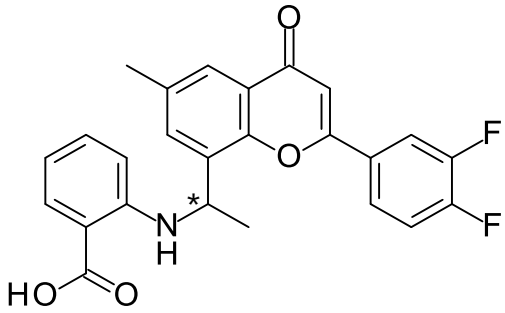
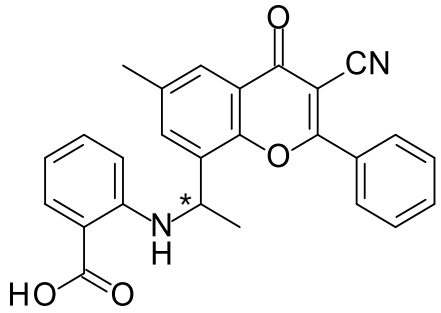
, o 

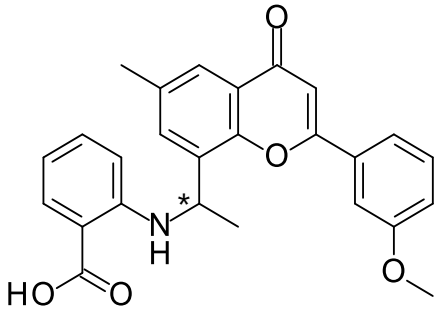
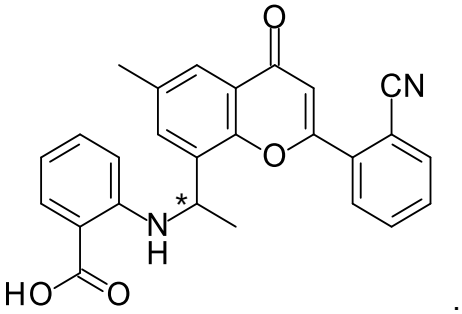
.

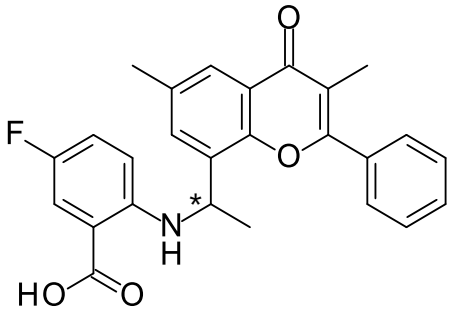
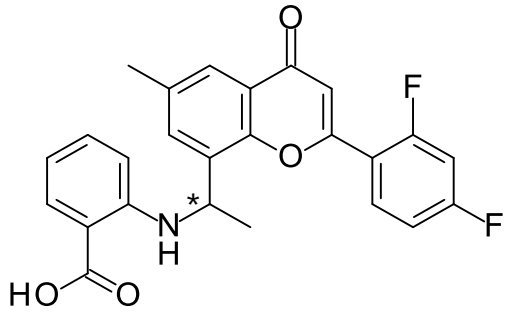
En aun un compuesto adicional con la Fórmula (I), el compuesto se selecciona de:

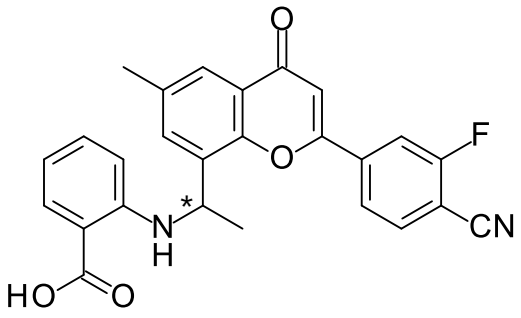
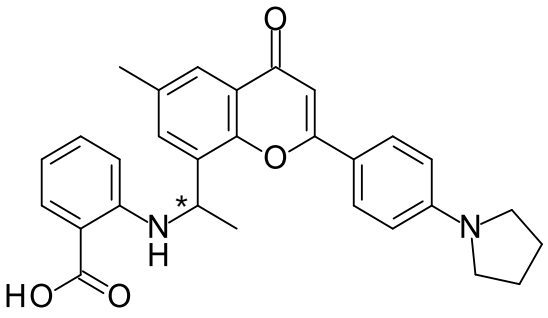
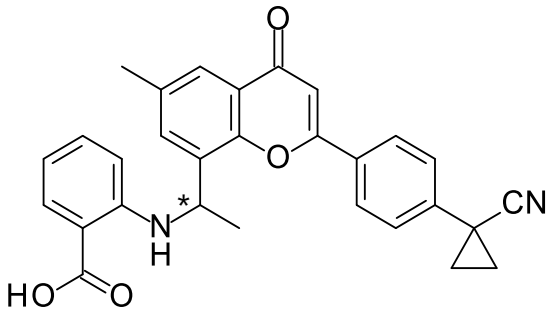
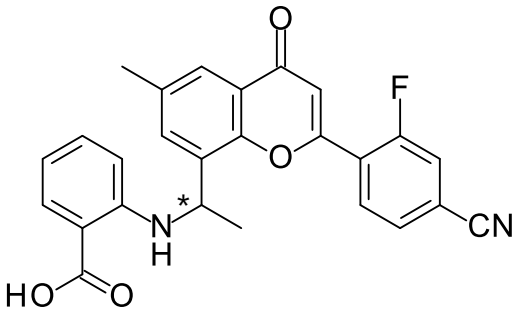
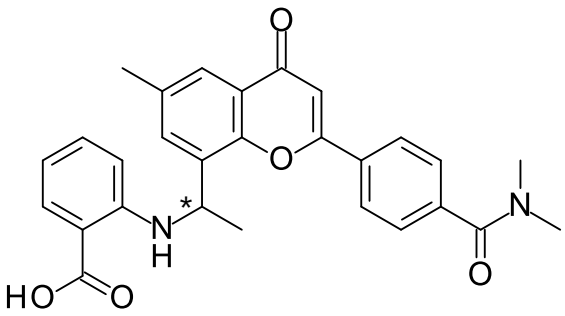
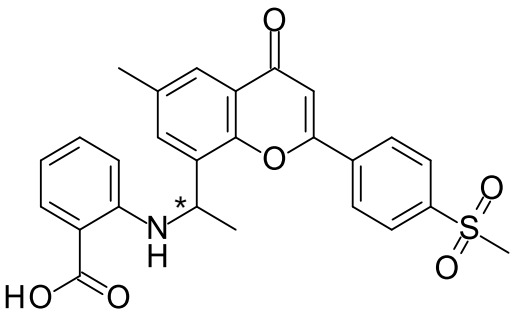
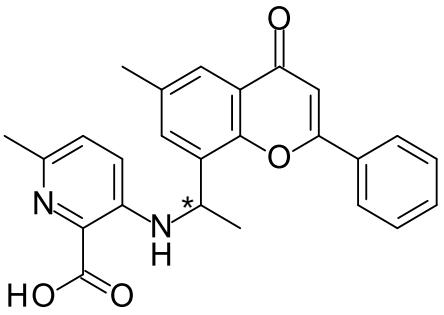
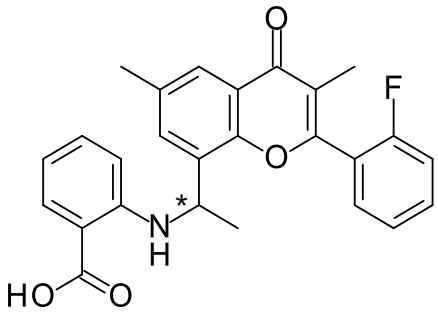

O
F
F
O
N
H
*
HO
O
;

O
F
O
N
H
*
HO
O
;

O
F
F
O
N
H
*
HO
O
;

O
CF3
O
N
H
*
HO
O
;

O
F
O
N
H
*
HO
O
;

O
F
O
N
H
*
F
HO
O
;

O
O
O
N
H
*
HO
O
;

O
O
O
N
H
*
HO
O
;

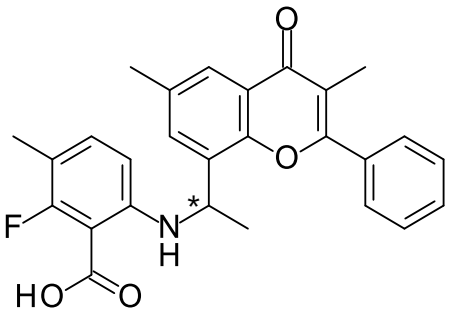
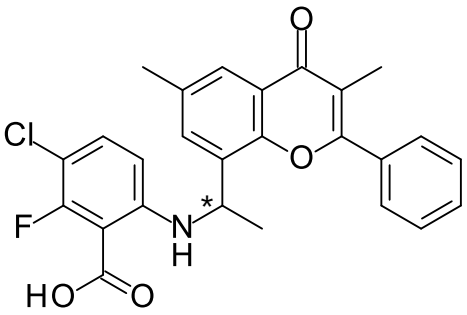
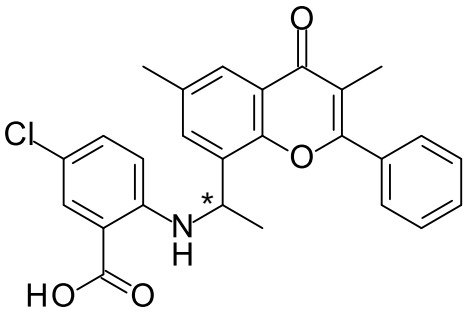
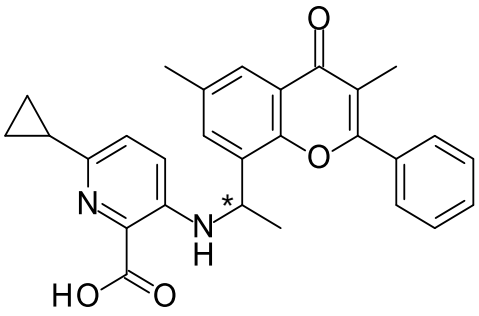
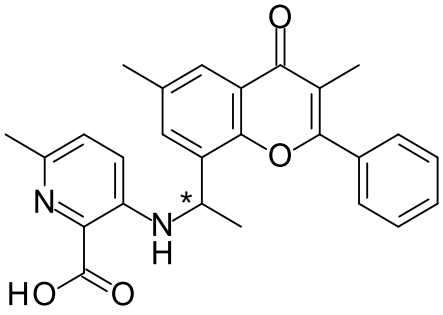
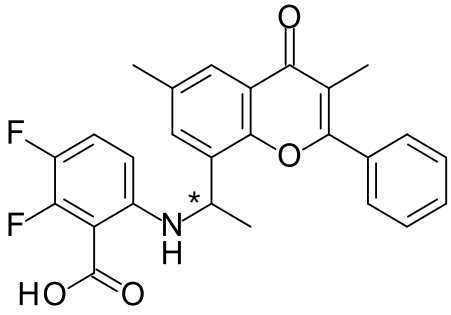
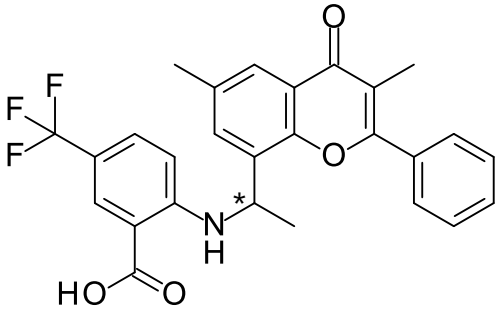
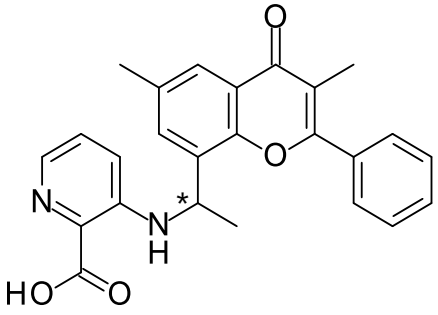

O
Cl
O
F
N
H
*
HO
O
;

F
O
F
O
N
H
*
HO
O
;

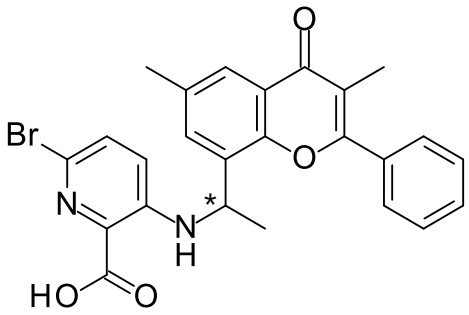

O
F
O
F
N
H
*
HO
O
;

O
CN
O
N
H
*
HO
O
;

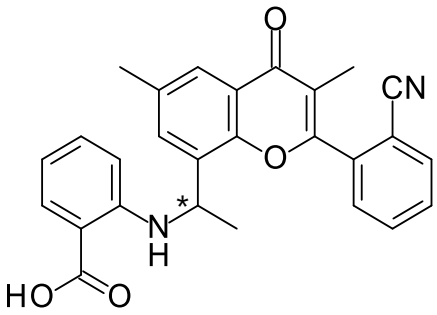

O
O
N
H
*
HO
O
;

O
CN
O
N
H
*
HO
O
;

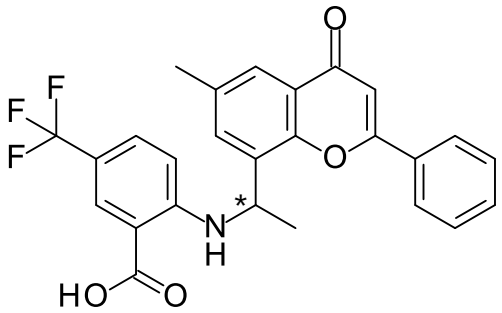

O
F
O
N
H
*
HO
O
;

O
F
O
F
N
H
*
HO
O
;

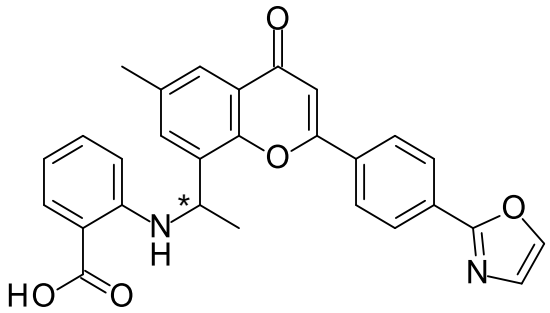

O
O
F
CN
N
*
H
HO
O
;

O
O
N
N
*
H
HO
O
;

O
O
CN
N
*
H
HO
O
;

O
O
F
CN
N
*
H
HO
O
;

O
O
N
O
N
*
H
HO
O
;

O
O
O
S
O
N
*
H
HO
O
;

O
O
N
N
*
H
HO
O
;

O
O
F
N
*
H
HO
O
;

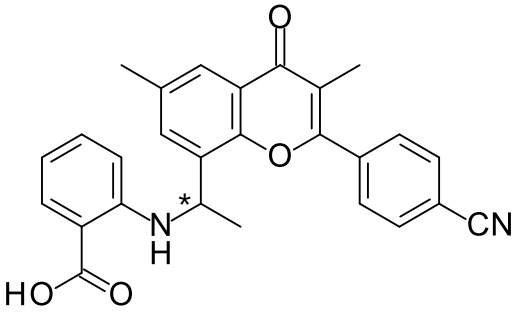

O
O
F
N
H
*
HO
O
;

O
O
Cl
F
N
H
*
HO
O
;

O
O
Cl
N
H
*
HO
O
;

O
O
N
N
H
*
HO
O
;

O
O
N
N
H
*
HO
O
;

O
O
F
F
N
H
*
HO
O
;

O
O
F
F
F
N
H
*
HO
O
;

O
O
N
N
H
*
HO
O
;

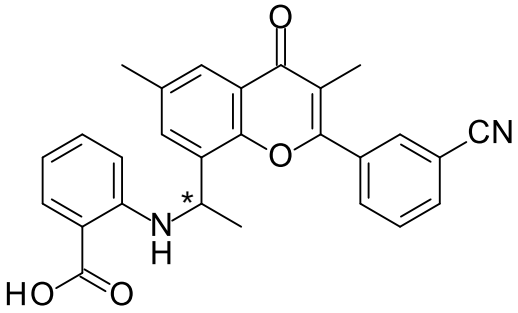

Br
N
N
H
*
O
O
HO
O
;

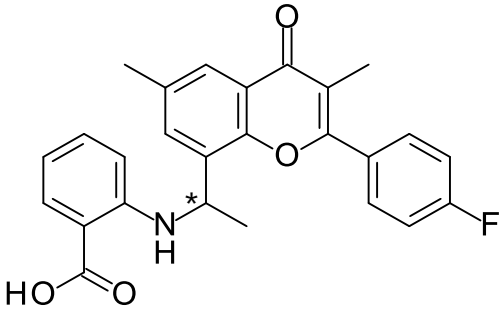

CN
O
O
N
H
*
HO
O
;

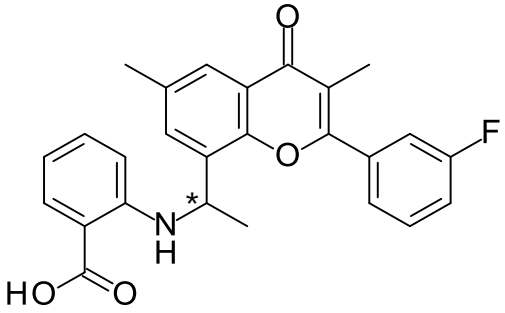

F
F
O
O
N
H
*
HO
O
;

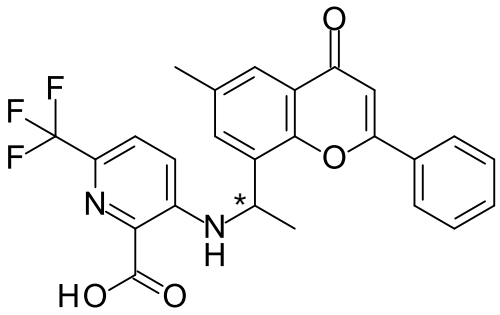

O
O
N
H
*
O
N
HO
O
;

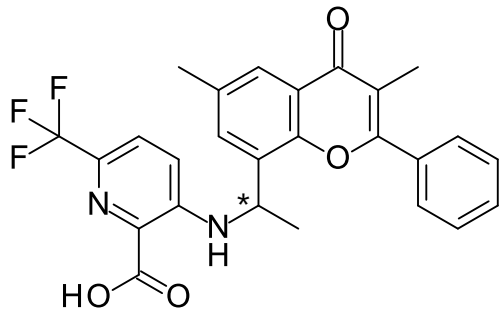

O
O
N
H
*
CN
HO
O
;


O
O
N
H
*
CN
HO
O
;

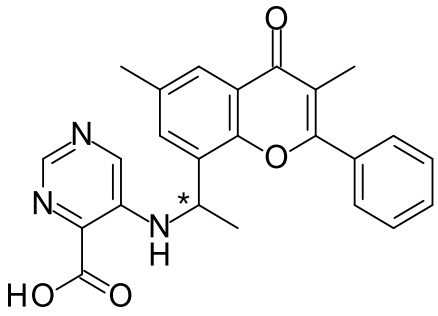

O
O
N
H
*
F
HO
O
;


O
O
N
H
*
F
HO
O
;



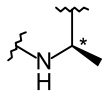
; 

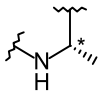
; y



;

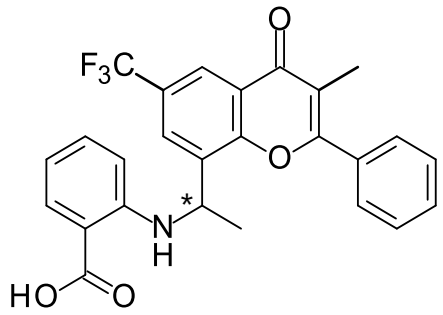
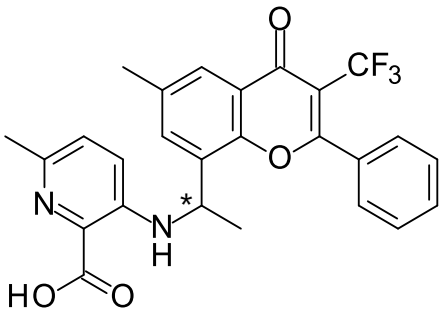
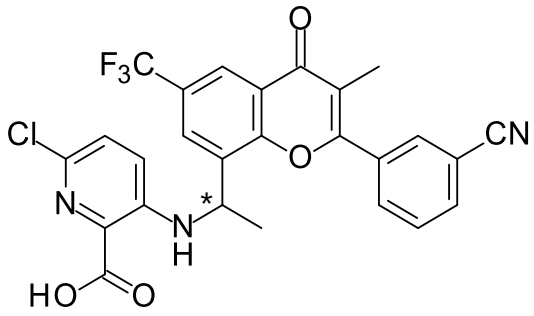
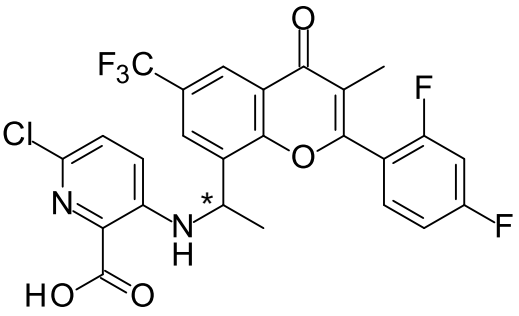
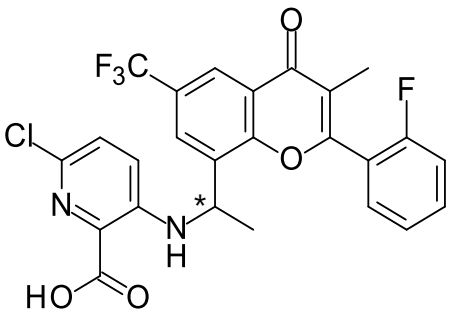
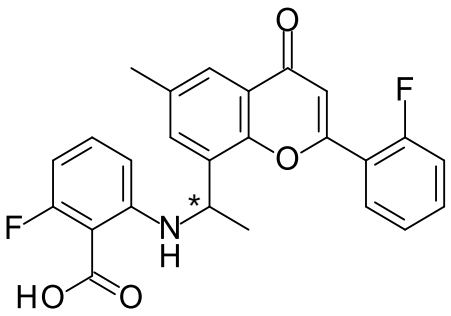
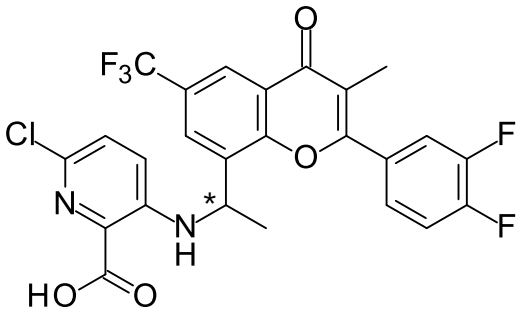
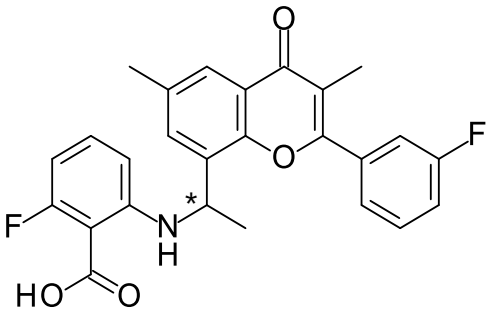
o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores;

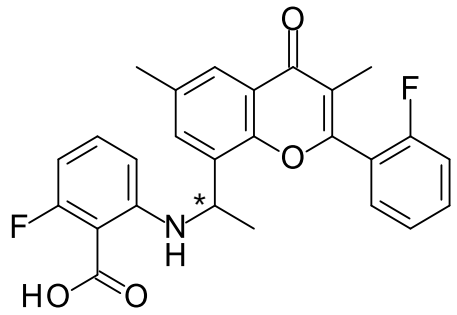
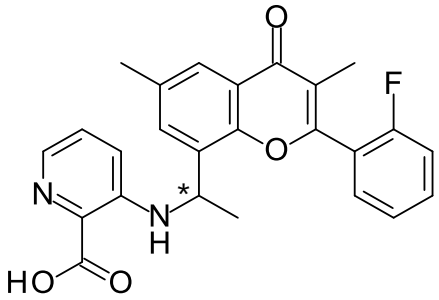
en donde el enlace en la posición * es como se representa, 

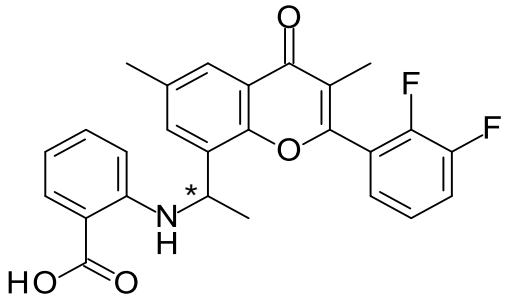
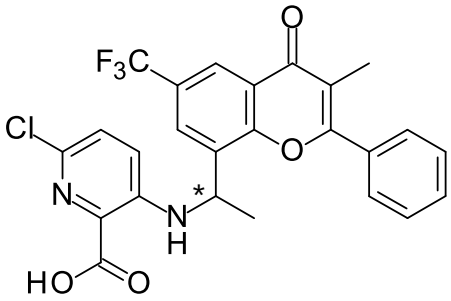
, o 

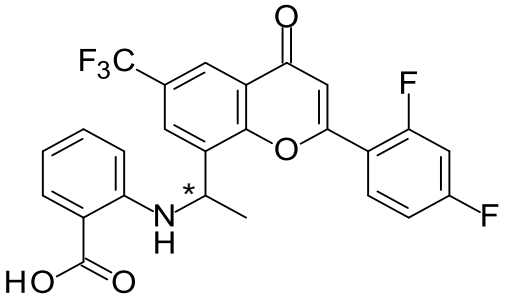
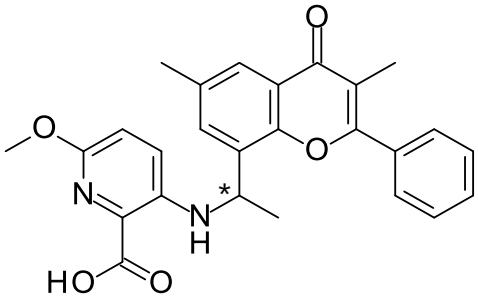
.

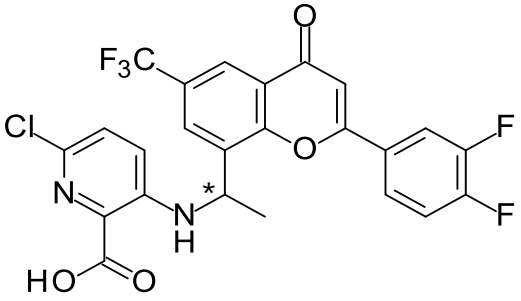
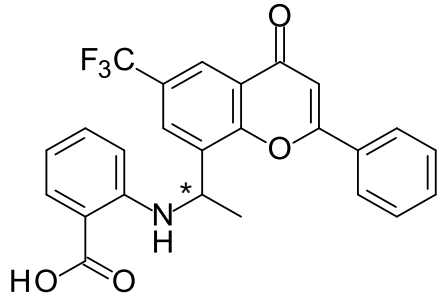
En aun un compuesto adicional con la Fórmula (I), el compuesto se selecciona de:

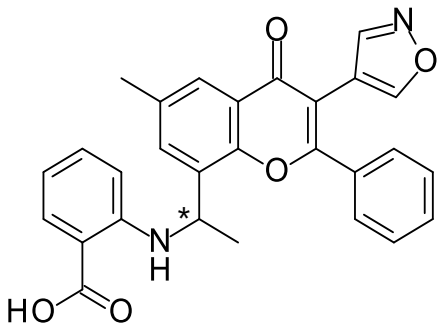
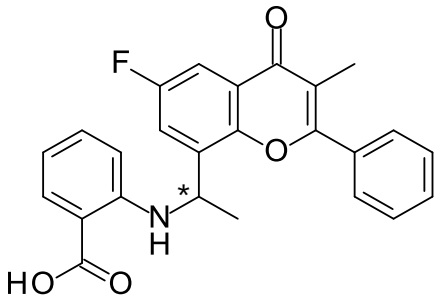
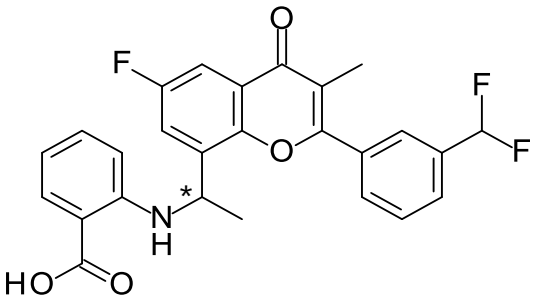
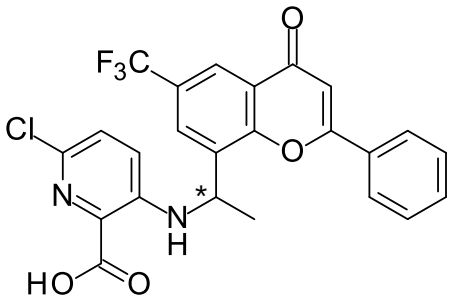
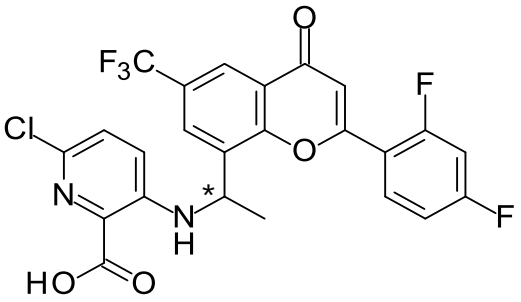
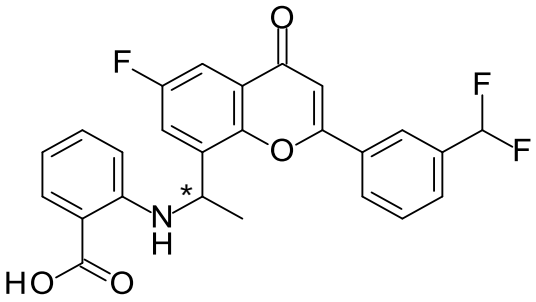
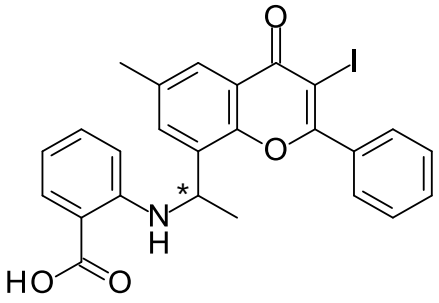
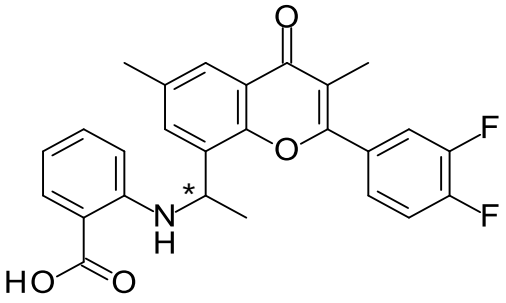

O
F3C
O
N
*
H
HO
O
;

O
CF3
O
N
N
*
H
HO
O
;

O
F3C
Cl
O
CN
N
N
*
H
HO
O
;

O
F3C
F
Cl
O
N
N
*
H
F
HO
O
;

O
F3C
F
Cl
O
N
N
*
H
HO
O
;

O
F
O
F
N
*
H
HO
O
;

O
F3C
Cl
O
F
F
N
N
*
H
HO
O
;

O
F
O
F
F
N
*
H
HO
O
;

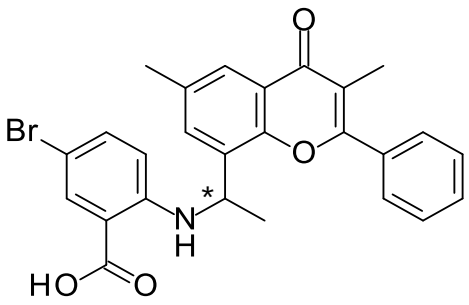

O
F
O
F
N
*
H
HO
O
;

O
F
O
N
N
*
H
HO
O
;


O
F
O
F
N
*
H
HO
O
;

O
F3C
O
Cl
N
N
*
H
HO
O
;

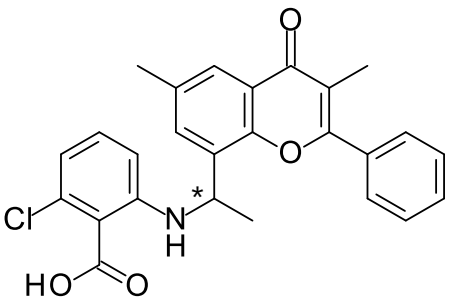

O
F3C
O
F
F
N
*
H
HO
O
;

O
O
O
N
N
*
H
HO
O
;


O
F3C
O
Cl
N
F
F
N
*
H
HO
O
;

O
F3C
O
N
N
*
H
HO
O
;

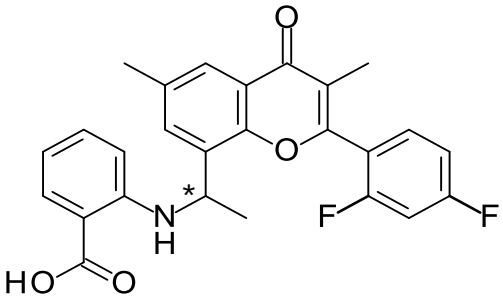

O
N
O
O
*
N
H
HO
O
;

F
O
O
*
N
H
HO
O
;

F
O
O
F
F
*
N
H
HO
O
;

F3C
O
O
Cl
N
*
N
H
HO
O
;

F3C
O
O
F
Cl
N
*
N
H
HO
O
F
;

F
O
O
F
F
*
N
H
HO
O
;

O
I
O
*
N
H
HO
O
;

O
O
F
F
*
N
H
HO
O
;



;

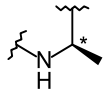


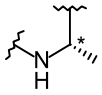
; y



;

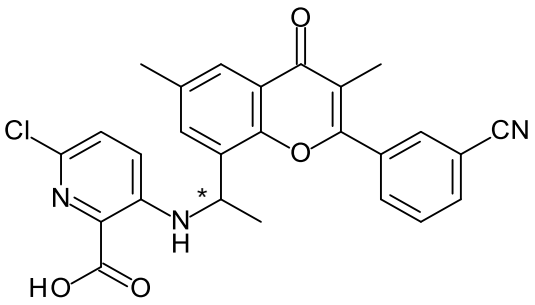
o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores;

en donde el enlace en la posición * es como se representa, 

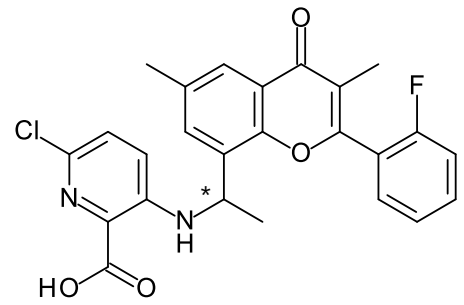
, o 

.

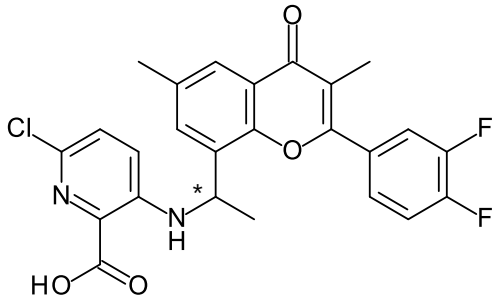
En aun un compuesto adicional con la Fórmula (I), el compuesto se selecciona de:



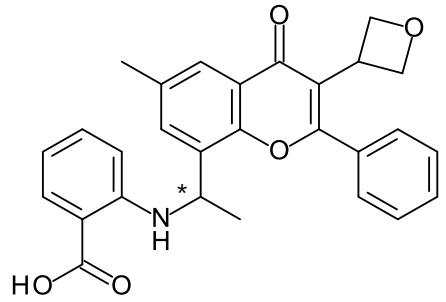
;



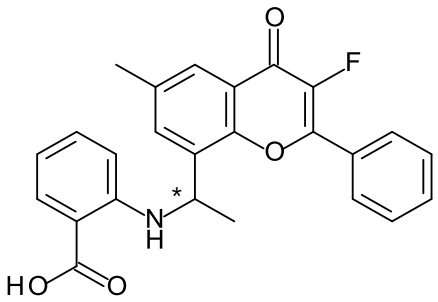
;



;

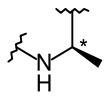
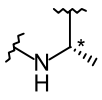


; y

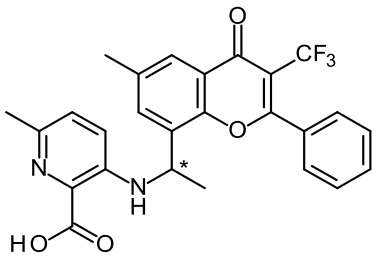
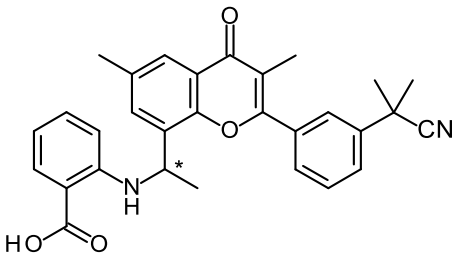


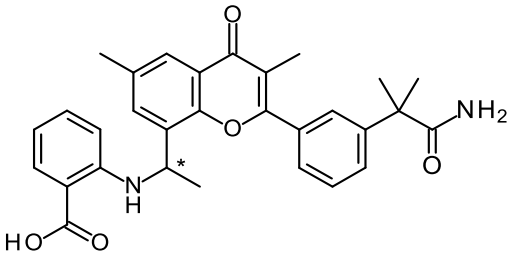
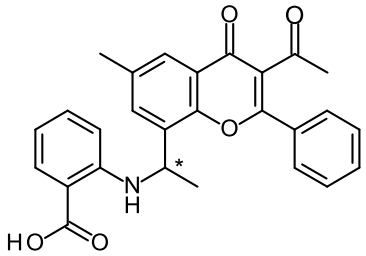
;

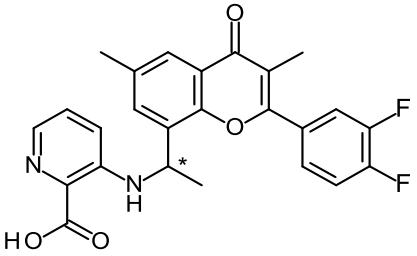
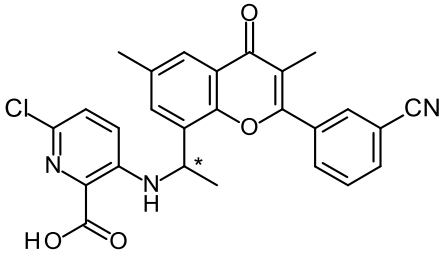
o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores;

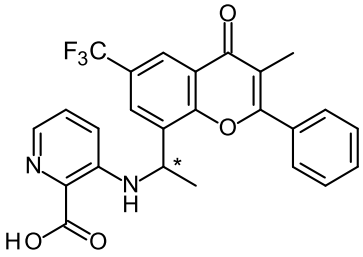
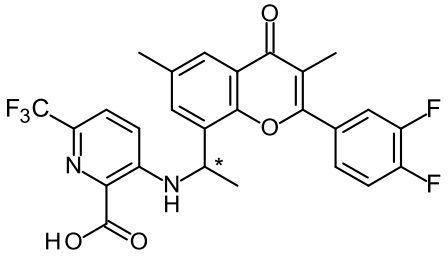
en donde el enlace en la posición * es como se representa,  , o  .

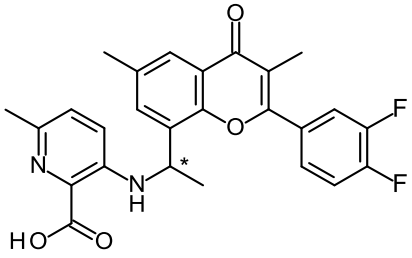
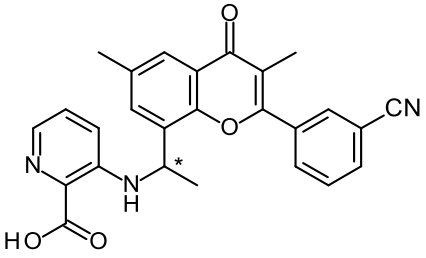
En aun un compuesto adicional con la Fórmula (I), el compuesto se selecciona de:

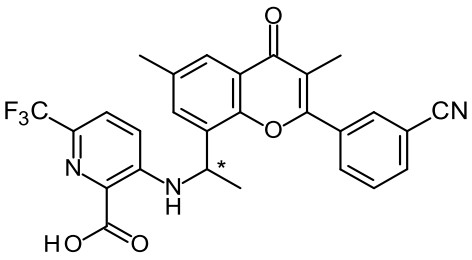
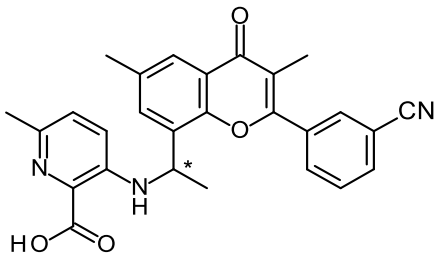

O
CF3
O
N
H
N
*
HO
O
;

O
O
CN
N
H
N
*
HO
O
;

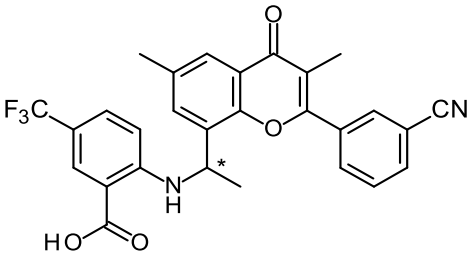
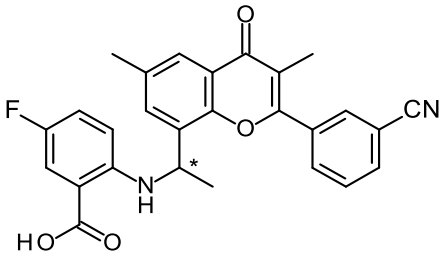

O
NH2
O
O
N
H
N
*
HO
O
;

O
O
O
N
H
N
*
HO
O
;

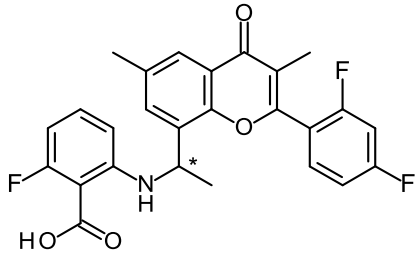
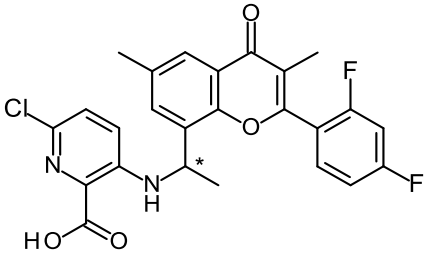

O
F
F
O
N
H
N
*
HO
O
;

O
Cl
CN
O
N
H
N
*
HO
O
;

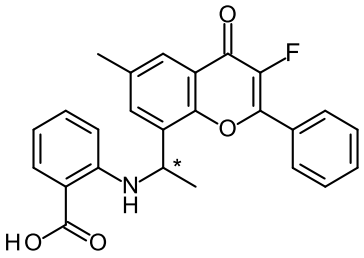
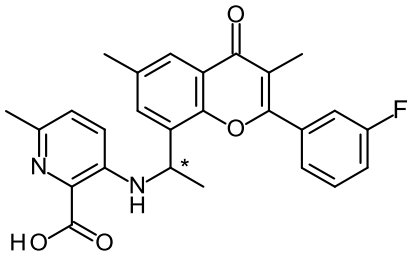

O
F3C
O
N
H
N
*
HO
O
;

O
F3C
F
O
N
H
N
*
HO
O
;

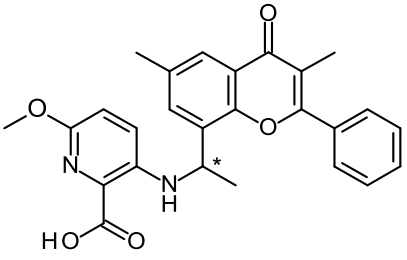
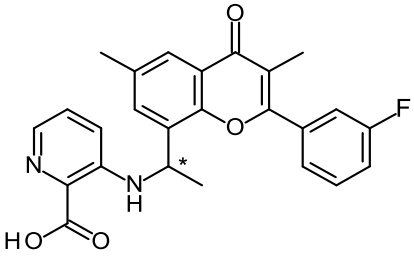

O
F
F
O
N
H
N
*
HO
O
;

O
CN
O
N
H
N
*
HO
O
;

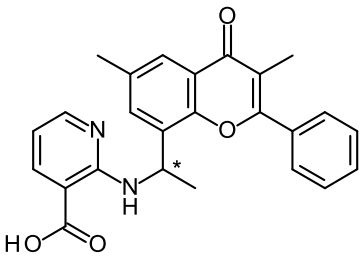
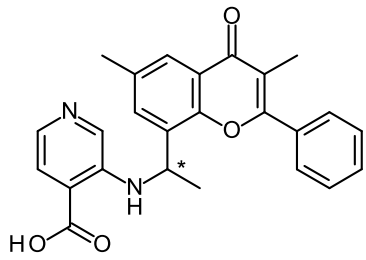
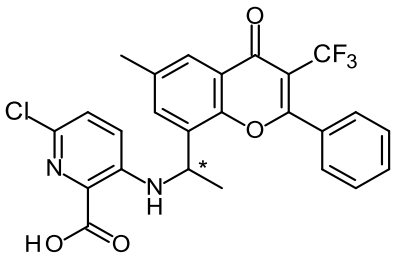

; 
;

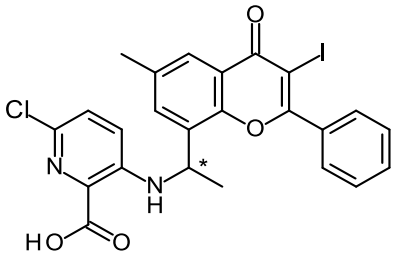
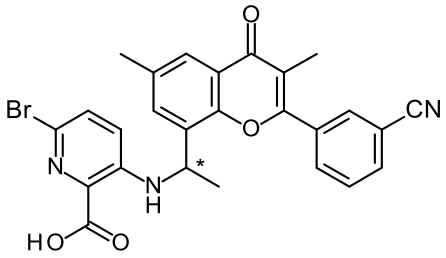

; 
;

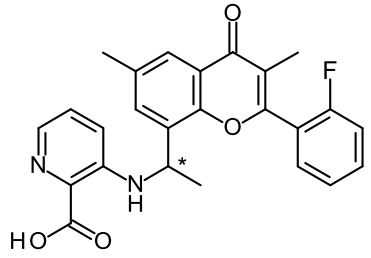
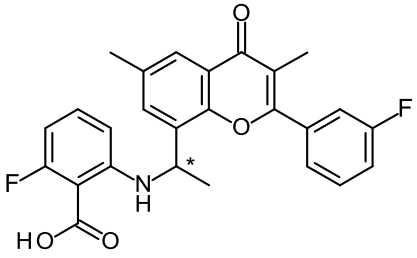

; 
;

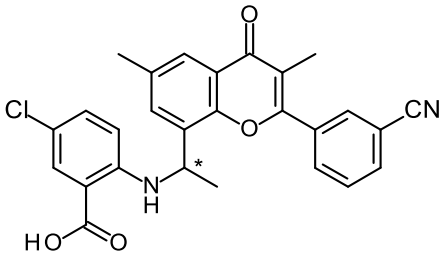
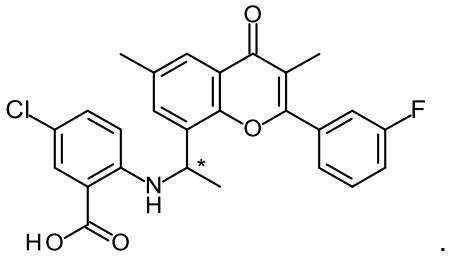

; 
;

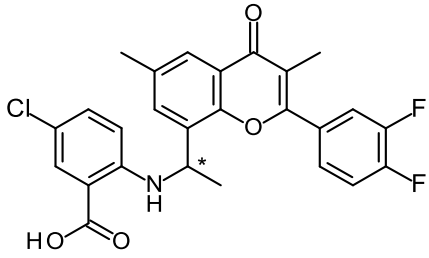
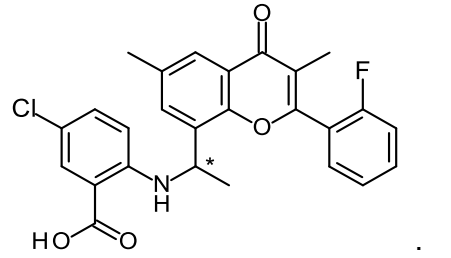

; 
;


;

;

;


;

;

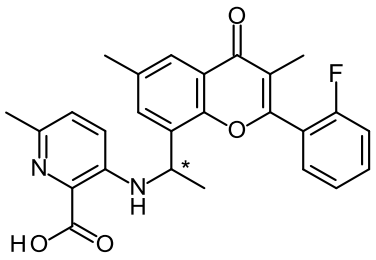
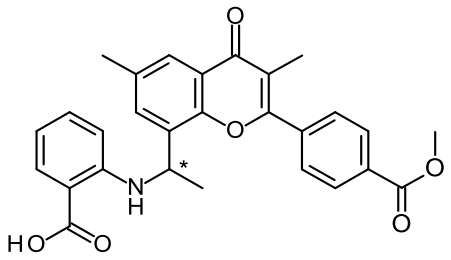

;

;

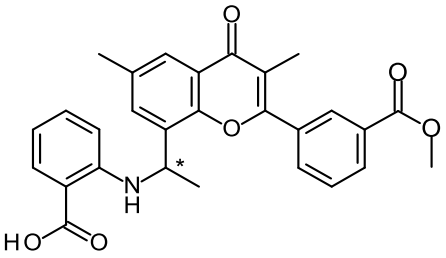
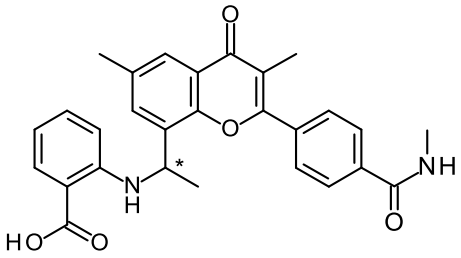

;

;

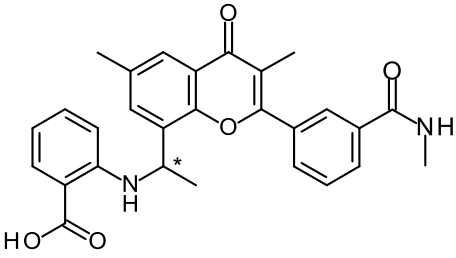
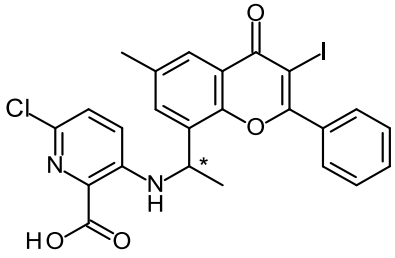

;

;

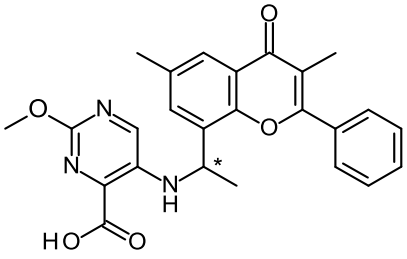
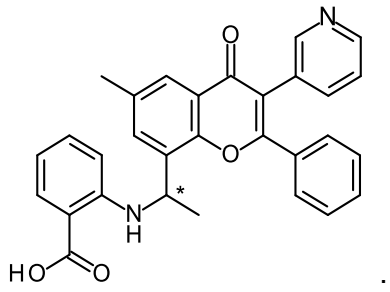
;

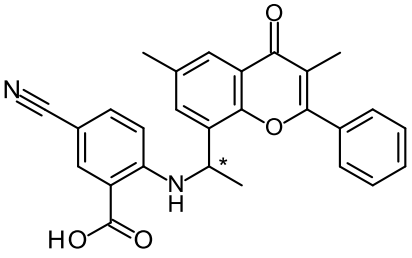
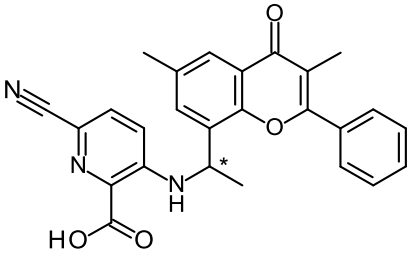
;

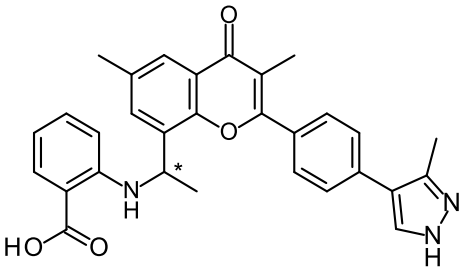
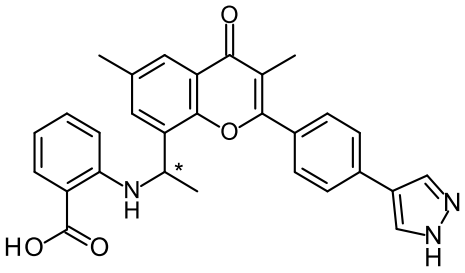

; 
;

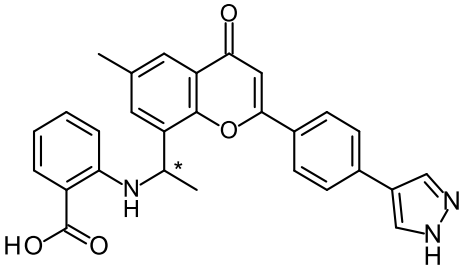
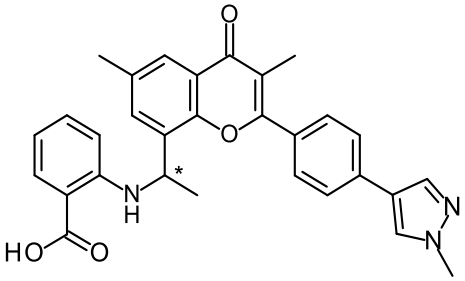

; 
;

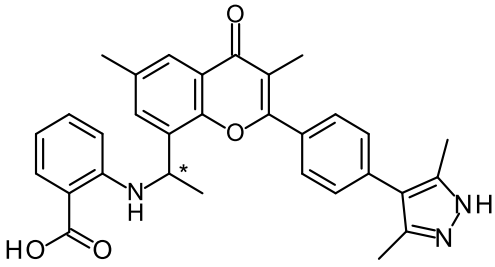
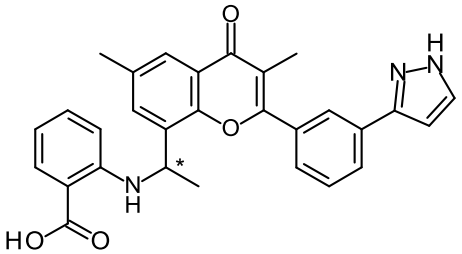

; 
;

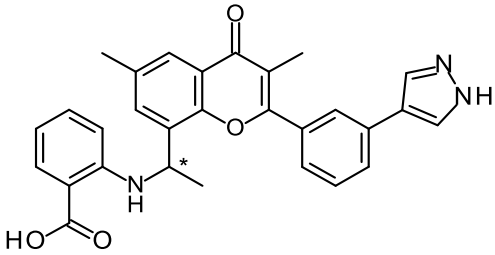
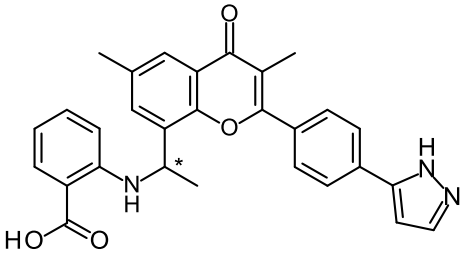

; 
;

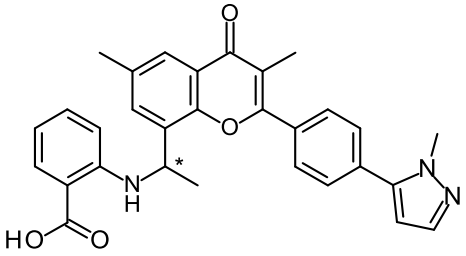
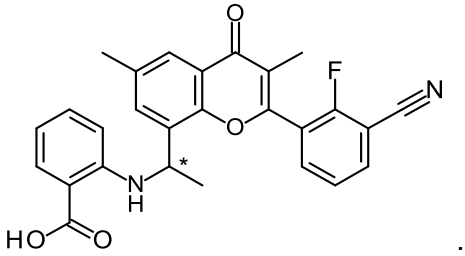

; 
;

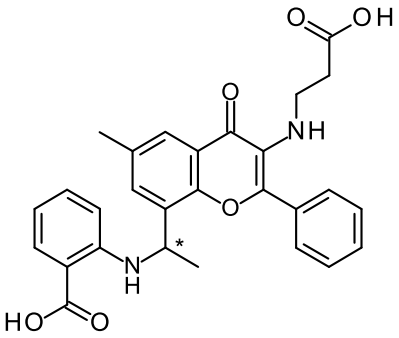
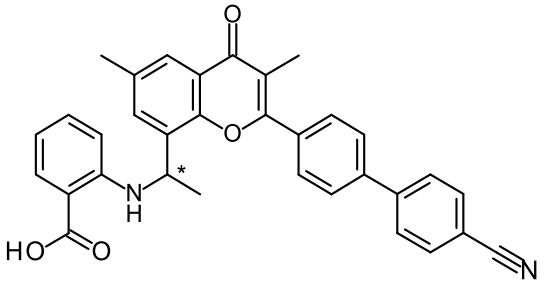
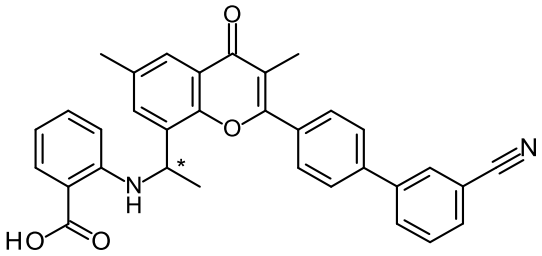
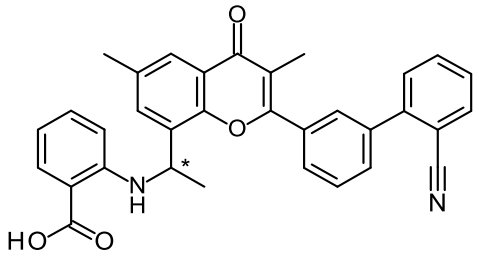
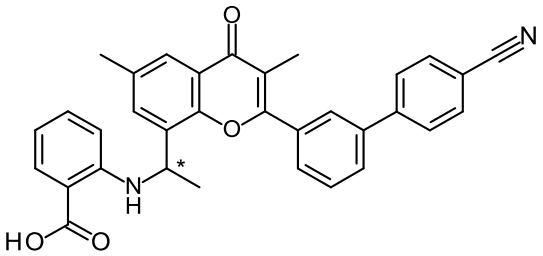
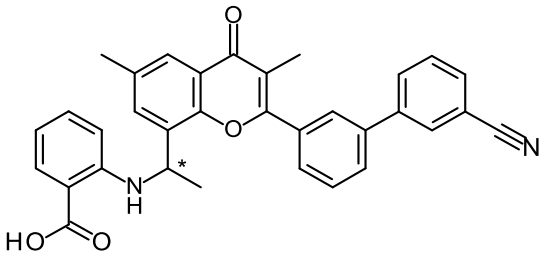
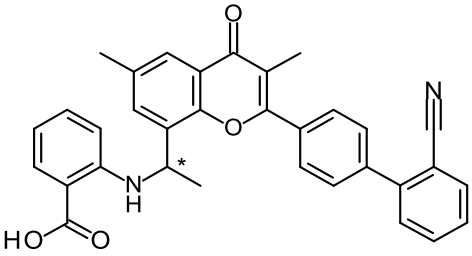
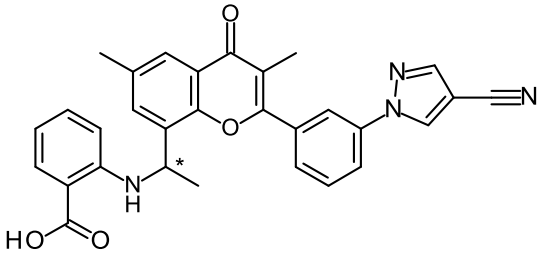

;

;


;

;

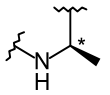
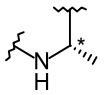

;

;


;

;

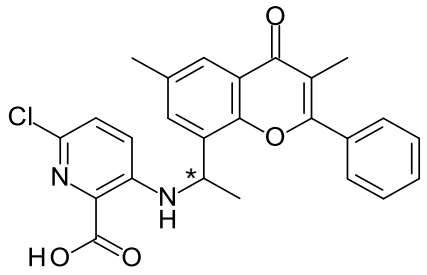

;

;


;

;

;

;

;

;

; y

;

o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores;

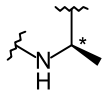
en donde el enlace en la posición * es como se representa,  , o  .

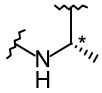
Una modalidad adicional es un compuesto de la fórmula



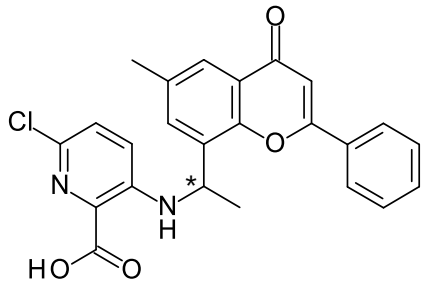
;

o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En incluso una modalidad adicional,

el enlace en la posición * es  . En incluso una modalidad adicional, el enlace

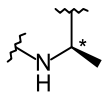
en la posición * es  .

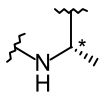
Una modalidad adicional es un compuesto de la fórmula



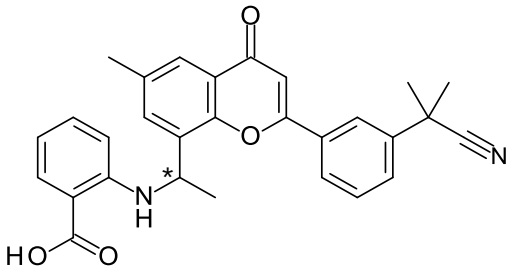
;

o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En incluso una modalidad adicional,

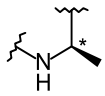
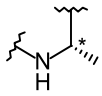
el enlace en la posición * es  . En incluso una modalidad adicional, el enlace

en la posición * es  .

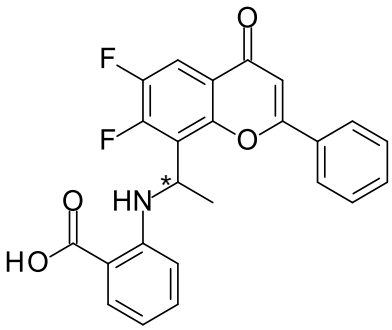
Una modalidad adicional es un compuesto de la fórmula



;

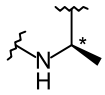
o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En incluso una modalidad adicional, el enlace en la posición * es  . En incluso una modalidad adicional, el enlace en la posición * es  .

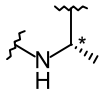
Una modalidad adicional es un compuesto de la fórmula



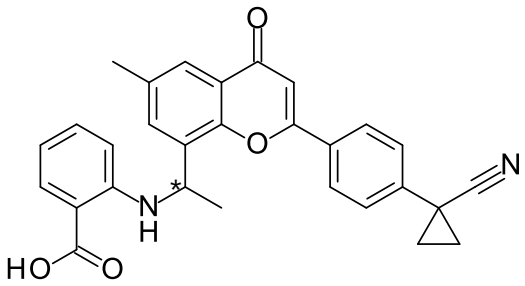
;

o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En incluso una modalidad adicional,

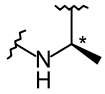
el enlace en la posición * es  . En incluso una modalidad adicional, el enlace

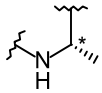
en la posición * es  .

Una modalidad adicional es un compuesto de la fórmula

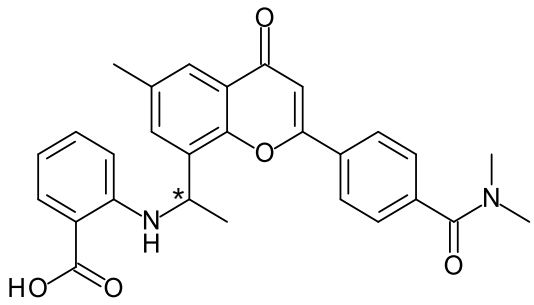

;

o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En incluso una modalidad adicional,

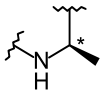
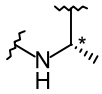
el enlace en la posición * es  . En incluso una modalidad adicional, el enlace

en la posición * es  .

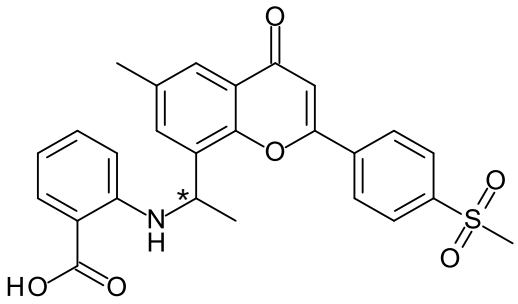
Una modalidad adicional es un compuesto de la fórmula



;

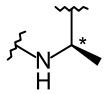
o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En incluso una modalidad adicional, el enlace en la posición * es  . En incluso una modalidad adicional, el enlace en la posición * es  .

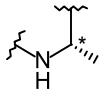
Una modalidad adicional es un compuesto de la fórmula



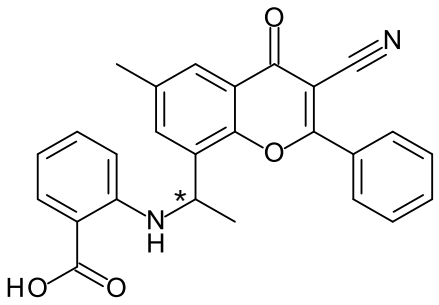
;

o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En incluso una modalidad adicional,

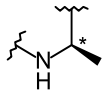
el enlace en la posición * es  . En incluso una modalidad adicional, el enlace

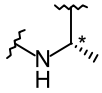
en la posición * es  .

Una modalidad adicional es un compuesto de la fórmula

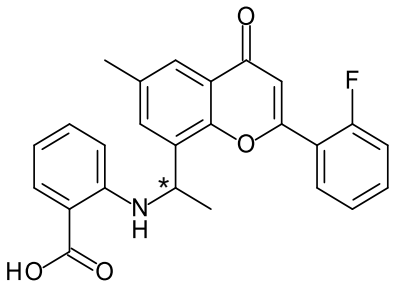

;

o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En incluso una modalidad adicional,

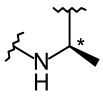
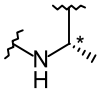
el enlace en la posición * es  . En incluso una modalidad adicional, el enlace

en la posición * es  .

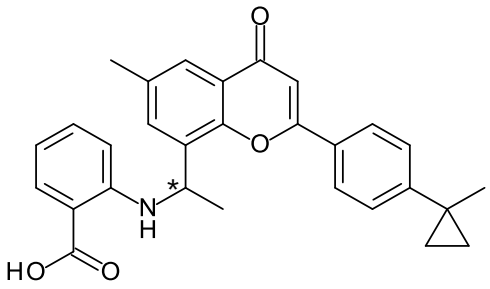
Una modalidad adicional es un compuesto de la fórmula



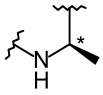
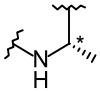
;

o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En incluso una modalidad adicional, el enlace en la posición * es  . En incluso una modalidad adicional, el enlace en la posición * es  .

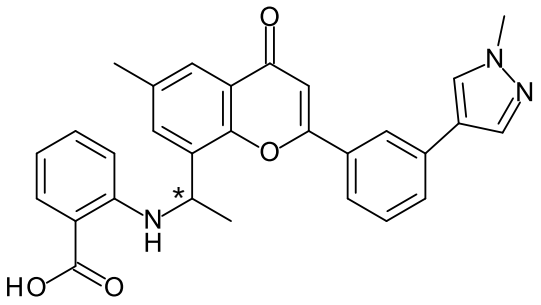
Una modalidad adicional es un compuesto de la fórmula



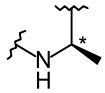
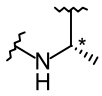
;

o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En incluso una modalidad adicional, el enlace en la posición * es  . En incluso una modalidad adicional, el enlace en la posición * es  .

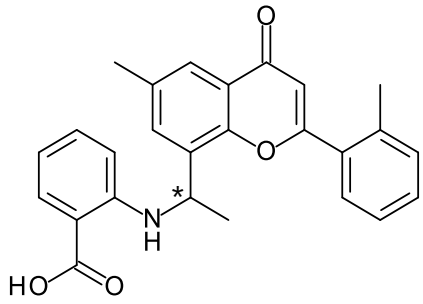
Una modalidad adicional es un compuesto de la fórmula



;

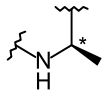
o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En incluso una modalidad adicional, el enlace en la posición * es  . En incluso una modalidad adicional, el enlace en la posición * es  .

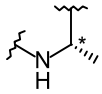
Una modalidad adicional es un compuesto de la fórmula



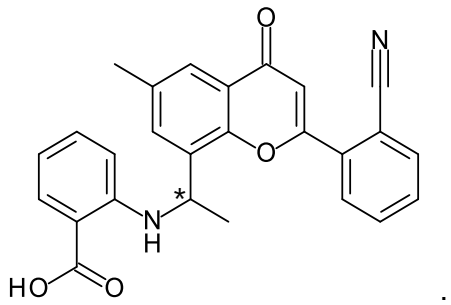
;

o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En incluso una modalidad adicional,

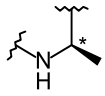
el enlace en la posición * es  . En incluso una modalidad adicional, el enlace

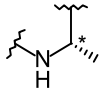
en la posición * es  .

Una modalidad adicional es un compuesto de la fórmula

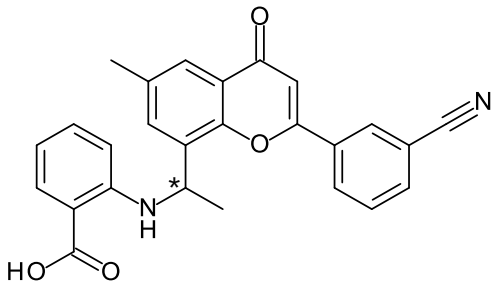

;

o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En incluso una modalidad adicional,

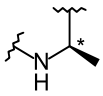
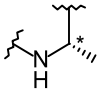
el enlace en la posición * es  . En incluso una modalidad adicional, el enlace

en la posición * es  .

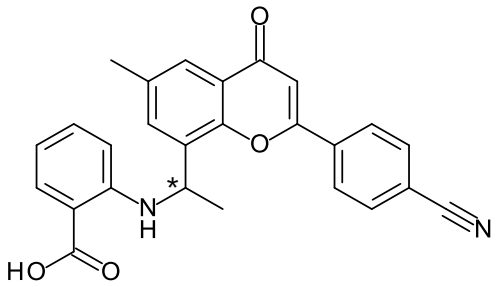
Una modalidad adicional es un compuesto de la fórmula



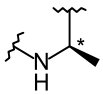
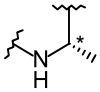
;

o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En incluso una modalidad adicional, el enlace en la posición * es  . En incluso una modalidad adicional, el enlace en la posición * es  .

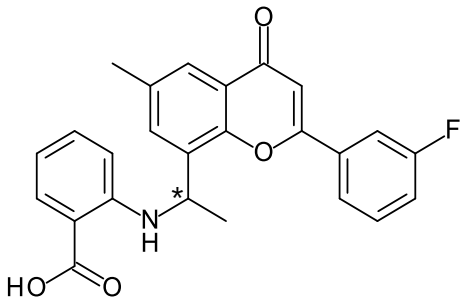
Una modalidad adicional es un compuesto de la fórmula



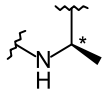
;

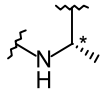
o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En incluso una modalidad adicional, el enlace en la posición * es  . En incluso una modalidad adicional, el enlace en la posición * es  .

Una modalidad adicional es un compuesto de la fórmula



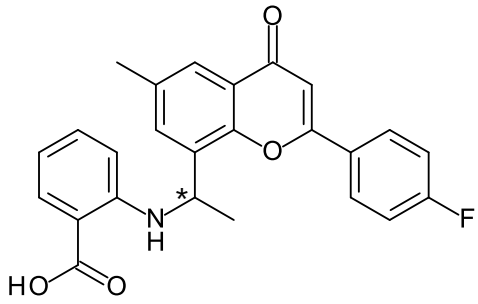
;

o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En incluso una modalidad adicional, el enlace en la posición * es 

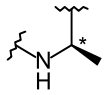
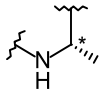
. En incluso una modalidad adicional, el enlace en la posición * es 

.

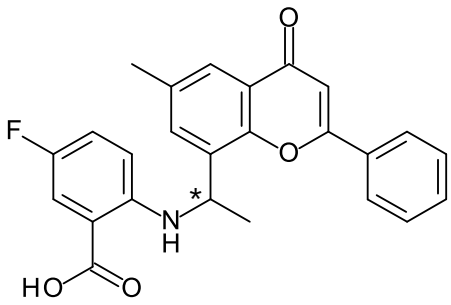
Una modalidad adicional es un compuesto de la fórmula

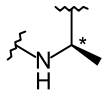
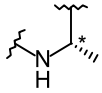


;

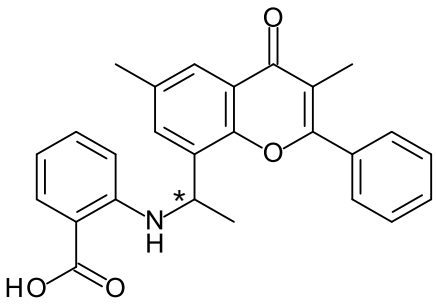
o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En incluso una modalidad adicional, el enlace en la posición * es  . En incluso una modalidad adicional, el enlace en la posición * es  .

Una modalidad adicional es un compuesto de la fórmula

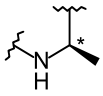
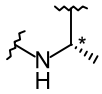

;

o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En incluso una modalidad adicional, el enlace en la posición * es  . En incluso una modalidad adicional, el enlace en la posición * es  .

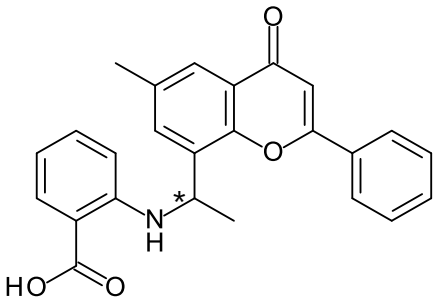
Una modalidad adicional es un compuesto de la fórmula



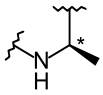
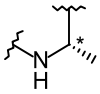
;

o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En incluso una modalidad adicional, el enlace en la posición * es  . En incluso una modalidad adicional, el enlace en la posición * es  .

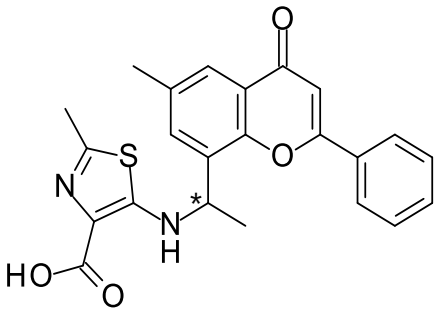
Una modalidad adicional es un compuesto de la fórmula

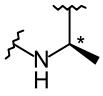
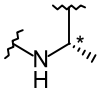


;

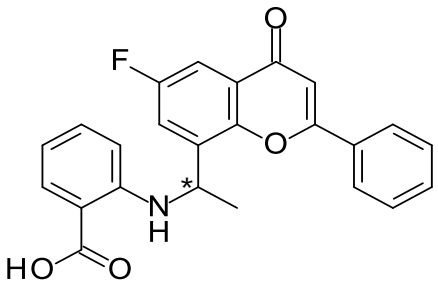
o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En incluso una modalidad adicional, el enlace en la posición * es  . En incluso una modalidad adicional, el enlace en la posición * es  .

Una modalidad adicional es un compuesto de la fórmula

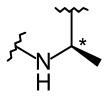
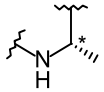
 ;

o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En incluso una modalidad adicional, el enlace en la posición * es  . En incluso una modalidad adicional, el enlace en la posición * es  .

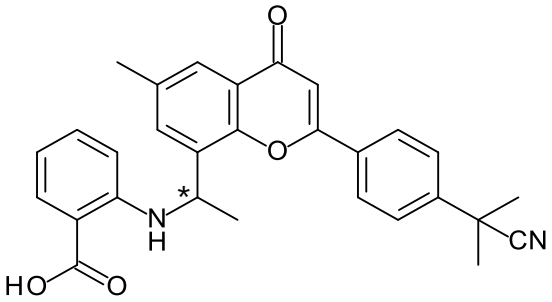
Una modalidad adicional es un compuesto de la fórmula



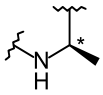
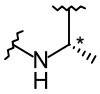
;

o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En incluso una modalidad adicional, el enlace en la posición * es  . En incluso una modalidad adicional, el enlace en la posición * es  .

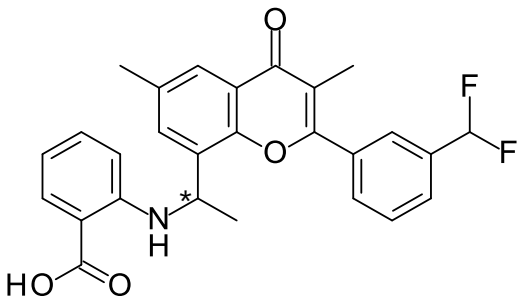
Una modalidad adicional es un compuesto de la fórmula

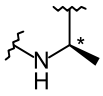
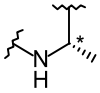


;

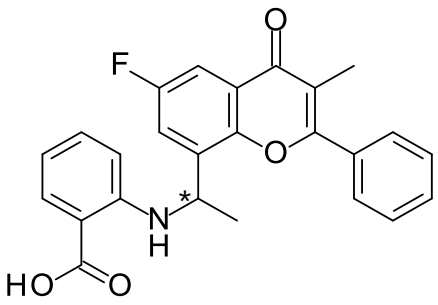
o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En incluso una modalidad adicional, el enlace en la posición * es  . En incluso una modalidad adicional, el enlace en la posición * es  .

Una modalidad adicional es un compuesto de la fórmula

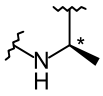
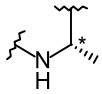

;

o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En incluso una modalidad adicional, el enlace en la posición * es  . En incluso una modalidad adicional, el enlace en la posición * es  .

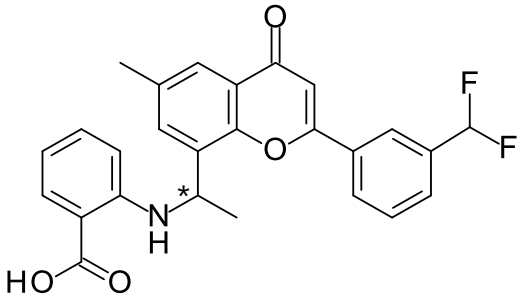
Una modalidad adicional es un compuesto de la fórmula



;

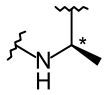
o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En incluso una modalidad adicional, el enlace en la posición * es  . En incluso una modalidad adicional, el enlace en la posición * es  .

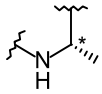
Una modalidad adicional es un compuesto de la fórmula



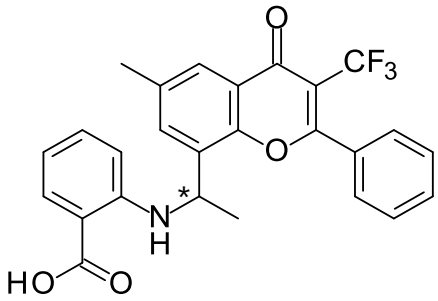
;

o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En incluso una modalidad adicional,

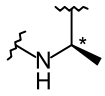
el enlace en la posición * es  . En incluso una modalidad adicional, el enlace

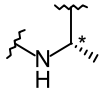
en la posición * es  .

Una modalidad adicional es un compuesto de la fórmula

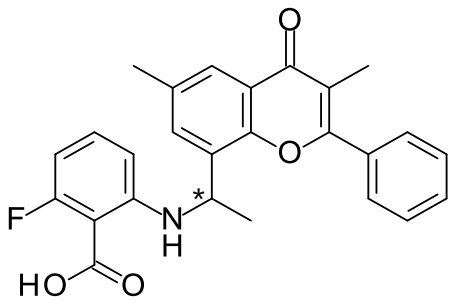

;

o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En incluso una modalidad adicional,

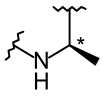
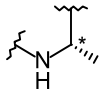
el enlace en la posición * es  . En incluso una modalidad adicional, el enlace

en la posición * es  .

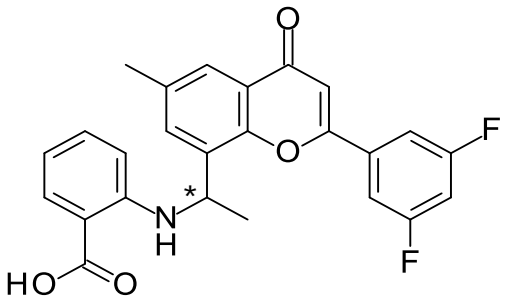
Una modalidad adicional es un compuesto de la fórmula



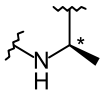
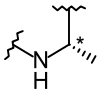
;

o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En incluso una modalidad adicional, el enlace en la posición * es  . En incluso una modalidad adicional, el enlace en la posición * es  .

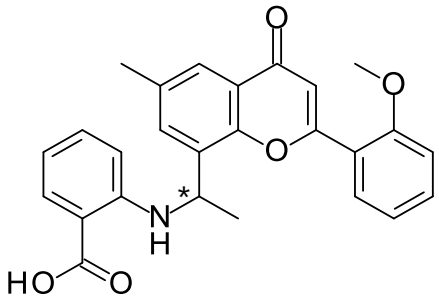
Una modalidad adicional es un compuesto de la fórmula

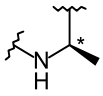
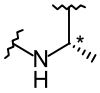


;

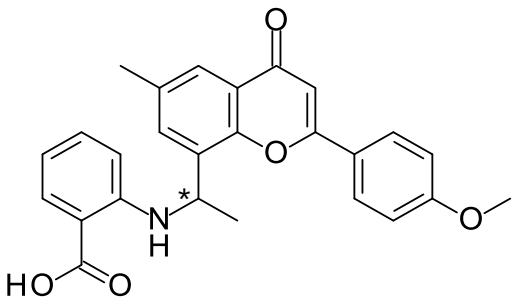
o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En incluso una modalidad adicional, el enlace en la posición * es  . En incluso una modalidad adicional, el enlace en la posición * es  .

Una modalidad adicional es un compuesto de la fórmula

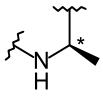
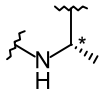
 ;

o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En incluso una modalidad adicional, el enlace en la posición * es  . En incluso una modalidad adicional, el enlace en la posición * es  .

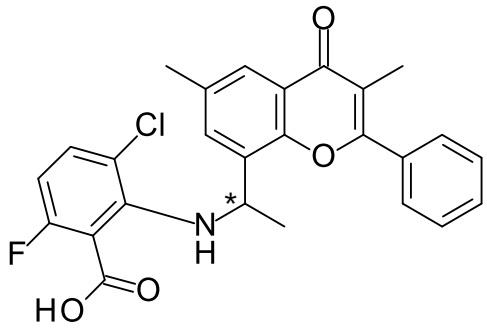
Una modalidad adicional es un compuesto de la fórmula



;

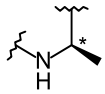
o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En incluso una modalidad adicional, el enlace en la posición * es  . En incluso una modalidad adicional, el enlace en la posición * es  .

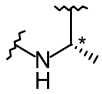
Una modalidad adicional es un compuesto de la fórmula



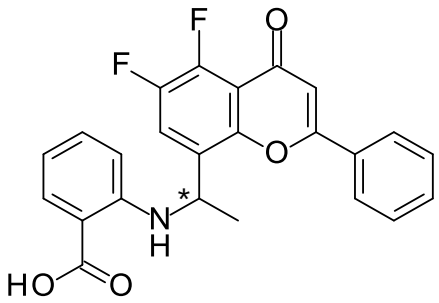
;

o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En incluso una modalidad adicional,

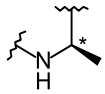
el enlace en la posición * es  . En incluso una modalidad adicional, el enlace

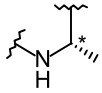
en la posición * es  .

Una modalidad adicional es un compuesto de la fórmula

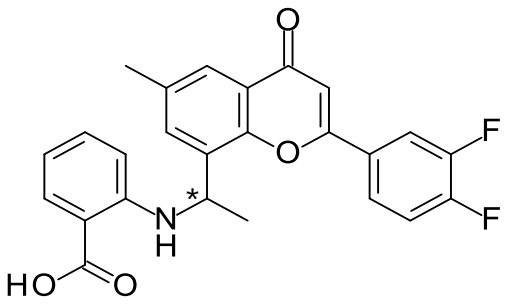

;

o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En incluso una modalidad adicional,

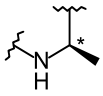
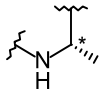
el enlace en la posición * es  . En incluso una modalidad adicional, el enlace

en la posición * es  .

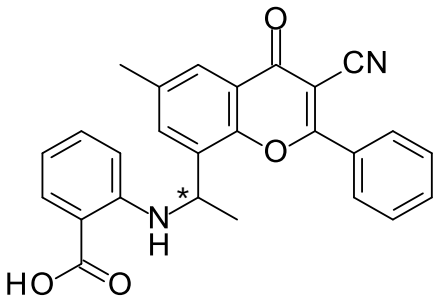
Una modalidad adicional es un compuesto de la fórmula



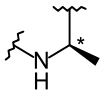
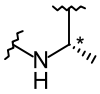
;

o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En incluso una modalidad adicional, el enlace en la posición * es  . En incluso una modalidad adicional, el enlace en la posición * es  .

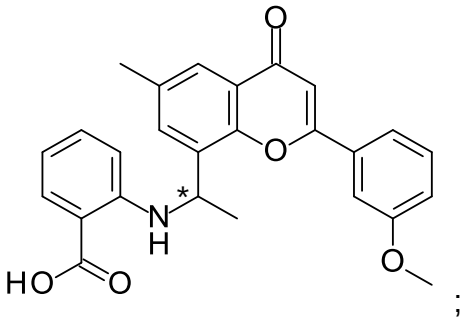
Una modalidad adicional es un compuesto de la fórmula

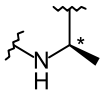
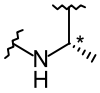


;

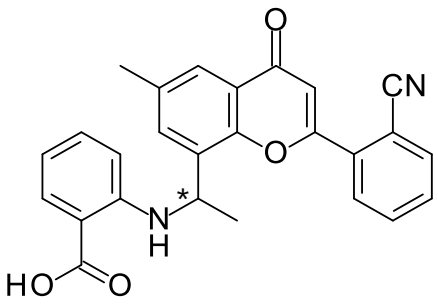
o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En incluso una modalidad adicional, el enlace en la posición * es  . En incluso una modalidad adicional, el enlace en la posición * es  .

Una modalidad adicional es un compuesto de la fórmula

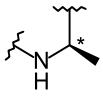
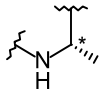

;

o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En incluso una modalidad adicional, el enlace en la posición * es  . En incluso una modalidad adicional, el enlace en la posición * es  .

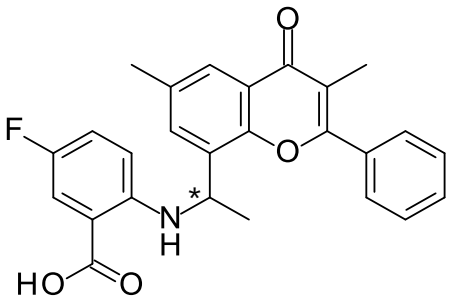
Una modalidad adicional es un compuesto de la fórmula



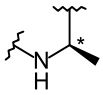
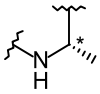
;

o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En incluso una modalidad adicional, el enlace en la posición * es  . En incluso una modalidad adicional, el enlace en la posición * es  .

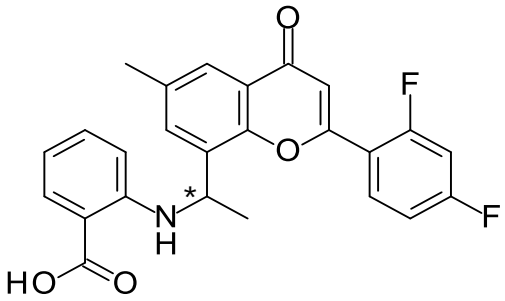
Una modalidad adicional es un compuesto de la fórmula

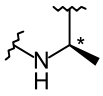
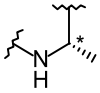


;

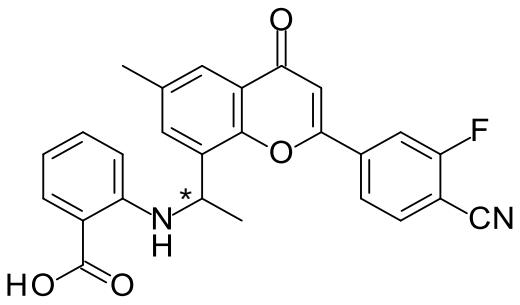
o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En incluso una modalidad adicional, el enlace en la posición * es  . En incluso una modalidad adicional, el enlace en la posición * es  .

Una modalidad adicional es un compuesto de la fórmula

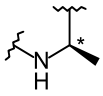

;

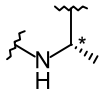
o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En incluso una modalidad adicional, el enlace en la posición * es  . En incluso una modalidad adicional, el enlace en la posición * es  .

Una modalidad adicional es un compuesto de la fórmula



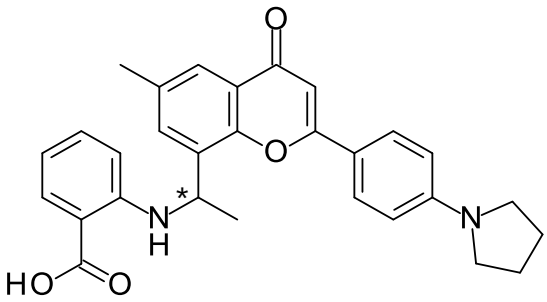
;

o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En incluso una modalidad adicional, el enlace en la posición * es 

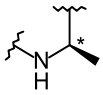
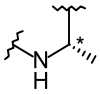
. En incluso una modalidad adicional, el enlace en la posición * es 

.

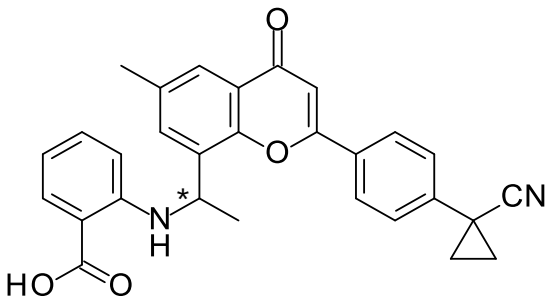
Una modalidad adicional es un compuesto de la fórmula

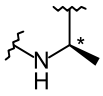
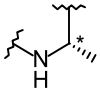


;

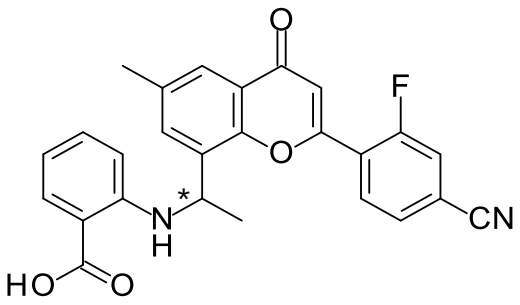
o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En incluso una modalidad adicional, el enlace en la posición * es  . En incluso una modalidad adicional, el enlace en la posición * es  .

Una modalidad adicional es un compuesto de la fórmula

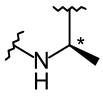
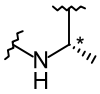

;

o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En incluso una modalidad adicional, el enlace en la posición * es  . En incluso una modalidad adicional, el enlace en la posición * es  .

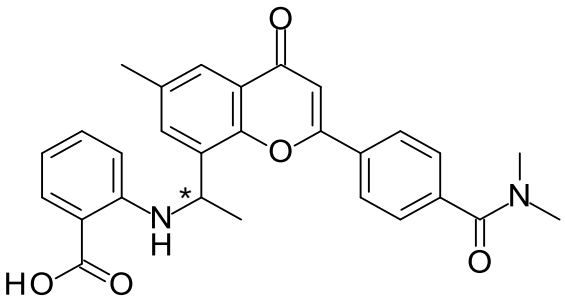
Una modalidad adicional es un compuesto de la fórmula



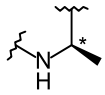
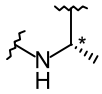
;

o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En incluso una modalidad adicional, el enlace en la posición * es  . En incluso una modalidad adicional, el enlace en la posición * es  .

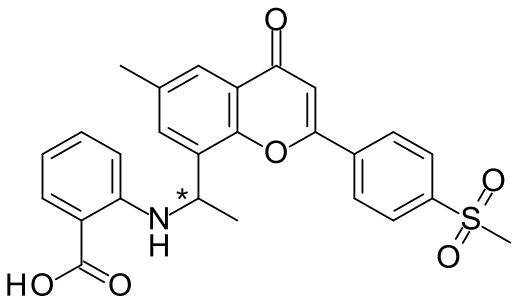
Una modalidad adicional es un compuesto de la fórmula

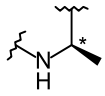
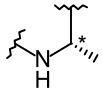


;

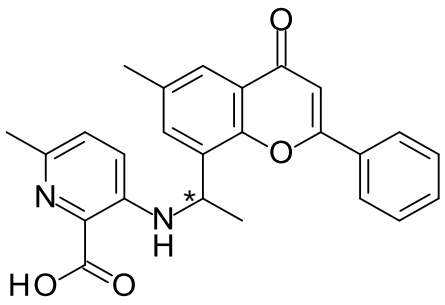
o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En incluso una modalidad adicional, el enlace en la posición * es  . En incluso una modalidad adicional, el enlace en la posición * es  .

Una modalidad adicional es un compuesto de la fórmula

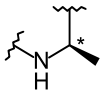
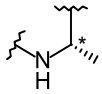

;

o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En incluso una modalidad adicional, el enlace en la posición * es  . En incluso una modalidad adicional, el enlace en la posición * es  .

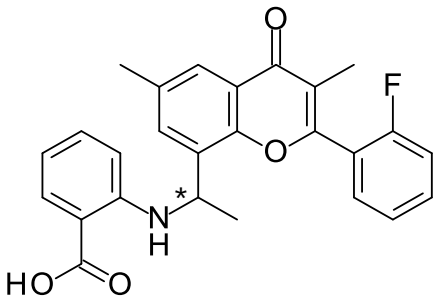
Una modalidad adicional es un compuesto de la fórmula



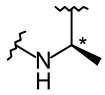
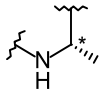
;

o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En incluso una modalidad adicional, el enlace en la posición * es  . En incluso una modalidad adicional, el enlace en la posición * es  .

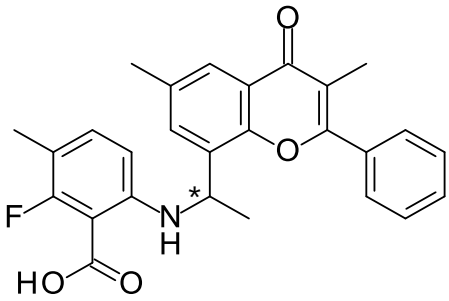
Una modalidad adicional es un compuesto de la fórmula

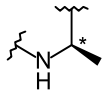
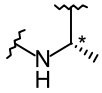


;

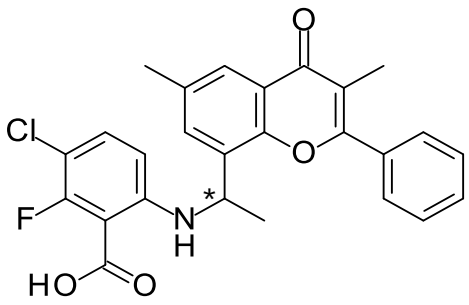
o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En incluso una modalidad adicional, el enlace en la posición * es  . En incluso una modalidad adicional, el enlace en la posición * es  .

Una modalidad adicional es un compuesto de la fórmula

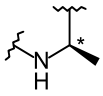
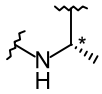
 ;

o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En incluso una modalidad adicional, el enlace en la posición * es  . En incluso una modalidad adicional, el enlace en la posición * es  .

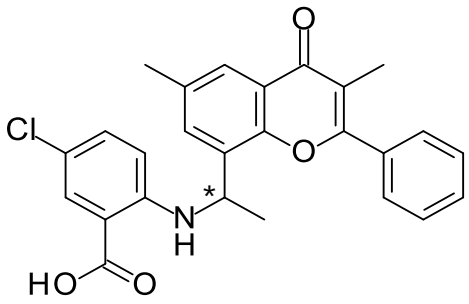
Una modalidad adicional es un compuesto de la fórmula



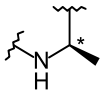
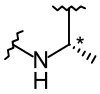
;

o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En incluso una modalidad adicional, el enlace en la posición * es  . En incluso una modalidad adicional, el enlace en la posición * es  .

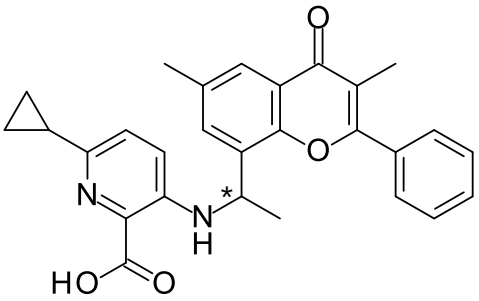
Una modalidad adicional es un compuesto de la fórmula

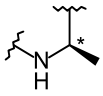
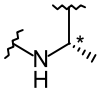


;

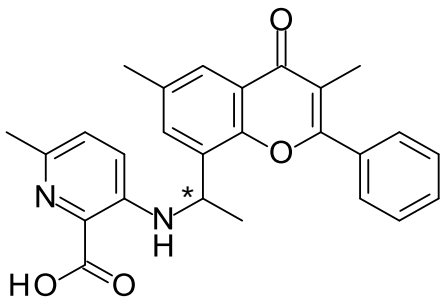
o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En incluso una modalidad adicional, el enlace en la posición * es  . En incluso una modalidad adicional, el enlace en la posición * es  .

Una modalidad adicional es un compuesto de la fórmula

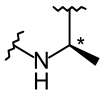
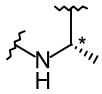

;

o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En incluso una modalidad adicional, el enlace en la posición * es  . En incluso una modalidad adicional, el enlace en la posición * es  .

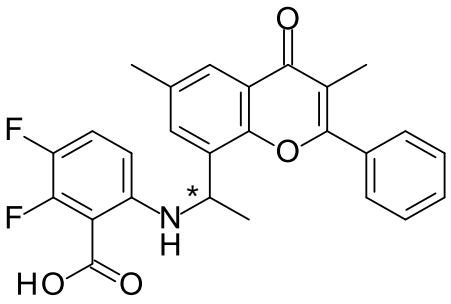
Una modalidad adicional es un compuesto de la fórmula



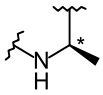
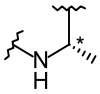
;

o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En incluso una modalidad adicional, el enlace en la posición * es  . En incluso una modalidad adicional, el enlace en la posición * es  .

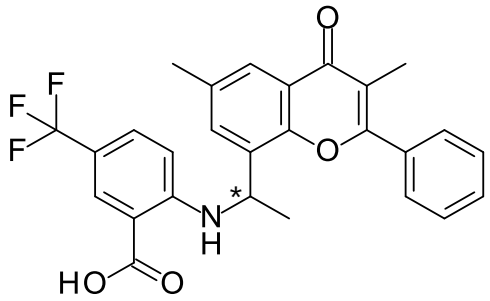
Una modalidad adicional es un compuesto de la fórmula

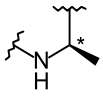
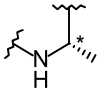


;

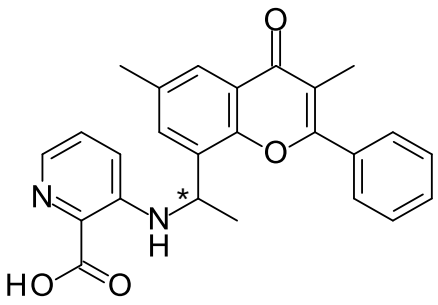
o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En incluso una modalidad adicional, el enlace en la posición * es  . En incluso una modalidad adicional, el enlace en la posición * es  .

Una modalidad adicional es un compuesto de la fórmula

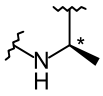
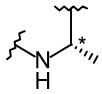

;

o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En incluso una modalidad adicional, el enlace en la posición * es  . En incluso una modalidad adicional, el enlace en la posición * es  .

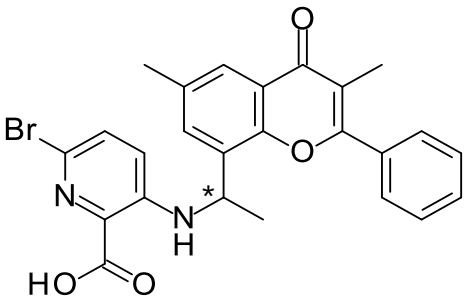
Una modalidad adicional es un compuesto de la fórmula



;

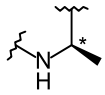
o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En incluso una modalidad adicional, el enlace en la posición * es  . En incluso una modalidad adicional, el enlace en la posición * es  .

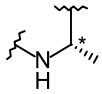
Una modalidad adicional es un compuesto de la fórmula



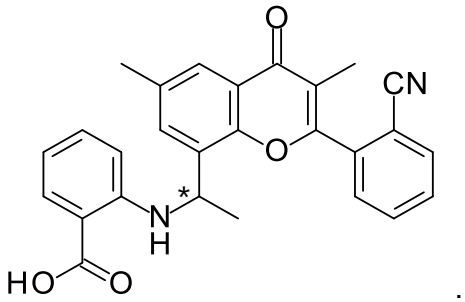
;

o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En incluso una modalidad adicional,

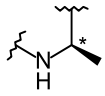
el enlace en la posición * es  . En incluso una modalidad adicional, el enlace

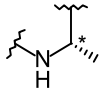
en la posición * es  .

Una modalidad adicional es un compuesto de la fórmula

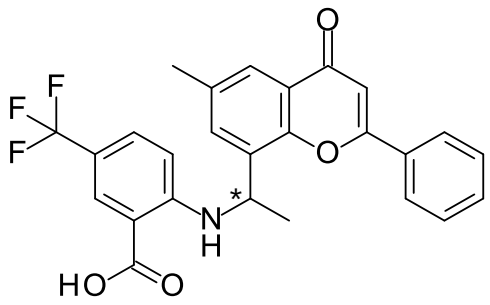

;

o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En incluso una modalidad adicional,

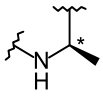
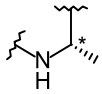
el enlace en la posición * es  . En incluso una modalidad adicional, el enlace

en la posición * es  .

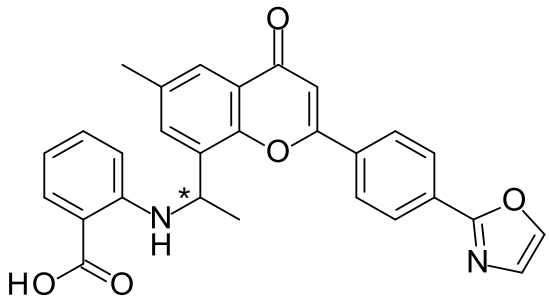
Una modalidad adicional es un compuesto de la fórmula



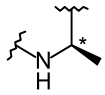
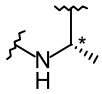
;

o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En incluso una modalidad adicional, el enlace en la posición * es  . En incluso una modalidad adicional, el enlace en la posición * es  .

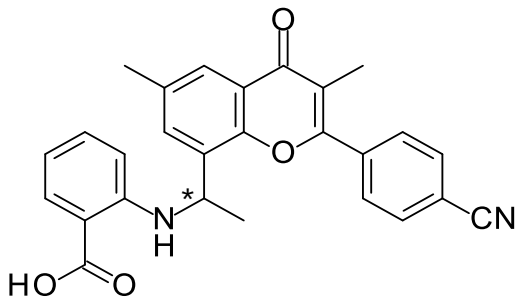
Una modalidad adicional es un compuesto de la fórmula

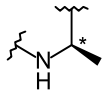
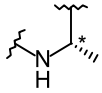


;

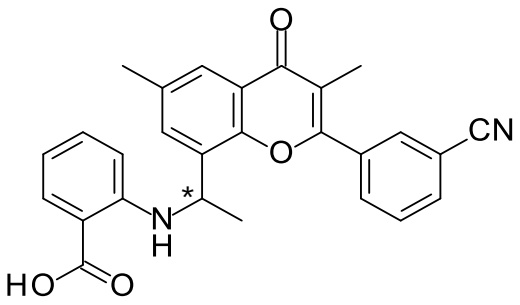
o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En incluso una modalidad adicional, el enlace en la posición * es  . En incluso una modalidad adicional, el enlace en la posición * es  .

Una modalidad adicional es un compuesto de la fórmula

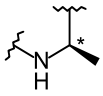
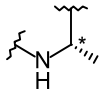

;

o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En incluso una modalidad adicional, el enlace en la posición * es  . En incluso una modalidad adicional, el enlace en la posición * es  .

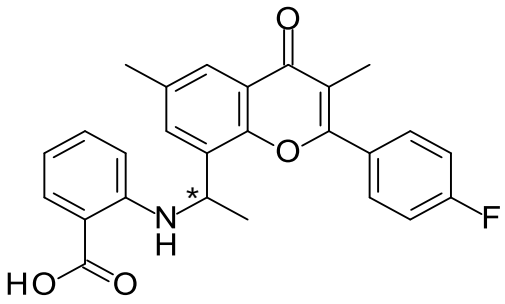
Una modalidad adicional es un compuesto de la fórmula



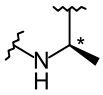
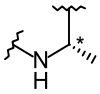
;

o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En incluso una modalidad adicional, el enlace en la posición * es  . En incluso una modalidad adicional, el enlace en la posición * es  .

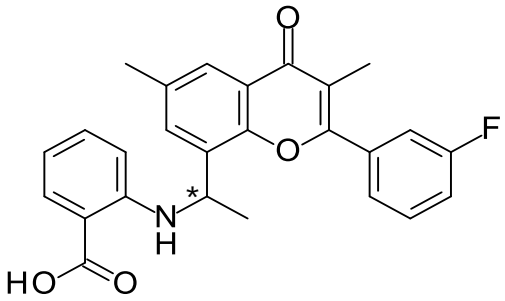
Una modalidad adicional es un compuesto de la fórmula

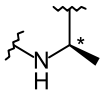
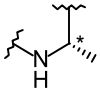


;

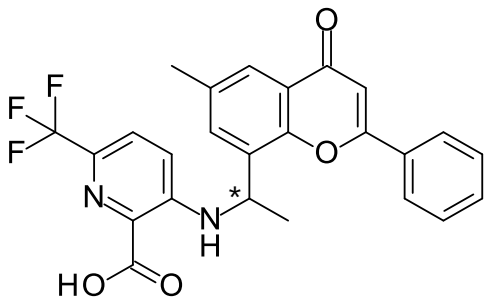
o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En incluso una modalidad adicional, el enlace en la posición * es  . En incluso una modalidad adicional, el enlace en la posición * es  .

Una modalidad adicional es un compuesto de la fórmula

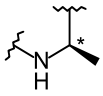
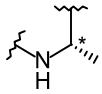

;

o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En incluso una modalidad adicional, el enlace en la posición * es  . En incluso una modalidad adicional, el enlace en la posición * es  .

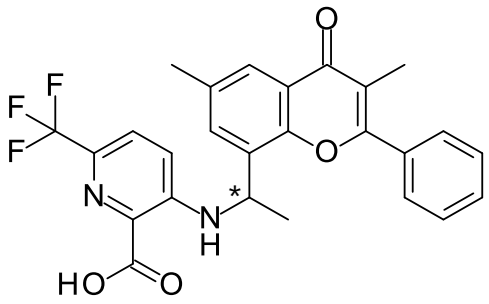
Una modalidad adicional es un compuesto de la fórmula



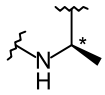
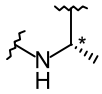
;

o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En incluso una modalidad adicional, el enlace en la posición * es  . En incluso una modalidad adicional, el enlace en la posición * es  .

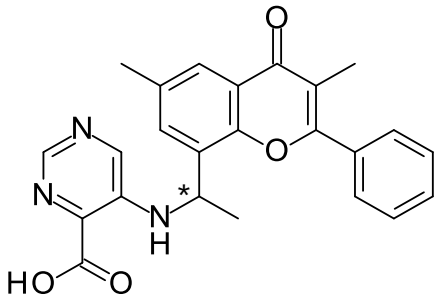
Una modalidad adicional es un compuesto de la fórmula

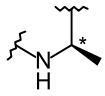
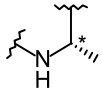


;

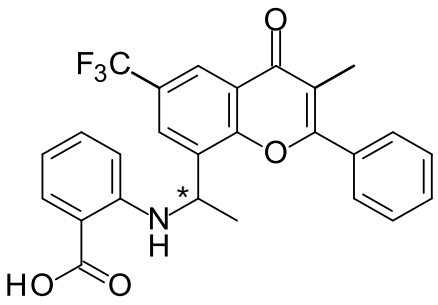
o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En incluso una modalidad adicional, el enlace en la posición * es  . En incluso una modalidad adicional, el enlace en la posición * es  .

Una modalidad adicional es un compuesto de la fórmula

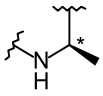
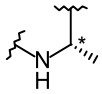

;

o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En incluso una modalidad adicional, el enlace en la posición * es  . En incluso una modalidad adicional, el enlace en la posición * es  .

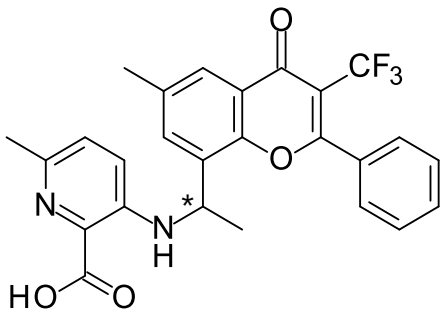
Una modalidad adicional es un compuesto de la fórmula



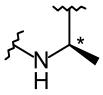
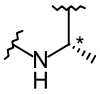
;

o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En incluso una modalidad adicional, el enlace en la posición * es  . En incluso una modalidad adicional, el enlace en la posición * es  .

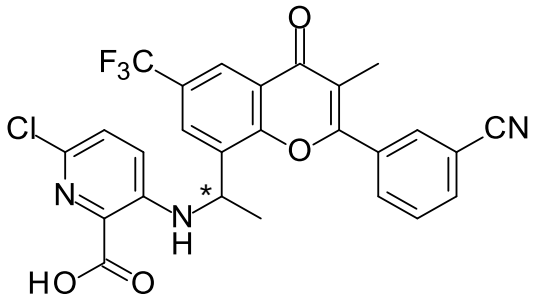
Una modalidad adicional es un compuesto de la fórmula

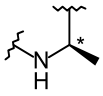
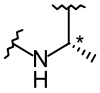


;

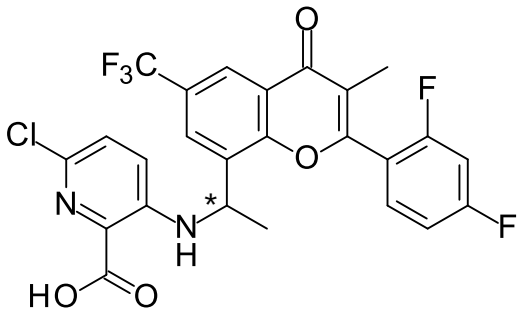
o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En incluso una modalidad adicional, el enlace en la posición * es  . En incluso una modalidad adicional, el enlace en la posición * es  .

Una modalidad adicional es un compuesto de la fórmula

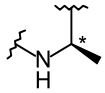
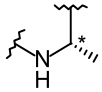

;

o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En incluso una modalidad adicional, el enlace en la posición * es  . En incluso una modalidad adicional, el enlace en la posición * es  .

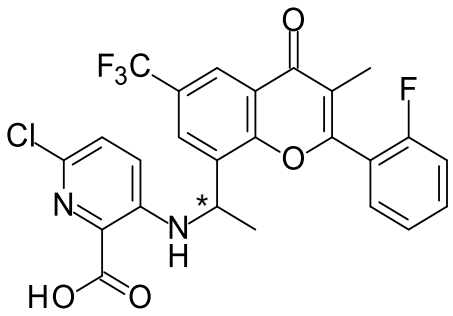
Una modalidad adicional es un compuesto de la fórmula



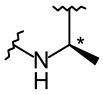
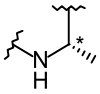
;

o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En incluso una modalidad adicional, el enlace en la posición * es  . En incluso una modalidad adicional, el enlace en la posición * es  .

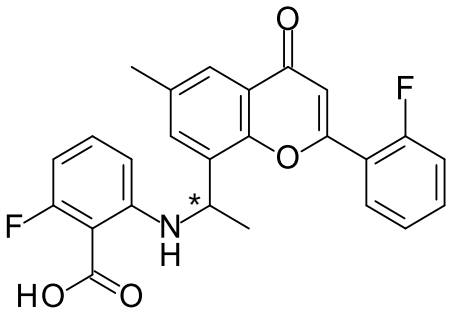
Una modalidad adicional es un compuesto de la fórmula

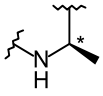
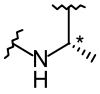


;

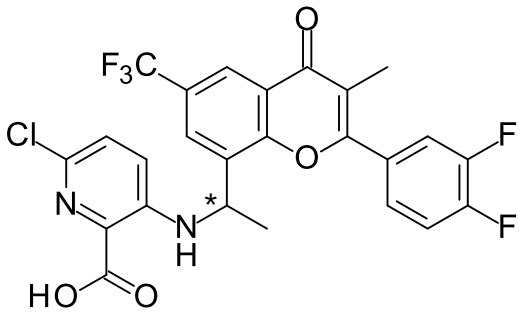
o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En incluso una modalidad adicional, el enlace en la posición * es  . En incluso una modalidad adicional, el enlace en la posición * es  .

Una modalidad adicional es un compuesto de la fórmula

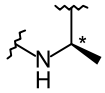
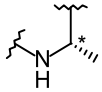
 ;

o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En incluso una modalidad adicional, el enlace en la posición * es  . En incluso una modalidad adicional, el enlace en la posición * es  .

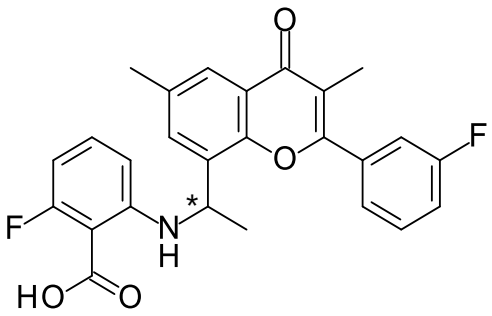
Una modalidad adicional es un compuesto de la fórmula



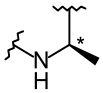
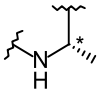
;

o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En incluso una modalidad adicional, el enlace en la posición * es  . En incluso una modalidad adicional, el enlace en la posición * es  .

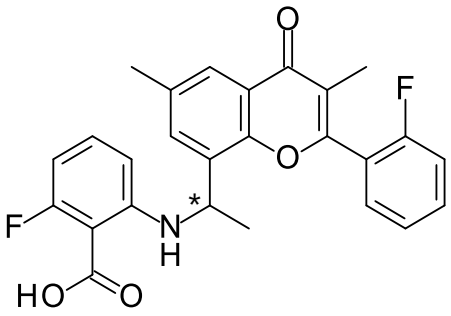
Una modalidad adicional es un compuesto de la fórmula

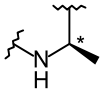
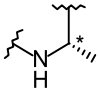


;

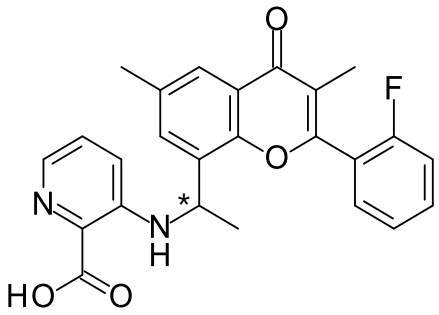
o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En incluso una modalidad adicional, el enlace en la posición * es  . En incluso una modalidad adicional, el enlace en la posición * es  .

Una modalidad adicional es un compuesto de la fórmula

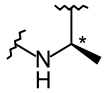
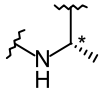
 ;

o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En incluso una modalidad adicional, el enlace en la posición * es  . En incluso una modalidad adicional, el enlace en la posición * es  .

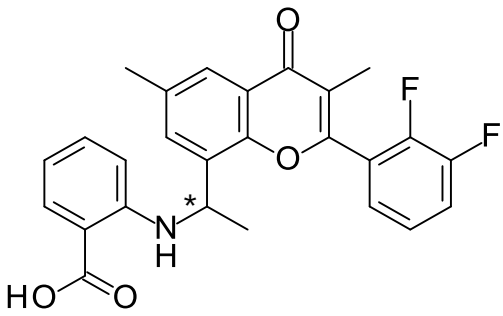
Una modalidad adicional es un compuesto de la fórmula



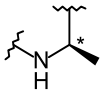
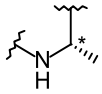
;

o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En incluso una modalidad adicional, el enlace en la posición * es  . En incluso una modalidad adicional, el enlace en la posición * es  .

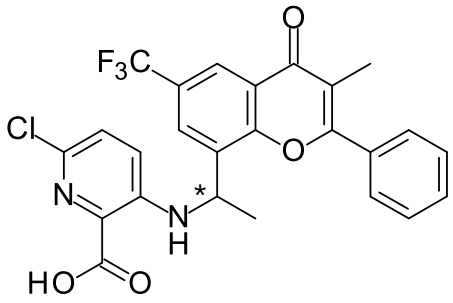
Una modalidad adicional es un compuesto de la fórmula

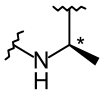
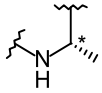


;

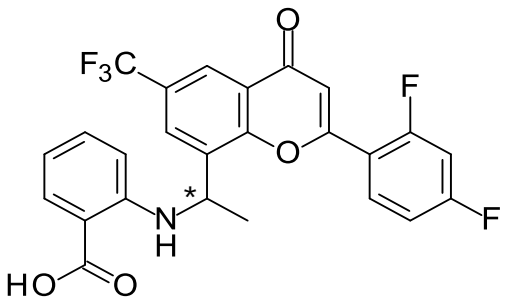
o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En incluso una modalidad adicional, el enlace en la posición * es  . En incluso una modalidad adicional, el enlace en la posición * es  .

Una modalidad adicional es un compuesto de la fórmula

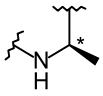
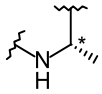

;

o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En incluso una modalidad adicional, el enlace en la posición * es  . En incluso una modalidad adicional, el enlace en la posición * es  .

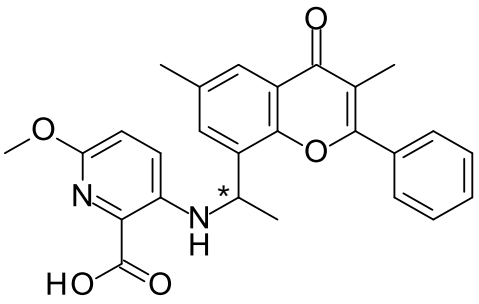
Una modalidad adicional es un compuesto de la fórmula



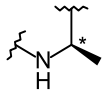
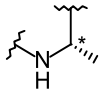
;

o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En incluso una modalidad adicional, el enlace en la posición * es  . En incluso una modalidad adicional, el enlace en la posición * es  .

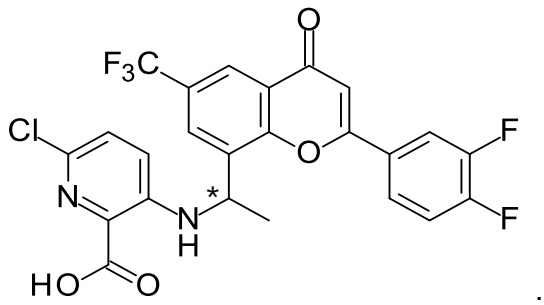
Una modalidad adicional es un compuesto de la fórmula

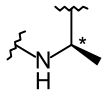
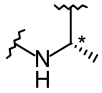


;

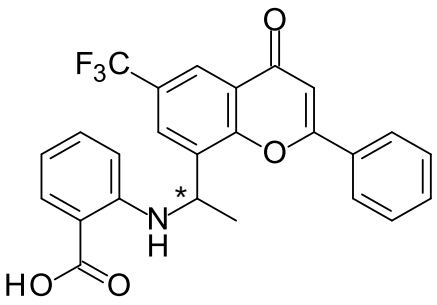
o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En incluso una modalidad adicional, el enlace en la posición * es  . En incluso una modalidad adicional, el enlace en la posición * es  .

Una modalidad adicional es un compuesto de la fórmula

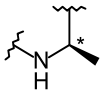
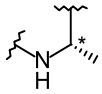

;

o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En incluso una modalidad adicional, el enlace en la posición * es  . En incluso una modalidad adicional, el enlace en la posición * es  .

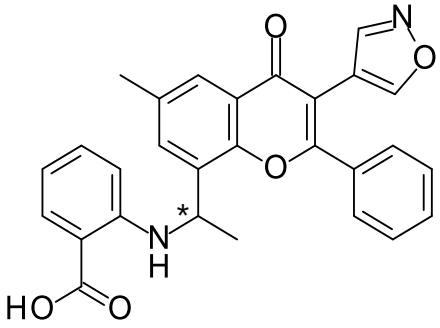
Una modalidad adicional es un compuesto de la fórmula



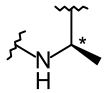
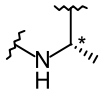
;

o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En incluso una modalidad adicional, el enlace en la posición * es  . En incluso una modalidad adicional, el enlace en la posición * es  .

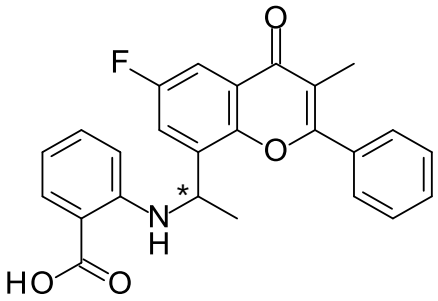
Una modalidad adicional es un compuesto de la fórmula

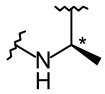
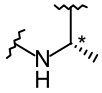


;

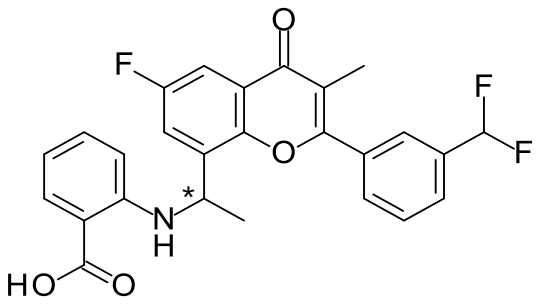
o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En incluso una modalidad adicional, el enlace en la posición * es  . En incluso una modalidad adicional, el enlace en la posición * es  .

Una modalidad adicional es un compuesto de la fórmula

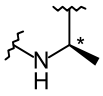
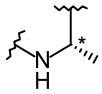

;

o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En incluso una modalidad adicional, el enlace en la posición * es  . En incluso una modalidad adicional, el enlace en la posición * es  .

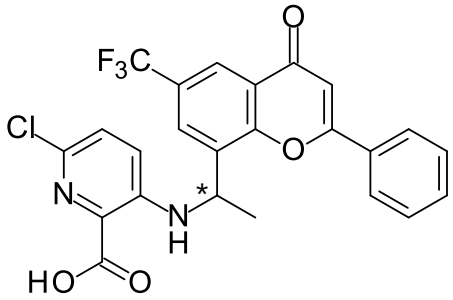
Una modalidad adicional es un compuesto de la fórmula



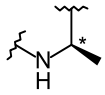
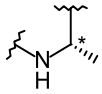
;

o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En incluso una modalidad adicional, el enlace en la posición * es  . En incluso una modalidad adicional, el enlace en la posición * es  .

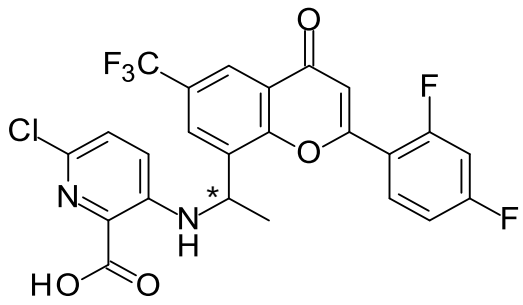
Una modalidad adicional es un compuesto de la fórmula

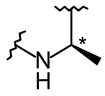
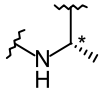


;

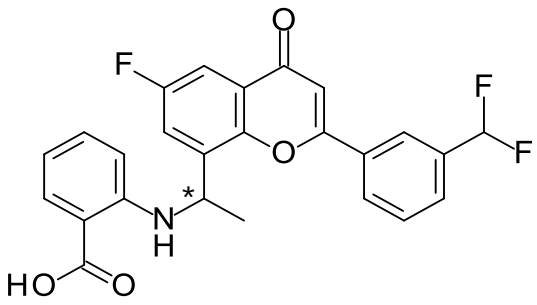
o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En incluso una modalidad adicional, el enlace en la posición * es  . En incluso una modalidad adicional, el enlace en la posición * es  .

Una modalidad adicional es un compuesto de la fórmula

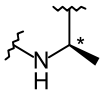
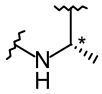

;

o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En incluso una modalidad adicional, el enlace en la posición * es  . En incluso una modalidad adicional, el enlace en la posición * es  .

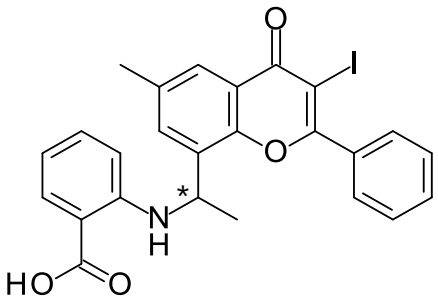
Una modalidad adicional es un compuesto de la fórmula



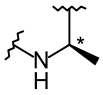
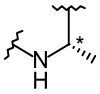
;

o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En incluso una modalidad adicional, el enlace en la posición * es  . En incluso una modalidad adicional, el enlace en la posición * es  .

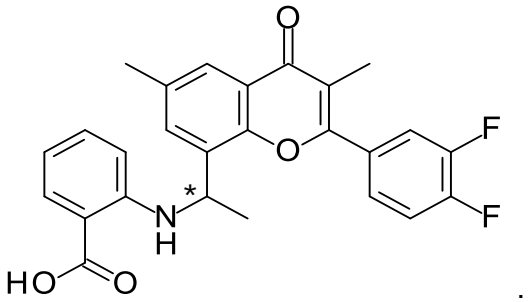
Una modalidad adicional es un compuesto de la fórmula

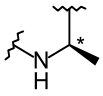
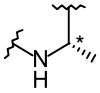


;

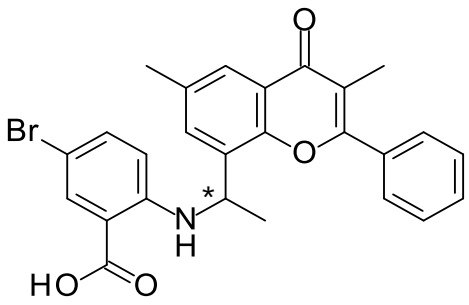
o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En incluso una modalidad adicional, el enlace en la posición * es  . En incluso una modalidad adicional, el enlace en la posición * es  .

Una modalidad adicional es un compuesto de la fórmula

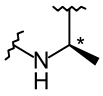

;

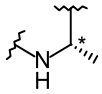
o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En incluso una modalidad adicional, el enlace en la posición * es  . En incluso una modalidad adicional, el enlace en la posición * es  .

Una modalidad adicional es un compuesto de la fórmula



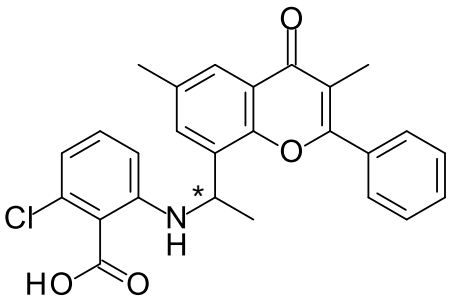
;

o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En incluso una modalidad adicional, el enlace en la posición * es 

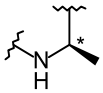
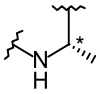
. En incluso una modalidad adicional, el enlace en la posición * es 

.

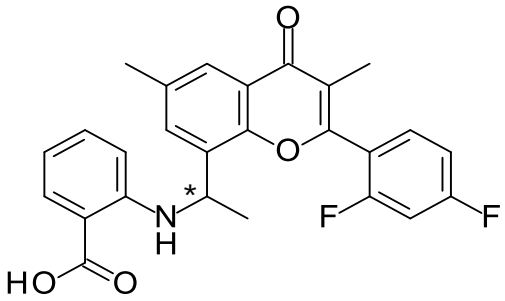
Una modalidad adicional es un compuesto de la fórmula

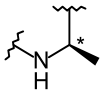
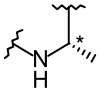


;

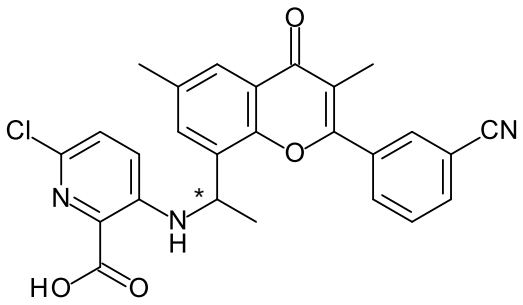
o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En incluso una modalidad adicional, el enlace en la posición * es  . En incluso una modalidad adicional, el enlace en la posición * es  .

Una modalidad adicional es un compuesto de la fórmula

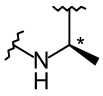
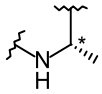

;

o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En incluso una modalidad adicional, el enlace en la posición * es  . En incluso una modalidad adicional, el enlace en la posición * es  .

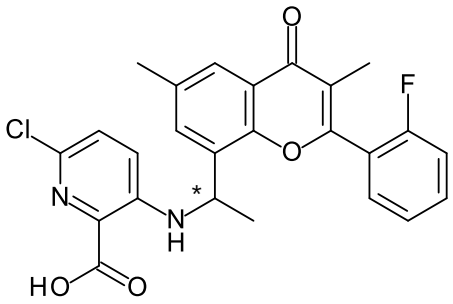
Una modalidad adicional es un compuesto de la fórmula



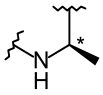
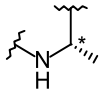
;

o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En incluso una modalidad adicional, el enlace en la posición * es  . En incluso una modalidad adicional, el enlace en la posición * es  .

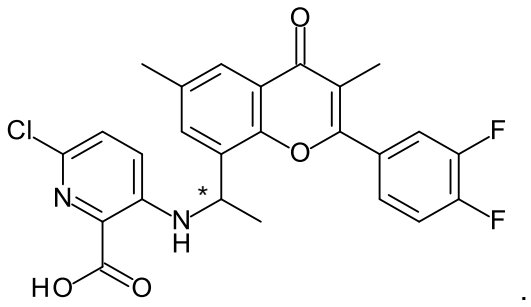
Una modalidad adicional es un compuesto de la fórmula

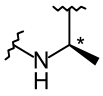
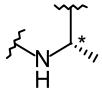


;

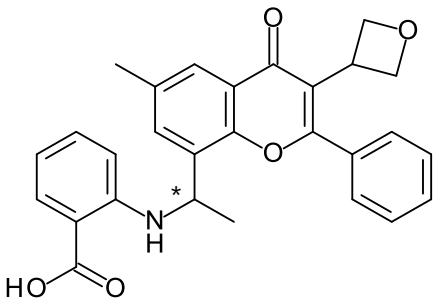
o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En incluso una modalidad adicional, el enlace en la posición * es  . En incluso una modalidad adicional, el enlace en la posición * es  .

Una modalidad adicional es un compuesto de la fórmula

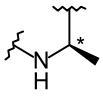
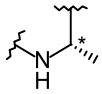

;

o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En incluso una modalidad adicional, el enlace en la posición * es  . En incluso una modalidad adicional, el enlace en la posición * es  .

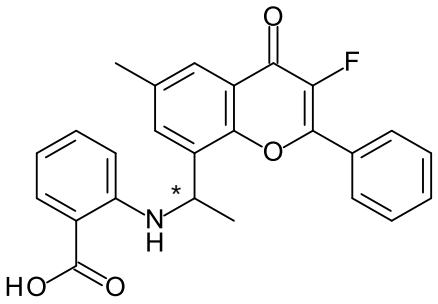
Una modalidad adicional es un compuesto de la fórmula



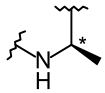
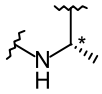
;

o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En incluso una modalidad adicional, el enlace en la posición * es  . En incluso una modalidad adicional, el enlace en la posición * es  .

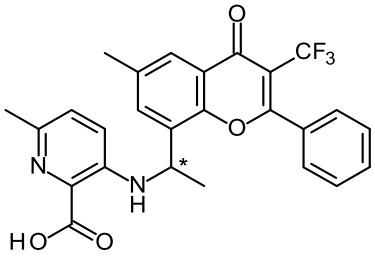
Una modalidad adicional es un compuesto de la fórmula

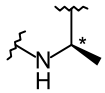
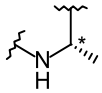


;

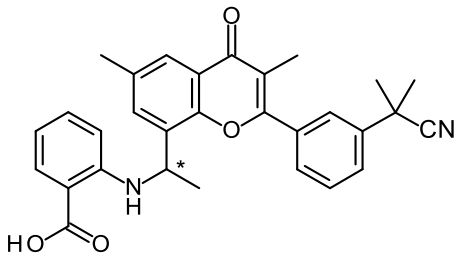
o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En incluso una modalidad adicional, el enlace en la posición * es  . En incluso una modalidad adicional, el enlace en la posición * es  .

Una modalidad adicional es un compuesto de la fórmula

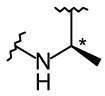
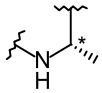
 ;

o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En incluso una modalidad adicional, el enlace en la posición * es  . En incluso una modalidad adicional, el enlace en la posición * es  .

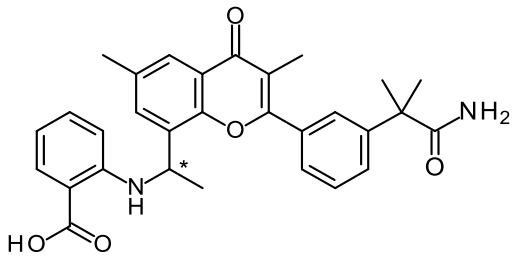
Una modalidad adicional es un compuesto de la fórmula



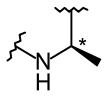
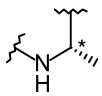
;

o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En incluso una modalidad adicional, el enlace en la posición * es  . En incluso una modalidad adicional, el enlace en la posición * es  .

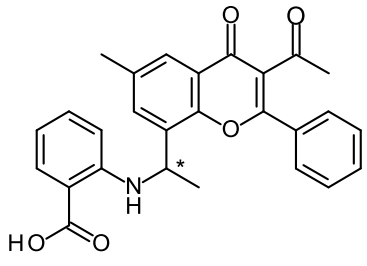
Una modalidad adicional es un compuesto de la fórmula



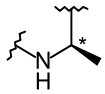
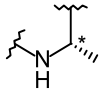
;

o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En incluso una modalidad adicional, el enlace en la posición * es  . En incluso una modalidad adicional, el enlace en la posición * es  .

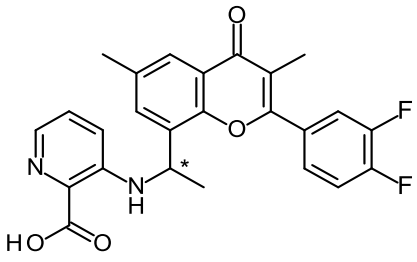
Una modalidad adicional es un compuesto de la fórmula



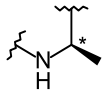
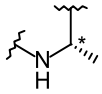
;

o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En incluso una modalidad adicional, el enlace en la posición * es  . En incluso una modalidad adicional, el enlace en la posición * es  .

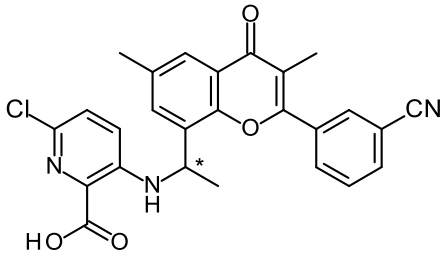
Una modalidad adicional es un compuesto de la fórmula

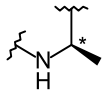
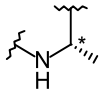


;

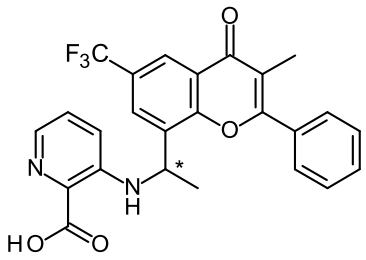
o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En incluso una modalidad adicional, el enlace en la posición * es  . En incluso una modalidad adicional, el enlace en la posición * es  .

Una modalidad adicional es un compuesto de la fórmula

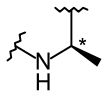
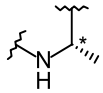
 ;

o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En incluso una modalidad adicional, el enlace en la posición * es  . En incluso una modalidad adicional, el enlace en la posición * es  .

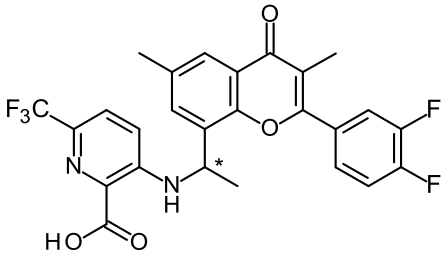
Una modalidad adicional es un compuesto de la fórmula



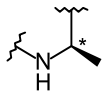
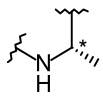
;

o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En incluso una modalidad adicional, el enlace en la posición * es  . En incluso una modalidad adicional, el enlace en la posición * es  .

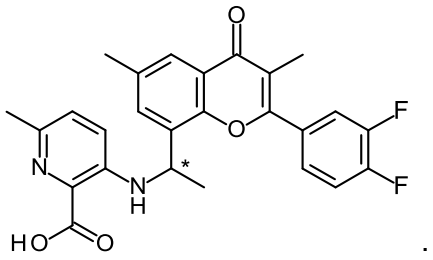
Una modalidad adicional es un compuesto de la fórmula



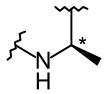
;

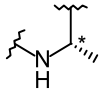
o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En incluso una modalidad adicional, el enlace en la posición * es  . En incluso una modalidad adicional, el enlace en la posición * es  .

Una modalidad adicional es un compuesto de la fórmula



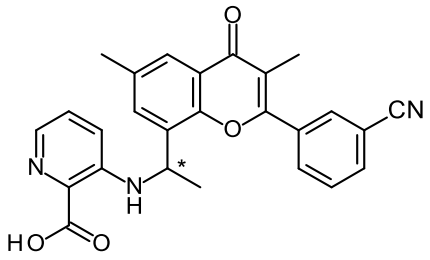
;

o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En incluso una modalidad adicional, el enlace en la posición * es 

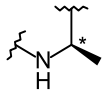
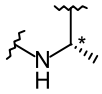
. En incluso una modalidad adicional, el enlace en la posición * es 

.

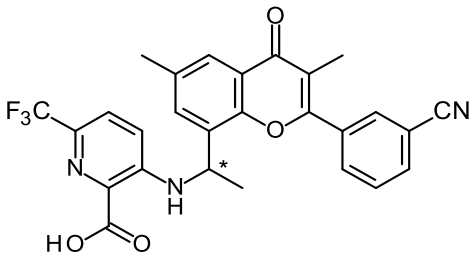
Una modalidad adicional es un compuesto de la fórmula

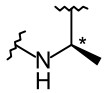
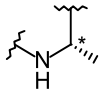


;

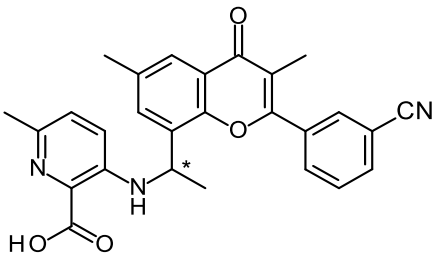
o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En incluso una modalidad adicional, el enlace en la posición * es  . En incluso una modalidad adicional, el enlace en la posición * es  .

Una modalidad adicional es un compuesto de la fórmula

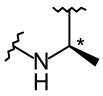
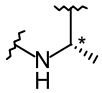

;

o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En incluso una modalidad adicional, el enlace en la posición * es  . En incluso una modalidad adicional, el enlace en la posición * es  .

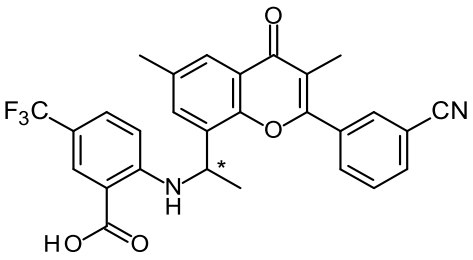
Una modalidad adicional es un compuesto de la fórmula



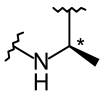
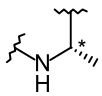
;

o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En incluso una modalidad adicional, el enlace en la posición * es  . En incluso una modalidad adicional, el enlace en la posición * es  .

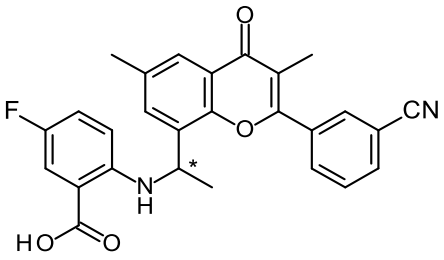
Una modalidad adicional es un compuesto de la fórmula



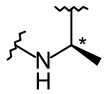
;

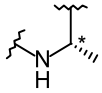
o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En incluso una modalidad adicional, el enlace en la posición * es  . En incluso una modalidad adicional, el enlace en la posición * es  .

Una modalidad adicional es un compuesto de la fórmula



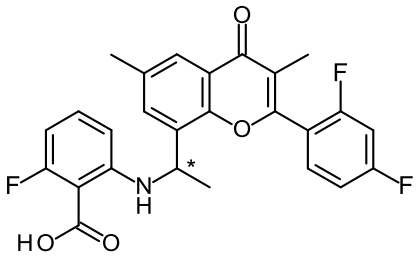
;

o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En incluso una modalidad adicional, el enlace en la posición * es 

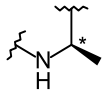
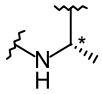
. En incluso una modalidad adicional, el enlace en la posición * es 

.

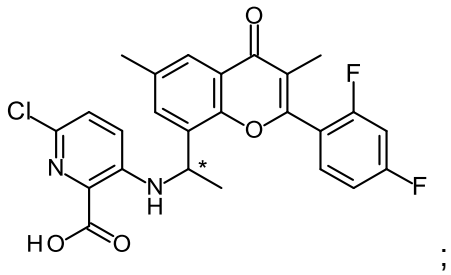
Una modalidad adicional es un compuesto de la fórmula

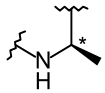
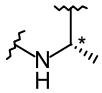


;

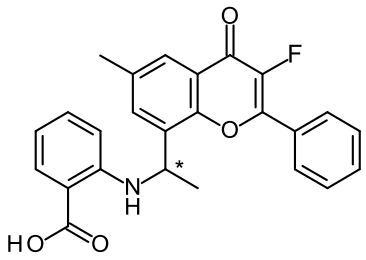
o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En incluso una modalidad adicional, el enlace en la posición * es  . En incluso una modalidad adicional, el enlace en la posición * es  .

Una modalidad adicional es un compuesto de la fórmula

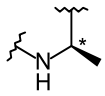
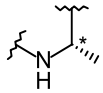
 ;

o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En incluso una modalidad adicional, el enlace en la posición * es  . En incluso una modalidad adicional, el enlace en la posición * es  .

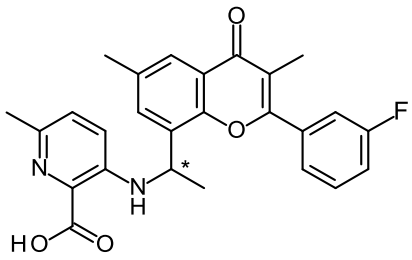
Una modalidad adicional es un compuesto de la fórmula



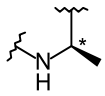
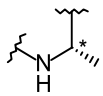
;

o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En incluso una modalidad adicional, el enlace en la posición * es  . En incluso una modalidad adicional, el enlace en la posición * es  .

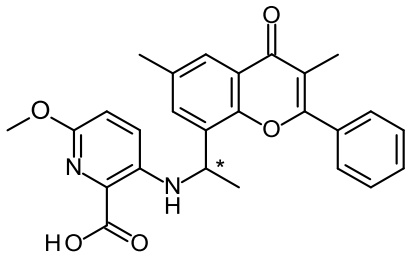
Una modalidad adicional es un compuesto de la fórmula



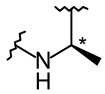
;

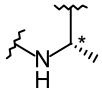
o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En incluso una modalidad adicional, el enlace en la posición * es  . En incluso una modalidad adicional, el enlace en la posición * es  .

Una modalidad adicional es un compuesto de la fórmula



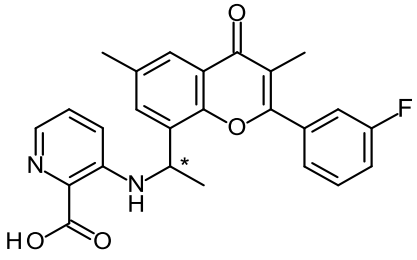
;

o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En incluso una modalidad adicional, el enlace en la posición * es 

. En incluso una modalidad adicional, el enlace en la posición * es 

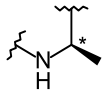
.

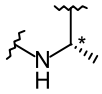
Una modalidad adicional es un compuesto de la fórmula



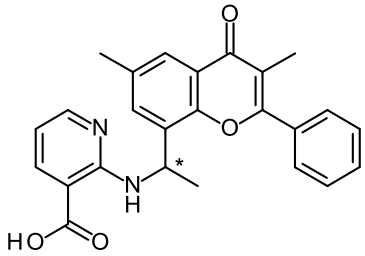
;

o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En incluso una modalidad adicional,

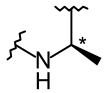
el enlace en la posición * es  . En incluso una modalidad adicional, el enlace

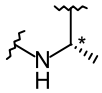
en la posición * es  .

Una modalidad adicional es un compuesto de la fórmula

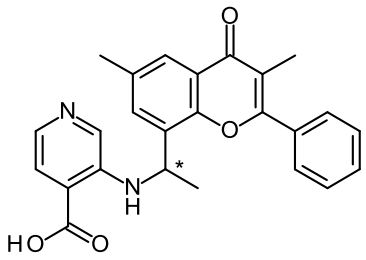
 ;

o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En incluso una modalidad adicional,

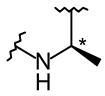
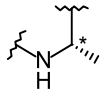
el enlace en la posición * es  . En incluso una modalidad adicional, el enlace

en la posición * es  .

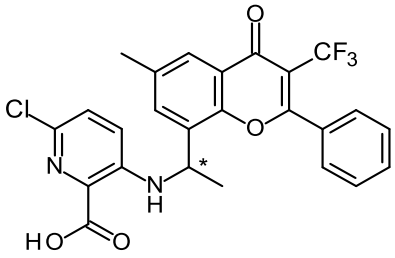
Una modalidad adicional es un compuesto de la fórmula



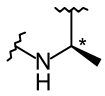
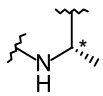
;

o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En incluso una modalidad adicional, el enlace en la posición * es  . En incluso una modalidad adicional, el enlace en la posición * es  .

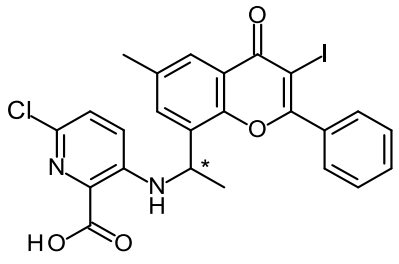
Una modalidad adicional es un compuesto de la fórmula



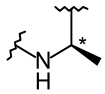
;

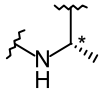
o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En incluso una modalidad adicional, el enlace en la posición * es  . En incluso una modalidad adicional, el enlace en la posición * es  .

Una modalidad adicional es un compuesto de la fórmula



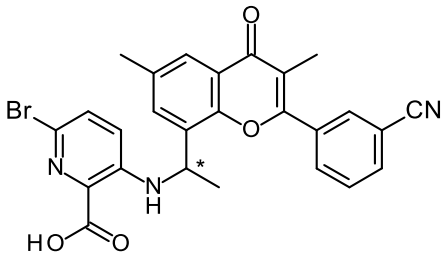
;

o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En incluso una modalidad adicional, el enlace en la posición * es 

. En incluso una modalidad adicional, el enlace en la posición * es 

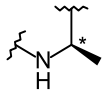
.

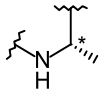
Una modalidad adicional es un compuesto de la fórmula



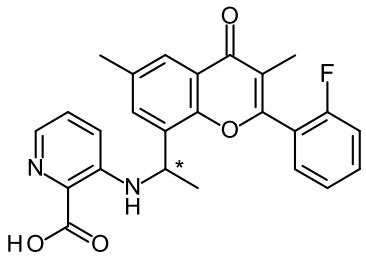
;

o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En incluso una modalidad adicional,

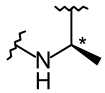
el enlace en la posición * es  . En incluso una modalidad adicional, el enlace

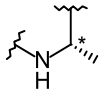
en la posición * es  .

Una modalidad adicional es un compuesto de la fórmula

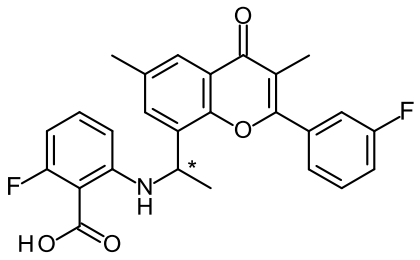
 ;

o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En incluso una modalidad adicional,

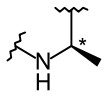
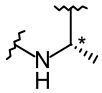
el enlace en la posición * es  . En incluso una modalidad adicional, el enlace

en la posición * es  .

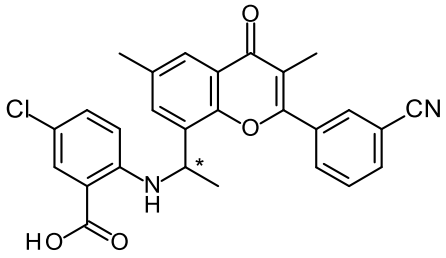
Una modalidad adicional es un compuesto de la fórmula



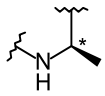
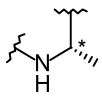
;

o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En incluso una modalidad adicional, el enlace en la posición * es  . En incluso una modalidad adicional, el enlace en la posición * es  .

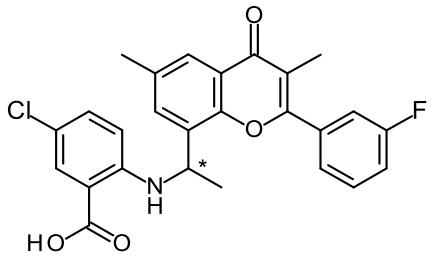
Una modalidad adicional es un compuesto de la fórmula



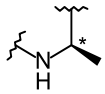
;

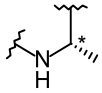
o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En incluso una modalidad adicional, el enlace en la posición * es  . En incluso una modalidad adicional, el enlace en la posición * es  .

Una modalidad adicional es un compuesto de la fórmula



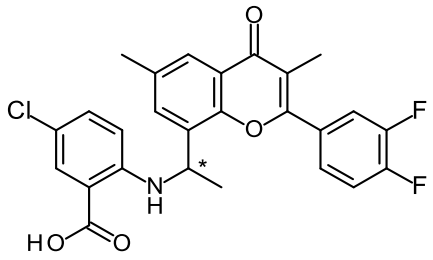
;

o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En incluso una modalidad adicional, el enlace en la posición * es 

. En incluso una modalidad adicional, el enlace en la posición * es 

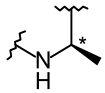
.

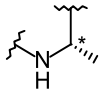
Una modalidad adicional es un compuesto de la fórmula



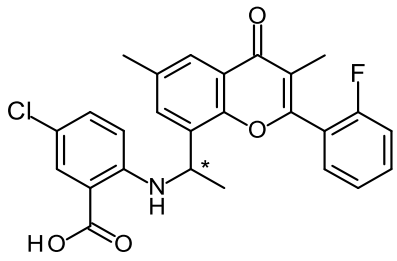
;

o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En incluso una modalidad adicional,

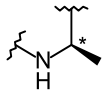
el enlace en la posición * es  . En incluso una modalidad adicional, el enlace

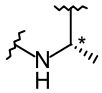
en la posición * es  .

Una modalidad adicional es un compuesto de la fórmula

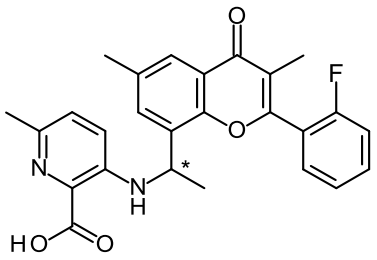
 ;

o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En incluso una modalidad adicional,

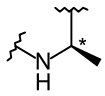
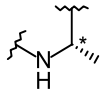
el enlace en la posición * es  . En incluso una modalidad adicional, el enlace

en la posición * es  .

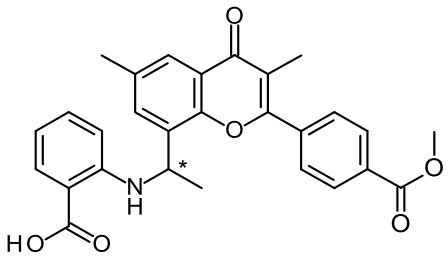
Una modalidad adicional es un compuesto de la fórmula



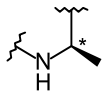
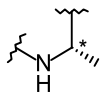
;

o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En incluso una modalidad adicional, el enlace en la posición * es  . En incluso una modalidad adicional, el enlace en la posición * es  .

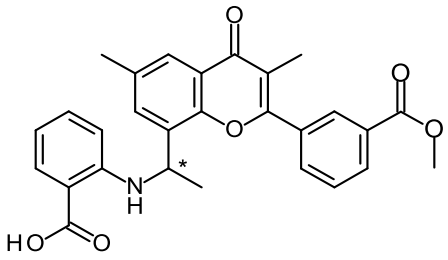
Una modalidad adicional es un compuesto de la fórmula



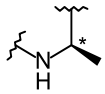
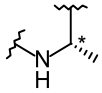
;

o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En incluso una modalidad adicional, el enlace en la posición * es  . En incluso una modalidad adicional, el enlace en la posición * es  .

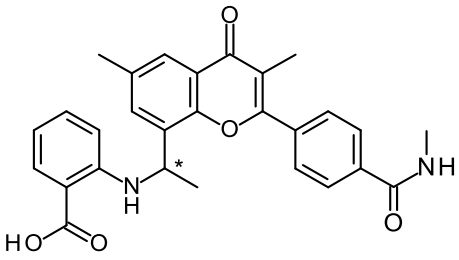
Una modalidad adicional es un compuesto de la fórmula



;

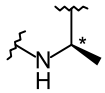
o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En incluso una modalidad adicional, el enlace en la posición * es  . En incluso una modalidad adicional, el enlace en la posición * es  .

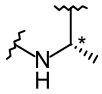
Una modalidad adicional es un compuesto de la fórmula



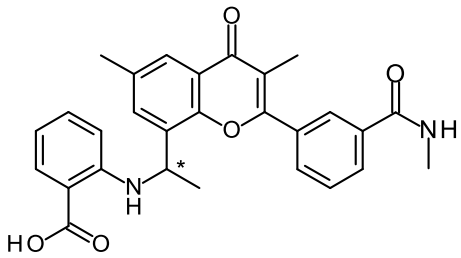
;

o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En incluso una modalidad adicional,

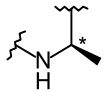
el enlace en la posición * es  . En incluso una modalidad adicional, el enlace

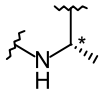
en la posición * es  .

Una modalidad adicional es un compuesto de la fórmula

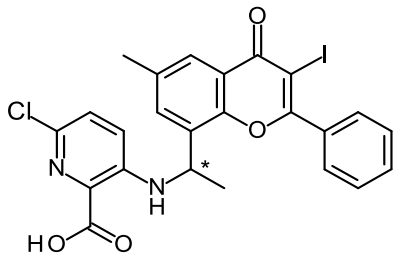
 ;

o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En incluso una modalidad adicional,

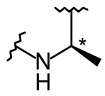
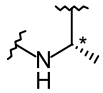
el enlace en la posición * es  . En incluso una modalidad adicional, el enlace

en la posición * es  .

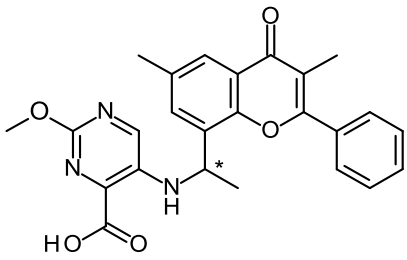
Una modalidad adicional es un compuesto de la fórmula



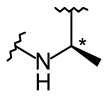
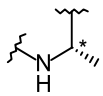
;

o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En incluso una modalidad adicional, el enlace en la posición * es  . En incluso una modalidad adicional, el enlace en la posición * es  .

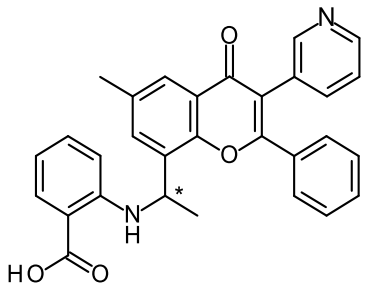
Una modalidad adicional es un compuesto de la fórmula



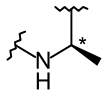
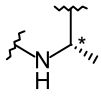
;

o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En incluso una modalidad adicional, el enlace en la posición * es  . En incluso una modalidad adicional, el enlace en la posición * es  .

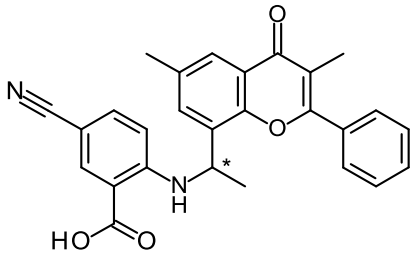
Una modalidad adicional es un compuesto de la fórmula



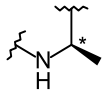
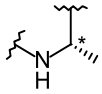
;

o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En incluso una modalidad adicional, el enlace en la posición * es  . En incluso una modalidad adicional, el enlace en la posición * es  .

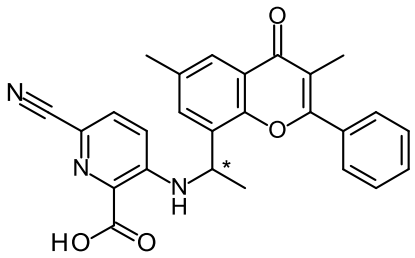
Una modalidad adicional es un compuesto de la fórmula

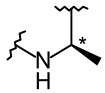
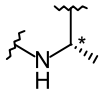


;

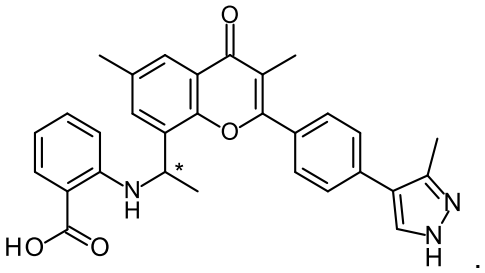
o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En incluso una modalidad adicional, el enlace en la posición * es  . En incluso una modalidad adicional, el enlace en la posición * es  .

Una modalidad adicional es un compuesto de la fórmula

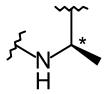
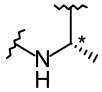
 ;

o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En incluso una modalidad adicional, el enlace en la posición * es  . En incluso una modalidad adicional, el enlace en la posición * es  .

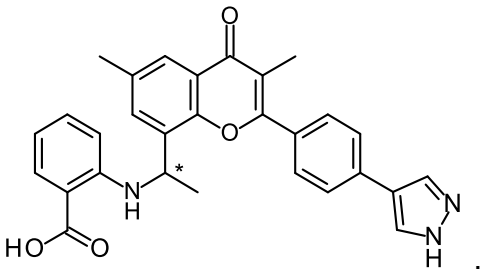
Una modalidad adicional es un compuesto de la fórmula



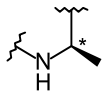
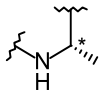
;

o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En incluso una modalidad adicional, el enlace en la posición * es  . En incluso una modalidad adicional, el enlace en la posición * es  .

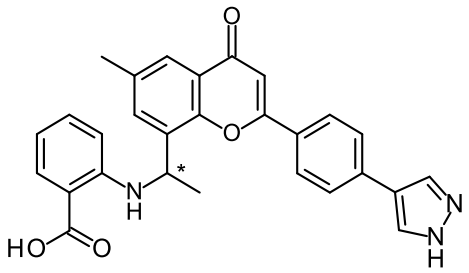
Una modalidad adicional es un compuesto de la fórmula



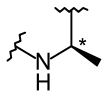
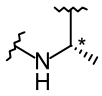
;

o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En incluso una modalidad adicional, el enlace en la posición * es  . En incluso una modalidad adicional, el enlace en la posición * es  .

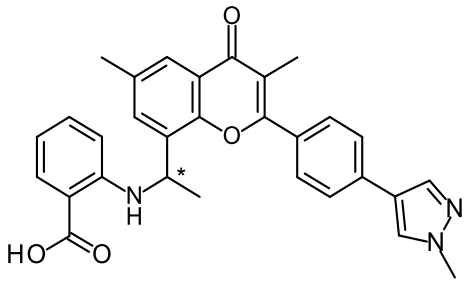
Una modalidad adicional es un compuesto de la fórmula



;

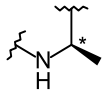
o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En incluso una modalidad adicional, el enlace en la posición * es  . En incluso una modalidad adicional, el enlace en la posición * es  .

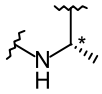
Una modalidad adicional es un compuesto de la fórmula



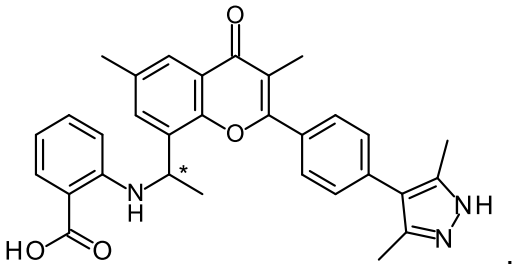
;

o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En incluso una modalidad adicional,

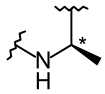
el enlace en la posición * es  . En incluso una modalidad adicional, el enlace

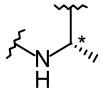
en la posición * es  .

Una modalidad adicional es un compuesto de la fórmula

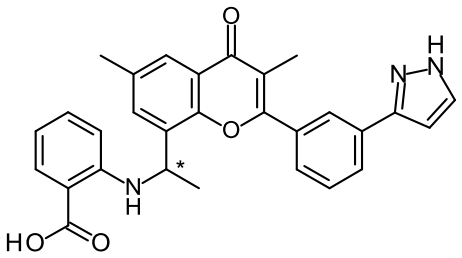

;

o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En incluso una modalidad adicional,

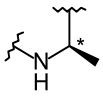
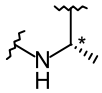
el enlace en la posición * es  . En incluso una modalidad adicional, el enlace

en la posición * es  .

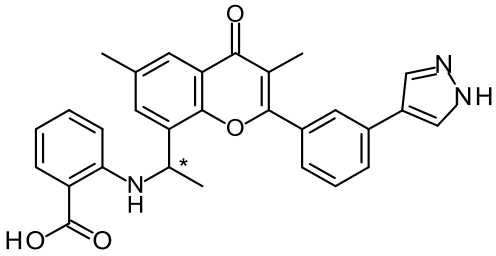
Una modalidad adicional es un compuesto de la fórmula



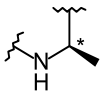
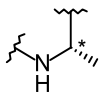
;

o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En incluso una modalidad adicional, el enlace en la posición * es  . En incluso una modalidad adicional, el enlace en la posición * es  .

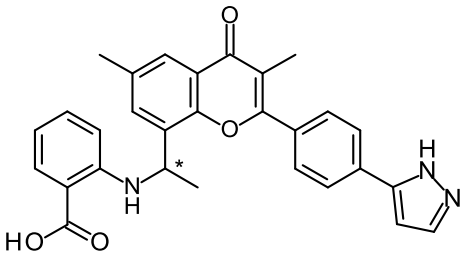
Una modalidad adicional es un compuesto de la fórmula



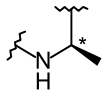
;

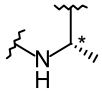
o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En incluso una modalidad adicional, el enlace en la posición * es  . En incluso una modalidad adicional, el enlace en la posición * es  .

Una modalidad adicional es un compuesto de la fórmula



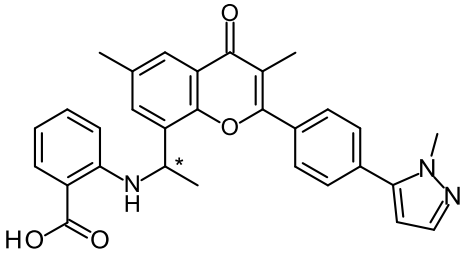
;

o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En incluso una modalidad adicional, el enlace en la posición * es 

. En incluso una modalidad adicional, el enlace en la posición * es 

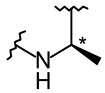
.

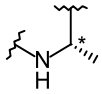
Una modalidad adicional es un compuesto de la fórmula



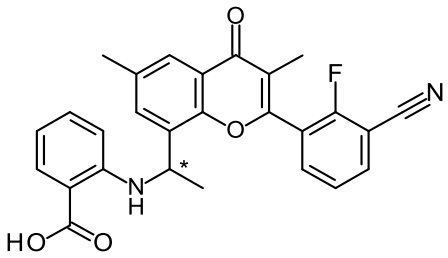
;

o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En incluso una modalidad adicional,

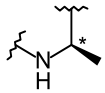
el enlace en la posición * es  . En incluso una modalidad adicional, el enlace

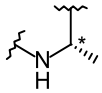
en la posición * es  .

Una modalidad adicional es un compuesto de la fórmula

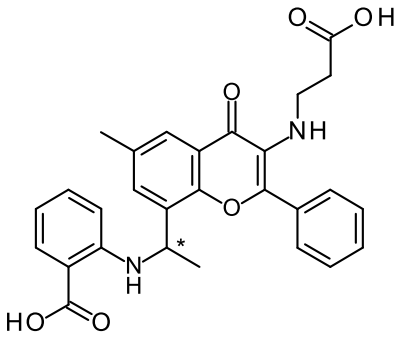
 ;

o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En incluso una modalidad adicional,

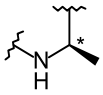
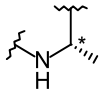
el enlace en la posición * es  . En incluso una modalidad adicional, el enlace

en la posición * es  .

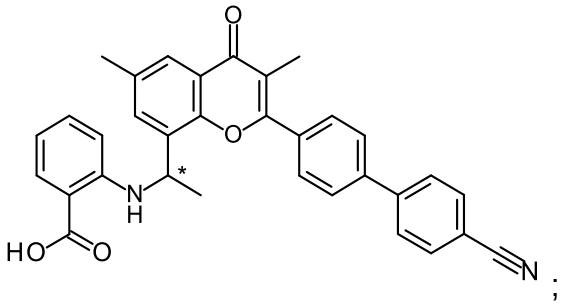
Una modalidad adicional es un compuesto de la fórmula



;

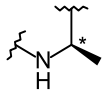
o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En incluso una modalidad adicional, el enlace en la posición * es  . En incluso una modalidad adicional, el enlace en la posición * es  .

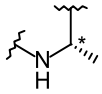
Una modalidad adicional es un compuesto de la fórmula



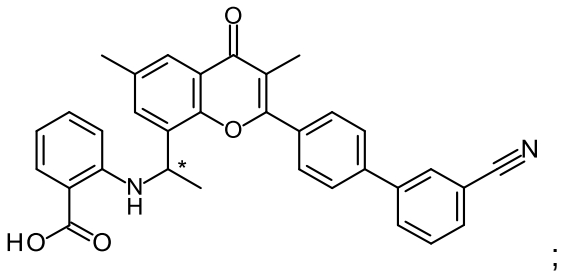
;

o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En incluso una modalidad adicional,

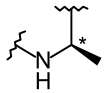
el enlace en la posición * es  . En incluso una modalidad adicional, el enlace

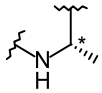
en la posición * es  .

Una modalidad adicional es un compuesto de la fórmula

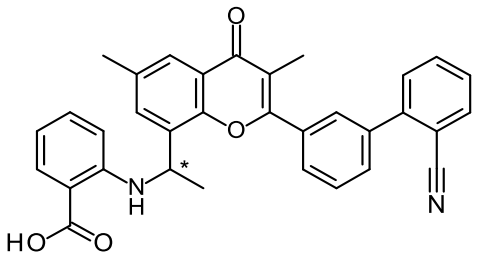

;

o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En incluso una modalidad adicional,

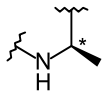
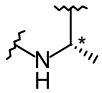
el enlace en la posición * es  . En incluso una modalidad adicional, el enlace

en la posición * es  .

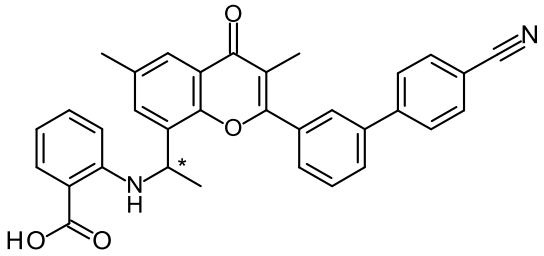
Una modalidad adicional es un compuesto de la fórmula



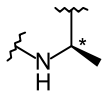
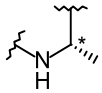
;

o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En incluso una modalidad adicional, el enlace en la posición * es  . En incluso una modalidad adicional, el enlace en la posición * es  .

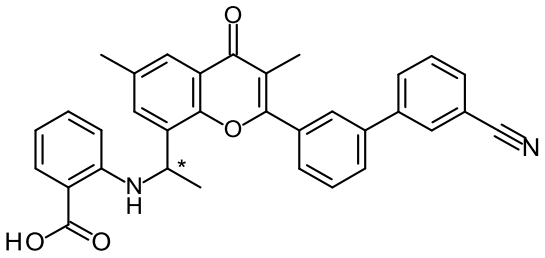
Una modalidad adicional es un compuesto de la fórmula



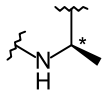
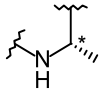
;

o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En incluso una modalidad adicional, el enlace en la posición * es  . En incluso una modalidad adicional, el enlace en la posición * es  .

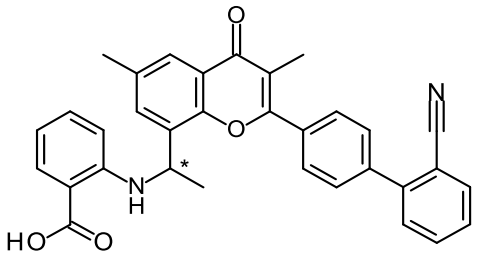
Una modalidad adicional es un compuesto de la fórmula



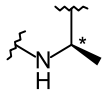
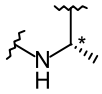
;

o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En incluso una modalidad adicional, el enlace en la posición * es  . En incluso una modalidad adicional, el enlace en la posición * es  .

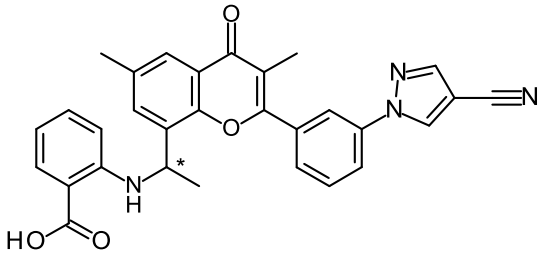
Una modalidad adicional es un compuesto de la fórmula

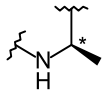
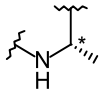


;

o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En incluso una modalidad adicional, el enlace en la posición * es  . En incluso una modalidad adicional, el enlace en la posición * es  .

Una modalidad adicional es un compuesto de la fórmula

 ;

o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En incluso una modalidad adicional, el enlace en la posición * es  . En incluso una modalidad adicional, el enlace en la posición * es  .

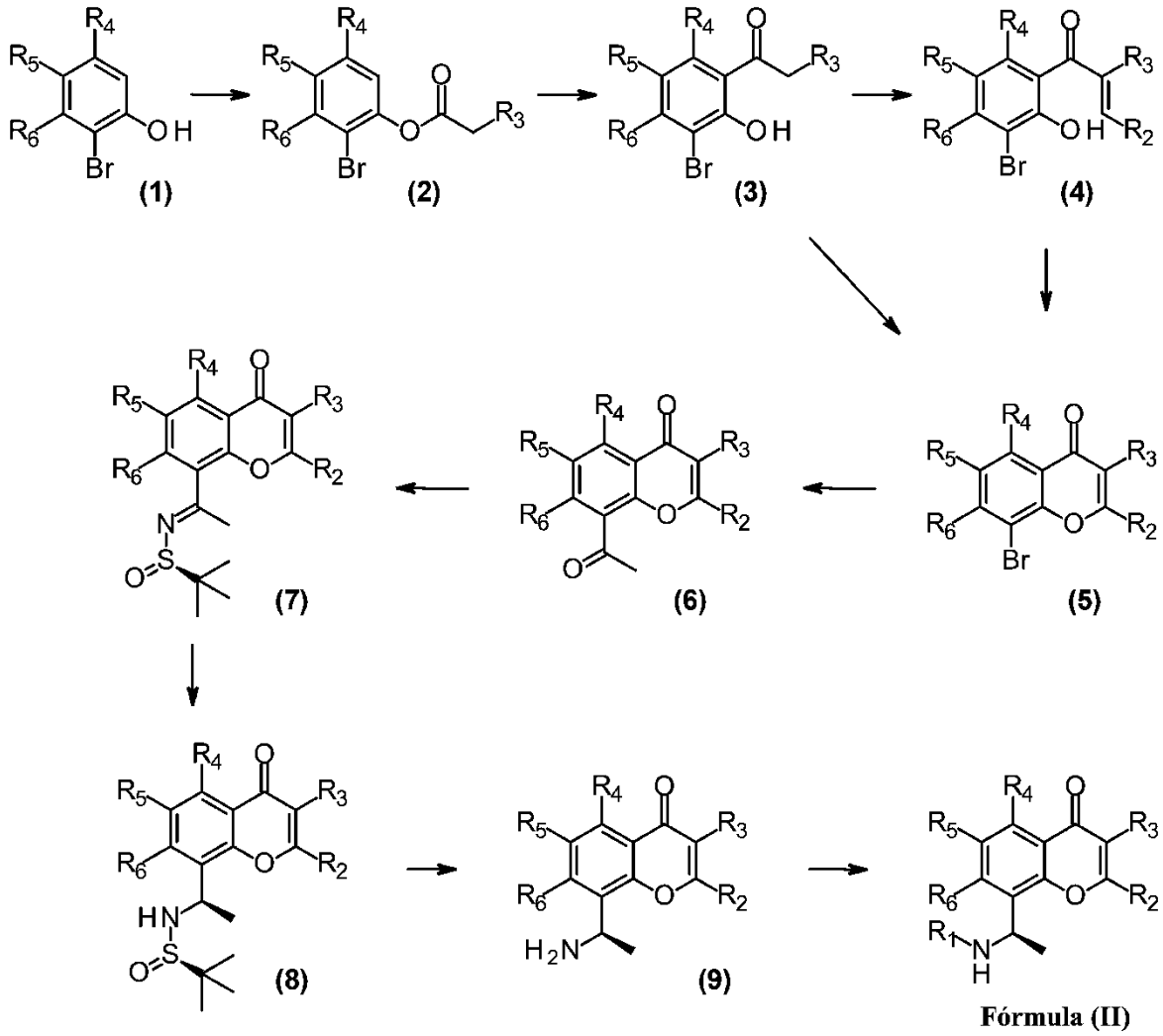
Una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de la presente invención es, por ejemplo, una sal por adición de ácido de un compuesto de la invención, que es suficientemente básica, por ejemplo, una sal por adición de ácido con, por ejemplo, un ácido inorgánico u orgánico, por ejemplo, ácido clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, fosfórico, trifluoroacético, fórmico, cítrico, metanosulfónico o maleico. Además, una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de la presente invención que sea

suficientemente acídica es una sal de metales alcalinos, por ejemplo una sal de sodio o potasio, una sal de metales alcalinotérreos, por ejemplo una sal de calcio o magnesio, una sal de amonio o una sal con una base orgánica que proporciona un catión farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, una sal con metilamina, dimetilamina, dietilamina, trimetilamina, piperidina, morfolina o tris-(2-hidroxietil)amina. Las sales farmacéuticamente aceptables, y la metodología común para su preparación son muy conocidas en la técnica (*ver, p. ej.,* P. Stahl, *et al. Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use*, 2ª edición revisada (Wiley-VCH, 2011); S.M. Berge, *et al.,* "Sales farmacéuticas", *Journal of Pharmaceutical Sciences*, vol. 66, núm. 1, enero de 1977).

Las "sales farmacéuticamente aceptables" representativas adicionales incluyen, p. ej., sales solubles en agua, e insolubles en agua, tales como las sales de acetato, amsonato (4,4-diaminoestilbeno-2,2-disulfonato), bencenosulfonato, benzoato, bicarbonato, bisulfato, bitartrato, borato, bromuro, butirato, calcio, edetato de calcio, camsilato, carbonato, cloruro, citrato, clavulanato, diclorhidrato, edetato, edisilato, estolato, esilato, fumarato, gluceptato, gluconato, glutamato, glicolilarsanilato, hexafluorofosfato, hexilresorcinato, hidrabamina, hidrobromuro, hidrocloruro, hidroxinaftoato, yoduro, isotionato, lactato, lactobionato, laurato, magnesio, malato, maleato, mandelato, mesilato, metilbromuro, metilnitrato, metilsulfato, mucato, napsilato, nitrato, sal de N-metilglucamina amonio, 3-hidroxi-2-naftoato, oleato, oxalato, palmitato, pamoato, pantotenato, fosfato/difosfato, picrato, poligalacturonato, propionato, p-toluenesulfonato, salicilato, estearato, subacetato, succinato, sulfato, sulfosalicilato, tannato, tartrato, teoclato, tosilato, trietioduro, y valerato.

Los compuestos de la presente descripción pueden prepararse de diversas formas bien conocidas por los expertos en la técnica de la síntesis orgánica. A manera de ejemplo, los compuestos de la presente invención pueden sintetizarse mediante el uso de los métodos descritos más abajo, junto con métodos sintéticos conocidos en la técnica de la química orgánica sintética, o variaciones de estos como apreciarán los expertos en la técnica. Los métodos preferidos incluyen, pero no se limitan a, los métodos descritos a continuación. Los compuestos de la presente invención pueden sintetizarse mediante el seguimiento de las etapas descritas en los Esquemas Generales 1,2 3 y 4 que comprenden diferentes secuencias de compuestos intermediarios de ensamblaje o compuestos. Los productos de partida se encuentran disponibles en el mercado o se elaboran mediante procedimientos conocidos en la bibliografía publicada o según lo ilustrado a continuación.

Esquema 1

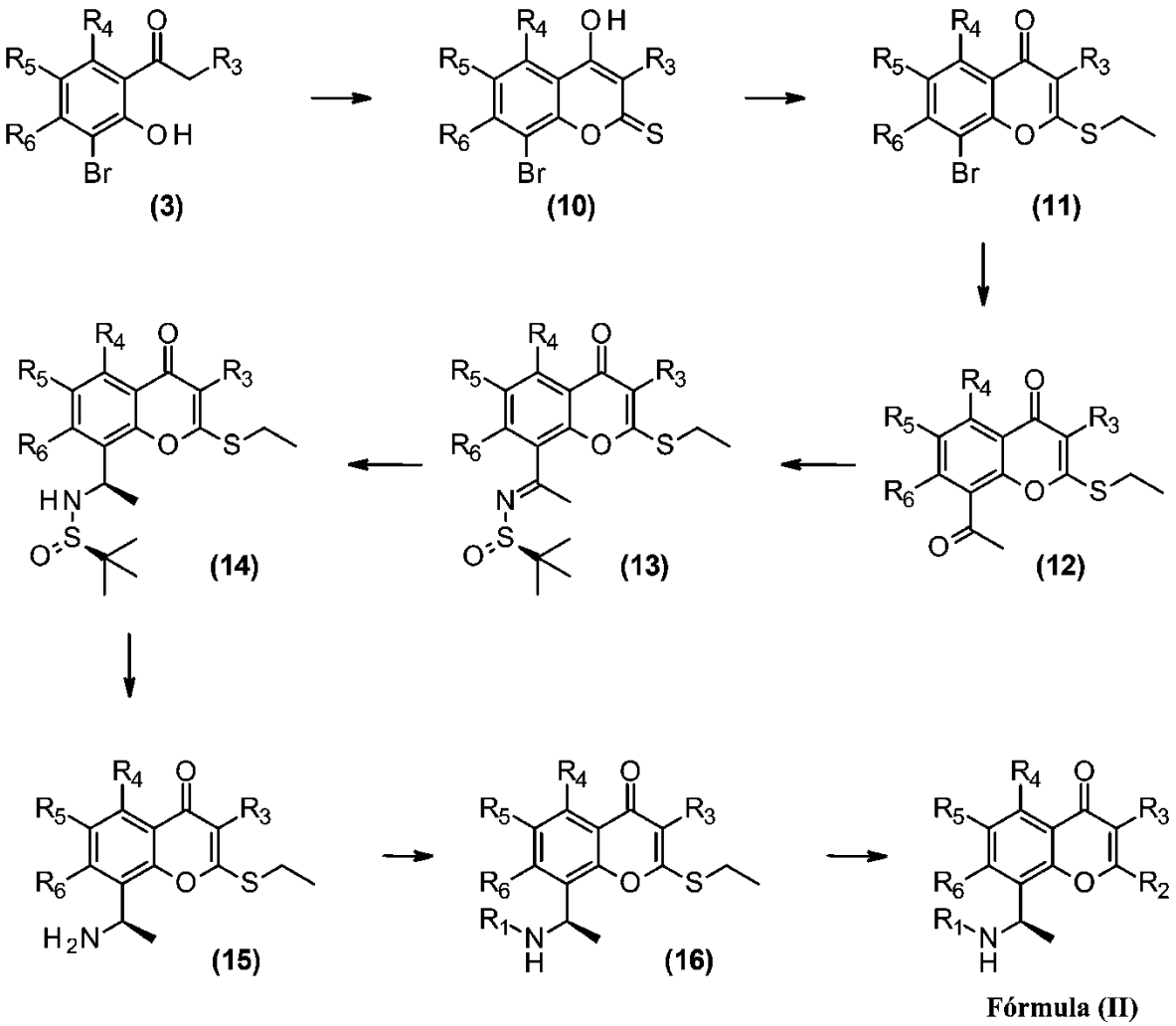


El esquema 1 representa la preparación de los compuestos de fórmula (II), donde **R** es H y $\mathbf{R_7}$ es metilo. La acilación del fenol sustituido (1) puede proporcionar el éster (2). El éster (2) puede experimentar transposición en condiciones de ácido de Lewis (por ejemplo $AlCl_3$) o el ácido de Brønsted (por ejemplo, ácido tríflico) a la hidroxiarilcetona (3). La condensación ácida de un aldehído de arilo con hidroxiarilcetona (3) puede proporcionar un cetoalqueno (4) que puede ciclar a la cromen-4-ona 2-sustituida (5). Alternativamente, la alquilación de hidroxiarilcetona (3) con un haluro de arilo en presencia de una base (por

ejemplo, piridina o bis(trimetilsilil)amida de litio), seguida de condiciones ácidas (por ejemplo, HCl) puede afectar la ciclación a cromen-4-ona 2-sustituida (5).

El bromuro de fenilo (5) puede acilarse mediante catálisis por paladio para producir acilcromen-4-ona (6). Las condiciones ilustrativas de catálisis de paladio pueden incluir bromuro de fenilo (5), aproximadamente 5-10 % mol de $PdCl_2(Ph_3)_2$ y aproximadamente 1,2 % mol de tributil(1-etoxivinil)estannano en aproximadamente 30-35 equivalentes de dioxano a 95 °C durante aproximadamente 16 horas; o bromuro de fenilo (5), aproximadamente 1 % mol de $Pd(OAc)_2$, aproximadamente 2 % mol de 1,3-bis(difenilfosfino)propano, aproximadamente 5 equivalentes de butil vinil éter, aproximadamente 3 equivalentes de trietilamina y aproximadamente 10 volúmenes de etilenglicol a aproximadamente 100 °C durante aproximadamente 16 horas. La condensación de la cetona (6) con terc-butanosulfinamida mediante el uso de un agente deshidratante del ácido de Lewis, tal como un alcóxido de titanio (IV), puede proporcionar cetimina (7). La reducción asimétrica de sulfinimina (7) puede afectarse con un reactivo de borohidruro en presencia de un catalizador de metal de transición tal como el cloruro de cerio (III) para rendir sulfinamida enriquecida quiralmente (8). La eliminación del grupo sulfinilo en condiciones ácidas se puede usar para transformar la sulfinamida (8) en bencilamina (9) que se puede alquilar con un haluro de arilo o heteroarilo en condiciones de tipo Finkelstein o Ullmann para dar compuestos de fórmula (II) después de la hidrólisis de éster presente en R_1.

Esquema 2



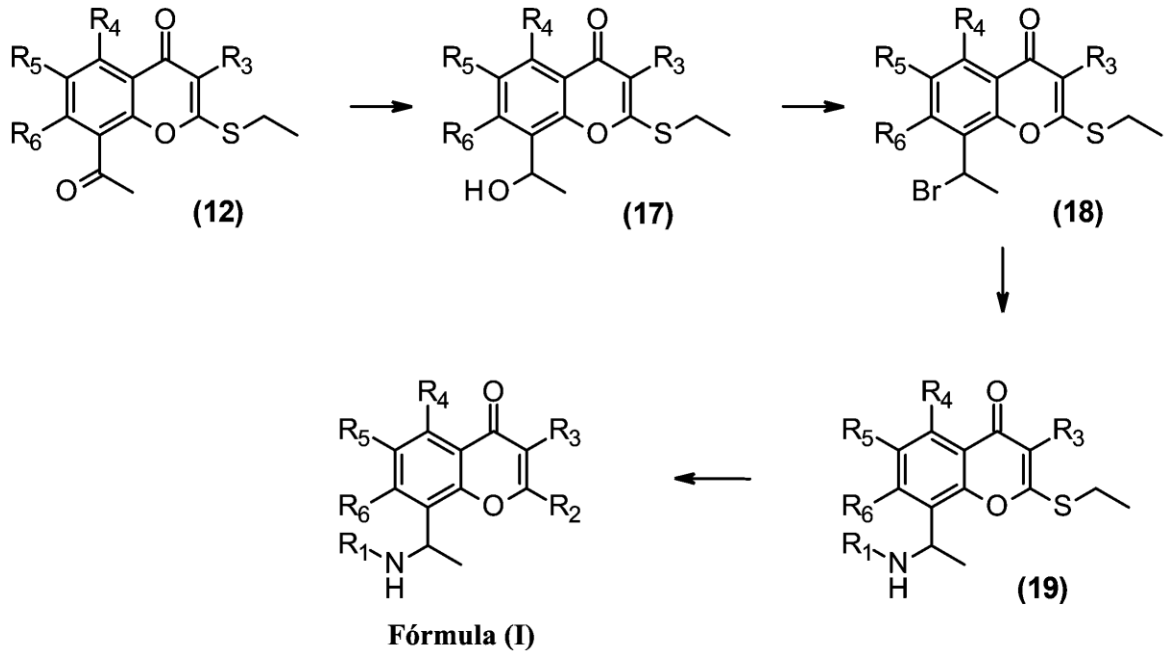
Fórmula (II)

El esquema 2 representa la preparación adicional de los compuestos de fórmula (II), donde **R** es H y $\mathbf{R_7}$ es metilo. La desprotonación básica de la cetona (3) en presencia de disulfuro de carbono da la cromeno-2-tiona bicíclica (10). La alquilación de la tiona (10) bajo condiciones básicas proporciona el tioéter (11).

El bromuro de fenilo (11) se puede acilar mediante catálisis de paladio para producir acilcromen-4-ona (12) que se puede condensar con terc-butanosulfinamida mediante el uso de un agente deshidratante de ácido de Lewis como un alcóxido de titanio (IV) para proporcionar cetimina (13). La reducción asimétrica de sulfinimina (13) puede afectarse

con un reactivo de borohidruro en presencia de un catalizador de metal de transición tal como el cloruro de cerio (III) para producir sulfinamida enriquecida quiralmente (14). La eliminación del grupo sulfinilo en condiciones ácidas se puede usar para transformar la sulfinamida (14) en bencilamina (15) que puede alquilarse con haluro de arilo o heteroarilo en condiciones de tipo Finkelstein o Ullmann para dar arilamida (16). El tioléter (16) se puede convertir en compuestos de fórmula (II) mediante el uso de catálisis de metales de transición para acoplar ácidos fenilborónicos, ésteres borónicos u otras parejas de acoplamiento, seguido de hidrólisis del éster presente en R_1.

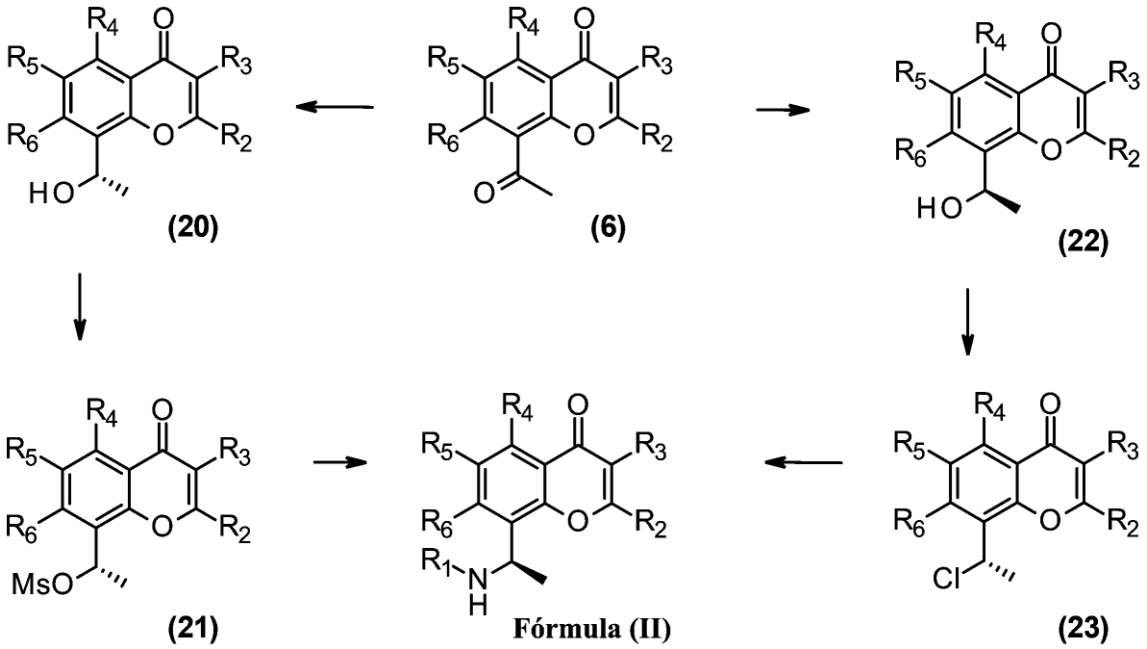
Esquema 3



El esquema 3 representa la preparación de los compuestos de fórmula (I), donde **R** es H, $\mathbf{R_7}$ es metilo y $\mathbf{R_8}$ es H. La arilcetona (12) se puede reducir al compuesto hidroxi (17) con un reactivo como borohidruro de sodio. El uso de un agente halogenante tal

como el tribromuro de fósforo se puede usar para convertir el compuesto hidroxi (17) en el compuesto halo (18). El compuesto halogenado (18) se puede usar para alquilar una arilamina o heteroarilamina para dar arilamina o heteroarilamina (19). El tioléter (19) se puede convertir en compuestos de fórmula (I) mediante el uso de catálisis de metales de transición para acoplar ácidos fenilborónicos, ésteres borónicos u otras parejas de acoplamiento, seguido de hidrólisis del éster presente en R_1.

Esquema 4



El esquema 4 representa la preparación de los compuestos de fórmula (II) donde **R** es H y **R_7** es metilo. La cetona (6) se puede reducir al compuesto hidroxi (20) con un catalizador quiral como el catalizador Noyori. El compuesto de hidroxilo (20) se puede convertir en un grupo saliente con anhídrido metanosulfónico o cloruro de metanosulfonilo para dar

mesilato (21). El mesilato (21) se puede usar para alquilar una arilamina o heteroarilamina para dar compuestos de fórmula (II) después de la hidrólisis del éster presente en R_1.

De manera alternativa, la cetona (6) puede reducirse al compuesto hidroxi (22) con un catalizador quiral tal como el catalizador Noyori. El grupo hidroxilo se puede convertir en cloruro (23) con un agente de cloración tal como 2,4,6-tricloro-1,3,5-triazina. El cloruro (23) se puede usar luego para alquilar una arilamina o heteroarilamina para dar compuestos de Fórmula (II) después de la hidrólisis del éster presente en R_1.

Composiciones farmacéuticas

En algunos aspectos, la presente descripción proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la Fórmula (I), (II), o (III) como un ingrediente activo. En algunas modalidades, la presente descripción proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la Fórmula (I), (II), o (III), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y uno o más portadores o excipientes farmacéuticamente aceptables. Como se usa en la presente descripción, el término “composición” pretende abarcar un producto que comprende los ingredientes especificados en las cantidades especificadas, así como también cualquier producto que resulta, directa o indirectamente, de la combinación de los ingredientes especificados en las cantidades especificadas.

Los compuestos de Fórmula (I), (II) o (III) pueden formularse para la administración oral en formas tales como tabletas, cápsulas (cada una de las cuales incluye formulaciones de liberación sostenida o de liberación programada), píldoras, polvos, gránulos, elíxires, tinturas, suspensiones, jarabes y emulsiones. Los compuestos de Fórmula (I), (II) o (III) también pueden formularse para la administración intravenosa

(bolo o infusión), intraperitoneal, tópica, subcutánea, intramuscular o transdérmica (por ejemplo, parche), todos los cuales usan formas bien conocidas por los expertos en las técnicas farmacéuticas.

La formulación de la presente descripción puede encontrarse en forma de una solución acuosa que comprende un vehículo acuoso. El componente de vehículo acuoso puede comprender agua y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable. Los excipientes aceptables adecuados incluyen aquellos seleccionados del grupo que consiste en un agente potenciador de la solubilidad, agente quelante, conservante, agente de tonicidad, agente de viscosidad/suspensión, regulador, y agente modificador del pH, y una mezcla de estos.

De acuerdo con un aspecto adicional de la descripción, se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de cualquiera de las Fórmulas que se describen en la presente descripción, o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en asociación con un diluyente o portador farmacéuticamente aceptable.

Las composiciones de la descripción pueden encontrarse en una forma adecuada para uso oral (por ejemplo, tabletas, pastillas, cápsulas duras o blandas, suspensiones acuosas u oleosas, emulsiones, polvos o gránulos dispersables, jarabes o elíxires), para uso tópico (por ejemplo, cremas, ungüentos, geles o soluciones o suspensiones acuosas u oleosas), para la administración por inhalación (por ejemplo, un polvo finamente dividido o un aerosol líquido), para la administración por insuflación (por ejemplo, un polvo finamente dividido) o para la administración parenteral (por ejemplo, una solución

acuosa u oleosa estéril para la dosificación intravenosa, subcutánea, intramuscular, intraperitoneal o intramuscular o un supositorio para la dosificación rectal).

Las composiciones de la descripción pueden obtenerse por procedimientos convencionales mediante el uso de excipientes farmacéuticos convencionales, bien conocidos en la técnica. Por tanto, las composiciones destinadas al uso oral pueden contener, por ejemplo, uno o más agentes colorantes, edulcorantes, saborizantes y/o conservantes.

Métodos de uso

En algunos aspectos, la presente descripción proporciona un método para modular la actividad de la PI3K (p. ej., la PI3Kα) (p. ej., *in vitro* o *in vivo*), que comprende poner en contacto una célula con una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la Fórmula (I), (II), o (III) o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

En algunos aspectos, la presente descripción proporciona un método para tratar o prevenir una enfermedad o trastorno descrito en la presente descripción en un sujeto que lo necesita, que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la Fórmula (I), (II), o (III), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, o una composición farmacéutica de la presente descripción.

En algunos aspectos, la presente descripción proporciona un método para tratar una enfermedad o trastorno descrito en la presente descripción en un sujeto que lo necesita, que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la Fórmula (I), (II), o (III), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, o una composición farmacéutica de la presente descripción.

En algunas modalidades, la enfermedad o trastorno se asocia con una actividad de la PI3K implicada. En algunas modalidades, la enfermedad o trastorno es una enfermedad o trastorno en donde se encuentra la actividad de la PI3K implicada. En algunas modalidades, la enfermedad o trastorno es un cáncer.

En algunas modalidades, el cáncer se selecciona de leucemia linfoblástica aguda (ALL), leucemia mieloide aguda (AML), carcinoma adrenocortical, cánceres relacionados con el sida, linfoma relacionado con el sida, cáncer anal, astrocitoma, carcinoma de células basales, cáncer de vías biliares, cáncer de vejiga, cáncer de huesos, osteosarcoma, histiocitoma fibroso maligno, tumores cerebrales, cáncer de mama, tumores bronquiales, linfoma de Burkitt, tumor carcinoide, cáncer primario de tumores cardíacos (corazón) desconocido, tumor teratoide/rabdoide atípico, linfoma primario del SNC, cáncer de cuello uterino, colangiocarcinoma, cordoma, leucemia linfocítica crónica (CLL), leucemia mielógena crónica (CML), cáncer colorrectal, craneofaringioma, linfoma cutáneo de linfocitos T, micosis fungoide, síndrome de Sézary, carcinoma ductal in situ (DCIS), tumores embrionarios, meduloblastoma, cáncer de endometrio, ependimoma, cáncer de esófago, estesioneuroblastoma, sarcoma de Ewing, tumor extracraneal de células germinales, tumor extragonadal de células germinales, cáncer de las trompas de Falopio, cáncer de vesícula biliar, cáncer gástrico, tumor carcinoide gastrointestinal, tumores malignos del estroma gastrointestinal (GIST), tumores de células germinales, enfermedad trofoblástica gestacional, leucemia de células pilosas, cáncer de cabeza y cuello, cáncer hepatocelular, histiocitosis de células de Langerhans, linfoma de Hodgkin, tumores de células de los islotes, tumores neuroendocrinos de páncreas, sarcoma de Kaposi, cáncer de riñón, cáncer de laringe, leucemia, cáncer de hígado, cáncer de

pulmón, linfoma, cáncer de mama masculina, melanoma intraocular, carcinoma de células de Merkel, mesotelioma maligno, cáncer metastásico, cáncer escamoso metastásico de cuello, carcinoma del tracto de línea media con cambios en el gen nut, cáncer de boca, síndromes de neoplasias endocrinas múltiples, mieloma múltiple/neoplasias de células plasmáticas, síndromes mielodisplásicos, neoplasias mielodisplásicas, neoplasias mieloproliferativas, neoplasias mieloproliferativas crónicas, cáncer de cavidad nasal y de los senos paranasales, cáncer nasofaríngeo, neuroblastoma, linfoma no Hodgkin, cáncer de pulmón de células no pequeñas, cáncer oral, cáncer de cavidad oral y labios, cáncer de orofaringe, histiocitoma fibroso maligno de hueso, cáncer de ovario, cáncer de páncreas, tumores neuroendocrinos de páncreas (tumores de células de los islotes), papilomatosis, paraganglioma, cáncer de seno paranasal y de cavidad nasal, cáncer de paratiroides, cáncer de pene, cáncer de faringe, feocromocitoma, tumor pituitario, neoplasia de células plasmáticas, mieloma múltiple, blastoma pleuropulmonar, linfoma primario del sistema nervioso central (SNC), cáncer peritoneal primario, cáncer de próstata, cáncer de recto, cáncer recurrente, cáncer de células renales (riñón), retinoblastoma, rabdomiosarcoma, cáncer de glándulas salivales, sarcoma, tumores vasculares infantiles, cáncer de piel, cáncer de pulmón de células pequeñas, cáncer de intestino delgado, sarcoma de tejidos blandos, carcinoma de células escamosas de piel, cáncer de testículo, cáncer de orofaringe, cáncer de hipofaringe, timoma, carcinoma tímico, cáncer de tiroides, tumores traqueobronquiales, cáncer de células de transición de la pelvis renal y uréter, cáncer de uretra, sarcoma uterino, cáncer de vagina, tumores vasculares, cáncer de vulva y tumor de Wilms.

En algunas modalidades, el cáncer es cáncer de endometrio, cáncer de mama, cáncer de células escamosas de esófago, carcinoma de células escamosas de cuello uterino, adenocarcinoma de cuello uterino, adenocarcinoma colorrectal, carcinoma urotelial de vejiga, glioblastoma, cáncer de ovario, cáncer de pulmón de células no pequeñas, cáncer esófagogástrico, cáncer de la vaina nerviosa, carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello, melanoma, adenocarcinoma esofagogástrico, sarcoma de tejidos blandos, cáncer de próstata, carcinoma fibrolamelar, carcinoma hepatocelular, glioma difuso, cáncer colorrectal, cáncer de páncreas, colangiocarcinoma, linfoma de linfocitos B, mesotelioma, carcinoma adrenocortical, carcinoma renal de células no claras, carcinoma renal de células claras, carcinoma de células germinales, tumor tímico, feocromocitoma, tumor neuroepitelial diverso, cáncer de tiroides, leucemia, o glioma encapsulado.

En algunas modalidades, el cáncer es un cáncer de mama, un cáncer de próstata, o un cáncer de cerebro.

En algunas modalidades, el cáncer es un cáncer de mama. En algunas modalidades, el cáncer es un cáncer de próstata. En algunas modalidades, el cáncer es un cáncer de cerebro.

En algunas modalidades, el cáncer de mama es cáncer de mama metastásico. En algunas modalidades, el cáncer de mama es carcinoma ductal in situ (DCIS). En algunas modalidades, el cáncer de mama es carcinoma ductal invasivo. En algunas modalidades, el cáncer de mama es cáncer de mama triple negativo. En algunas modalidades, el cáncer de mama es carcinoma medular. En algunas modalidades, el cáncer de mama es carcinoma tubular. En algunas modalidades, el cáncer de mama es carcinoma mucinoso. En algunas modalidades, el cáncer de mama es la

enfermedad de Paget de la mama o el pezón. En algunas modalidades, el cáncer de mama es cáncer de mama inflamatorio (IBC). En algunas modalidades, el cáncer de mama es cáncer de mama avanzado o metastásico positivo al receptor de hormonas (HR+), negativo al receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2-). En algunas modalidades, el cáncer de próstata es un adenocarcinoma. En algunas modalidades, el cáncer de próstata es un carcinoma de células pequeñas. En algunas modalidades, el cáncer de próstata es un tumor neuroendocrino. En algunas modalidades, el cáncer de próstata es un carcinoma de células de transición. En algunas modalidades, el cáncer de próstata es un sarcoma.

En algunas modalidades, el cáncer de cerebro es un neuroma acústico. En algunas modalidades, el cáncer de cerebro es un astrocitoma. En algunas modalidades, el cáncer de cerebro es una metástasis cerebral. En algunas modalidades, el cáncer de cerebro es carcinoma de plexo coroideo. En algunas modalidades, el cáncer de cerebro es craneofaringioma. En algunas modalidades, el cáncer de cerebro es un tumor embrionario. En algunas modalidades, el cáncer de cerebro es un ependimoma. En algunas modalidades, el cáncer de cerebro es un glioblastoma. En algunas modalidades, el cáncer de cerebro es un glioma. En algunas modalidades, el cáncer de cerebro es un meduloblastoma. En algunas modalidades, el cáncer de cerebro es un meningioma. En algunas modalidades, el cáncer de cerebro es un oligodendroglioma. En algunas modalidades, el cáncer de cerebro es un tumor cerebral pediátrico. En algunas modalidades, el cáncer de cerebro es un pineoblastoma. En algunas modalidades, el cáncer de cerebro es un tumor pituitario.

En algunas modalidades, la enfermedad o trastorno asociado con PI3K incluye, pero no se limita a, síndrome CLOVES (síndrome de sobrecrecimiento lipomatoso congénito, malformaciones vasculares, nevos epidérmicos, escoliosis/esquelético y espinal), síndrome de sobrecrecimiento relacionado con PIK3CA (PROS), cáncer de mama, cáncer de cerebro, cáncer de próstata, cáncer de endometrio, cáncer gástrico, leucemia, linfoma, sarcoma, cáncer colorrectal, cáncer de pulmón, cáncer de ovario, cáncer de piel, o cáncer de cabeza y cuello.

En algunas modalidades, las enfermedades o trastornos asociados a la PI3K son síndrome CLOVES (síndrome de sobrecrecimiento lipomatoso congénito, malformaciones vasculares, nevos epidérmicos, escoliosis/esquelético y espinal).

En algunas modalidades, la enfermedad o trastorno asociado con la PI3K es síndrome de sobrecrecimiento relacionado con PIK3CA (PROS).

En algunas modalidades, la enfermedad o trastorno asociado con la PI3K es cáncer de mama, cáncer de cerebro, cáncer de próstata, cáncer de endometrio, cáncer gástrico, leucemia, linfoma, sarcoma, cáncer colorrectal, cáncer de pulmón, cáncer de ovario, cáncer de piel, o cáncer de cabeza y cuello.

En algunas modalidades, la enfermedad o trastorno asociado con la PI3K es una neoplasia de mama, una neoplasia de tiroides, una neoplasia de ovario, un carcinoma de pulmón de células no pequeñas, una neoplasia de endometrio, o una neoplasia de páncreas. En algunas modalidades, la enfermedad o trastorno asociado con la PI3K es una neoplasia de mama. En algunas modalidades, la enfermedad o trastorno asociado con la PI3K es una neoplasia de tiroides. En algunas modalidades, la enfermedad o trastorno asociado con la PI3K es una neoplasia de ovario. En algunas

modalidades, la enfermedad o trastorno asociado con la PI3K un carcinoma de pulmón de células no pequeñas. En algunas modalidades, la enfermedad o trastorno asociado con la PI3K una neoplasia de endometrio. En algunas modalidades, la enfermedad o trastorno asociado con la PI3K una neoplasia de páncreas.

En algunas modalidades, la enfermedad o trastorno asociado con la PI3K es cáncer de mama, cáncer de cerebro, cáncer de próstata, cáncer de endometrio, cáncer gástrico, cáncer colorrectal, cáncer de pulmón, cáncer de ovario, cáncer de piel, o cáncer de cabeza y cuello.

En algunas modalidades, la enfermedad o trastorno asociado con la PI3K es leucemia, linfoma o sarcoma.

En algunas modalidades, el cáncer es cáncer de endometrio, cáncer de cabeza y cuello, o un sarcoma.

En algunas modalidades, el cáncer es cáncer de endometrio. En algunas modalidades, el cáncer es cáncer de cabeza y cuello. En algunas modalidades, el cáncer es un sarcoma.

En algunas modalidades, el sarcoma es un sarcoma de tejido blando, osteosarcoma, condrosarcoma, sarcoma de Ewing, hemangioendotelioma, angiosarcoma, fibrosarcoma, miofibrosarcoma, cordoma, adamantinoma, liposarcoma, leiomiosarcoma, tumor maligno de la vaina del nervio periférico, rabdomiosarcoma, sarcoma sinovial, o tumor fibroso solitario maligno.

En algunas modalidades, el sarcoma es un sarcoma de tejido blando. En algunas modalidades, el sarcoma de tejido blando es liposarcoma, tumor lipomatoso atípico, dermatofibrosarcoma protuberans, tumor fibroso solitario maligno, tumor miofibroblástico inflamatorio, sarcoma miofibroblástico de bajo grado, fibrosarcoma,

mixofibrosarcoma, sarcoma fibromixoide de bajo grado, tumor de células gigantes de tejidos blandos, leiomiosarcoma, tumor glómico maligno, rabdomiosarcoma, hemangioendotelioma, angiosarcoma de tejido blando, osteosarcoma extraesquelético, tumor del estroma gastrointestinal, tumor del estroma gastrointestinal maligno (GIST), tumor maligno de la vaina del nervio periférico, tumor Triton maligno, tumor maligno de células granulares, tumor fibromixoide osificante maligno, sarcoma estromal, carcinoma mioepitelial, tumor mesenquimal fosfatúrico maligno, sarcoma sinovial, sarcoma epitelioide, sarcoma alveolar de tejidos blandos, sarcoma de células claras de tejido blando, condrosarcoma mixoide extraesquelético, sarcoma de Ewing extraesquelético, tumor desmoplásico de células pequeñas y redondas, tumor rabdoide extrarrenal, tumor perivascular de células epitelioides, sarcoma intimal, sarcoma de células fusiformes indiferenciado, sarcoma pleomórfico indiferenciado, sarcoma de células redondas indiferenciado, sarcoma epitelioide indiferenciado, o sarcoma indiferenciado, no especificado de cualquier otra manera.

En algunos aspectos, la presente descripción proporciona un método para tratar o prevenir un cáncer en un sujeto que lo necesita, que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la Fórmula (I), (II), o (III) o una sal farmacéuticamente aceptable de este, o una composición farmacéutica de la presente descripción.

En algunos aspectos, la presente descripción proporciona un método para tratar un cáncer en un sujeto que lo necesita, que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la Fórmula (I), (II), o (III), o

una sal farmacéuticamente aceptable de este, o una composición farmacéutica de la presente descripción.

En algunos aspectos, la presente descripción proporciona un método para tratar o prevenir un cáncer de mama en un sujeto que lo necesita, que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la Fórmula (I), (II), o (III), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, o una composición farmacéutica de la presente descripción.

En algunos aspectos, la presente descripción proporciona un método para tratar un cáncer de mama en un sujeto que lo necesita, que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la Fórmula (I), (II), o (III), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, o una composición farmacéutica de la presente descripción.

En algunos aspectos, la presente descripción proporciona un método para tratar o prevenir un cáncer de próstata en un sujeto que lo necesita, que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la Fórmula (I), (II), o (III), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, o una composición farmacéutica de la presente descripción.

En algunos aspectos, la presente descripción proporciona un método para tratar un cáncer de próstata en un sujeto que lo necesita, que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la Fórmula (I), (II), o (III), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, o una composición farmacéutica de la presente descripción.

En algunos aspectos, la presente descripción proporciona un método para tratar o prevenir un cáncer de cerebro en un sujeto que lo necesita, que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la Fórmula (I), (II), o (III), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, o una composición farmacéutica de la presente descripción.

En algunos aspectos, la presente descripción proporciona un método para tratar un cáncer de cerebro en un sujeto que lo necesita, que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la Fórmula (I), (II), o (III), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, o una composición farmacéutica de la presente descripción.

En algunos aspectos, la presente descripción proporciona un compuesto de la Fórmula (I), (II), o (III), o una sal farmacéuticamente aceptable de este para usar en terapia.

En algunos aspectos, la presente descripción proporciona un compuesto de la Fórmula (I), (II), o (III), o una sal farmacéuticamente aceptable de este para usar en la modulación de la actividad de la PI3K (p. ej., la PI3Kα) (p. ej., *in vitro* o *in vivo*).

En algunos aspectos, la presente descripción proporciona un compuesto de la Fórmula (I), (II), o (III), o una sal farmacéuticamente aceptable de este para usar en el tratamiento o la prevención de una enfermedad o trastorno descrito en la presente descripción.

En algunos aspectos, la presente descripción proporciona un compuesto de la Fórmula (I), (II), o (III), o una sal farmacéuticamente aceptable de este para usar en el tratamiento de una enfermedad o trastorno descrito en la presente descripción.

En algunos aspectos, la presente descripción proporciona un compuesto de la Fórmula (I), (II), o (III), o una sal farmacéuticamente aceptable de este para usar en el tratamiento o la prevención de un cáncer.

En algunos aspectos, la presente descripción proporciona un compuesto de la Fórmula (I), (II), o (III), o una sal farmacéuticamente aceptable de este para usar en el tratamiento de un cáncer.

En algunos aspectos, la presente descripción proporciona un compuesto de la Fórmula (I), (II), o (III), o una sal farmacéuticamente aceptable de este para usar en el tratamiento o la prevención de un cáncer de mama.

En algunos aspectos, la presente descripción proporciona un compuesto de la fórmula (I), (II), o (III), o una sal farmacéuticamente aceptable de este para usar en el tratamiento de un cáncer de mama.

En algunos aspectos, la presente descripción proporciona un compuesto de la fórmula (I), (II), o (III), o una sal farmacéuticamente aceptable de este para usar en el tratamiento o la prevención de un cáncer de próstata.

En algunos aspectos, la presente descripción proporciona un compuesto de la Fórmula (I), (II), o (III), o una sal farmacéuticamente aceptable de este para usar en el tratamiento de un cáncer de próstata.

En algunos aspectos, la presente descripción proporciona un compuesto de la Fórmula (I), (II), o (III), o una sal farmacéuticamente aceptable de este para usar en el tratamiento o la prevención de un cáncer de cerebro.

En algunos aspectos, la presente descripción proporciona un compuesto de la Fórmula (I), (II), o (III), o una sal farmacéuticamente aceptable de este para usar en el tratamiento de un cáncer de cerebro.

En algunos aspectos, la presente descripción proporciona el uso de un compuesto de la Fórmula (I), (II) o (III), o una sal farmacéuticamente aceptable de este en la elaboración de un medicamento para modular la actividad de la PI3K (por ejemplo, la PI3Kα) (por ejemplo, *in vitro* o *in vivo*).

En algunos aspectos, la presente descripción proporciona el uso de un compuesto de la Fórmula (I), (II), o (III), o una sal farmacéuticamente aceptable de este en la elaboración de un medicamento para tratar o prevenir una enfermedad o trastorno descrito en la presente descripción.

En algunos aspectos, la presente descripción proporciona el uso de un compuesto de la Fórmula (I), (II), o (III), o una sal farmacéuticamente aceptable de este en la elaboración de un medicamento para tratar una enfermedad o trastorno descrito en la presente descripción.

En algunos aspectos, la presente descripción proporciona el uso de un compuesto de la fórmula (I), (II), o (III), o una sal farmacéuticamente aceptable de este en la elaboración de un medicamento para tratar o prevenir un cáncer en un sujeto que lo necesita.

En algunos aspectos, la presente descripción proporciona el uso de un compuesto de la Fórmula (I), (II), o (III), o una sal farmacéuticamente aceptable de este en la elaboración de un medicamento para tratar un cáncer en un sujeto que lo necesita.

En algunos aspectos, la presente descripción proporciona el uso de un compuesto de la Fórmula (I), (II), o (III), o una sal farmacéuticamente aceptable de este en la elaboración de un medicamento para tratar o prevenir un cáncer de mama en un sujeto que lo necesita.

En algunos aspectos, la presente descripción proporciona el uso de un compuesto de la Fórmula (I), (II), o (III), o una sal farmacéuticamente aceptable de este en la elaboración de un medicamento para tratar un cáncer de mama en un sujeto que lo necesita.

En algunos aspectos, la presente descripción proporciona el uso de un compuesto de la Fórmula (I), (II), o (III), o una sal farmacéuticamente aceptable de este en la elaboración de un medicamento para tratar o prevenir un cáncer de próstata en un sujeto que lo necesita.

En algunos aspectos, la presente descripción proporciona el uso de un compuesto de la Fórmula (I), (II), o (III), o una sal farmacéuticamente aceptable de este en la elaboración de un medicamento para tratar un cáncer de próstata en un sujeto que lo necesita.

En algunos aspectos, la presente descripción proporciona el uso de un compuesto de la Fórmula (I), (II), o (III), o una sal farmacéuticamente aceptable de este en la elaboración de un medicamento para tratar o prevenir un cáncer de cerebro en un sujeto que lo necesita.

En algunos aspectos, la presente descripción proporciona el uso de un compuesto de la Fórmula (I), (II), o (III), o una sal farmacéuticamente aceptable de este en la elaboración de un medicamento para tratar un cáncer de cerebro en un sujeto que lo necesita.

La presente descripción proporciona compuestos que funcionan como moduladores de la actividad de la PI3K. La presente descripción proporciona, por lo tanto, un método para modular la actividad de la PI3K *in vitro* o *in vivo*, dicho método comprende poner en contacto una célula con una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, como se define en la presente descripción.

En algunas modalidades, la modulación de la PI3K es la inhibición de la PI3K.

En algunas modalidades, el inhibidor de la PI3K es un inhibidor de la PI3Kα. En algunas modalidades, el inhibidor de la PI3K es un inhibidor de la PI3Kα mutante H1047R.

La efectividad de los compuestos de la descripción puede determinarse mediante ensayos/modelos de enfermedad aceptados por la industria de acuerdo con prácticas estándar para dilucidar los mismos, como se describen en la técnica y se encuentran en el conocimiento general actual.

La presente descripción también proporciona un método para tratar una enfermedad o trastorno en donde la actividad de la PI3K está implicada en un paciente que necesita tal tratamiento, dicho método comprende administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, o una composición farmacéutica como se define en la presente descripción.

Vías de Administración

Los compuestos de la Fórmula (I), (II), o (III), o las composiciones farmacéuticas que comprenden estos compuestos pueden administrarse a un sujeto mediante cualquier vía de administración conveniente, ya sea sistémica/periférica o tópicamente (es decir, en el sitio de acción deseado).

Las vías de administración incluyen, pero no se limitan a, la vía oral (p. ej., por ingestión); bucal; sublingual; transdérmica (que incluye, p. ej., un parche, yeso, etc.); transmucosa (que incluye, p. ej., un parche, yeso, etc.); intranasal (p. ej., por spray nasal); ocular (p. ej., por gotas oculares); pulmonar (p. ej., por inhalación o terapia de insuflación usando, p. ej., un aerosol, p. ej., a través de la boca o la nariz); rectal (p. ej., por supositorio o

enema); vaginal (p. ej., por pesario); parenteral, por ejemplo, por inyección, que incluye subcutánea, intradérmica, intramuscular, intravenosa, intraarterial, intracardíaca, intratecal, intraespinal, intracapsular, subcapsular, intraorbital, intraperitoneal, intratraqueal, subcuticular, intraarticular, subaracnoidea e intrasteral; por implante de depósito o reservorio, por ejemplo, por vía subcutánea o intramuscular.

EJEMPLOS

Los compuestos ilustrativos de la Fórmula (I), (II), y (III), se sintetizan y se prueban en los ejemplos. Se entiende que los compuestos de Fórmula (I), (II), y (III), pueden convertirse en las correspondientes sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos mediante el uso de procedimientos de rutina en la técnica (por ejemplo, por saponificación de un éster a la sal de ácido carboxílico, o al hidrolizar una amida para formar un ácido carboxílico correspondiente y entonces convertir el ácido carboxílico en una sal de ácido carboxílico).

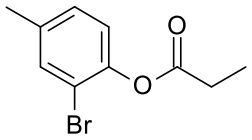
Los espectros de resonancia magnética nuclear (NMR) se registraron a 400 MHz o 300 MHz como se indicó y a 300,3 K a menos que se indique de cualquier otra manera; los cambios químicos se informan en partes por millón (ppm). Los espectros se registraron mediante el uso de un instrumento Bruker o Varian con 8, 16 o 32 escaneos. Los cromatogramas y espectros de LC-MS se registraron con un instrumento Agilent 1200 o Shimadzu LC-20 AD&MS 2020 con una columna C-18 como Luna-C18 de 2,0x30 mm o Xbridge Shield RPC18 de 2,1x50 mm. Los volúmenes de inyección fueron de 0,7 – 8,0 µl y los caudales fueron típicamente de 0,8 o 1,2 ml/min. Los métodos de detección fueron matriz de diodos (DAD, por sus siglas en inglés) o dispersión de luz por

evaporación (ELSD, por sus siglas en inglés), así como ionización por electropulverización de ionización positiva. El rango de MS fue 100 - 1000 Da. Los disolventes fueron gradientes de agua y acetonitrilo que contenían ambos un modificador (típicamente 0,01-0,04 %) tal como ácido trifluoroacético o carbonato de amonio.

Abreviaturas:

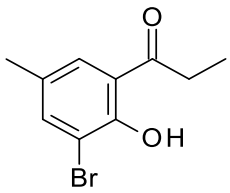
AcOH/HOAc	Ácido acético
ADP	Difosfato de adenosina
ATP	Trifosfato de adenosina
$CDCl_3$	Cloroformo-*d*
DCM	Diclorometano
DIEA	N,N-diisopropiletilamina
DMF	N,N-dimetilformamida
DMSO	Dimetilsulfóxido
DMSO- d_6	Hexadeuterodimetilsulfóxido
eq.	equivalentes
EtI	Yoduro de etilo
EtOAc	acetato de etilo
h	hora/horas
HEPES	Ácido 4-(2-hidroxietil)-1-piperazinetanosulfónico
^{1}H NMR	Espectroscopía de resonancia magnética nuclear de protones
LC-MS	Cromatografía líquida-espectrometría de masas
MeOH	Metanol
min	minuto/minutos
NaHMDS	Bis(trimetilsilil)amida de sodio
PIP2	4,5-bisfosfato de fosfatidilinositol
PPh_3	trifenilfosfina
ppm	partes por millón
ta	temperatura ambiente
TFA	ácido trifluoroacético
THF	Tetrahidrofurano
$Ti(i\text{-}PrO)_4$	Isopropóxido de titanio(IV)

Intermedio 1: (2-bromo-4-metil-fenil)propanoato



Una mezcla de 2-bromo-4-metilfenol (10,0 g, 53,5 mmol) y piridina (6,34 g, 80,2 mmol) en DCM (100 ml) se trató con cloruro de propanoilo (5,44 g, 58,8 mmol) a 0 °C y se agitó a 25 °C durante 16 horas. La mezcla se diluyó con agua (100 ml), el pH se ajustó a 5 con HCl (2 M) y se extrajo con DCM (2 x 100 ml). Los extractos combinados se lavaron con salmuera (2 x 150 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron para dar el producto como un sólido (13 g, crudo). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1,17 (t, J=7,6 Hz, 3 H), 2,30 (s, 3 H), 2,62 (q, J=7,6 Hz, 2 H), 7,11-7,18 (m, 1 H), 7,19-7,26 (m, 1 H), 7,50-7,55 (m, 1 H).

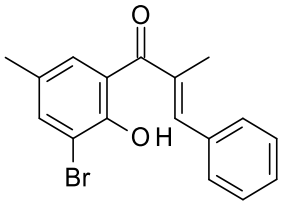
Intermedio 2: 1-(3-Bromo-2-hidroxi-5-metil-fenil)propan-1-ona



Una mezcla de propanoato de (2-bromo-4-metil-fenil) (12,5 g, 51,4 mmol) y $AlCl_3$ (24,0 g, 180 mmol) se agitó a140 °C durante 1 hora. Cuando se enfrió a ta, la mezcla se inactivó con agua (80 ml) gota a gota y se agitó durante 30 min. La mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (2 x 200 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 y se filtraron. El filtrado se concentró

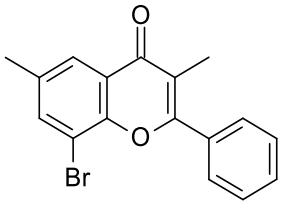
y se trituró con éter de petróleo (20 ml) para dar el producto como un sólido (9,82 g, 79 %). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1,10 (t, J=7,2 Hz, 3 H), 2,28 (s, 3 H), 3,15 (q, J=7,2 Hz, 2 H), 7,66-7,73 (m, 1 H), 7,77-7,83 (m, 1 H), 12,66 (s, 1 H).

Intermedio 3: (E)-1-(3-bromo-2-hidroxi-5-metil-fenil)-2-metil-3-fenil-prop-2-en-1-ona



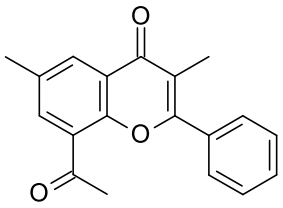
Una mezcla de 1-(3-bromo-2-hidroxi-5-metil-fenil)propan-1-ona (200 g, 822,72 mmol), benzaldehído (96,04 g, 904,99 mmol), AcOH (105,23 g, 1,75 mol) y piperidina (172,33 g, 2,02 mol) en EtOH (1600 ml) se agitó a 70 °C por 16 horas. La solución oscura resultante se vertió en agua (3 l), se filtró y el sólido se disolvió en 6 l de DCM. La solución orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró para dar el producto como una goma oscura. MS ES+ *m/z* 331, 333 $[M+H]^+$.

Intermedio 4: 8-bromo-3,6-dimetil-2-fenil-cromen-4-ona



Una mezcla de (E)-1-(3-bromo-2-hidroxi-5-metil-fenil)-2-metil-3-fenil-prop-2-en-1-ona (284 g, 857,48 mmol) y I_2 (21,76 g, 85,75 mmol, 17,27 ml, 0,1 eq) en DMSO (1200 ml) se agitó a 140 °C por 2 h para dar una solución negro-marrón oscuro. Se enfrió a ta, se vertió la reacción en 3 l de agua, se filtró, se disolvió el producto sólido en DCM (4 l), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró para dar un residuo. El residuo se trituró con éter de petróleo/EtOAc (1:1, 1 l) para dar el producto como un sólido amarillo claro (195 g, 69 %). MS ES+ *m/z* 329, 331 $[M+H]^+$.

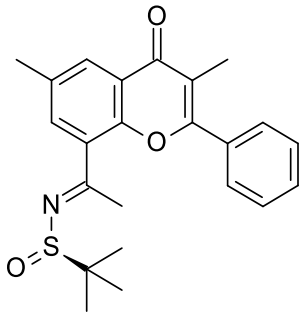
Intermedio 5: 8-acetil-3,6-dimetil-2-fenil-cromen-4-ona



Una mezcla de 8-bromo-3,6-dimetil-2-fenil-cromen-4-ona (195 g, 592,37 mmol), dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (20,79 g, 29,62 mmol) y tributil(1-etoxivinil)estanano (256,72 g, 710,84 mmol, 239,92 ml) en dioxano (1600 ml) en N_2 a 95 °C por 16 h para dar una solución negro-marrón. Después de enfriar a ta, se trató la reacción con HCl acuoso 1 M (100 ml) y se agitó a 20 °C por 30 min. La mezcla se inactivó con KF acuoso saturado (2000 ml), se agitó durante 30 min y se filtró. La torta de filtración se lavó con MeOH al 10 % en DCM (5 x 5000 ml). Los extractos combinados se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron para dar un residuo. El residuo se trituró con éter de petróleo/EtOAc (5/1, 1000 ml) para dar un

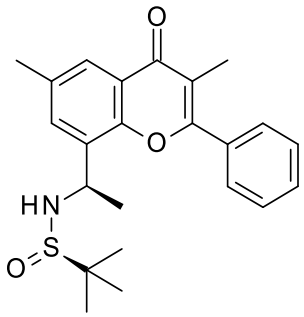
producto crudo que se trituró con DCM/MeOH (10/1, 500 ml) para dar el producto como un sólido amarillo claro (180 g, 96 %, 92 % de pureza). MS ES+ *m/z* 293 $[M+H]^+$.

Intermedio 6: (NE,R)-N-[1-(3,6-Dimetil-4-oxo-2-fenil-cromen-8-il)etiliden]-2-metil-propano-2-sulfinamida



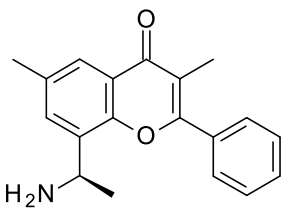
A una mezcla de 8-acetil-3,6-dimetil-2-fenil-cromen-4-ona (180 g, 615,75 mmol) y (R)-2-metilpropano-2-sulfinamida (149,26 g, 1,23 mol) en THF se añadió tetraisopropoxititanio (700,01 g, 2,46 mol, 726,90 ml) a THF (1500 ml). La mezcla se agitó a 80 °C por 56 h para dar una solución negro-marrón. Después de enfriar a ta, la reacción se inactivó con salmuera (2000 ml) y se agitó durante 30 min y se filtró. La torta de filtración se lavó con EtOAc (4000 ml). Después de separar la capa orgánica, la capa acuosa se extrajo con EtOAc (1000 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron para dar un residuo. El residuo se trituró con éter de petróleo/EtOAc (1/1, 600 ml) para dar el producto como un sólido blanco (186 g, 76 %). MS ES+ *m/z* 396 $[M+H]^+$.

Intermedio 7: (R)-N-[(1R)-1-(3,6-Dimetil-4-oxo-2-fenil-cromen-8-il)etil]-2-metil-propano-2-sulfinamida



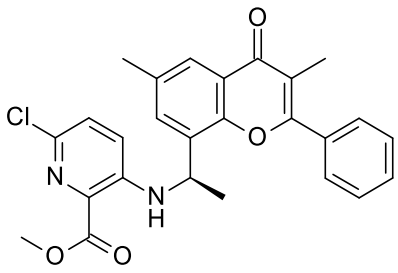
A una mezcla de (NE,R)-N-[1-[2-(3,6-dimetil-4-oxo-2-fenil-cromen-8-il)etiliden]-2-metil-propano-2-sulfinamida (186 g, 470,27 mmol) y $CeCl_3 \cdot 7H_2O$ (87,61 g, 235,14 mmol, 22,35 ml) en MeOH (1600 ml) se le añadió $NaBH_4$ (26,69 g, 705,41 mmol) a 15 °C. La mezcla se agitó a 15 °C por 1 h para dar una suspensión oscura. La reacción se inactivó con NH_4Cl acuoso saturado (1500 ml) a 15 °C. Se extrajo con DCM (2 x 1500 ml), se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera (1500 ml), se secó la fase orgánica sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró para dar el producto como un sólido amarillo (180 g, 96 %). MS ES+ *m/z* 398 $[M+H]^+$.

Intermedio 8: 8-[(1R)-1-Aminoetil]-3,6-dimetil-2-fenil-cromen-4-ona



Una mezcla de (R)-N-[(1R)-1-(3,6-dimetil-4-oxo-2-fenil-cromen-8-il)etil]-2-metil-propano-2-sulfinamida (180 g, 452,80 mmol) en MeOH (1500 ml) se trató con HCl/MeOH (4 M, 300 ml) y la mezcla se agitó a 15 °C por 1 h para dar una suspensión blanca. Se concentró la reacción, se vertió el residuo en agua (1000 ml) y DCM (2000 ml), se ajustó el pH a 12 con NH_3 en H_2O (25 %) y se extrajo con DCM (2 x 1000 ml). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (1000 ml), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró para dar un residuo. El residuo se trituró con DCM (200 ml) para dar el producto como un sólido blanco (122 g, 89 %). MS ES+ *m/z* 294 $[M+H]^+$.

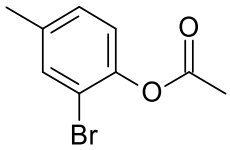
Intermedio 9: 6-cloro-3-[[(1R)-1-(3,6-dimetil-4-oxo-2-fenil-cromen-8-il)etil]amino]piridin-2-carboxilato de metilo



Una mezcla de 8-[(1R)-1-aminoetil]-3,6-dimetil-2-fenil-cromen-4-ona (10 g, 34,09 mmol), metil 6-cloro-3-fluoro-piridina-2 -carboxilato (7,75 g, 40,91 mmol) y DIEA (22,03 g, 170,44 mmol, 29,69 ml) en DMSO (100 ml) se agitó a 100 °C por 16 h para dar una solución oscura. Después de enfriar a ta, la reacción se inactivó con agua (150 ml), se extrajo con EtOAc (2 x 300 ml), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró, y se concentró para dar un residuo. Se purificó mediante gel de sílice mediante el uso

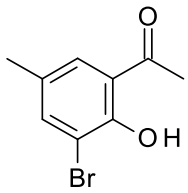
de un gradiente de EtOAc en éter de petróleo (0 a 30 %) para dar el producto como un aceite amarillo (15 g, 95 %). MS ES+ *m/z* 463 $[M+H]^+$.

Intermedio 10: (2-bromo-4-metil-fenil)acetato



Una mezcla de DCM (2,4 l) de 2-bromo-4-metil-fenol (300 g, 1,6 mol) y piridina (152 g, 1,92 mol) a 0 °C se trató con cloruro de acetilo y se agitó a 25 °C durante 16 h. La mezcla se diluyó con agua (1500 ml), el pH se ajustó a 5 con HCl (acuoso 2 M), y se extrajo con DCM (3 x 500 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (2 x 250 ml), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron para dar el producto como un aceite (400 g, crudo). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 2,24 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 6,91 (d, J=8,4 Hz, 2H), 7,01-7,02 (m, 2 H), 7,33 (s, 1H) ppm.

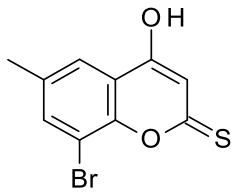
Intermedio 11: 1-(3-bromo-2-hidroxi-5-metil-fenil)etanona



Una mezcla de acetato de (2-bromo-4-metil-fenil) (50 g, 218 mmol) y $AlCl_3$ (102 g, 764 mmol) se desgasificó y se purgó con N_2 tres veces y se agitó a 140 °C durante 1 h.

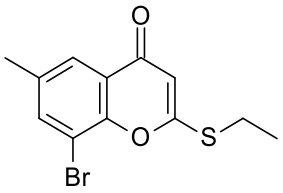
Después de enfriar hasta ta, la reacción se diluyó con DCM (30 ml) y se dejó caer en 150 ml de agua a 0 °C. La mezcla se filtró y la fase acuosa se extrajo con DCM (2 x 150 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron, y se concentraron. El residuo se trituró con éter de petróleo (2 x 150 ml) para dar el producto como un sólido (30 g, 52 %). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 2,30 (s, 3H), 2,68 (s, 3H), 7,73 (s, 1H), 7,33 (s, 1H), 12,64 (s, 1H) ppm.

Intermedio 12: 8-bromo-4-hidroxi-6-metil-cromeno-2-tiona



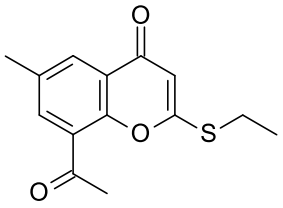
Una solución de 1-(3-bromo-2-hidroxi-5-metil-fenil)etanona (65 g, 284 mmol) en THF (800 ml) se trató con NaHMDS (851 ml, 1 M) a -50 °C durante 30 min, se dejó calentar a entre -5 °C y 0 °C, y se agitó durante 1 h. La reacción se enfrió a -20 °C y se trató con CS_2 (64,8 g, 851 mmol) gota a gota durante 1 h, se dejó calentar a 25 °C y se agitó durante otras 16 h. La reacción se inactivó con H_2SO_4 (800 ml, 15 %) a -50 °C durante 1 h, se dejó calentar a ta, y se extrajo con EtOAc (2 x 1 l). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (1 l), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron, y se concentraron. El residuo se trituró con EtOAc (0,5 l) para dar el producto como un sólido (crudo de 210 g, 64 %, pureza ~ 76 %).

Intermedio 13: 8-bromo-2-etilsulfanil-6-metil-cromeno-4-ona



Una mezcla de 8-bromo-4-hidroxi-6-metil-cromeno-2-tiona (20,0 g, 73,8 mmol), EtI (46 g, 295 mmol) y K_2CO_3 (12,2 g, 88,5 mmol) en acetona (200 ml) se agitó a 60 °C durante 3 h. Cuando la reacción se enfrió a ta, la mezcla se diluyó con agua (200 ml) y se extrajo con DCM (2x200 ml). Los extractos orgánicos combinados se concentraron y purificaron mediante cromatografía en gel de sílice, que eluye con EtOAc al 20 %-40 % en éter de petróleo para dar el producto como una goma. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,51 (t, J=7,2 Hz, 3H), 2,45 (s, 3H), 3,22 (q, J=7,2 Hz, 2H), 6,32 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,93 (s, 1H) ppm.

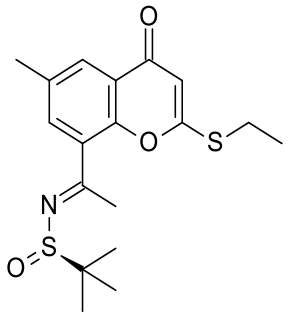
Intermedio 14: 8-acetil-2-etilsulfanil-6-metil-cromeno-4-ona



Una mezcla de 8-bromo-2-etilsulfanil-6-metil-cromen-4-ona (9,00 g, 30,0 mmol), tributil(1-etoxivinil)tin (13,3 g, 36,8 mmol) y $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (2,11 g, 3,01 mmol) en dioxano (90 mL) se agitó a 95 °C durante 16 horas. Se añadió HCl (30 ml, 1 M) a la mezcla y se agitó a 50 °C durante 0,5 h. Cuando se enfrió a ta, la mezcla se trató con KF acuoso saturado (100 ml) y se agitó durante 0,5 horas, después se filtró. La torta

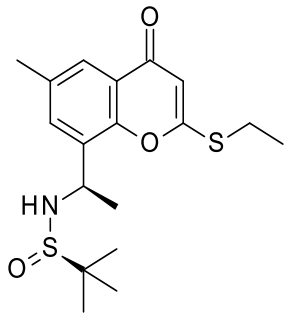
de filtración se lavó con EtOAc (3 x 40 ml). El filtrado se extrajo con EtOAc (2 x 80 ml). Los extractos orgánicos combinados se concentraron y se purificaron en una columna de gel de sílice que eluye con EtOAc al 0-60 % en éter de petróleo para dar el producto como un sólido (5,8 g, 60 %). MS ES+ *m/z* 263 $[M+H]^+$.

Intermedio 15: (NE,R)-N-[1-(2-etilsulfanil-6-metil-4-oxo-cromeno-8-il)etiliden]-2-metil-propano-2-sulfinamida



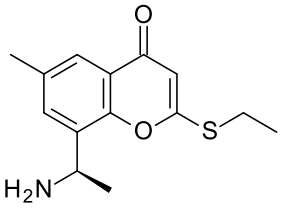
Una mezcla de 8-acetil-2-etilsulfanil-6-metil-cromen-4-ona (9,49 g, 36,2 mmol) y (R)-2-metilpropano-2-sulfinamida (8,77 g, 72,4 mmol) en THF (100 ml) se trató con $Ti(i\text{-}PrO)_4$ (41,1 g, 145 mmol) y se agitó a 75 °C durante 16 horas. La reacción se trató con (R)-2-metilpropano-2-sulfinamida adicional (6,58 g, 54,3 mmol) y $Ti(i\text{-}PrO)_4$ (30,9 g, 109 mmol) y se agitó a 75 °C durante otras 16 horas. La mezcla se inactivó con salmuera (200 ml), se agitó durante 0,5 horas y se filtró. La torta de filtración se lavó con EtOAc (300 ml). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 300 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (2 x 200 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron para dar el producto como un sólido (13 g, crudo). MS ES+ *m/z* 366 $[M+H]^+$.

Intermedio 16: (R)-N-[(1R)-1-(2-etilsulfanil-6-metil-4-oxo-cromeno-8-il)etil]-2-metil-propano-2-sulfinamida



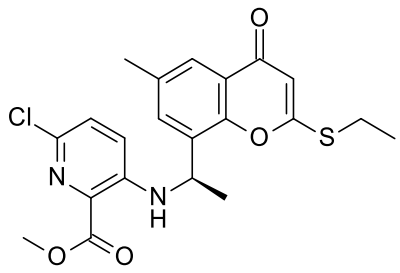
Una mezcla de (NE,R)-N-[1-(2-etilsulfanil-6-metil-4-oxo-cromen-8-il)etiliden]-2-metil-propano-2-sulfinamida (12,0 g, 32,8 mmol) en DCM (100 ml) y MeOH (100 ml) se trató con AcOH (15,8 g, 262 mmol) y $NaBH_3CN$ (6,19 g, 98,5 mmol) a -10 °C, y se agitó a 25 °C durante 16 h. La mezcla se inactivó con $NH_3 \cdot H_2O$ (250 ml) y se extrajo con DCM (3 x 200 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (300 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron para dar el producto como un sólido (11 g, relación de isómeros: 3/2, crudo). MS ES+ *m/z* 368 $[M+H]^+$.

Intermedio 17: 8-[(1R)-1-aminoetil]-2-etilsulfanil-6-metil-cromeno-4-ona.



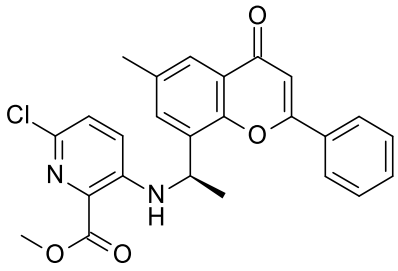
Una mezcla de (R)-N-[(1R)-1-(2-etilsulfanil-3,6-dimetil-4-oxo-cromen-8-il)etil]-2-metil-propano-2-sulfinamida (6,00 g, 16,3 mmol) en EtOAc (40 ml) se trató con HCl (82 ml, 4 M en EtOAc) y se agitó a 25 °C por 16 h. La mezcla se concentró, diluyó con agua (100 ml) y se lavó con EtOAc (100 ml). El pH de la fase acuosa se ajustó a pH = 8 con $NH_3 \cdot H_2O$ (25 %) y se extrajo con DCM (3 x 100 ml). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (100 ml), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró para dar el producto como un aceite (2,4 g, crudo). MS ES+ *m/z* 264 $[M+H]^+$.

Intermedio 18: 6-cloro-3-[[(1R)-1-(2-etilsulfinil-6-metil-4-oxo-cromeno-8-il)etil]amino]piridin-2-carboxilato de metilo



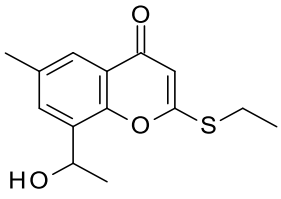
Una mezcla de 8-[(1R)-1-aminoetil]-2-etilsulfanil-6-metil-cromen-4-ona (880 mg, 3,34 mmol), 6-cloro-3-fluoro-piridin-2-carboxilato de metilo (950 mg, 5,01 mmol) y DIEA (2,16 g, 16,7 mmol) en DMF (10 ml) se agitó a 100 °C durante 21 h. La mezcla se diluyó con agua (30 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 30 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice eluido con 0 %-35 % EtOAc en éter de petróleo para dar el producto como un sólido (1,08 g, rendimiento: 75 %). MS ES+ *m/z* 433 $[M+H]^+$.

Intermedio 19: 6-cloro-3-[[(1R)-1-(6-metil-4-oxo-2-fenil-cromen-8-il)etil]amino]piridin-2-carboxilato de metilo



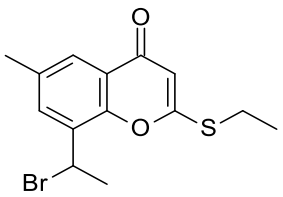
Una mezcla de 6-cloro-3-[[(1R)-1-(2-etilsulfanil-6-metil-4-oxo-cromen-8-il)etil]amino]piridin-2-carboxilato de metilo (150 mg, 346,48 umol), ácido fenilborónico (168,99 mg, 1,39 mmol), tiofeno-2-carboniloxicobre (132,14 mg, 692,97 umol), $Pd(PPh_3)_4$ (40,04 mg, 34,65 umol) y Cs_2CO_3 (338,67 mg, 1,04 mmol) en 2-MeTHF (2 ml) se agitó a 90 °C por 24 h para dar una suspensión negra. Después de enfriar a ta, se filtró la reacción y se concentró hasta obtener un residuo que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice mediante el uso de un gradiente de EtOAc (0-30 %) en éter de petróleo para dar el producto como un aceite amarillo (88 mg, 54 %). MS ES+ *m/z* 449 $[M+H]^+$.

Intermedio 20: 2-etilsulfanil-8-(1-hidroxietil)-6-metil-cromeno-4-ona



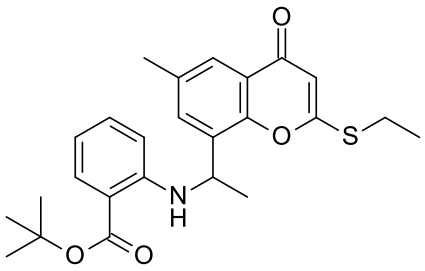
Una solución de 8-acetil-2-etilsulfanil-6-metil-cromen-4-ona (8,30 g, 31,6 mmol) en DCM (30 ml) y MeOH (30 ml) se trató con $NaBH_4$ (1,32 g, 34,8 mmol) en porciones a 0 °C, y se agitó a 15 °C durante 1 h. La mezcla se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con DCM (2 x 100 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (80 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron, y se concentraron. El residuo se purificó en una columna de gel de sílice que eluye con MeOH al 0-4 % en DCM para dar el producto como un sólido (6,0 g, 60 %). MS ES+ *m/z* 265 $[M+H]^+$.

Intermedio 21: 8-(1-bromoetil)-2-etilsulfanil-6-metil-cromeno-4-ona



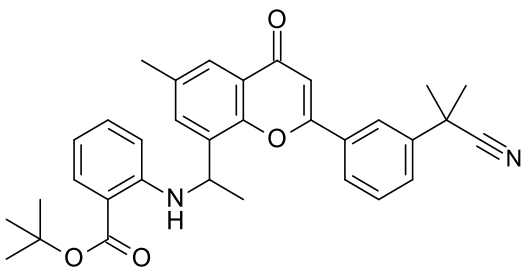
Una mezcla de 2-etilsulfanil-8-(1-hidroxietil)-6-metil-cromen-4-ona (5,50 g, 20,8 mmol) en DCM (50 ml) se trató gota a gota con PBr_3(16,9 g, 62,4 mmol) a 0 °C, después se agitó a 30 °C durante 4 horas. La reacción se inactivó con agua (20 ml) a 0 °C y el pH se ajustó a 8 con $NaHCO_3$ acuoso saturado. La mezcla se extrajo con DCM (2 x 80 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron, y se concentraron para dar el producto como un aceite (4,7 g, 61 %). MS ES+ *m/z* 329 $[M+2+H]^+$.

Intermediario 22: 2-[1-(2-etilsulfinil-6-metil-4-oxo-cromen-8-il)etilamino]benzoato de terc-butilo



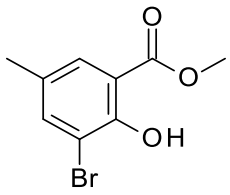
8-(1-bromoetil)-2-etilsulfanil-6-metil-cromen-4-ona (25,0 g, 76,4 mmol), 2-aminobenzoato de terc-butilo (29,5 g, 153 mmol) y DIEA (14,8 g, 20,0 ml, 115 mmol) se combinaron con DMF (150 ml) en un matraz de fondo redondo de 500 ml y se calentaron a 80 °C. Después de enfriar a ta, la reacción se concentró parcialmente a ~ 100 ml, se vertió en 1,1 l de agua, y se extrajo con EtOAc (2 x 350 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (400 ml). Las capas acuosas combinadas se volvieron a extraer con EtOAc fresco. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron, y se concentraron para dar un aceite espeso. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice mediante el uso de EtOAc en DCM (0 % a 10 %) para proporcionar una espuma blanquecina. Se trituró con heptanos/DCM y se lavó con heptanos para dar el producto como un sólido blanco (27,1 g, 81 %). MS ES+ *m/z* 440 $[M+H]^+$.

Intermediario 23: 2-[1-[2-[3-(1-ciano-1-metil-etil)fenil]-6-metil-4-oxo-cromen-8-il]etilamino]benzoato de terc-butilo



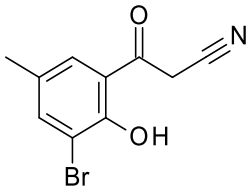
Se combinó 2-[1-(2-etilsulfanil-6-metil-4-oxo-cromen-8-il)etilamino]benzoato de terc-butilo (150 mg, 341 µmol), ácido (3-(2-cianopropan-2-ilo))fenil) borónico (96,8 mg, 512 µmol), tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (31,2 mg, 34,1 µmol), tiofeno-2-carboxilato de cobre(I) (97,6 mg, 512 µmol), carbonato de cesio (334 mg, 1,02 mmol) y tri(2-furil)fosfina (7,92 mg, 34,1 µmol) en 1,4-dioxano (5 ml) y se calentó a 85 °C durante 12 h. La mezcla de producto crudo se filtró, concentró y purificó mediante el uso de una columna de sílice (acetato de etilo al 10-80 % en heptano) para proporcionar el producto (110,0 mg, 62 %). EM ESI+ *m/z* 523 $[M+H]^+$.

Intermedio 24: 3-bromo-2-hidroxi-5-metil-benzoato de metilo



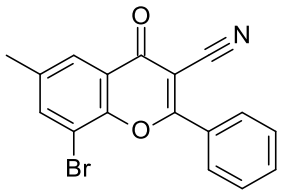
Se añadió bromo (1,0 g, 6,3 mmol) a una mezcla agitada de 2-hidroxi-5-metilbenzoato de metilo (1,0 g, 0,87 ml, 6,0 mmol) y acetato de sodio (0,74 g, 9,0 mmol) en AcOH (5 ml) a ta. Después de 15 min, se añadió agua (20 ml) y se filtró. Los sólidos se lavaron con agua (5 ml) y se supuso un rendimiento cuantitativo. MS ES+ *m/z* 245,247 $[M+H]^+$.

Intermedio 25: 3-(3-Bromo-2-hidroxi-5-metil-fenil)-3-oxo-propanonitrilo



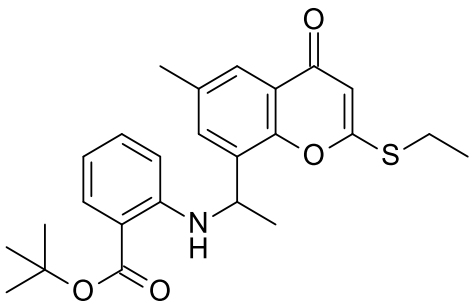
Se añadió hidruro de sodio (408 mg, 60 % en peso, 10,2 mmol) a una solución de 3-bromo-2-hidroxi-5-metilbenzoato de metilo (1,00 g, 4,08 mmol) en THF (5 ml) a ta. Después de ~65 minutos, se agregó acetonitrilo (234 µL, 4,49 mmol) a la mezcla anterior y se dejó agitar la reacción a rt durante ~2 h. Se concentró la reacción y se agregó EtOAc y AcOH al residuo y se diluyó con heptanos. Los sólidos resultantes se eliminaron mediante filtración y se lavaron con heptanos para dar el producto como un sólido naranja (0,95 g, 92 %). MS ES+ *m/z* 254,256 $[M+H]^+$.

Intermedio 26: 8-Bromo-6-metil-4-oxo-2-fenil-cromeno-3-carbonitrilo



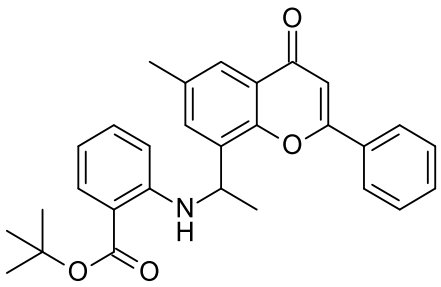
Se añadió cloruro de benzoilo (74,1 mg, 61,3 µl, 527 µmol) a 3-(3-bromo-2-hidroxi-5-metilfenil)-3-oxopropanonitrilo (134 mg, 527 µmol) en piridina (4 ml) a ta. Después de 90 min, se añadió tolueno (2 ml) y la mezcla de reacción se concentró. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna, que eluye con DCM, para dar el producto (115 mg, 64 %). MS ES+ *m/z* 340,342 $[M+H]^+$.

Intermedio 27 e intermedio 28: 2-[1-(2-etilsulfanil-6-metil-4-oxo-cromen-8-il)etilamino]benzoato de terc-butilo, isómero 1 e isómero 2



Se separó 2-[1-(2-etilsulfanil-6-metil-4-oxo-cromen-8-il)etilamino]benzoato de terc-butilo (22,0 g, 50,14 mmol) en isómeros de componentes usando una columna Chiralcel OJ (8 x 34 cm; 20 micrones) se eluyó con MeOH al 100 % con DMEA al 0,2 % para dar el isómero 1 (húmedo 11,3 g) y el isómero 2 (húmedo 12,9 g). MS ES+ *m/z* 440 $[M+H]^+$.

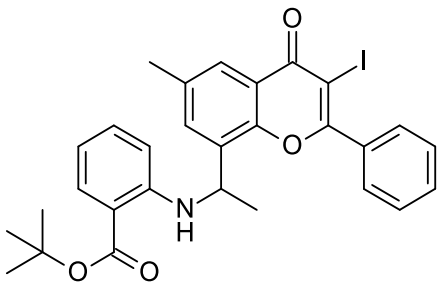
Intermediario 29: 2-[1-(6-metil-4-oxo-2-fenil-cromen-8-il)etilamino]benzoato de terc-butilo, isómero 2



Se combinó 2-[1-(2-etilsulfanil-6-metil-4-oxo-cromen-8-il)etilamino]benzoato de terc-butilo, Isómero 2 (1,00 g, 2,27 mmol), ácido fenilborónico (0,56 g, 4,55 mmol), tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (0,21 g, 0,23 mmol), tiofeno-2-carboxilato de cobre(I) (0,87 g, 4,55 mmol), acetato de zinc(II) (0,84 g, 4,55 mmol) y tri(2-furil)fosfina (0,26 g, 1,14 mmol) en 1,4-dioxano (20 ml) y se calentó a 85 °C durante 12 h. La

mezcla de producto crudo se filtró, concentró y purificó mediante el uso de una columna de sílice (acetato de etilo al 0-100 % en heptano) y después mediante cromatografía de fase inversa (acetonitrilo al 0-100 % en agua, con TFA al 0,1 %) para proporcionar el producto (0,53 g, 48 %). MS ES+ *m/z* 456 $[M+H]^+$.

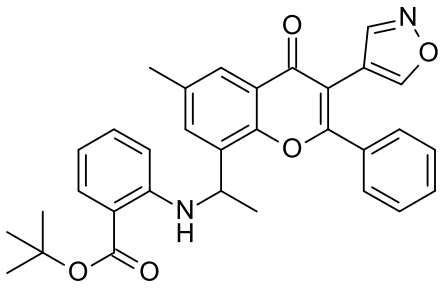
Intermediario 30: 2-[1-(3-yodo-6-metil-4-oxo-2-fenil-cromen-8-il)etilamino]benzoato de terc-butilo, isómero 2



Un matraz seco equipado con una barra agitadora y un septo se lavó con gas argón y entonces se cargó con 2-[1-(6-metil-4-oxo-2-fenil-cromen-8-il)etilamino]benzoato de terc-butilo, Isómero 2 (0,53 g, 1,16 mmol) y 3 ml de THF seco. La reacción se enfrió en un baño de hielo. Cuando estaba frío, se añadió gota a gota complejo de cloruro de litio de cloruro de 2,2,6,6-tetrametilpiperidinilzinc (1 M en THF, 3,5 ml, 3,50 mmol) a través de un embudo de adición durante 30 min. Una vez completada la adición, se dejó agitar la reacción a ta durante 7 h. La reacción se enfrió en un baño de hielo y se añadió gota a gota yodo en THF seco (1 M, 1,39 ml, 1,39 mmol) mediante un embudo de adición. Después de completar la adición, la reacción se agitó a 0 °C durante 1 h y a ta durante 12 h. La reacción se enfrió a -40 °C y se inactivó con metanol (10 ml). Se añadieron 50 ml de una solución de cloruro de amonio/amoníaco (solución acuosa 2 M; 50 ml) y

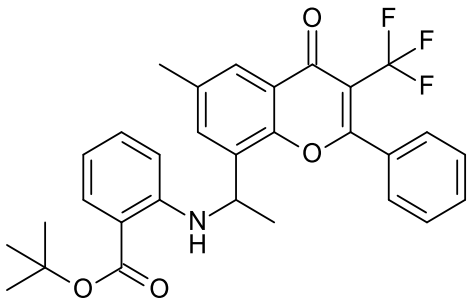
se agitó la reacción a ta por 2 h. Se extrajo tres veces con 300 ml de diclorometano. Los extractos orgánicos se combinaron, se lavaron con carbonato sódico acuoso, se recolectaron, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía de fase reversa (0-100 % de acetonitrilo en agua, con 0,1 % de TFA), luego mediante el uso de una columna de sílice (0-40 % de acetato de etilo en heptano) para dar el producto (0,43 g, 61 %). MS ES+ *m/z* 582 $[M+H]^+$.

Intermediario 31: 2-[1-(3-isoxazol-4-il-6-metil-4-oxo-2-fenil-cromen-8-il)etilamino]benzoato de terc-butilo, isómero 2



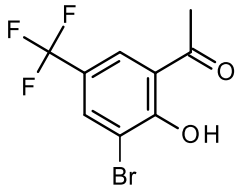
Se combinó 2-[1-(3-yodo-6-metil-4-oxo-2-fenil-cromen-8-il)etilamino]benzoato de terc-butilo, isómero 2 (0,34 g, 0,58 mmol), ácido 1,2-oxazol-4-ilborónico (0,098 g, 0,87 mmol), fosfato de potasio (0,25 g, 1,16 mmol) y dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio(II) (0,043 g, 0,058 mmol) en THF:agua (4:1, 20 ml) y se calentó a 80 °C durante 16 h. La mezcla de producto cruda se purificó mediante el uso de una columna de sílice (acetato de etilo al 0-10 % en heptano) para proporcionar el producto (0,052 g, 16 %). MS ES+ *m/z* 523 $[M+H]^+$.

Intermediario 32: 2-[1-[6-metil-4-oxo-2-fenil-3-(trifluorometil)cromen-8-il]etilamino]benzoato de terc-butilo, isómero 2



Se combinó 2-[1-(3-yodo-6-metil-4-oxo-2-fenil-cromen-8-il)etilamino]benzoato de terc-butilo, isómero 2 (0,086 g, 0,15 mmol), yoduro de cobre (I) (0,034 g, 0,18 mmol) y difluoro(fluorosulfonil)acetato de metilo (0,14 g, 0,74 mmol) en DMF (2 ml) y se agitó durante 18 h. La mezcla de reacción se enfrió a ta y se inactivó con cloruro de amonio acuoso saturado (1 ml). Se extrajo dos veces con 1 ml de diclorometano. Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante columna de sílice (0-20 % de acetato de etilo en DCM) para dar el producto (0,053 g, 68 %). MS ES+ *m/z* 524 $[M+H]^+$.

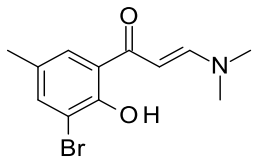
Intermedio 33: 1-[3-bromo-2-hidroxi-5-(trifuorometil)fenil]etanona



A una mezcla de 2-bromo- 4- (trifluorometil) fenol (50,0 g, 207 mmol) en 1,4-dioxano (400 ml) se le añadió $Pd(PPh)_3)_2Cl_2$ (7,28 g, 10,37 mmol) y tributil (1-etoxivinil)estannano (90,0 g, 249 mmol) en atmósfera de N_2, y se agitó a 95 °C durante 16 h. A la reacción se le agregó HCl (1 M, 207 ml) y se agitó a 50 °C durante 1 h. Cuando se enfrió a ta, a la mezcla se le agregó fluoruro de potasio acuoso saturado (200 ml), se agitó durante 0,5 horas y se filtró. La capa acuosa se extrajo con DCM (100 ml x 2). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (150 ml x 2), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró para dar 1-[2-hidroxi-5-(trifluorometil)fenil]etanona (31 g, crudo).

Se añadió una mezcla de bromo (29,0 g, 182 mmol) en AcOH (50 ml) gota a gota a una mezcla de 1-[2-hidroxi-5-(trifluorometil)fenil]etanona (31,0 g, 152 mmol) y acetato de sodio (15,0 g, 182 mmol) en AcOH (250 ml) a 0 °C y se agitó a 20 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se virtió en hielo y agua (500 ml) y se filtró. La torta de filtración se secó al vacío para dar el producto (31 g, rendimiento: 72 %).

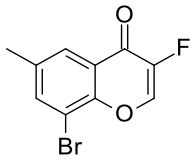
Intermedio 34: (E)-1-(3-Bromo-2-hidroxi-5-metil-fenil)-3-(dimetilamino)prop-2-en-1-ona



Se combinó 1-(3-bromo-2-hidroxi-5-metil-fenil)etenona (13,06 g, 57,01 mmol) y dimetilacetal de N,N-dimetilformamida (7,57 mL, 57,01 mmol) en tolueno (45 ml) y se agitó a 80 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró a sequedad, se recogió en acetato de etilo/heptano caliente y se filtró para eliminar los sólidos que se desecharon. El filtrado se concentró hasta que el material cristalizó y entonces se

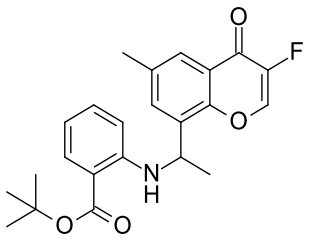
filtró. Los sólidos se lavaron con heptano y se secaron para dar un producto (9,92 g, 61 %) que se usó en la siguiente reacción.

Intermedio 35: 8-bromo-3-fluoro-6-metil-cromeno-4-ona



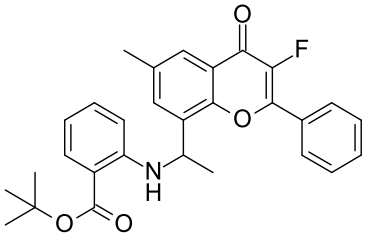
A una solución agitada de (E)-1-(3-bromo-2-hidroxi-5-metil-fenil)-3-(dimetilamino)prop-2-en-1-ona (9,92 g, 34,91 mmol) en THF (140 ml) se añadió bis(tetrafluoroborato) de N-clorometil-N-fluorotrietilendiamonio (12,37 g, 34,91 mmol). Después de 4 h, la mezcla de reacción se concentró a sequedad. El residuo se purificó mediante columna de sílice (0-10 % de acetato de etilo en heptano) para dar el producto (4,14 g, 44 %). MS ES+ *m/z* 257 $[M+H]^+$.

Intermediario 36: 2-[1-(2-etilsulfinil-3,6-dimetil-4-oxo-cromen-8-il)etilamino]benzoato de metilo



El intermedio 36 se puede hacer de acuerdo con los Intermedios anteriores. MS ES+ *m/z* 398 $[M+H]^+$.

Intermediario 37: 2-[1-(3-fluoro-6-metil-4-oxo-2-fenil-cromen-8-il)etilamino]benzoato de terc-butilo

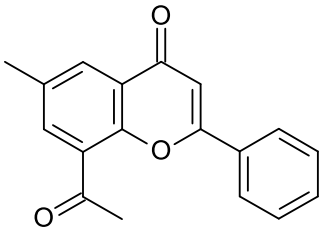


Un matraz seco equipado con una barra de agitación y un septo se lavó con gas argón y luego se cargó con 2-[1-(3-fluoro-6-metil-4-oxo-cromen-8-il)etilamino]benzoato de terc-butilo (0,23 g, 0,57 mmol) y cloruro de magnesio (0,4 M en THF seco, 5,24 ml, 2,09 mmol). La reacción se enfrió a -5 °C. Cuando estaba frío, se añadió gota a gota complejo de cloruro de litio de cloruro de 2,2,6,6-tetrametilpiperidinilzinc (1 M en THF, 2,26 ml, 2,26 mmol) a través de un embudo de adición. Después de completar la adición, se dejó agitar la reacción a 0 ºC por 30 min. Se añadió yodo (1 M en THF seco, 1,13 ml, 1,13 mmol) gota a gota a través de un embudo de adición durante 30 min. Diluido con diclorometano y lavado con tiosulfato de sodio acuoso. Los extractos orgánicos se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron. El residuo se purificó mediante columna de sílice (0-100 % de acetato de etilo en heptano) para dar 2-[1-(3-fluoro-2-yodo-6-metil-4-oxo-cromen-8-ilo)etilamino]benzoato de terc-butilo (0,14 g, 45 %). MS ES+ *m/z* 524 $[M+H]^+$.

Se combinó 2-[1-(3-fluoro-2-yodo-6-metil-4-oxo-cromen-8-il)etilamino]benzoato de terc-butilo (0,13 g, 0,25 mmol), ácido fenilborónico (0,045 g, 0,37 mmol), fosfato de potasio (0,11 g, 0,50 mmol) y dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio(II)

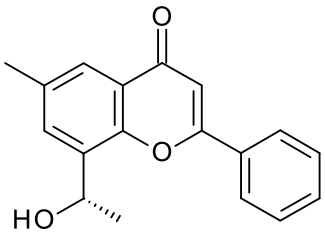
(0,018 g, 0,025 mmol) en THF:agua (4:1, 20 ml) y se calentó a 80 °C por 15 min. La mezcla de producto cruda se concentró, luego se purificó mediante el uso de una columna de sílice (0-30 % de acetato de etilo en heptano) para proporcionar el producto (0,060 g, 51 %). MS ES+ *m/z* 474 $[M+H]^+$.

Intermedio 38: 8-acetil-6-metil-2-fenil-cromen-4-ona



El intermedio 38 se puede hacer de acuerdo con los Intermedios anteriores. MS ES+ *m/z* 279 $[M+H]^+$.

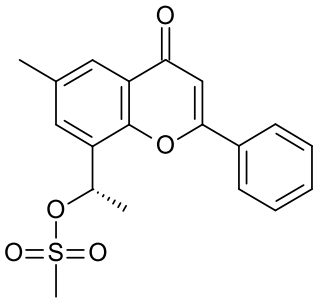
Intermedio 39: 8-[(1S)-1-Hidroxietil]-6-metil-2-fenil-cromen-4-ona



Una solución de 8-acetil-6-metil-2-fenil-cromen-4-ona (30 g, 108 mmol), ácido fórmico (14,9 g, 324 mmol) y RuCl(p-cimeno)[(S,S)-Ts -DPEN] (CAS 192139-90-5, 2,04 g, 3,24 mmol) en DCM (300 ml) se agitó a 0-5 °C. Se añadió gota a gota 1,8-diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno (4,93 g, 324 mmol), manteniendo la temperatura por debajo

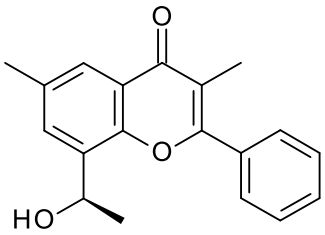
de 10 ºC. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 14 horas. Se diluyó con DCM (300 ml) y se lavó con bicarbonato de sodio acuoso saturado y salmuera. Los extractos orgánicos se concentraron, se suspendieron en acetonitrilo (150 ml) durante 30 min y se filtraron para proporcionar el producto (27,8 g, 91 %). MS ES+ *m/z* 281 $[M+H]^+$.

Intermedio 40: Metanosulfonato de [(1S)-1-(6-metil-4-oxo-2-fenil-cromen-8-il)etil]



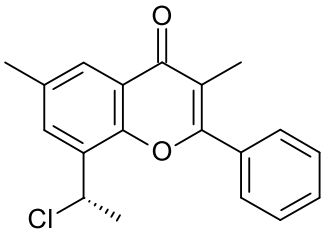
Una solución de 8-[(1S)-1-hidroxietil]-6-metil-2-fenil-cromen-4-ona (30 g, 107 mmol) en DCM (300 ml) se agitó a 0-5 ºC. Se añadió anhídrido metanosulfónico (54,7 g, 314 mmol), seguido de la adición gota a gota de diisopropiletilamina (41,5 g, 321 mmol), manteniendo la temperatura por debajo de 15 °C. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se diluyó con DCM (150 ml) y se lavó con bicarbonato de sodio acuoso saturado y salmuera. Los extractos orgánicos se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron para dar el producto (48,6 g, 100 %). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1,84 (d, J=6,5 Hz, 3H), 2,40 (s, 6H), 6,33 (q, J=6,3 Hz, 1H), 7,10 (s, 1H), 7,59-7,67 (m, 3H), 7,81 (d, J=2,3 Hz, 1H), 7,90-7,94 (m, 1H), 8,12-8,20 (m, 2H).

Intermedio 41: 8-[(1R)-1-Hidroxietil]-3,6-dimetil-2-fenil-cromen-4-ona



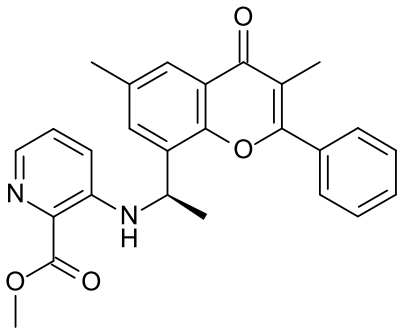
El intermedio 41 se puede hacer de acuerdo con los Intermediarios anteriores. MS ES+ *m/z* 295 $[M+H]^+$.

Intermedio 42: 8-[(1S)-1-cloroetil]-3,6-dimetil-2-fenil-cromen-4-ona



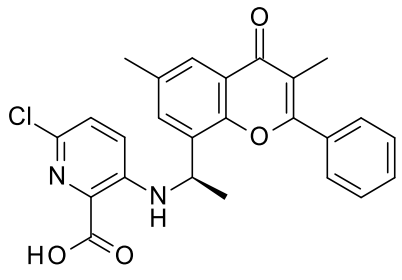
Una solución de 8-[(1R)-1-hidroxietil]-3,6-dimetil-2-fenil-cromen-4-ona (20 g, 68,0 mmol) en ciclopentil metil éter (200 ml) se agitó a temperatura ambiente. Se añadió 2,4,6-tricloro[1,3,5]triazina (12,5 g, 68,0 mmol), seguido de DMF (7,9 ml, 102 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 14 h. Se diluyó con hidróxido de sodio acuoso 2 M (100 ml) y las capas se separaron. Los extractos orgánicos se lavaron con agua (100 ml)/bicarbonato de sodio acuoso saturado (100 ml) y cloruro de litio acuoso al 5 % (100 ml). Los extractos orgánicos se concentraron y diluyeron con isopropanol (120 ml). La suspensión se se calentó a 45 °C por 2 h y se enfrió a temperatura ambiente. Se añadió lentamente agua (80 ml). Filtrado para proporcionar el producto (18,4 g, 87 %, 94 % ee). MS ES+ *m/z* 313 $[M+H]^+$.

Intermedio 43: 3-[[(1R)-1-(3,6-dimetil-4-oxo-2-fenil-cromen-8-il)etil]amino]piridin-2-carboxilato de metilo



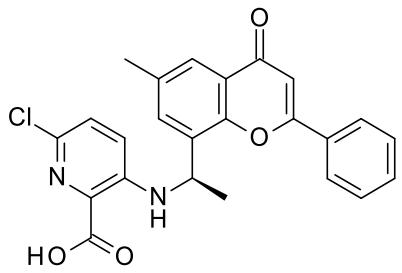
Una solución de 8-[(1S)-1-cloroetil]-3,6-dimetil-2-fenil-cromen-4-ona (5,0 g, 16 mmol) y 3-aminopicolinato de metilo (15 g, 96 mmol) en *terc* -amilo alcohol (25 ml) se agitó a temperatura ambiente. Se añadió trietilamina (8,9 ml, 64 mmol). La reacción se agitó a 100 ºC por 24 h, se enfrió a temperatura ambiente y se concentró. Se diluyó con metil *terc*-butil éter (25 ml) y ácido clorhídrico acuoso 1 M (25 ml). Se filtr para proporcionar el producto (4,7 g, 68 %). MS ES+ *m/z* 429 $[M+H]^+$.

Ejemplo 1: Ácido 6-cloro-3-[[(1R)-1-(3,6-dimetil-4-oxo-2-fenil-cromen-8-il)etil]amino]piridin-2-carboxílico



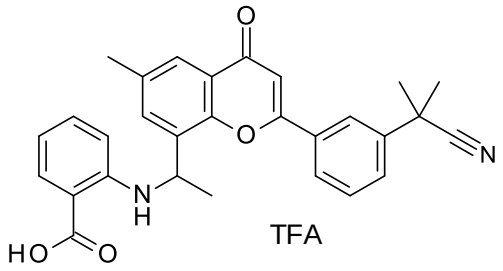
Una mezcla de 6-cloro-3-[[(1R)-1-(3,6-dimetil-4-oxo-2-fenil-cromen-8-il)etil]amino]piridin-2-carboxilato de metilo (1 g, 2,16 mmol) y NaOH (2 M, 7,35 ml) en MeOH (20 ml) se agitó a 45 °C durante 2 h para dar una suspensión blanca. Se añadieron 10 ml de agua, se ajustó el pH a 3 con HCl acuoso 2 M y se extrajo con EtOAc (2 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron en Na_2SO_4 anhidro, se filtraron, y se concentraron para dar un residuo. El residuo se trituró con acetonitrilo (5 ml) para dar el producto como un sólido blanco (418 mg, 42 %). MS ES+ *m/z* 449 $[M+H]^+$.

Ejemplo 2: Ácido 6-cloro-3-[[(1R)-1-(6-metil-4-oxo-2-fenil-cromen-8-il)etil]amino]piridin-2-carboxílico



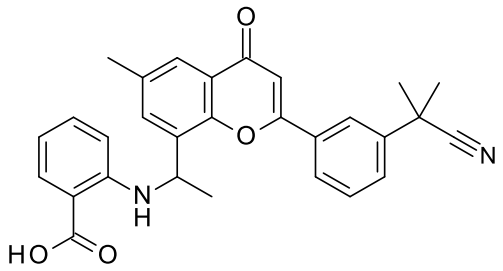
Se disolvió NaOH sólido (124,74 mg, 3,12 mmol) en agua (0,7 ml) y se añadió a la mezcla de metil 6-cloro-3-[[(1R)-1-(6-metil-4-oxo-2-fenilo-8-cromen-il)etil]amino]piridin-2-carboxilato (700,00 mg, 1,56 mmol) en MeOH (7 ml). La mezcla se agitó a 50 °C por 1 hora para dar una suspensión amarilla. La reacción se vertió en agua (100 ml), el pH se ajustó a 2 con HCl acuoso (2 M) y la mezcla se extrajo con DCM (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a un residuo. El residuo se trituró con acetonitrilo a reflujo (2 x 5 ml) para dar el producto como un sólido amarillo claro (293 mg, 43 %). MS ES+ *m/z* 435 $[M+H]^+$.

Ejemplo 3: ácido 2-[1-[2-[3-(1-ciano-1-metil-etil)fenil]-6-metil-4-oxo-cromen-8-il]etilamino]benzoico ácido 2,2,2-trifluoroacético



Se combinó 2-[1-[2-[3-(1-ciano-1-metil-etil)fenil]-6-metil-4-oxo-cromen-8-il]etilamino]benzoato de terc-butilo (110,0 mg, 210,5 µmol) y TFA (3,0 g, 2,0 ml, 26 mmol) en DCM (2 ml) y se calentó a 40 °C por 3 horas. Se concentró la reacción y se purificó mediante el uso de una columna C-18, que eluye con acetonitrilo en agua al 10-90 % (0,1 % de aditivo TFA), para dar el producto (45,0 mg, 46 %). MS ES+ *m/z* 467 $[M+H]^+$.

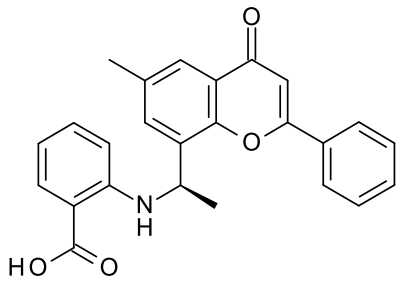
Ejemplo 4 y Ejemplo 5): ácido 2-[1-[2-[3-(1-ciano-1-metil-etil)fenil]-6-metil-4-oxo-cromen-8-il]etilamino]benzoico, isómero 1 e isómero 2



Ácido 2-[1-[2-[3-(1-ciano-1-metil-etil)fenil]-6-metil-4-oxo-cromen-8-il]etilamino]benzoico disuelto ácido 2,2,2-trifluoroacético (40 mg) en MeOH (2,25 ml) y DCM (2,25 ml). Se

separó mediante cromatografía de fluido supercrítico (Chiralpak AS-H, 250 mm x 21 mm; MeOH al 20 % c/ DMEA al 0,5 %: CO_2 al 80 %) para obtener los isómeros del producto (20 mg, 19 mg). MS ES+ *m/z* 467 $[M+H]^+$,para ambos.

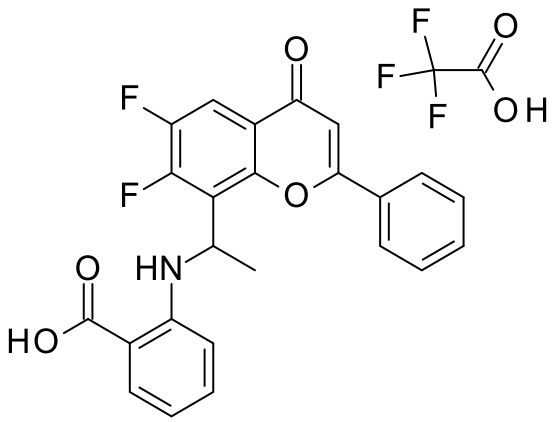
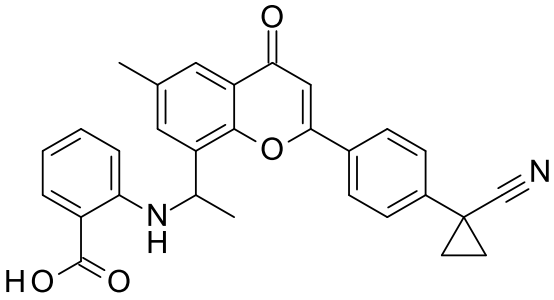
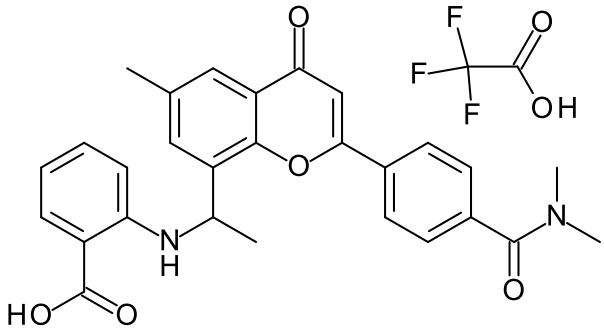
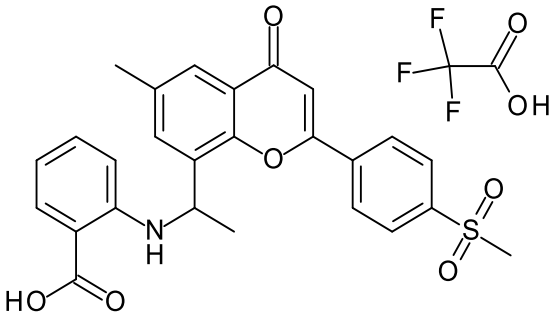
Ejemplo 22: Ácido 2-[[(1R)-1-(6-metil-4-oxo-2-fenil-cromen-8-il)etil]amino]benzoico

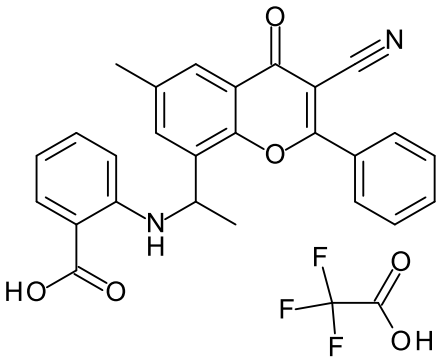
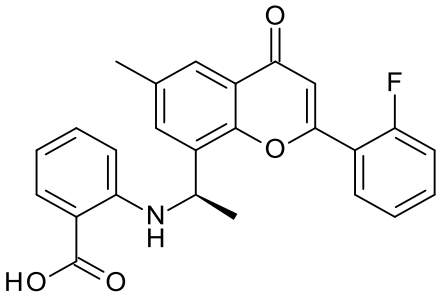
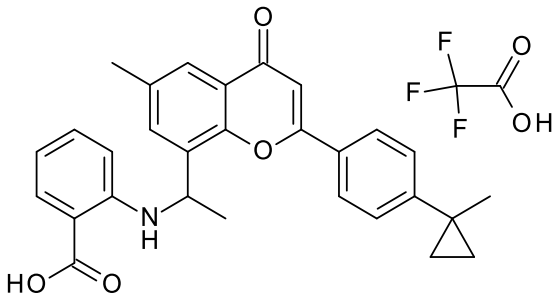
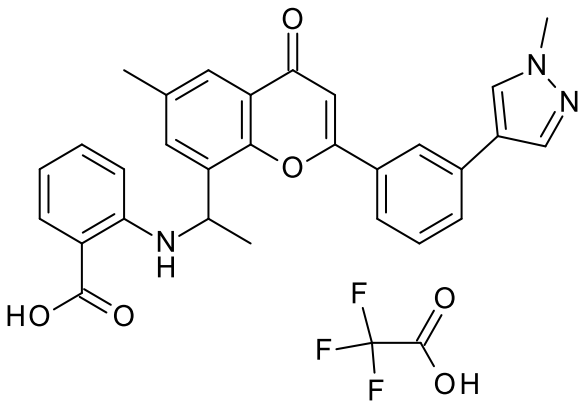


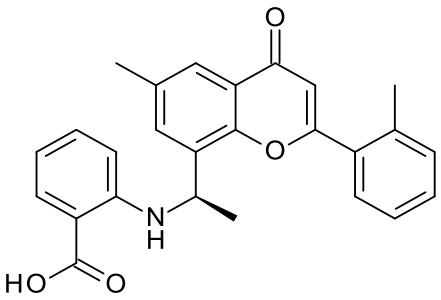
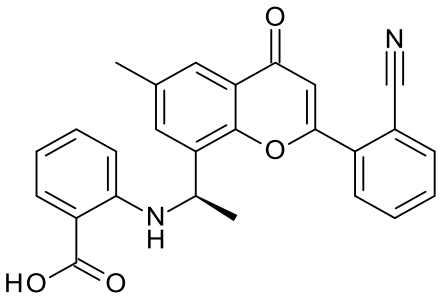
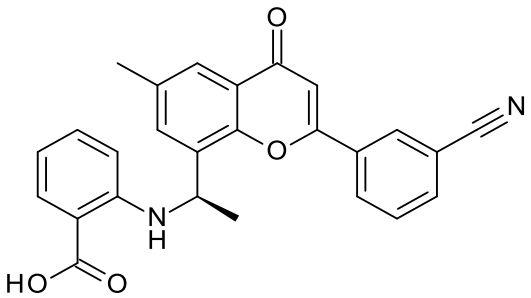
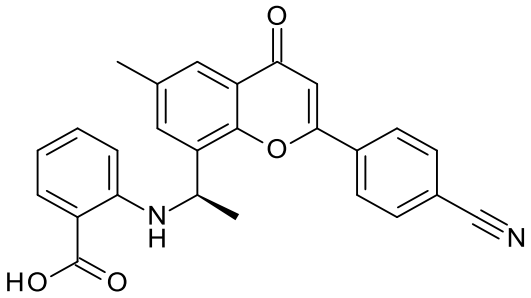
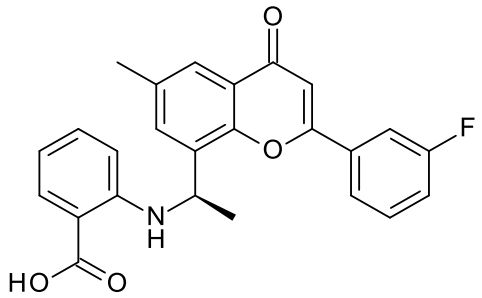
Una solución de metanosulfonato de [(1S)-1-(6-metil-4-oxo-2-fenil-cromen-8-il)etilo] (48,6 g, 107 mmol) en DCM (480 ml) se agitó a temperatura ambiente. Se añadió ácido antranílico (44,0 g, 321 mmol), seguido lentamente de 2,6-lutidina (22,9 g, 214 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 14 h. Se diluyó con DCM (240 ml) y se lavó con ácido clorhídrico acuoso 1 M (3 x 240 ml) y salmuera. Los orgánicos se secaron en sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. Se suspendió en acetonitrilo (200 ml) durante 30 min y se filtró para proporcionar el producto como un sólido amarillo (24,2 g, 57 %). MS ES- *m/z* 398 $[M-H]^-$.

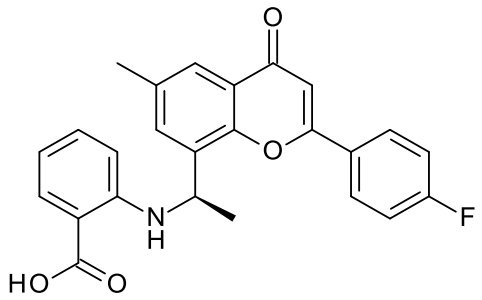
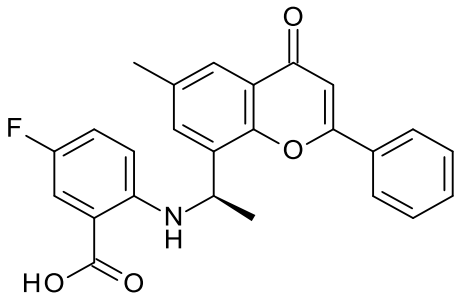
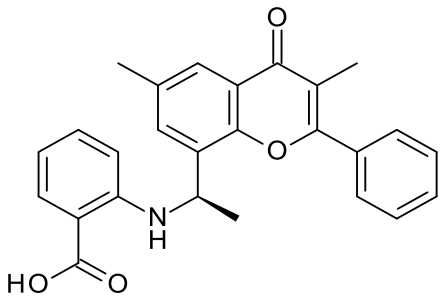
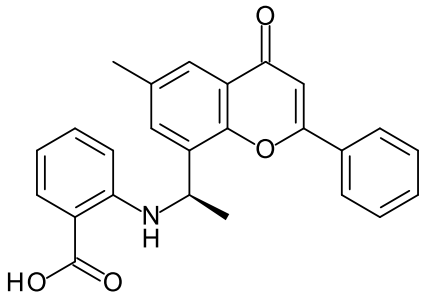
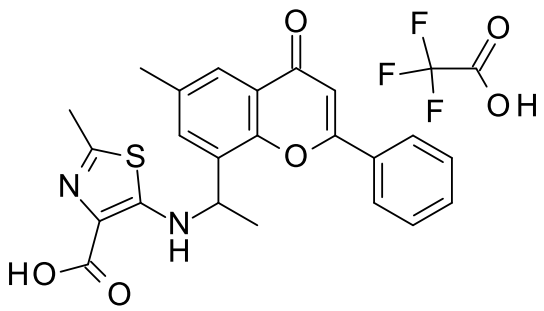
Los siguientes compuestos de la Tabla 1 se pueden preparar de acuerdo con los Esquemas 1-4 o los Ejemplos anteriores.

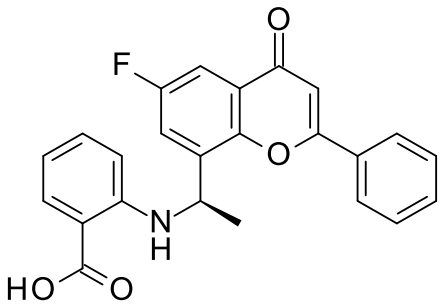
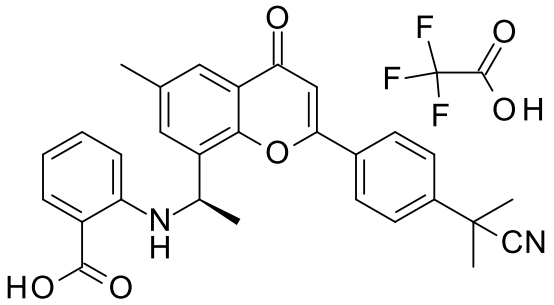
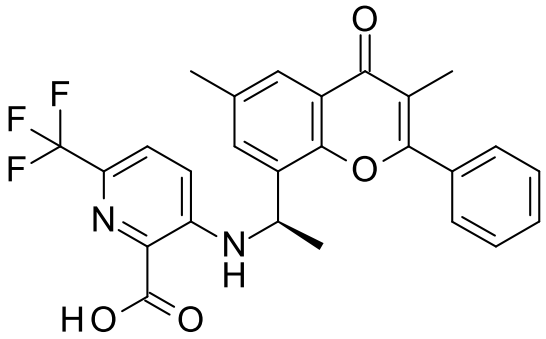
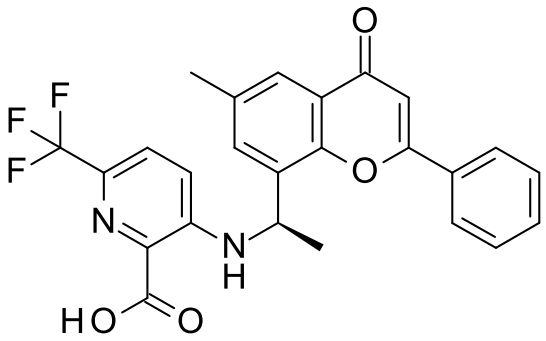
Tabla 1

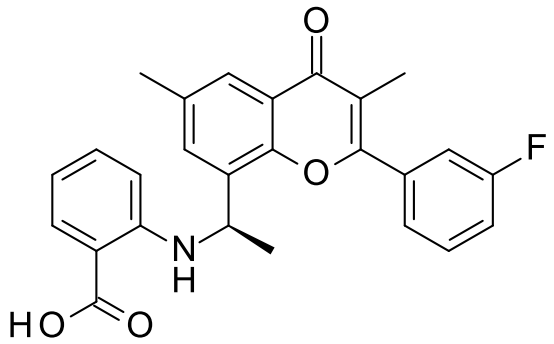
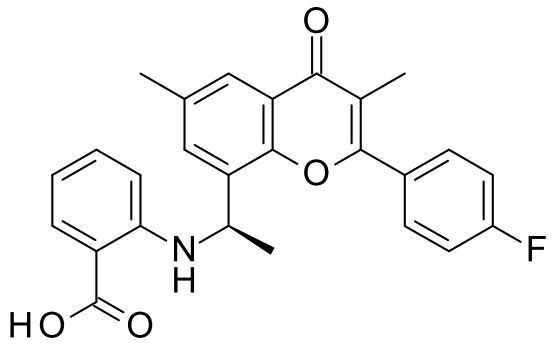
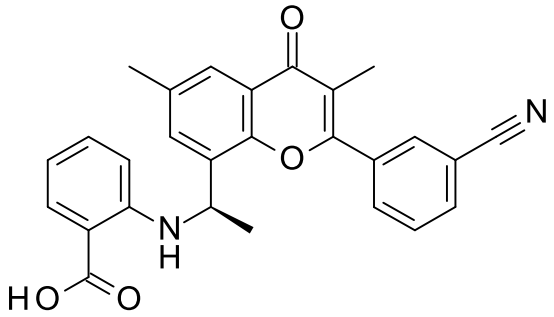
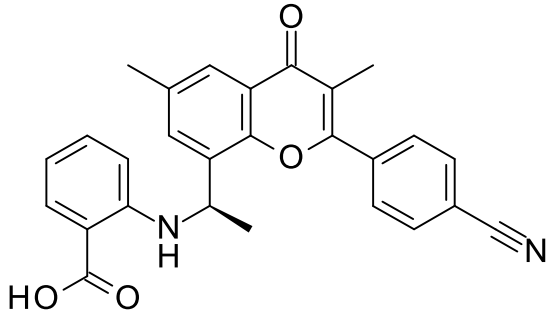
Núm. de ejemplo	Nombre químico	Estructura	MS ES+ m/z
6	Ácido 2-[1-(6,7-Difluoro-4-oxo-2-fenil-cromen-8-il)etilamino]benzoico ácido 2,2,2-trifluoroacético		422 $[M+H]^+$
7	Ácido 2-[1-[2-[4-(1-cianociclopropil)fenil]-6-metil-4-oxo-cromen-8-il]etilamino]benzoico		465 $[M+H]^+$
8	Ácido 2-[1-[2-[4-(Dimetilcarbamoil)fenil]-6-metil-4-oxo-cromen-8-il]etilamino]benzoico ácido 2,2,2-trifluoroacético		471 $[M+H]^+$
9	2-[1-[6-Metil-2-(4-metilsulfonilfenil)-4-oxo-cromen-8-il)etilamino]benzoico ácido 2,2,2-trifluoroacético		478 $[M+H]^+$

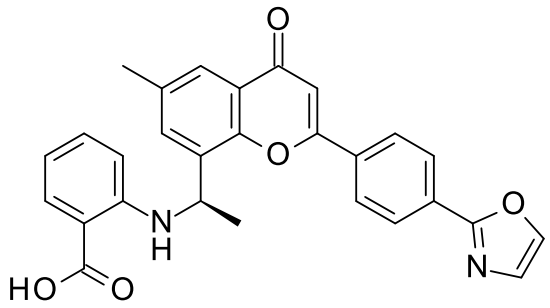
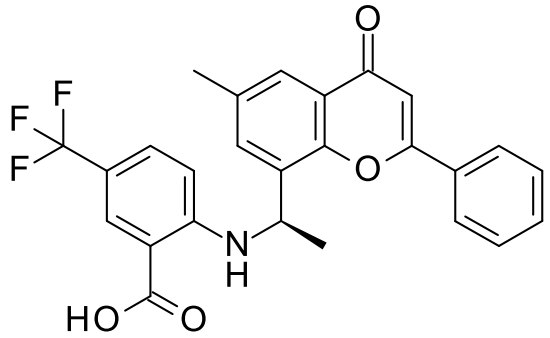
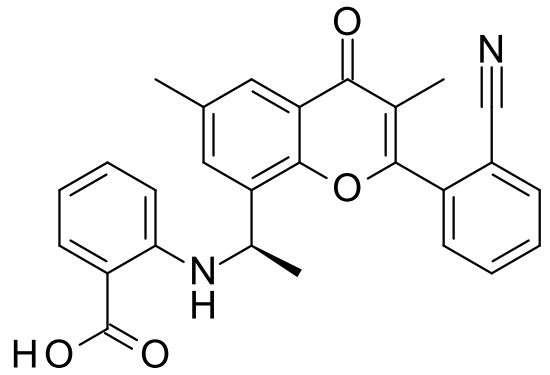
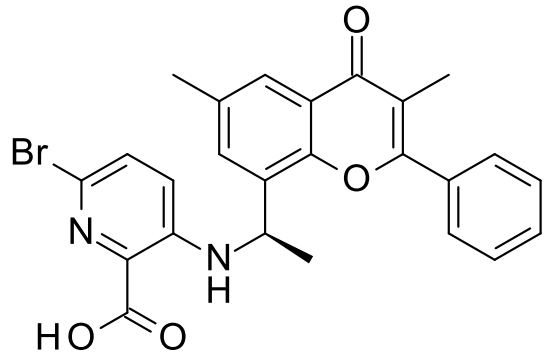
10	Ácido 2-[1-(3-Ciano-6-metil -4-oxo-cromen-8-il)etilamino]benzoico ácido 2,2,2-trifluoroacético		425 $[M+H]^+$
11	Ácido 2-[[(1R)-1-[2-(2-fluorofenil)-6-metil-4-oxo-cromen-8-il]etil]amino]benzoico		418 $[M+H]^+$
12	Ácido 2-[1-[6-Metil-2-[4-(1-metilciclopropil)fenil]-4-oxo-cromen-8-il)etilamino]benzoico ácido 2,2,2-trifluoroacético		454 $[M+H]^+$
13	Ácido 2-[1-[6-Metil-2-[3-(1-metilpirazol-4-il)fenil]-4-oxo-cromen-8-il]etilamino]benzoico ácido 2,2,2-trifluoroacético		480 $[M+H]^+$

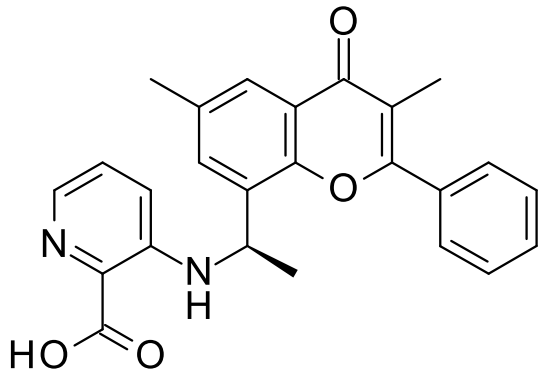
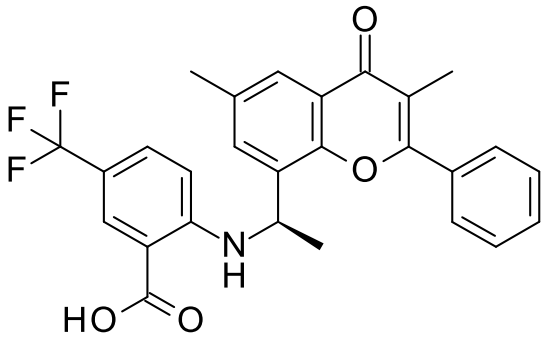
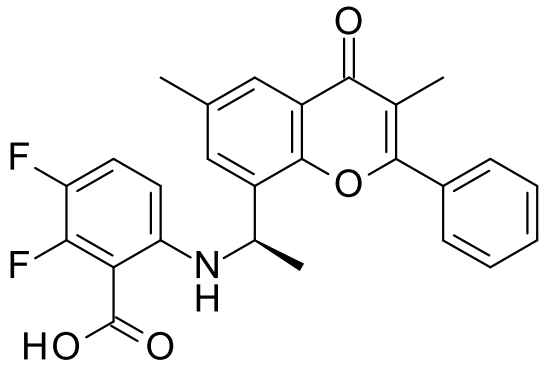
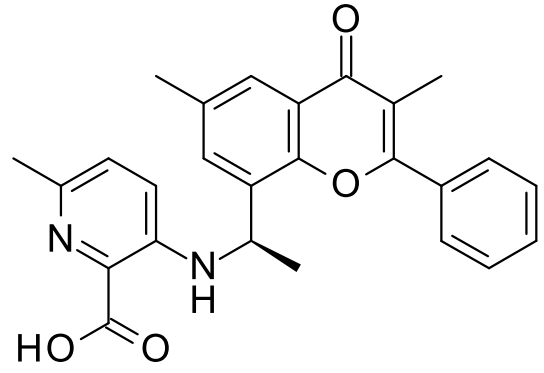
14	Ácido 2-[[(1R)-1-[6-metil-2-(o-tolil)-4-oxo-cromen-8-il]etil]amino]benzoico		414 $[M+H]^+$
15	Ácido 2-[[(1R)-1-[2-(2-cianofenil)-6-metil-4-oxo-cromen-8-il]etil]amino]benzoico		425 $[M+H]^+$ 447 $[M+Na]^+$
16	Ácido 2-[[(1R)-1-[2-(3-cianofenil)-6-metil-4-oxo-cromen-8-il]etil]amino]benzoico		425 $[M+H]^+$
17	Ácido 2-[[(1R)-1-[2-(2-cianofenil)-6-metil-4-oxo-cromen-8-il]etil]amino]benzoico		425 $[M+H]^+$
18	Ácido 2-[[(1R)-1-[2-(3-fluorofenil)-6-metil-4-oxo-cromen-8-il]etil]amino]benzoico		418 $[M+H]^+$

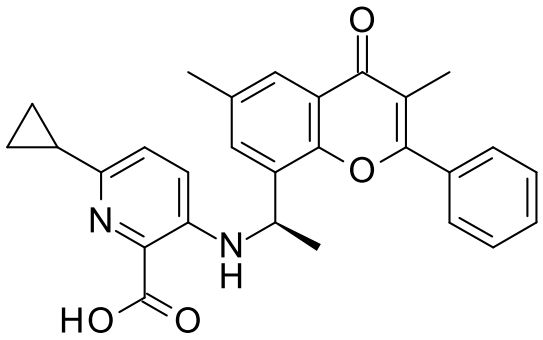
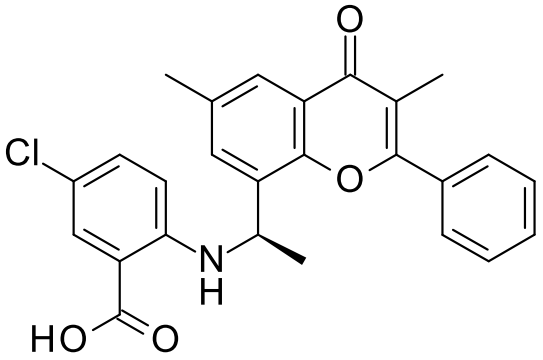
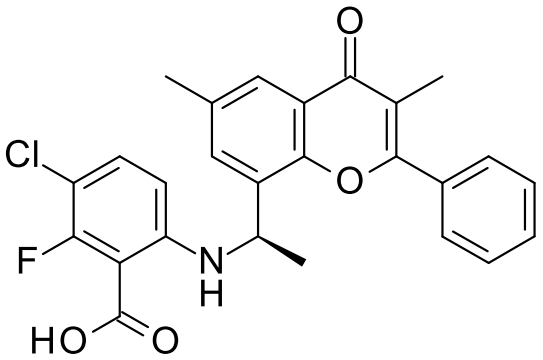
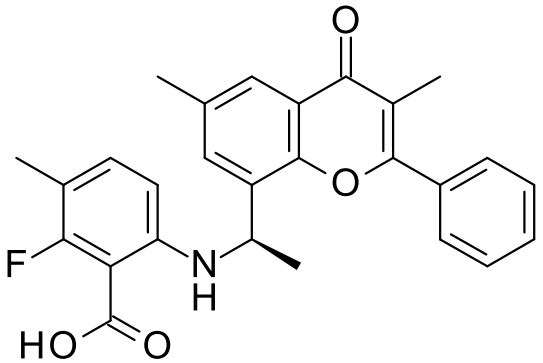
19	Ácido 2-[[(1R)-1-[2-(2-fluorofenil)-6-metil-4-oxo-cromen-8-il]etil]amino]benzoico		418 $[M+H]^+$
20	Ácido 5-fluoro-2-[[(1R)-1-(6-metil-4-oxo-2-fenil-cromen-8-il)etil]amino]benzoico		418 $[M+H]^+$
21	Ácido 2-[[(1R)-1-(3,6-Dimetil-4-oxo-2-fenil-cromen-8-il)etil]amino]benzoico		414 $[M+H]^+$
22	Ácido 2-[[(1R)-1-(6-metil-4-oxo-2-fenil-cromen-8-il)etil]amino]benzoico		400 $[M+H]^+$
23	Ácido 2-Metil-5-[1-(6-metil-4-oxo-2-fenil cromen-8-il)etilamino]tiazol-4-carboxílico ácido 2,2,2-trifluoroacético		421 $[M+H]^+$

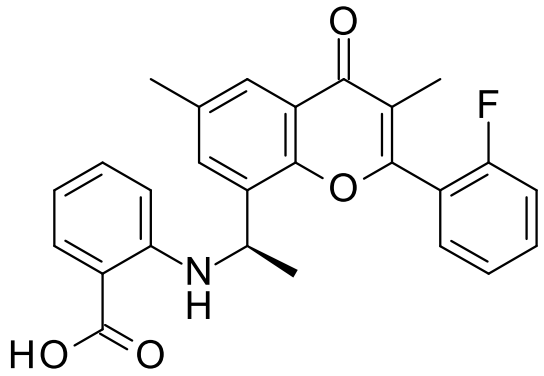
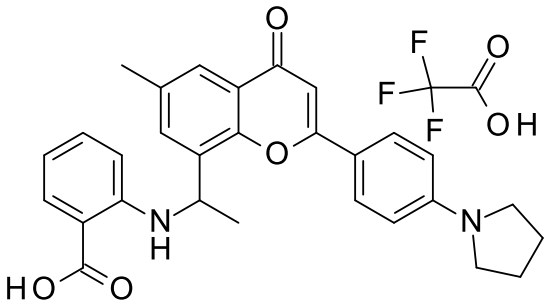
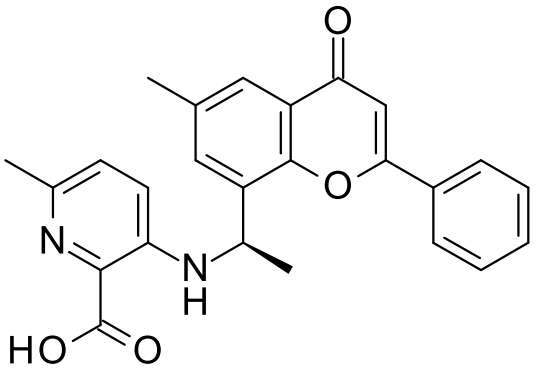
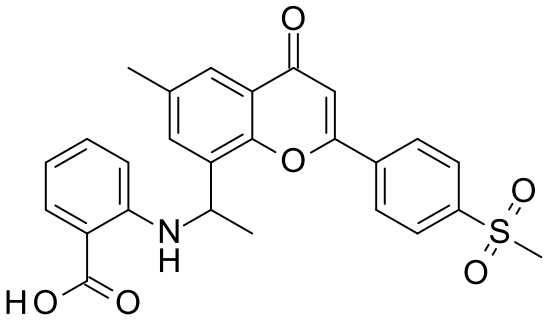
24	Ácido 2-[[(1R)-1-(6-Fluoro-4-oxo-2-fenil-cromen-8-il)etil]amino]benzoico		404 $[M+H]^+$
25	Ácido 2-[[(1R)-1-[2-[4-(1-ciano-1-metil-etil)fenil]-6-metil-4-oxo-cromen-8-il]etil]amino]benzoico ácido 2,2,2-trifluoroacético		467 $[M+H]^+$
26	Ácido 3-[[(1R)-1-(3,6-Dimetil-4-oxo-2-fenil-cromen-8-il)etil]amino]-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxílico		483 $[M+H]^+$
27	Ácido 3-[[(1R)-1-(6-metil-4-oxo-2-fenil-cromen-8-il)etil]amino]-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxílico		469 $[M+H]^+$

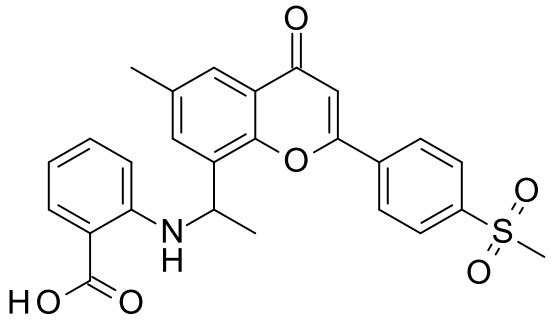
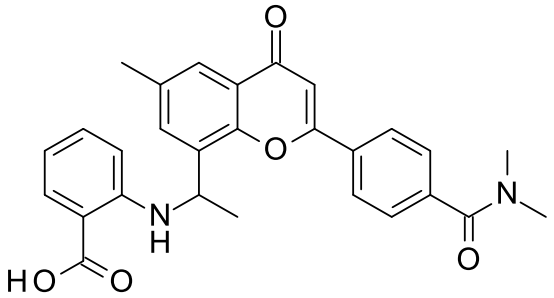
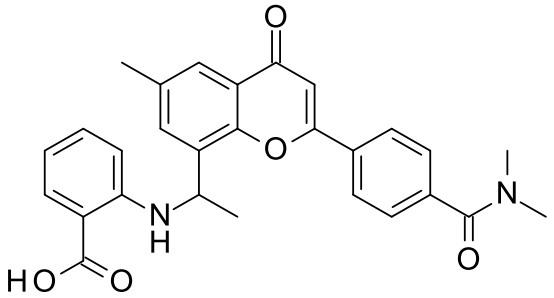
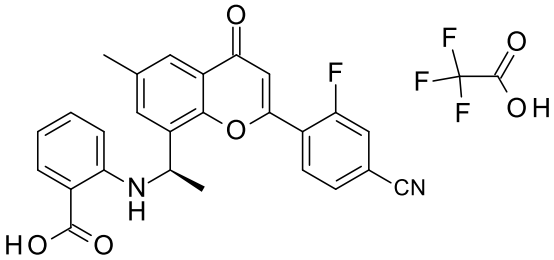
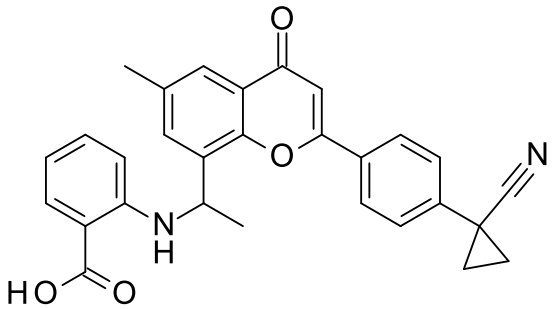
28	Ácido 2-[[(1R)-1-[2-(3-fluorofenil)-3,6-dimetil-4-oxo-cromen-8-il]etil]amino]benzoico		432 $[M+H]^+$
29	Ácido 2-[[(1R)-1-[2-(4-fluorofenil)-3,6-dimetil-4-oxo-cromen-8-il]etil]amino]benzoico		432 $[M+H]^+$
30	Ácido 2-[[(1R)-1-[2-(3-cianofenil)-3,6-dimetil-4-oxo-cromen-8-il]etil]amino]benzoico		439 $[M+H]^+$
31	Ácido 2-[[(1R)-1-[2-(4-cianofenil)-3,6-dimetil-4-oxo-cromen-8-il]etil]amino]benzoico		439 $[M+H]^+$

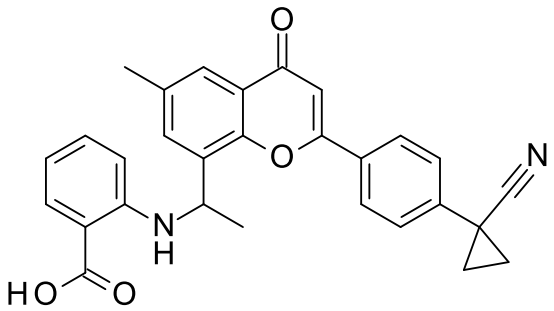
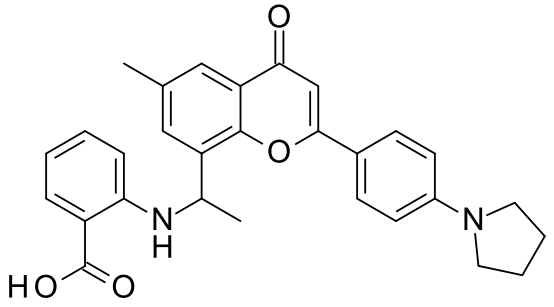
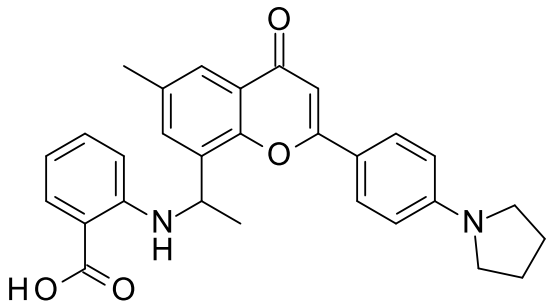
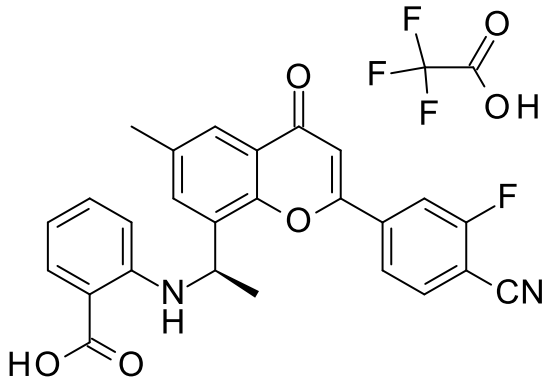
32	Ácido 2-[[(1R)-1-[6-metil-2-(4-oxazol-2-ilfenil)-4-oxo-cromen-8-il]etil]amino]benzoico		467 $[M+H]^+$
33	Ácido 2-[[(1R)-1-(6-metil-4-oxo-2-fenil-cromen-8-il)etil]amino]-5-(trifluorometil)benzoico		468 $[M+H]^+$
34	Ácido 2-[[(1R)-1-[2-(2-cianofenil)-3,6-dimetil-4-oxo-cromen-8-il]etil]amino]benzoico		439 $[M+H]^+$
35	Ácido 6-bromo-3-[[(1R)-1-(3,6-dimetil-4-oxo-2-fenil-cromen-8-il)etil]amino]piridin-2-carboxílico		494 $[M+H]^+$

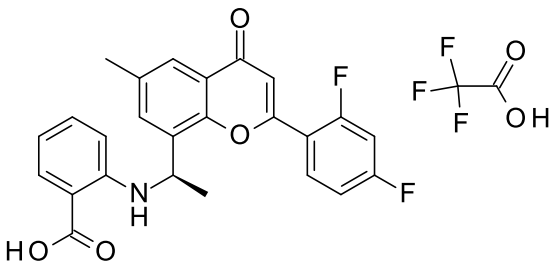
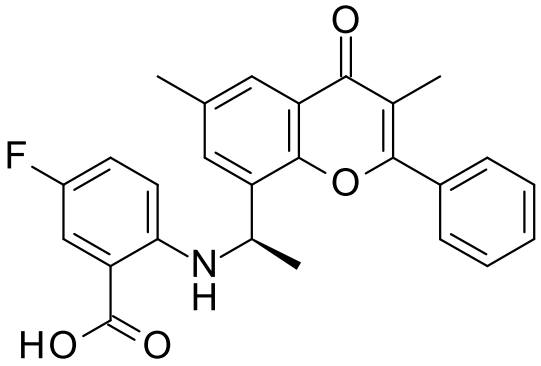
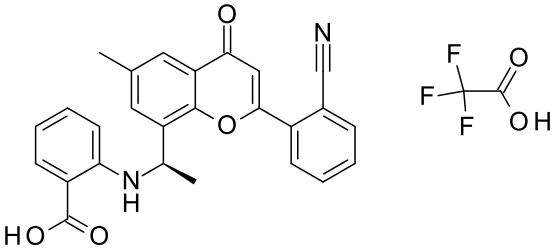
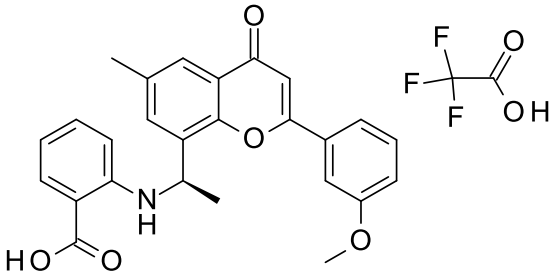
36	Ácido 3-[[(1R)-1-(3,6-Dimetil-4-oxo-2-fenil-cromen-8-il)etil]amino]piridin-2-carboxílico		415 $[M+H]^+$
37	Ácido 2-[[(1R)-1-(3,6-Dimetil-4-oxo-2-fenil-cromen-8-il)etil]amino]-5-(trifluorometil)benzoico		482 $[M+H]^+$
38	Ácido 6-[[(1R)-1-(3,6-Dimetil-4-oxo-2-fenil-cromen-8-il)etil]amino]-2,3-difluoro-benzoico		450 $[M+H]^+$
39	Ácido 3-[[(1R)-1-(3,6-Dimetil-4-oxo-2-fenil-cromen-8-il)etil]amino]-6-metil-piridin-2-carboxílico		429 $[M+H]^+$

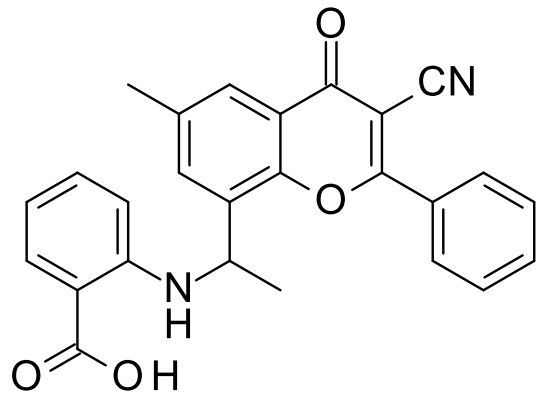
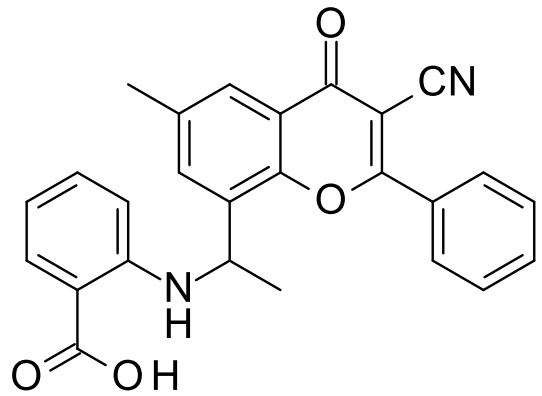
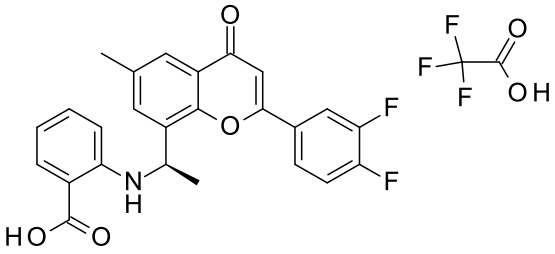
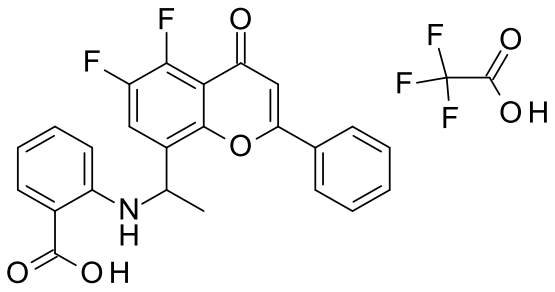
40	Ácido 6-ciclopropil-3-[[(1R)-1-(3,6-dimetil-4-oxo-2-fenil-cromen-8-il)etil]amino]piridin-2-carboxílico		455 $[M+H]^+$
41	Ácido 5-cloro-2-[[(1R)-1-(3,6-dimetil-4-oxo-2-fenil-cromen-8-il)etil]amino]benzoico		448 $[M+H]^+$
42	Ácido 3-cloro-6-[[(1R)-1-(3,6-dimetil-4-oxo-2-fenil-cromen-8-il)etil]amino]-2-fluorobenzoico		466 $[M+H]^+$
43	Ácido 6-[[(1R)-1-(3,6-Dimetil-4-oxo-2-fenil-cromen-8-il)etil]amino]-2-fluoro-3-metil-benzoico		446 $[M+H]^+$

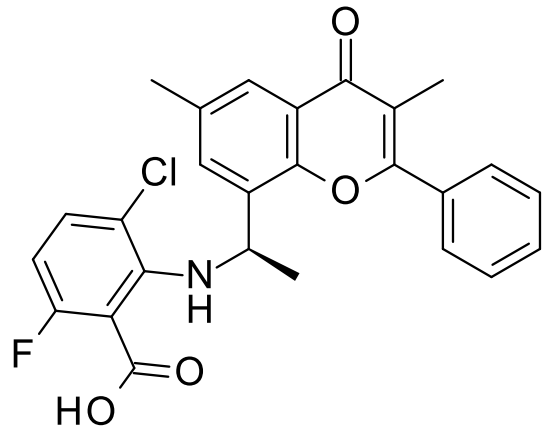
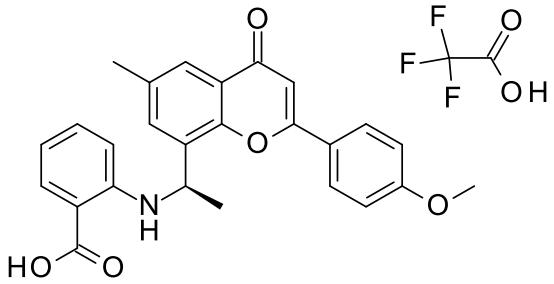
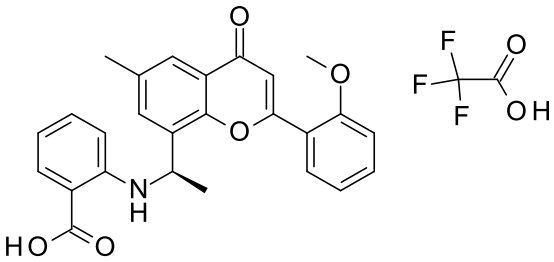
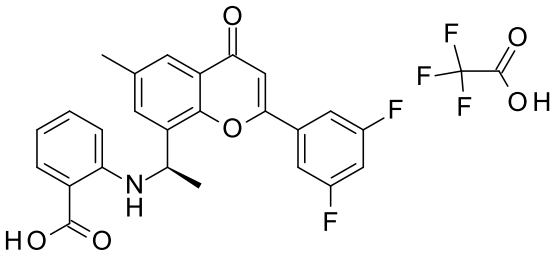
44	Ácido 2-[[(1R)-1-[2-(2-fluorofenil)-3,6-dimetil-4-oxo-cromen-8-il]etil]amino]benzoico		432 $[M+H]^+$
45	Ácido 2-[1-[6-metil-4-oxo-2-[(3R)-3-fenilpirrolidin-1-il]cromen-8-il]etilamino]benzoico ácido 2,2,2-trifluoroacético		469 $[M+H]^+$
46	Ácido 6-metil-3-[[(1R)-1-(6-metil-4-oxo-2-fenil-cromen-8-il)etil]amino]piridin-2-carboxílico		415 $[M+H]^+$
47	Ácido 2-[1-[6-Metil-2-(4-metilsulfonilfenil)-4-oxo-cromen-8-il]etilamino]benzoico, isómero 1		478 $[M+H]^+$

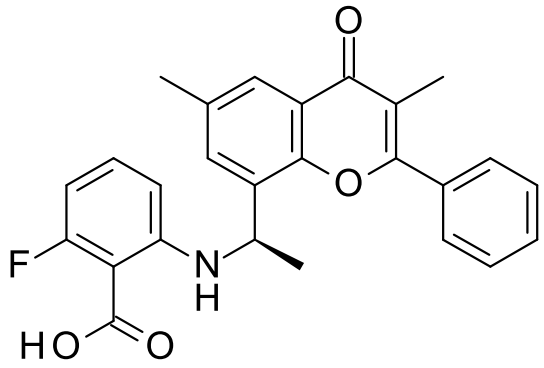
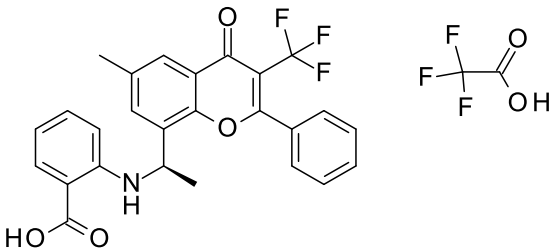
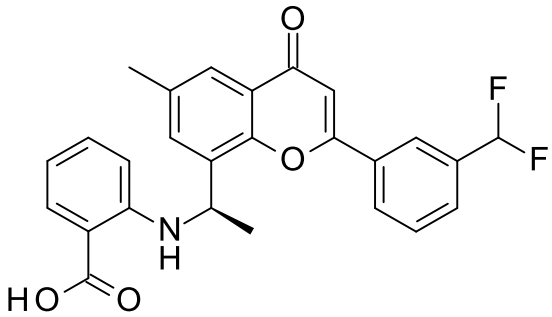
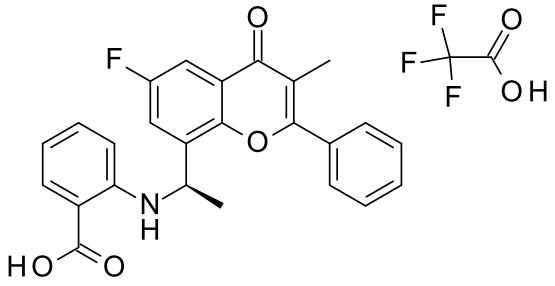
48	Ácido 2-[1-[2-(4,4-dimetil-1-piperidil)-4-oxo-cromen-8-il]etilamino]benzoico, isómero 2		478 $[M+H]^+$
49	Ácido 2-[1-[2-[4-(Dimetilcarbamoil)fenil]-6-metil-4-oxo-cromen-8-il]etilamino]benzoico, isómero 1		471 $[M+H]^+$
50	Ácido 2-[1-[2-[4-(ciclobutoxi)-1-piperidil]-6-metil-4-oxo-cromen-8-il]etilamino]benzoico, isómero 2		471 $[M+H]^+$
51	Ácido 2-[[(1R)-1-[2-(4-Ciano-2-fluoro-fenil)6-metil-4-oxo-cromen-8-il]etilamino]benzoico ácido 2,2,2-trifluoroacético		443 $[M+H]^+$
52	Ácido 2-[1-[2-[4-(1-Cianociclopropil)fenil]-6-metil-4-oxo-cromen-8-il]etilamino]benzoico, isómero 1		465 $[M+H]^+$

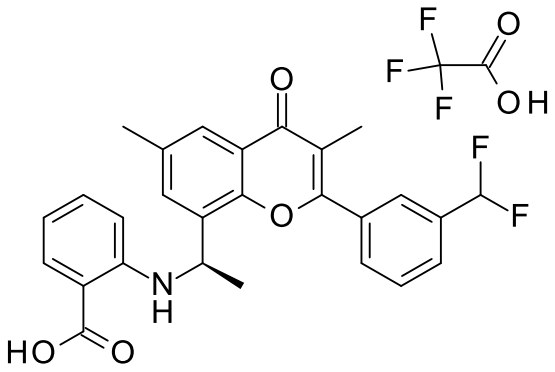
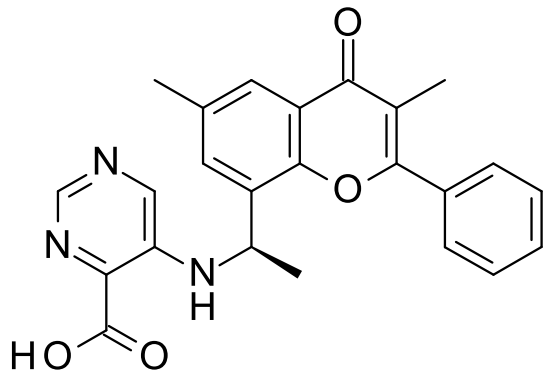
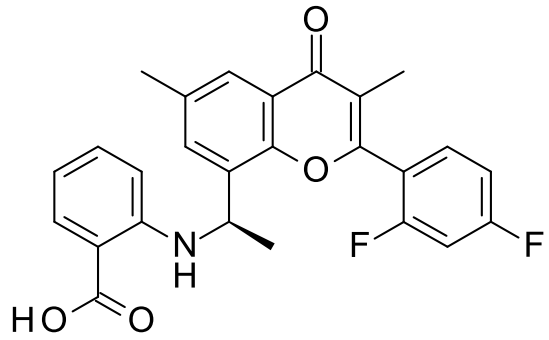
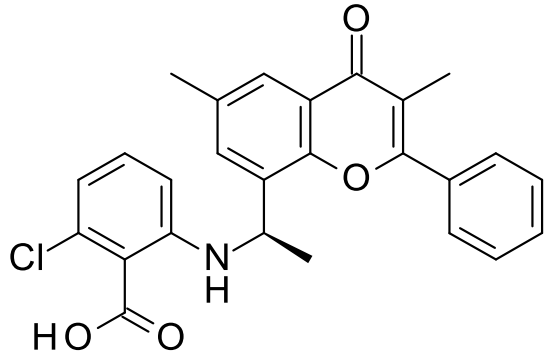
53	Ácido 2-[1-[2-(5-cianoisoindolin-2-il)-6-metil-4-oxo-cromen-8-il]etilamino]benzoico, isómero 2		465 $[M+H]^+$
54	Ácido 2-[1-[6-metil-4-oxo-2-(4-pirrolidin-1-ilfenil)cromen-8-il]etilamino]benzoico, isómero 1		469 $[M+H]^+$
55	Ácido 2-[1-[6-metil-4-oxo-2-(4-pirrolidin-1-ilfenil)cromen-8-il]etilamino]benzoico, isómero 2		469 $[M+H]^+$
56	Ácido 2-[[(1R)-1-[2-(4-Ciano-3-fluoro-fenil)6-metil-4-oxo-cromen-8-il]etilamino]benzoico ácido 2,2,2-trifluoroacético		443 $[M+H]^+$

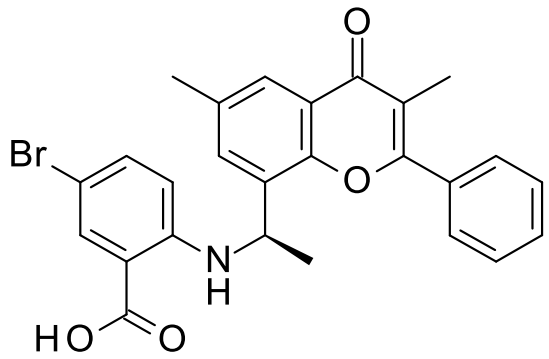
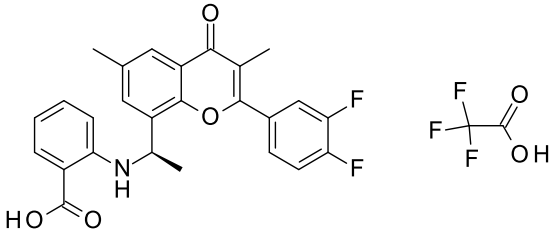
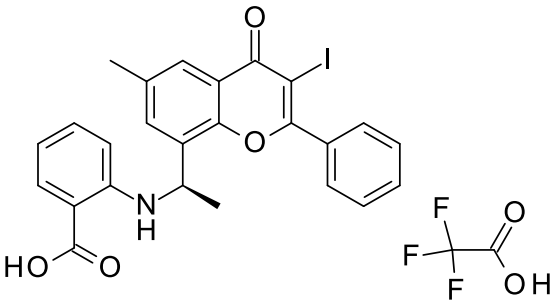
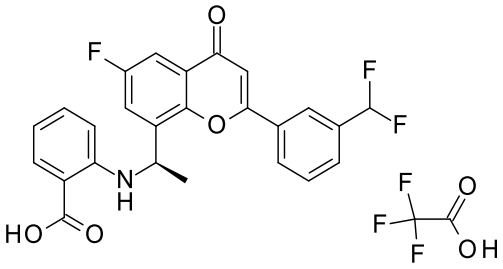
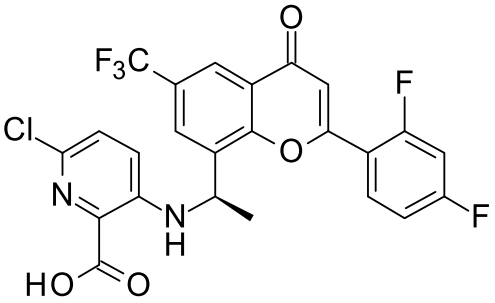
57	Ácido 2-[[(1R)-1-[2-(2,4-Difluorofenil)-6-metil-4-oxo-cromen-8-il]etilamino]benzoico ácido 2,2,2-trifluoroacético		436 $[M+H]^+$
58	Ácido 2-[[(1R)-1-(3,6-Dimetil-4-oxo-2-fenil-cromen-8-il)etil]amino]-5-fluoro-benzoico		432 $[M+H]^+$
59	Ácido 2-[[(1R)-1-[2-(2-Cianofenil)-6-metil-4-oxo-cromen-8-il]etilamino]benzoico ácido 2,2,2-trifluoroacético		425 $[M+H]^+$
60	Ácido 2-[[(1R)-1-[2-(3-Metoxifenil -6-metil-4-oxo-cromen-8-il]etilamino]benzoico ácido 2,2,2-trifluoroacético		430 $[M+H]^+$

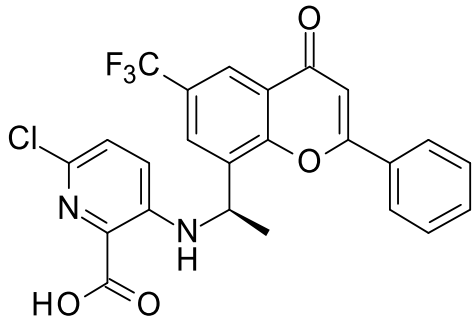
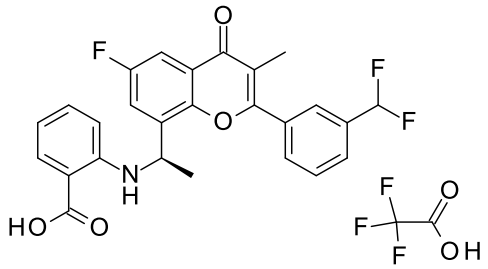
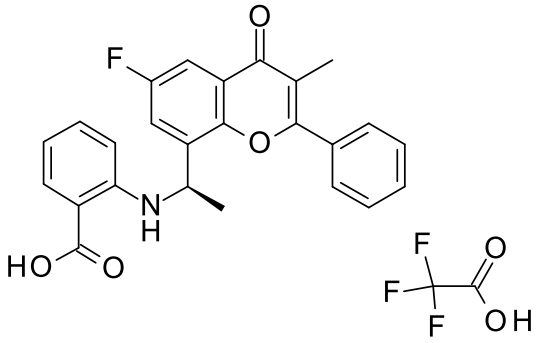
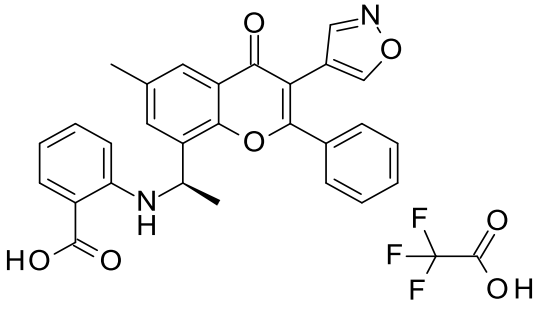
61	Ácido 2-[1-(3-ciano-6-metil-4-oxo-2-fenil-cromen-8-il)etilamino]benzoico, isómero 1		425 $[M+H]^+$
62	Ácido 2-[1-(3-ciano-6-metil-4-oxo-2-fenil-cromen-8-il)etilamino]benzoico, isómero 2		425 $[M+H]^+$
63	Ácido 2-[[(1R)-1-[2-(3,4-Difluorofenil)-6-metil-4-oxo-cromen-8-il]etilamino]benzoico ácido 2,2,2-trifluoroacético		436 $[M+H]^+$
64	Ácido 2-[1-(5,6-Difluoro-4-oxo-2-fenil -cromen-8-il)etilamino]benzoico ácido 2,2,2-trifluoroacético		422 $[M+H]^+$

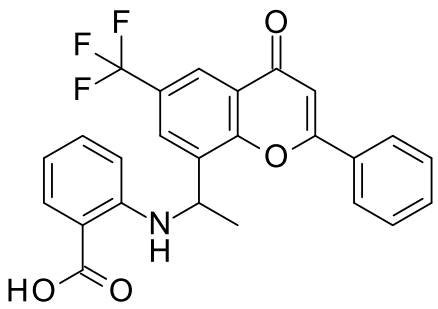
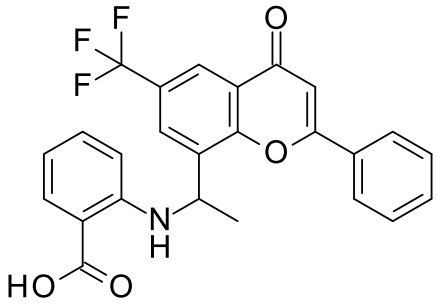
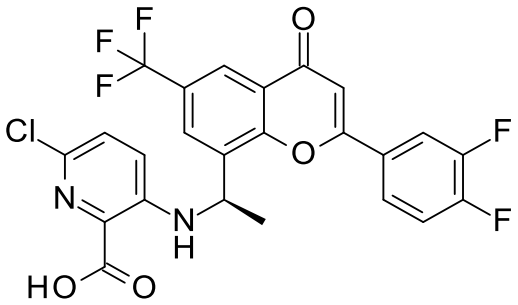
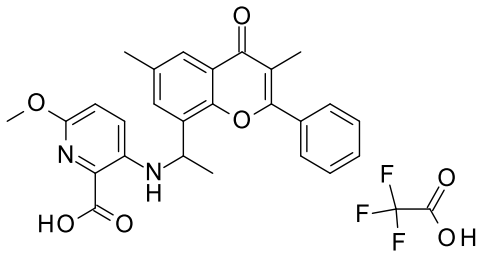
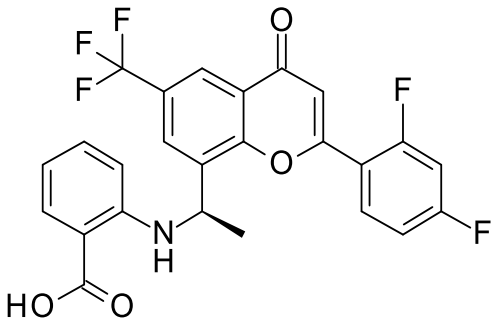
65	Ácido 3-cloro-2-[[(1R)-1-(3,6-dimetil-4-oxo-2-fenil-cromen-8-il)etil]amino]-6-fluoro-benzoico		466 $[M+H]^+$
66	Ácido 2-[1-[2-[(3R)-3-fluoro-1-piperidil]-6-metil-4-oxo-cromen-8-il]etilamino]benzoico ácido 2,2,2-trifluoroacético		430 $[M+H]^+$
67	Ácido 2-[[(1R)-1-[2-(2-Metoxifenil)-6-metil-4-oxo-cromen-8-il]etilamino]benzoico ácido 2,2,2-trifluoroacético		430 $[M+H]^+$
68	Ácido 2-[[(1R)-1-[2-(3,5-Difluorofenil)-6-metil-4-oxo-cromen-8-il]etilamino]benzoico ácido 2,2,2-trifluoroacético		436 $[M+H]^+$

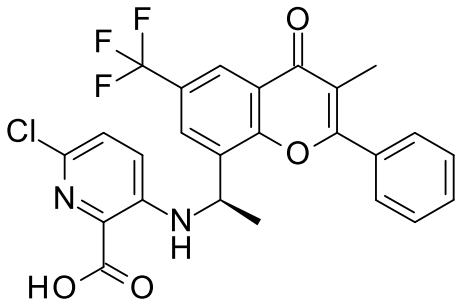
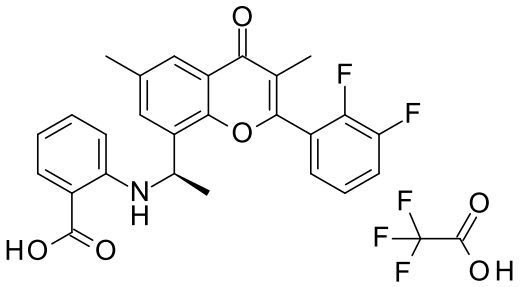
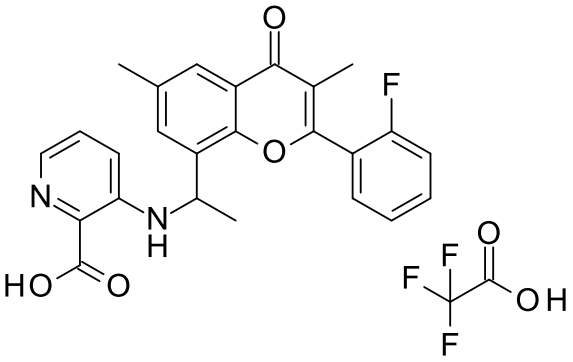
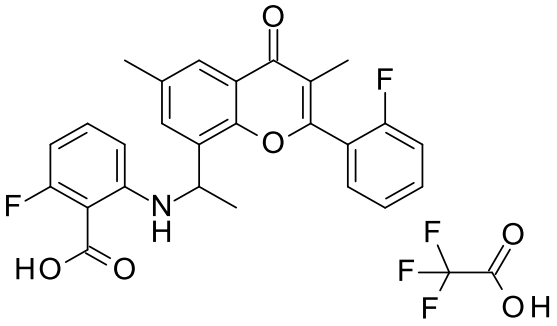
69	Ácido 2-[[(1R)-1-(3,6-Dimetil-4-oxo-2-fenil-cromen-8-il)etil]amino]-6-fluoro-benzoico		432 $[M+H]^+$
70	Ácido 2-[[(1R)-1-[6-Metil-4-oxo-2-fenil-3-(trifluorometil)cromen-8-il]etilamino]benzoico ácido 2,2,2-trifluoroacético		468 $[M+H]^+$
71	Ácido 2-[[(1R)-1-[2-[3-(Difluorometil)fenil]-6-metil-4-oxo-cromen-8-il]etil]amino]benzoico		450 $[M+H]^+$
72	Ácido 2-[[(1R)-1-(6-Fluoro-3-metil-4-oxo-2-fenil-cromen-8-il)etil]amino]benzoico ácido 2,2,2-trifluoroacético		418 $[M+H]^+$

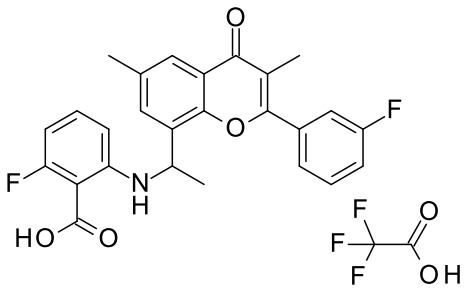
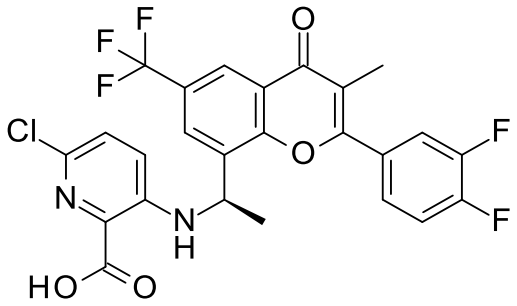
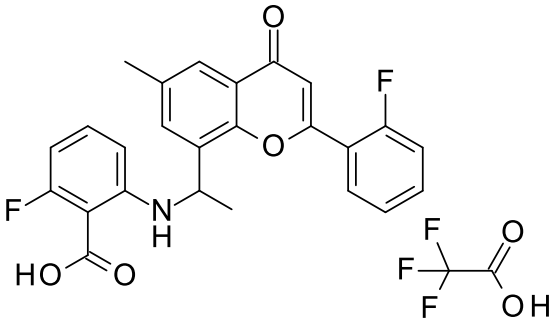
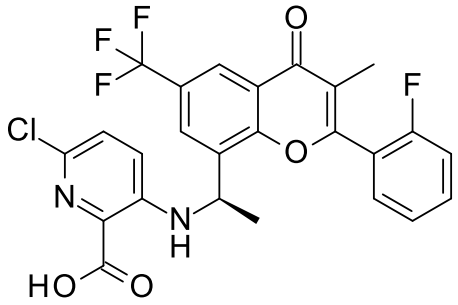
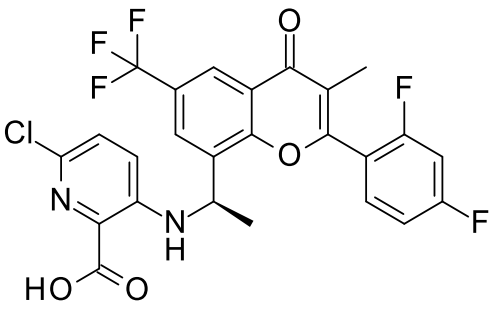
73	Ácido 2-[[(1R)-1-[2-[3-(Difluorometil)fenil]-3,6-dimetil -4-oxo-cromen-8-il]etil]amino]benzoico ácido 2,2,2-trifluoroacético		464 $[M+H]^+$
74	Ácido 5-[[(1R)-1-(3,6-Dimetil-4-oxo-2-fenil-cromen-8-il)etil]amino]pirimidina-4-carboxílico		416 $[M+H]^+$
75	Ácido 2-[[(1R)-1-[2-(2,4-difluorofenil)-3,6-dimetil-4-oxo-cromen-8-il]etil]amino]benzoico		450 $[M+H]^+$
76	Ácido 2-cloro-6-[[(1R)-1-(3,6-dimetil-4-oxo-2-fenil-cromen-8-il)etil]amino]benzoico		448 $[M+H]^+$

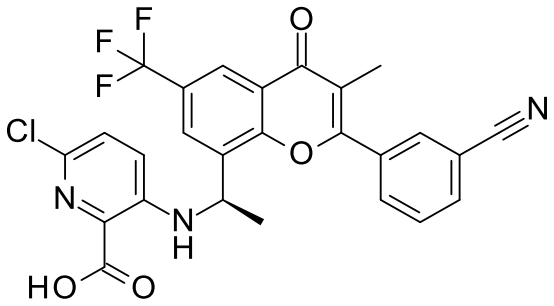
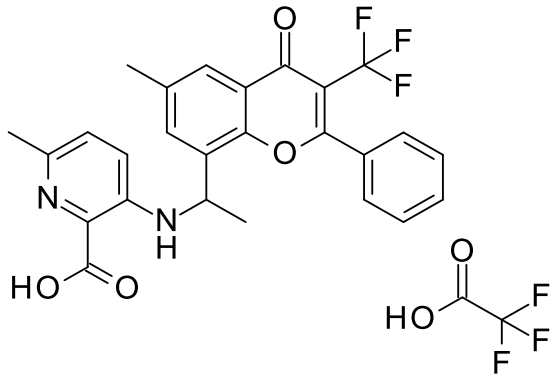
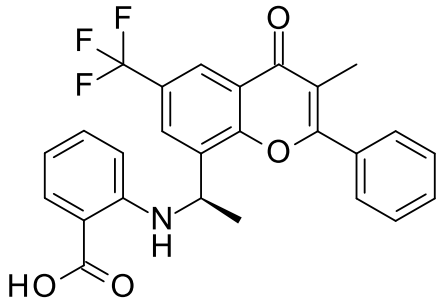
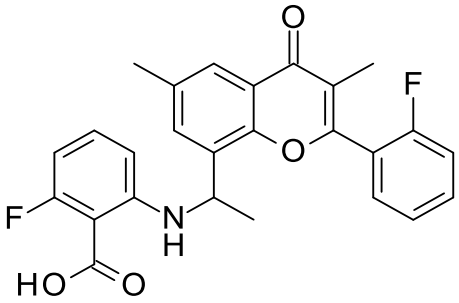
77	Ácido 5-bromo-2-[[(1R)-1-(3,6-dimetil-4-oxo-2-fenil-cromen-8-il)etil]amino]benzoico		494 $[M+H]^+$
78	Ácido 2-[[(1R)-1-[2-(3,4-Difluorofenil)-3,6-dimetil -4-oxo-cromen-8-il]etil]amino]benzoico ácido 2,2,2-trifluoroacético		450 $[M+H]^+$
79	Ácido 2-[[(1R)-1-(3-Iodo-6-metil-4-oxo-2-fenil-cromen-8-il)etil]amino]benzoico Ácido 2,2,2-trifluoroacético		526 $[M+H]^+$
80	Ácido 2-[[(1R)-1-[2-[3-(Difluorometil)fenil]-6-fluoro-4-oxo-cromen-8-il]etil]amino]benzoico ácido 2,2,2-trifluoroacético		454 $[M+H]^+$
81	Ácido 6-cloro-3-[[(1R)-1-[2-(2,4-difluorofenil)-4-oxo-6-(trifluorometil)cromen-8-il]etil]amino]piridin-2-carboxílico		525 $[M+H]^+$

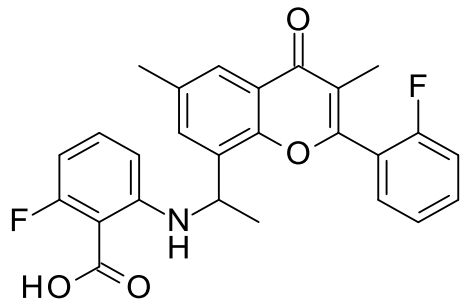
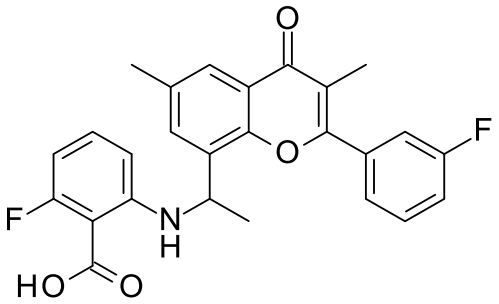
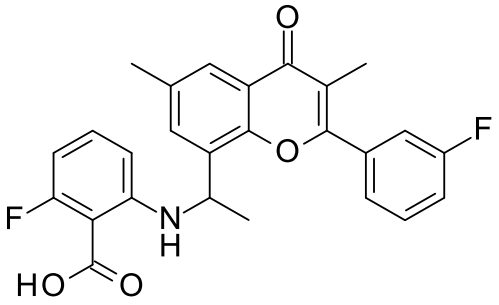
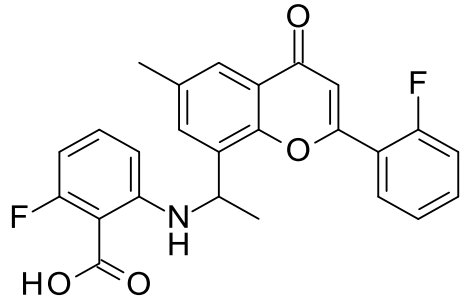
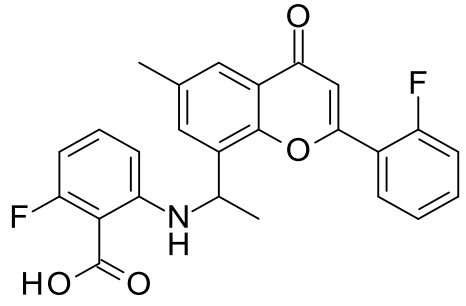
82	Ácido 6-cloro-3-[[(1R)-1-[4-oxo-2-fenil-6-(trifluorometil)cromen-8-il]etil]amino]piridin-2-carboxílico		489 $[M+H]^+$
83	Ácido 2-[[(1R)-1-[2-[3-(Difluorometil)fenil]-6-fluoro-3-metil-4-oxo-cromen-8-il]etil]amino]benzoico 2,2, ácido 2-trifluoroacético		468 $[M+H]^+$
84	Ácido 2-[[(1R)-1-(6-Fluoro-3-metil-4-oxo-2-fenil-cromen-8-il)etil]amino]benzoico ácido 2,2,2-trifluoroacético		418 $[M+H]^+$
85	Ácido 2-[[(1R)-1-(3-Isoxazol-4-il-6-metil-4-oxo-2-fenil-cromen-8-il]etil]amino]benzoico ácido 2,2,2-trifluoroacético		467 $[M+H]^+$

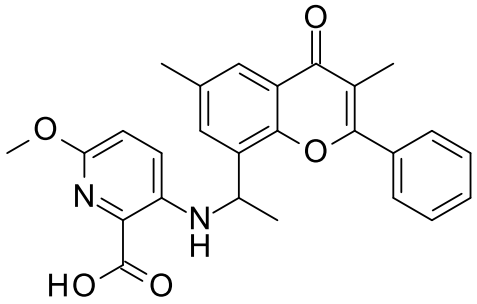
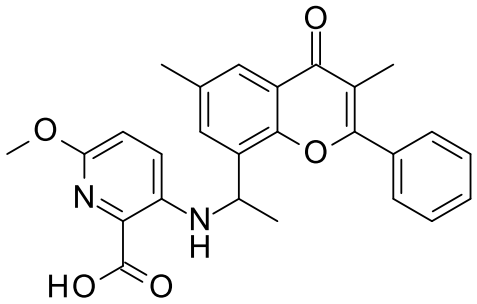
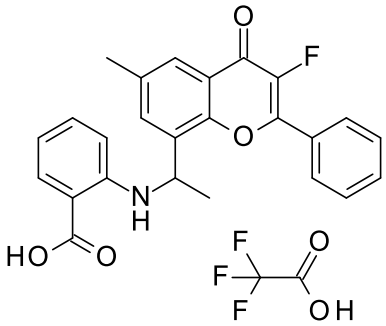
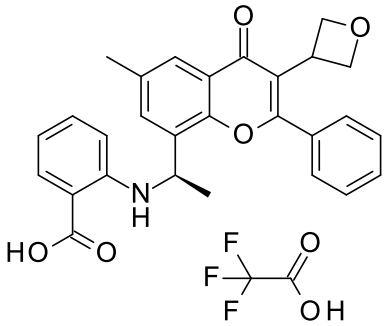
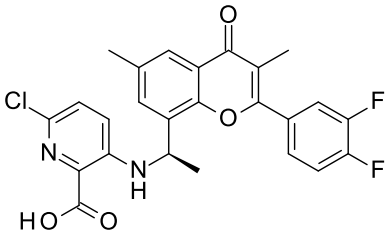
86	Ácido 2-[1-[4-Oxo-2-fenil-6-(trifluorometil)cromen-8-il]etil]amino]benzoico, Isómero 1		454 $[M+H]^+$
87	Ácido 2-[1-[4-Oxo-2-fenyl-6-(trifluorometil)cromen-8-il]etilamino]benzoico, Isómero 2		454 $[M+H]^+$
88	Ácido 6-cloro-3-[[(1R)-1-[2-(3,4-difluorofenil)-4-oxo-6-(trifluorometil)cromen-8-il]etil]amino]piridin-2-carboxílico		525 $[M+H]^+$
89	Ácido 3-[1-(3,6-Dimetil-4-oxo-2-fenil-cromen-8-il)etilamino]-6-metoxi-piridin-2-carboxílico Ácido 2,2,2-trifluoroacético		445 $[M+H]^+$
90	Ácido 2-[[(1R)-1-[2-(2,4-difluorofenil)-4-oxo-6-(trifluorometil)cromen-8-il]etil]amino]benzoico		490 $[M+H]^+$

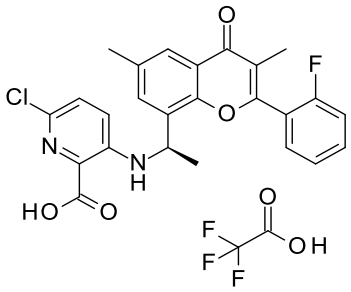
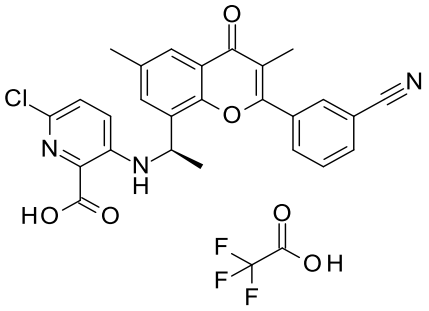
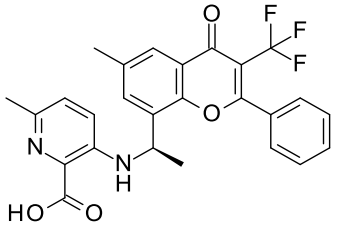
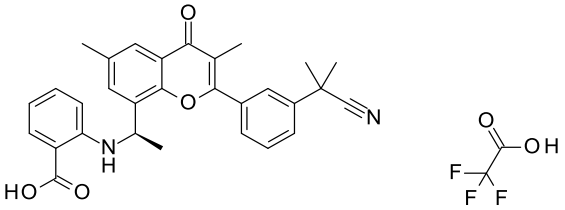
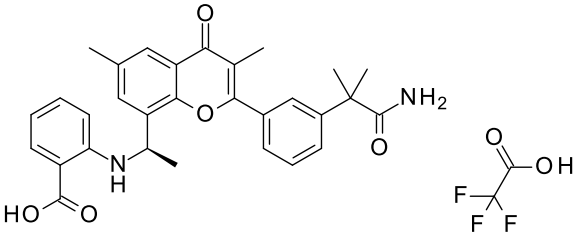
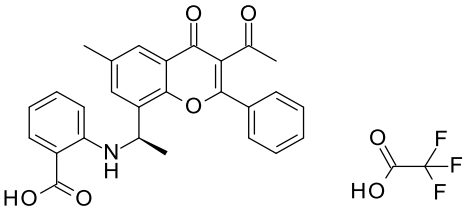
91	Ácido 6-cloro-3-[[(1R)-1-[3-metil-4-oxo-2-fenil-6-(trifluorometil)cromen-8-il]etil]amino]piridin-2-carboxílico		503 $[M+H]^+$
92	Ácido 2-[[(1R)-1-[2-(2,3-Difluorofenil)-3,6-dimetil-4-oxo-cromen-8-il]etilamino]benzoico ácido 2,2,2-trifluoroacético		450 $[M+H]^+$
93	Ácido 3-[1-[2-(2-Fluorofenil)-3,6-dimetil-4-oxo-cromen-8-il)etilamino]tiazol-4-carboxílico ácido 2,2,2-trifluoroacético		433 $[M+H]^+$
94	Ácido 2-Fluoro-6-[1-[2-(2-fluorofenil)-3,6-dimetil-4-oxo-cromen-8-il]etilamino]benzoico ácido 2,2,2-trifluoroacético		450 $[M+H]^+$

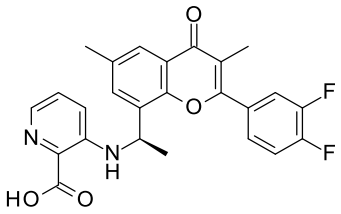
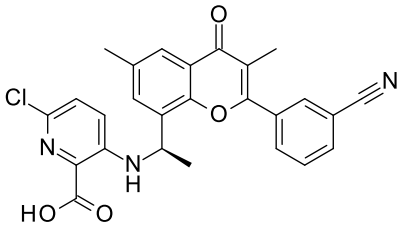
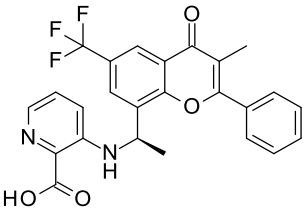
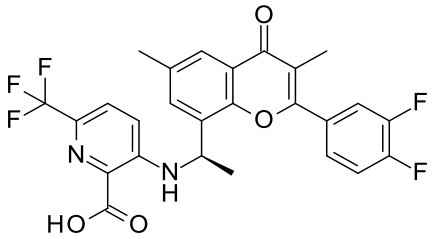
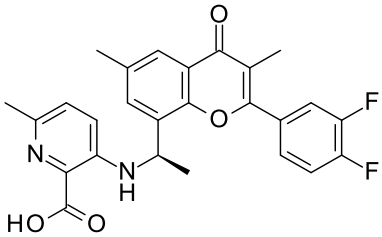
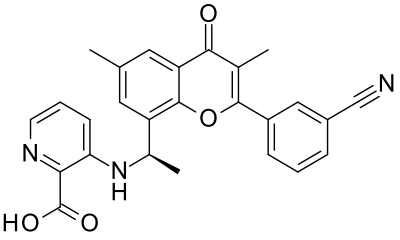
95	Ácido 2-Fluoro-6-[1-[2-(3-fluorofenil)-3,6-dimetil-4-oxo-cromen-8-il]etilamino]benzoico ácido 2,2,2-trifluoroacético		450 $[M+H]^+$
96	6-cloro-3-[[(1R)-1-[2-(3,4-difluorofenil)-3-metil-4-oxo-6-(trifluorometil)cromen-8-il]etil]amino]piridina-ácido 2-carboxílico		539 $[M+H]^+$
97	Ácido 2-Fluoro-6-[1-[2-(2-fluorofenil)-6-metil-4-oxo-cromen-8-il]etilamino]benzoico ácido 2,2,2-trifluoroacético		436 $[M+H]^+$
98	6-cloro-3-[[(1R)-1-[2-(2-fluorofenil)-3-metil-4-oxo-6-(trifluorometil)cromen-8-il]etil]amino]piridina-2- ácido carboxílico		521 $[M+H]^+$
99	Ácido 6-cloro-3-[[(1R)-1-[2-(2,4-difluorofenil)-3-metil-4-oxo-6-(trifluorometil)cromen-8-il]etil]amino]piridin2-carboxílico		539 $[M+H]^+$

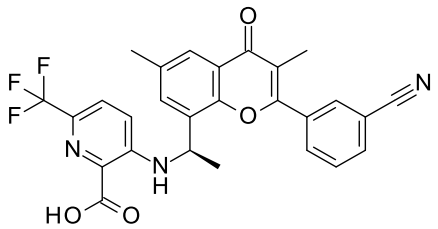
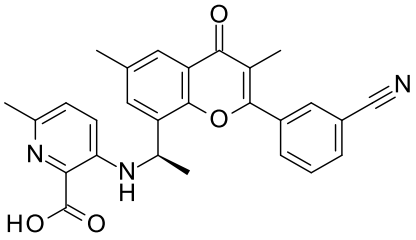
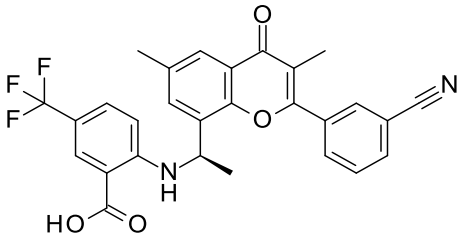
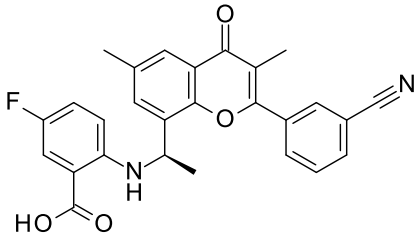
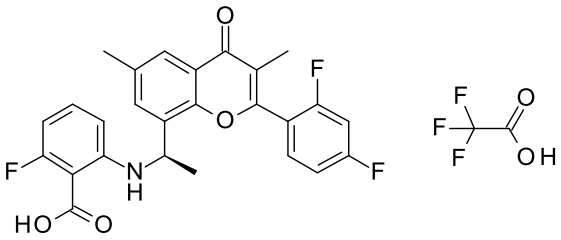
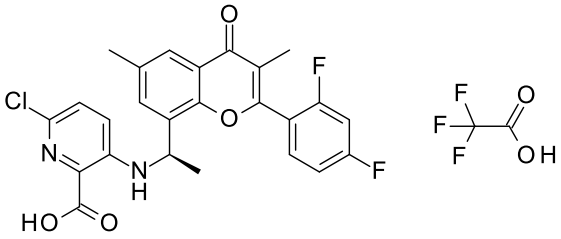
100	6-cloro-3-[[(1R)-1-[2-(3-cianofenil)-3-metil-4-oxo-6-(trifluorometil)cromen-8-il]etil]amino]piridina-2- ácido carboxílico		528 $[M+H]^+$
101	Ácido 6-metil-3-[1-[6-metil-4-oxo-2-fenil-3-(trifluorometil)cromen-8-il]etilamino]piridin-2-carboxílico Ácido 2,2,2-trifluoroacético		483 $[M+H]^+$
102	Ácido 2-[[(1R)-1-[3-metil-4-oxo-2-fenil-6-(trifluorometil)cromen-8-il]etil]amino]benzoico		468 $[M+H]^+$
103	Ácido 2-Fluoro-6-[1-[2-(2-fluorofenil)-3,6-dimetil-4-oxo-cromen-8-il)etilamino]benzoico, Isómero 1		450 $[M+H]^+$

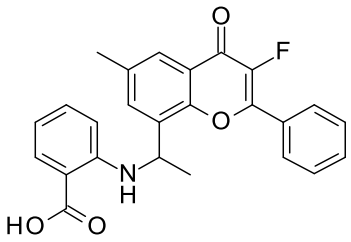
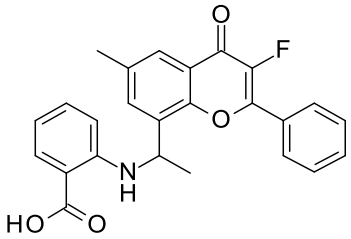
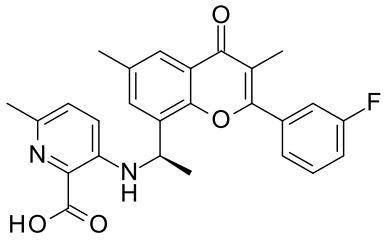
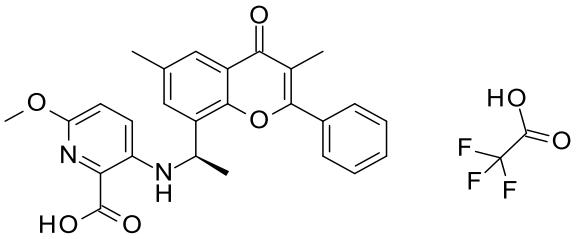
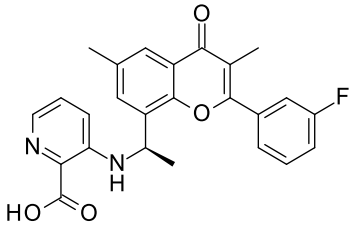
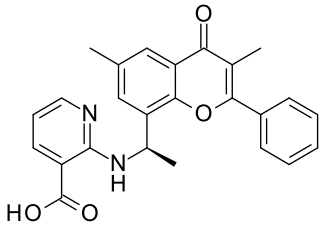
104	Ácido 2-Fluoro-6-[1-[2-(2-fluorofenil)-3,6-dimetil-4-oxo-cromen-8-il)etilamino]benzoico, Isómero 2		450 $[M+H]^+$
105	Ácido 2-Fluoro-6-[1-[2-(3-fluorofenil)-3,6-dimetil-4-oxo-cromen-8-il)etilamino]benzoico, Isómero 1		450 $[M+H]^+$
106	Ácido 2-Fluoro-6-[1-[2-(3-fluorofenil)-3,6-dimetil-4-oxo-cromen-8-il)etilamino]benzoico, Isómero 2		450 $[M+H]^+$
107	Ácido 2-Fluoro-6-[1-[2-(2-fluorofenil)-6-metil-4-oxo-cromen-8-il]etilamino]benzoico, Isómero 1		436 $[M+H]^+$
108	Ácido 2-[1-[2-(4-cloro-1-piperidil)-6-metil-4-oxo-cromen-8-il]etilamino]benzoico, Isómero 2		436 $[M+H]^+$

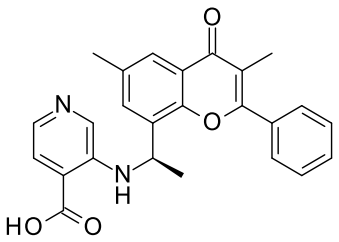
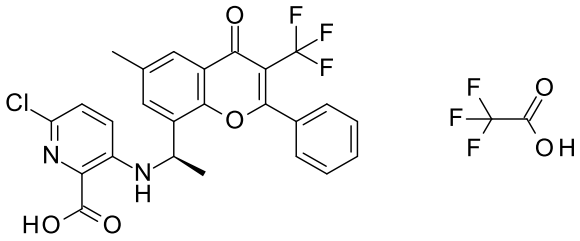
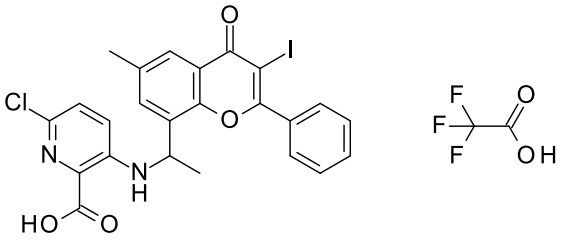
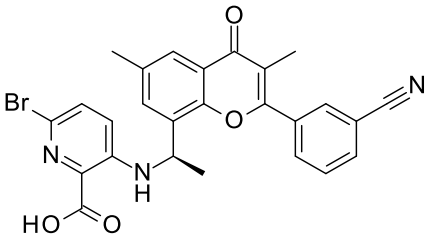
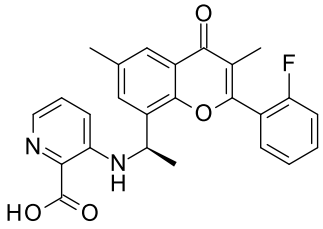
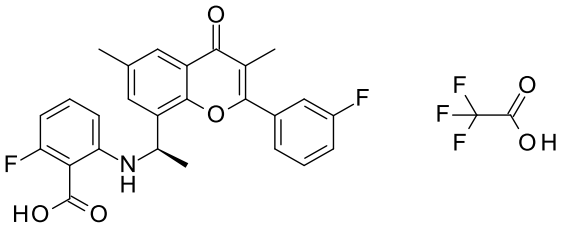
109	Ácido 3-[1-(3,6-dimetil-4-oxo-2-fenil-cromen-8-il)etilamino]-6-metoxi-piridin-2-carboxílico, isómero 1		445 $[M+H]^+$
110	Ácido 3-[1-(3,6-dimetil-4-oxo-2-fenil-cromen-8-il)etilamino]-6-metoxi-piridin-2-carboxílico, isómero 2		445 $[M+H]^+$
111	Ácido 2-[1-(3-Fluoro-6-metil-4-oxo-2-fenil-cromen-8-il)etilamino]benzoico ácido 2,2,2-trifluoroacético		418 $[M+H]^+$
112	Ácido 2-[[(1R)-1-[6-metil-3-(oxetan-3-il)-4-oxo-cromen-8-il)etilamino]benzoico ácido 2,2,2-trifluoroacético		456 $[M+H]^+$
113	6-cloro-3-[[(1R)-1-[2-(3,4-difluorofenil)-3,6-dimetil-4-oxo-cromen-8-il]etil]amino]piridin-2-carboxílico ácido		

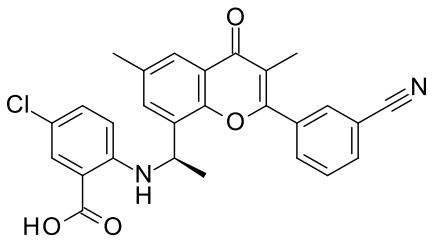
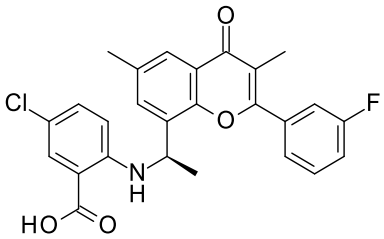
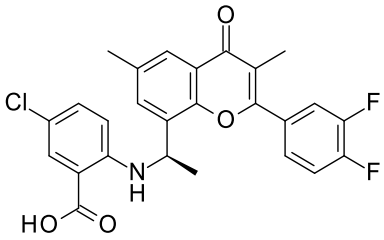
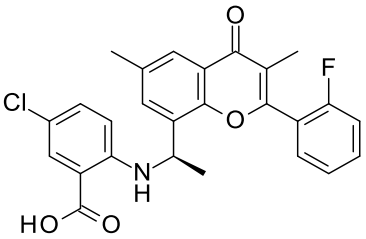
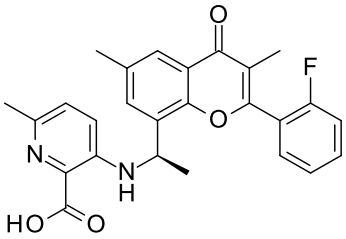
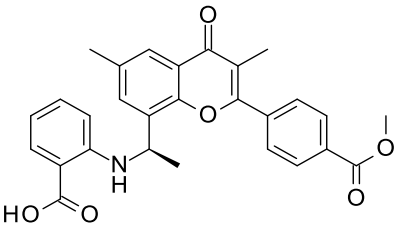
114	Ácido 6-cloro-3-[[(1R)-1-[2-(2-fluorofenil)-3,6-dimetil-4-oxo-cromen-8-il]etil]amino]piridin-2-carboxílico 2 ácido,2,2-trifluoroacético		467 $[M+H]^+$
115	Ácido 6-cloro-3-[[(1R)-1-[2-(3-cianofenil)-3,6-dimetil-4-oxo-cromen-8-il]etil]amino]piridin-2-carboxílico 2 ácido,2,2-trifluoroacético		474 $[M+H]^+$
116	Ácido 6-metil-3-[[(1R)-1-[6-metil-4-oxo-2-fenil-3-(trifluorometil)cromen-8-il]etil]amino]piridin-2-carboxílico		483 $[M+H]^+$
117	2-[[(1R)-1-[2-[3-(1-ciano-1-metil-etil)fenil]-3,6-dimetil-4-oxo-cromen-8-il]etil]amino] ácido benzoico ácido 2,2,2-trifluoroacético		481 $[M+H]^+$
118	2-[[(1R)-1-[2-[3-(2-Amino-1,1-dimetil-2-oxo-etil)fenil]-3,6-dimetil-4-oxo-cromen-8- ácido il]etil]amino]benzoico ácido 2,2,2-trifluoroacético		499 $[M+H]^+$
119	Ácido 2-[[(1R)-1-(3-Acetil-6-metil-4-oxo-cromen-8-il]etilamino]benzoico ácido 2,2,2-trifluoroacético		442 $[M+H]^+$

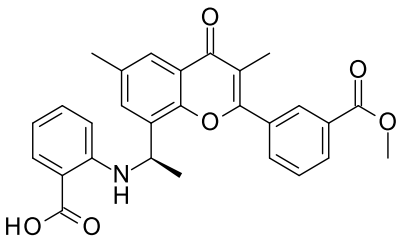
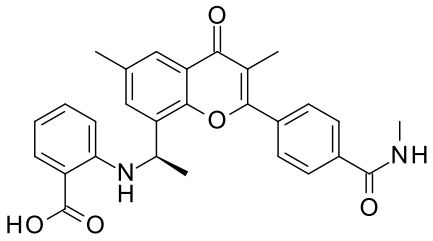
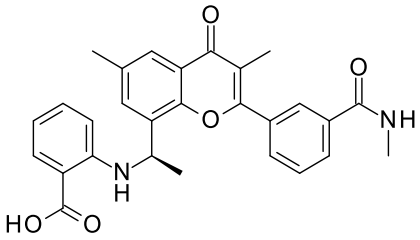
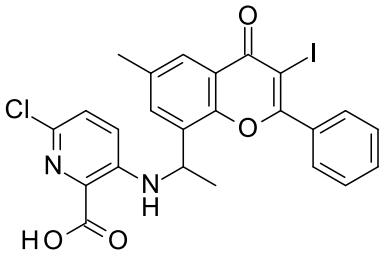
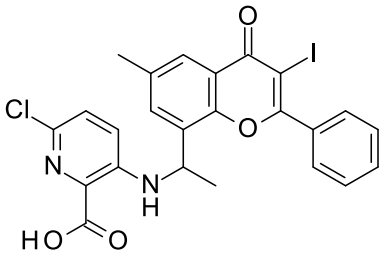
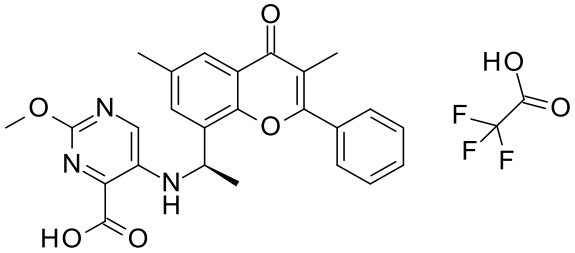
120	Ácido 3-[[(1R)-1-[2-(3,4-difluorofenil)-3,6-dimetil-4-oxo-cromen-8-il]etil]amino]piridin-2-carboxílico		451 $[M+H]^+$
121	Ácido 6-cloro-3-[[(1R)-1-[2-(3-cianofenil)-3,6-dimetil-4-oxo-cromen-8-il]etil]amino]piridin-2-carboxílico		474 $[M+H]^+$
122	Ácido 3-[[(1R)-1-[3-metil-4-oxo-2-fenil-6-(trifluorometil)cromen-8-il]etil]amino]piridin-2-carboxílico		469 $[M+H]^+$
123	3-[[(1R)-1-[2-(3,4-difluorofenil)-3,6-dimetil-4-oxo-cromen-8-il]etil]amino]-6-(trifluorometil)piridina-2 -ácido carboxílico		519 $[M+H]^+$
124	3-[[(1R)-1-[2-(3,4-Difluorofenil)-3,6-dimetil-4-oxo-cromen-8-il]etil]amino]-6-metil-piridina-2- ácido carboxílico		465 $[M+H]^+$
125	Ácido 3-[[(1R)-1-[2-(3-cianofenil)-3,6-dimetil-4-oxo-cromen-8-il]etil]amino]piridin-2-carboxílico		440 $[M+H]^+$

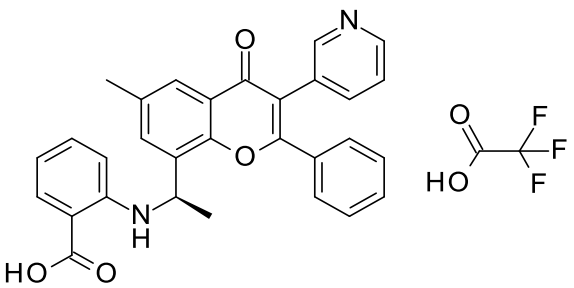
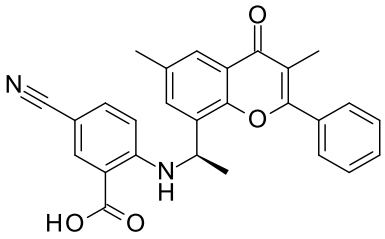
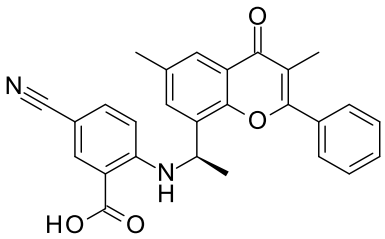
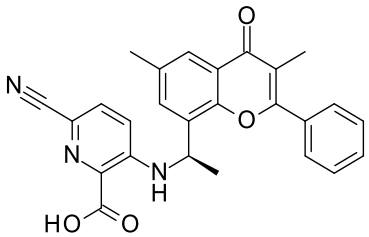
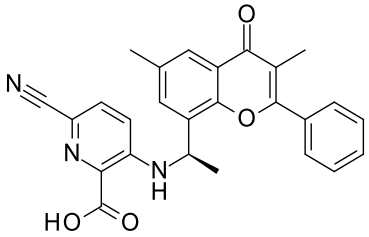
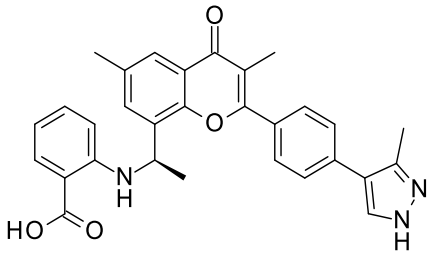
126	3-[[(1R)-1-[2-(3-cianofenil)-3,6-dimetil-4-oxo-cromen-8-il]etil]amino]-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxílico ácido		508 $[M+H]^+$
127	Ácido 3-[[(1R)-1-[2-(3-cianofenil)-3,6-dimetil-4-oxo-cromen-8-il]etil]amino]-6-metil-piridin-2-carboxílico		454 $[M+H]^+$
128	Ácido 2-[[(1R)-1-[2-(3-cianofenil)-3,6-dimetil-4-oxo-cromen-8-il]etil]amino]-5-(trifluorometil)benzoico		507 $[M+H]^+$
129	Ácido 2-[[(1R)-1-[2-(3-cianofenil)-3,6-dimetil-4-oxo-cromen-8-il]etil]amino]-5-fluorobenzoico		457 $[M+H]^+$
130	Ácido 2-[[(1R)-1-[2-(2,4-difluorofenil)-3,6-dimetil-4-oxo-cromen-8-il]etil]amino]-6-fluorobenzoico 2, ácido 2,2-trifluoroacético		468 $[M+H]^+$
131	Ácido 6-cloro-3-[[(1R)-1-[2-(2,4-difluorofenil)-3,6-dimetil-4-oxo-cromen-8-il]etil]amino]piridin-2-carboxílico ácido 2,2,2-trifluoroacético		485 $[M+H]^+$

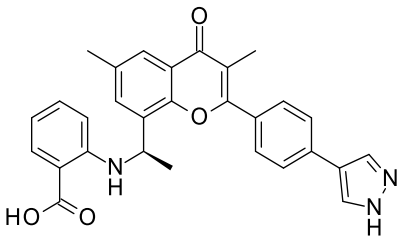
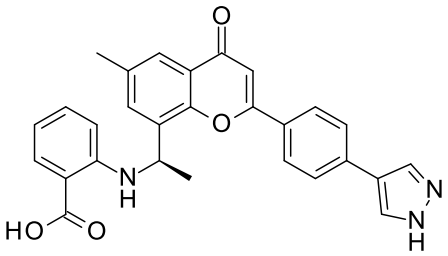
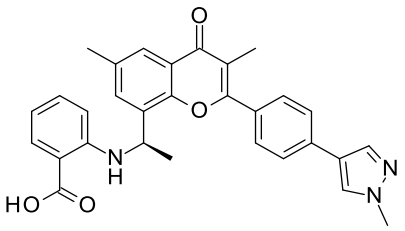
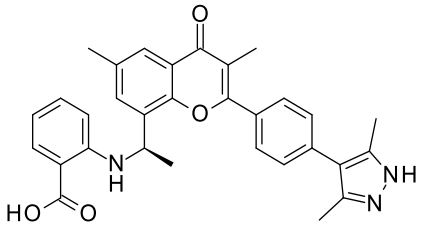
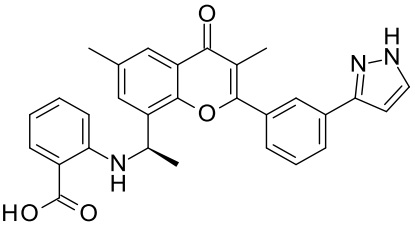
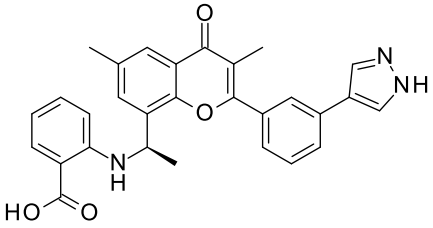
132	Ácido 2-[1-(3-fluoro-6-metil-4-oxo-2-fenil-cromen-8-il)etilamino]benzoico, isómero 1		418 $[M+H]^+$
133	Ácido 2-[1-(3-fluoro-6-metil-4-oxo-2-fenil-cromen-8-il)etilamino]benzoico, isómero 2		418 $[M+H]^+$
134	Ácido 3-[[(1R)-1-[2-(3-Fluorofenil)-3,6-dimetil-4-oxo-cromen-8-il]etil]amino]-6-metil-piridin-2-carboxílico		447 $[M+H]^+$
135	Ácido 6-metoxi-3-[[(1R)-1-(3,6-dimetil-4-oxo-2-fenil-cromen-8-il)etil]amino]piridin-2-carboxílico 2,2,2 - ácido trifluoroacético		445 $[M+H]^+$
136	Ácido 3-[[(1R)-1-[2-(3-Fluorofenil)-3,6-dimetil-4-oxo-cromen-8-il]etil]amino]piridin-2-carboxílico		433 $[M+H]^+$
137	Ácido 2-[[(1R)-1-(3,6-Dimetil-4-oxo-2-fenil-cromen-8-il)etil]amino]piridin-3-carboxílico		415 $[M+H]^+$

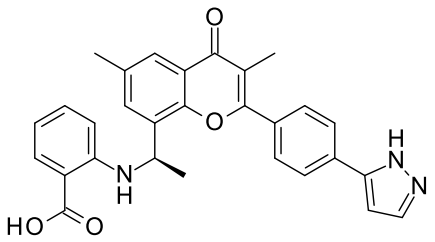
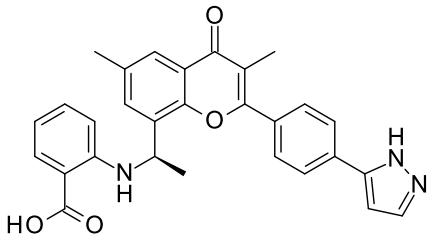
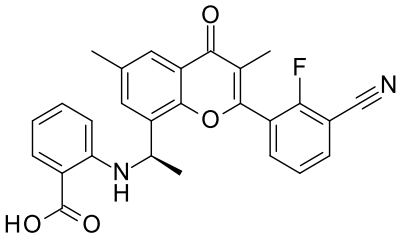
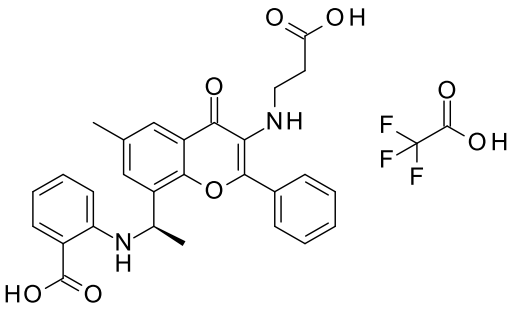
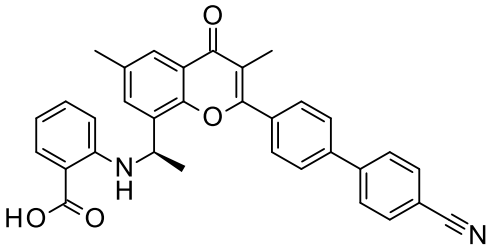
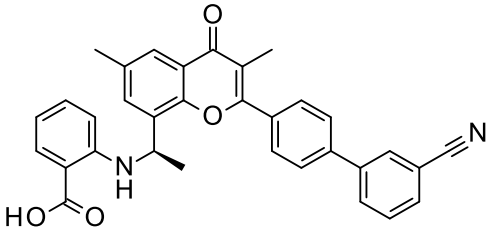
138	Ácido 3-[[(1R)-1-(3,6-Dimetil-4-oxo-2-fenil-cromen-8-il)etil]amino]piridin-4-carboxílico		415 $[M+H]^+$
139	Ácido 6-cloro-3-[[(1R)-1-[6-metil-4-oxo-2-fenil-3-(trifluorometil)cromen-8-il]etil]amino]piridin-2-carboxílico 2, ácido 2,2-trifluoroacético		503 $[M+H]^+$
140	Ácido 6-Cloro-3-[1-(3-yodo-6-metil-4-oxo-2-fenil-cromen-8-il)etilamino]tiazol-4-carboxílico ácido 2,2,2-trifluoroacético		561 $[M+H]^+$
141	Ácido 6-bromo-3-[[(1R)-1-[2-(3-cianofenil)-3,6-dimetil-4-oxo-cromen-8-il]etil]amino]piridin-2-carboxílico		520 $[M+H]^+$
142	Ácido 3-[[(1R)-1-[2-(2-fluorofenil)-3,6-dimetil-4-oxo-cromen-8-il]etil]amino]piridin-2-carboxílico		433 $[M+H]^+$
143	Ácido 2-Fluoro-6-[[(1R)-1-[2-(3-fluorofenil)-3,6-dimetil-4-oxo-cromen-8-il]etil]amino]benzoico ácido 2,2,2-trifluoroacético		450 $[M+H]^+$

144	Ácido 5-cloro-2-[[(1R)-1-[2-(3-cianofenil)-3,6-dimetil-4-oxo-cromen-8-il]etil]amino]benzoico		473 $[M+H]^+$
145	Ácido 5-cloro-2-[[(1R)-1-[2-(3-fluorofenil)-3,6-dimetil-4-oxo-cromen-8-il]etil]amino]benzoico		466 $[M+H]^+$
146	Ácido 5-cloro-2-[[(1R)-1-[2-(3,4-difluorofenil)-3,6-dimetil-4-oxo-cromen-8-il]etil]amino]benzoico		484 $[M+H]^+$
147	Ácido 5-cloro-2-[[(1R)-1-[2-(2-fluorofenil)-3,6-dimetil-4-oxo-cromen-8-il]etil]amino]benzoico		466 $[M+H]^+$
148	Ácido 3-[[(1R)-1-[2-(2-fluorofenil)-3,6-dimetil-4-oxo-cromen-8-il]etil]amino]-6-metil-piridin-2-carboxílico		447 $[M+H]^+$
149	Ácido 2-[[(1R)-1-[2-(4-metoxicarbonilfenil)-3,6-dimetil-4-oxo-cromen-8-il]etil]amino]benzoico		472 $[M+H]^+$

150	Ácido 2-[[(1R)-1-[2-(3-metoxicarbonilfenil)-3,6-dimetil-4-oxo-cromen-8-il]etil]amino]benzoico		472 $[M+H]^+$
151	Ácido 2-[[(1R)-1-[3,6-Dimetil-2-[4-(metilcarbamoil)fenil]-4-oxo-cromen-8-il]etil]amino]benzoico		471 $[M+H]^+$
152	Ácido 2-[[(1R)-1-[3,6-Dimetil-2-[3-(metilcarbamoil)fenil]-4-oxo-cromen-8-il]etil]amino]benzoico		471 $[M+H]^+$
153	Ácido 6-cloro-3-[1-(3-yodo-6-metil-4-oxo-2-fenil-cromen-8-il)etilamino]piridin-2-carboxílico, isómero 1		561 $[M+H]^+$
154	Ácido 6-cloro-3-[1-(3-yodo-6-metil-4-oxo-2-fenil-cromen-8-il)etilamino]piridin-2-carboxílico, isómero 2		561 $[M+H]^+$
155	Ácido 2-metoxi-5-[[(1R)-1-(3,6-dimetil-4-oxo-2-fenil-cromen-8-il)etil]amino]pirimidin-4-carboxílico 2,2,2 -ácido trifluoroacético		446 $[M+H]^+$

156	Ácido 2-[[(1R)-1-[6-Metil-4-oxo-2-fenil-3-(3-piridil)cromen-8-il]etil]amino]benzoico ácido 2,2,2-trifluoroacético		477 $[M+H]^+$
157	Ácido 5-ciano-2-[[(1R)-1-(3,6-dimetil-4-oxo-2-fenil-cromen-8-il)etil]amino]benzoico, isómero 1		439 $[M+H]^+$
158	Ácido 5-ciano-2-[[(1R)-1-(3,6-dimetil-4-oxo-2-fenil-cromen-8-il)etil]amino]benzoico, isómero 2		439 $[M+H]^+$
159	Ácido 6-ciano-3-[[(1R)-1-(3,6-dimetil-4-oxo-2-fenil-cromen-8-il)etil]amino]piridin-2-carboxílico, isómero 1		440 $[M+H]^+$
160	Ácido 6-ciano-3-[[(1R)-1-(3,6-dimetil-4-oxo-2-fenil-cromen-8-il)etil]amino]piridin-2-carboxílico, isómero 2		440 $[M+H]^+$
161	2-[[(1R)-1-[3,6-Dimetil-2-[4-(3-metil-1H-pirazol-4-il)fenil]-4-oxo-cromen-8-il]etilo] ácido amino]benzoico		494 $[M+H]^+$

162	Ácido 2-[[(1R)-1-[3,6-Dimetil-4-oxo-2-[4-(1H-pirazol-4-il)fenil]cromen-8-il]etil]amino]benzoico		480 $[M+H]^+$
163	Ácido 2-[[(1R)-1-[6-metil-4-oxo-2-[4-(1H-pirazol-4-il)fenil]cromen-8-il]etil]amino]benzoico		466 $[M+H]^+$
164	Ácido 2-[[(1R)-1-[3,6-Dimetil-2-[4-(1-metilpirazol-4-il)fenil]-4-oxo-cromen-8-il]etil]amino]benzoico		494 $[M+H]^+$
165	2-[[(1R)-1-[2-[4-(3,5-Dimetil-1H-pirazol-4-il)fenil]-3,6-dimetil-4-oxo-cromen-8-il] ácido etil]amino]benzoico		508 $[M+H]^+$
166	Ácido 2-[[(1R)-1-[3,6-Dimetil-4-oxo-2-[3-(1H-pirazol-3-il)fenil]cromen-8-il]etil]amino]benzoico		480 $[M+H]^+$
167	Ácido 2-[[(1R)-1-[3,6-Dimetil-4-oxo-2-[3-(1H-pirazol-4-il)fenil]cromen-8-il]etil]amino]benzoico		480 $[M+H]^+$

168	Ácido 2-[[(1R)-1-[3,6-Dimetil-4-oxo-2-[4-(1H-pirazol-4-il)fenil]cromen-8-il]etil]amino]benzoico		480 $[M+H]^+$
169	Ácido 2-[[(1R)-1-[3,6-Dimetil-4-oxo-2-[4-(1H-pirazol-4-il)fenil]cromen-8-il]etil]amino]benzoico		494 $[M+H]^+$
170	Ácido 2-[[(1R)-1-[2-(3-ciano-2-fluoro-fenil)-3,6-dimetil-4-oxo-cromen-8-il]etil]amino]benzoico		457 $[M+H]^+$
171	Ácido 2-[[(1R)-1-[3-(2-Carboxietilamino)-6-metil-4-oxo-2-fenil-cromen-8-il]etil]amino]benzoico 2,2,2-trifluoroacético ácido		487 $[M+H]^+$
172	Ácido 2-[[(1R)-1-[2-[4-(4-cianofenil)fenil]-3,6-dimetil-4-oxo-cromen-8-il]etil]amino]benzoico		515 $[M+H]^+$
173	Ácido 2-[[(1R)-1-[2-[4-(3-cianofenil)fenil]-3,6-dimetil-4-oxo-cromen-8-il]etil]amino]benzoico		515 $[M+H]^+$

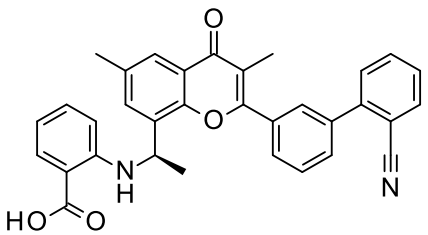
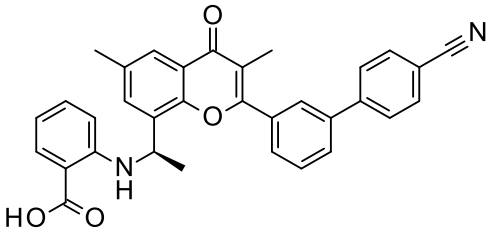
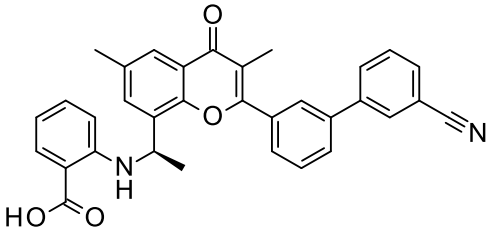
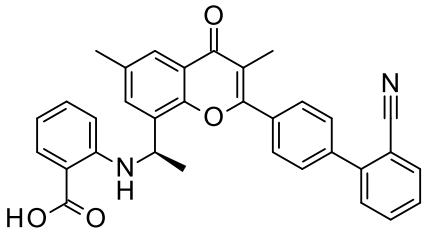
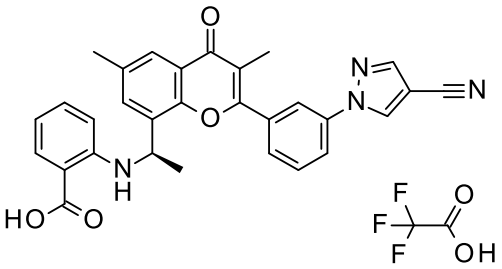
174	Ácido 2-[[(1R)-1-[2-[3-(2-cianofenil)fenil]-3,6-dimetil-4-oxo-cromen-8-il]etil]amino]benzoico		515 $[M+H]^+$
175	Ácido 2-[[(1R)-1-[2-[4-(4-cianofenil)fenil]-3,6-dimetil-4-oxo-cromen-8-il]etil]amino]benzoico		515 $[M+H]^+$
176	Ácido 2-[[(1R)-1-[2-[3-(3-cianofenil)fenil]-3,6-dimetil-4-oxo-cromen-8-il]etil]amino]benzoico		515 $[M+H]^+$
177	Ácido 2-[[(1R)-1-[2-[4-(4-cianofenil)fenil]-3,6-dimetil-4-oxo-cromen-8-il]etil]amino]benzoico		515 $[M+H]^+$
178	Ácido 2-[[(1R)-1-[2-[3-(4-cianopirazol-1-il)fenil]-3,6-dimetil-4-oxo-cromen-8-il]etil]amino]benzoico ácido 2,2,2-trifluoroacético		505 $[M+H]^+$

Tabla 2:

Ejemplo núm.	Listado de líneas de NMR
1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1,58 (d, J=6,8 Hz, 3H), 2,07 (s, 3H), 2,36 (s, 3H), 5,09-5,11 (m, 1H), 6,95 (d, J=8,2 Hz, 1H), 7,19 (d, J=8,8 Hz, 1H), 7,51 (d, J=2,0 Hz, 1H), 7,58-7,59 (m, 3H), 7,78-7,81 (m, 3H), 8,72 (s, 1H)

2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1,62 (d, J=6,4 Hz, 3H), 2,34 (s, 3H), 5,20-5,23 (m, 1H), 6,74 (d, J=8,4 Hz, 1H), 6,98 (d, J=8,4 Hz, 1H), 7,07 (s, 1H), 7,51 (d, J=2,0 Hz, 1H), 7,57-7,62 (m, 3H), 7,73 (s, 1H), 8,13 (dd, J=8,0, 2,0 Hz, 2H), 9,88 (s, 1H)
3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1,66 - 1,74 (m, 3H), 1,77 (br s, 6H), 2,37 (br s, 3H), 5,26 - 5,44 (m, 1H), 6,47 - 6,62 (m, 2H), 7,18 - 7,28 (m, 2H), 7,55 (br s, 1H), 7,63 - 7,71 (m, 1H), 7,74 - 7,86 (m, 3H), 8,09 - 8,18 (m, 1H), 8,25 (br s, 1H), 8,41 - 8,50 (m, 1H), 12,65 - 12,99 (m, 1H)
5	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1,71 (br d, J=5,26 Hz, 3H), 1,77 (br s, 6H), 2,29 - 2,44 (m, 4H), 5,34 (br s, 1H), 6,49 - 6,57 (m, 2H), 7,22 (br s, 2H), 7,55 (br s, 1H), 7,64 - 7,69 (m, 1H), 7,77 (br s, 1H), 7,82 (br s, J= 8,56 Hz, 1H), 8,13 (br d, J=7,46 Hz, 1H), 8,25 (br s, 1H), 8,45 (br s, 1H), 12,61 - 12,94 (m, 1H)
6	^{1}H NMR (400 MHz, METHANOL-d4) δ ppm 1,90 (br d, J=5,4 Hz, 3H), 5,56 (br d, J=4,8 Hz, 1H), 6,52 – 6,65 (m, 1H), 6,66 – 6,78 (m, 1H), 7,05 (s, 1H), 7,20 – 7,33 (m, 1H), 7,55 – 7,72 (m, 3H), 7,85 – 7,98 (m, 2H), 8,11 – 8,22 (m, 2H).
7	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1,61 - 1,72 (m, 5H), 1,88 (br s, 2H), 2,37 (br s, 3H), 5,33 (br s, 1H), 6,52 (br s, J=8,68 Hz, 1H), 6,57 (br s, 1H), 7,11 (br s, 1H), 7,19 - 7,26 (m, 1H), 7,52 (br d, J=7,95 Hz, 2H), 7,56 (br s, 1H), 7,76 (br s, 1H), 7,83 (br d, J=7,58 Hz, 1H), 8,16 (br d, J=7,46 Hz, 2H), 8,44 (br s, 1H), 12,79 (br s, 1H)
8	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1,63 - 1,74 (m, 3H), 2,37 (s, 3H), 2,93 (s, 3H), 3,02 (s, 3H), 5,35 (s, 1H), 6,51 - 6,57 (m, 2H), 7,15 (s, 1H), 7,20 - 7,26 (m, 1H), 7,56 - 7,62 (m, 3H), 7,77 (s, 1H), 7,82 (d, J=7,7 Hz, 1H), 8,19 (d, J=7,5 Hz, 2H), 8,45 (s, 1H), 12,81 (s, 1H)
9	^{1} H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1,64-1,72 (m, 3H), 2,38 (s, 3H), 3,32-3,40 (m, 4H), 5,35 (s, 1H), 6,51 - 6,58 (m, 2H), 7,21 - 7,29 (m, 2H), 7,60 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,83 (d, J=7,4 Hz, 1H), 8,11 (d, J=7,8 Hz, 2H), 8,41 (d, J=7,7 Hz, 2H), 12,83 (s, 1H)
10	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1,63 (bs, 3H), 2,40 (bs, 3H), 5,19 (bs, 1H), 6,50 (d, J=7,70 Hz, 1H), 6,56-6,59 (m, 1H), 7,19-7,23 (m, 1H), 7,64 (bs, 1H), 7,69-7,73 (m, 2H), 7,76 (d, J=4,4 Hz, 1H), 7,83 (m, 2H), 8,14 (bd, J=6,9 Hz, 2H), 8,38 (bs, 1H), 12,75 (bs, 1H)
11	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1,62 (d, J=6,8 Hz, 3H), 2,36 (s, 3H), 5,23-5,25 (m, 1H), 6,44 (d, J=8,4 Hz, 1H), 6,53 (t, J=7,6 Hz, 1H), 6,84 (s, 1H), 7,15-7,20 (m, 1H), 7,44-7,55 (m, 2H), 7,56 (d, J=2,0 Hz, 1H)), 7,65-7,69 (m, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,81 (d, J=8,0 Hz, 1H), 8,04-8,05 (m, 1H), 8,57 (s, 1H)
12	NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 0,87 (br s, 2H) 0,91 - 1,01 (m, 2H) 1,44 (br s, 3H) 1,63 - 1,74 (m, 3H) 2,37 (br s, 3H) 5,27 - 5,37 (m, 1H) 6,49 - 6,60 (m, 2H) 7,02 - 7,09 (m, 1H) 7,18 - 7,28 (m, 1H) 7,36 - 7,46 (m, 2H) 7,53 - 7,61 (m, 1H) 7,73 - 7,78 (m, 1H) 7,79 - 7,86 (m, 1H) 8,00 - 8,09 (m, 2H) 8,40 - 8,49 (m, 1H) 12,68 - 12,96 (m, 1H)
13	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1,72 (br d, J=3,6 Hz, 3H), 2,38 (br s, 3H), 3,83 - 3,94 (m, 3H), 5,42 (s, 1H), 6,51 - 6,63 (m, 2H), 7,18 - 7,31 (m, 2H), 7,53 - 7,63 (m, 2H), 7,75 - 7,89 (m, 3H), 7,90 - 8,00 (m, 1H), 8,00 - 8,10 (m, 1H), 8,24 - 8,38 (m, 2H), 8,41 - 8,55 (m, 1H), 12,65 - 12,96 (m, 1H)
14	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1,56 (d, J=6,4 Hz, 3H), 2,36 (s, 3H), 2,50 (s, 3H), 5,13-5,15 (m, 1H), 6,38 (d, J=8,4 Hz, 1H), 6,52-6,56 (m, 2H), 7,16-7,18 (m, 1H), 7,40-7,41 (m, 2H), 7,46-7,49 (m, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,67 (d, J=7,2 Hz, 1H), 7,78-7,82 (m, 2H), 8,37 (d, J=4,0 Hz, 1H)

15	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1,53 (d, J=5,6 Hz, 3H), 2,34 (s, 3H), 5,27-5,29 (m, 1H), 6,34-6,38 (m, 3H), 6,87 (t, J=7,2 Hz, 1H), 6,92 (s, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,82 (t, J=7,6 Hz, 1H), 7,94 (t, J =7,6 Hz, 1H), 8,11-8,14 (m, 2H), 9,84 (s, 1H)
16	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1,65 (d, J=6,8 Hz, 3H), 2,36 (s, 3H), 5,38-5,39 (m, 1H), 6,50-6,55 (m, 2H), 7,16-7,20 (m, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,57 (d, J=2,0 Hz, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,77-7,81 (m, 2H), 8,07-8,08 (m, 2H), 8,45 (d, J=8,4 Hz, 1H), 8,61 (s, 1H)
17	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1,66 (d, J=6,8 Hz, 3H), 2,37 (s, 3H), 5,32-5,35 (m, 1H), 6,51-6,57 (m, 2H), 7,22-7,25 (m, 2H), 7,58 (d, J=2,0 Hz, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,81 (d, J=8,0 Hz, 1H), 8,04-8,06 (m, 2H), 8,31 -8,33 (m, 2H), 8,45 (s, 1H), 12,79 (s, 1H)
18	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1,67 (d, J=6,8 Hz, 3H), 2,37 (s, 3H), 5,34-5,35 (m, 1H), 6,50-6,57 (m, 2H), 7,18-7,22 (m, 2H), 7,43-7,48 (m, 1H), 7,57 (d, J=2,0 Hz, 1H), 7,62-7,64 (m, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,82 (d, J=8,0 Hz, 1H), 7,97-8,01 (m, 2H), 8,55 (s, 1H), 12,84 (br s, 1H)
19	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1,66 (d, J=6,0 Hz, 3H), 2,36 (s, 3H), 5,32-5,33 (m, 1H), 6,50-6,57 (m, 2H), 7,08 (s, 1H), 7,21 (t, J=7,6 Hz, 1H), 7,42 (t, J=8,8 Hz, 2H), 7,56 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,82 (d, J =8,0 Hz, 1H), 8,19-8,22 (m, 2H), 8,47 (s, 1H), 12,83 (br s, 1H)
20	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1,67 (d, J=6,4 Hz, 3H), 2,36 (s, 3H), 5,31-5,32 (m, 1H), 6,51-6,52 (m, 1H), 7,09 (s, 1H), 7,11-7,14 (m, 1H), 7,52-7,54 (m, 2H), 7,57-7,62 (m, 3H), 7,75 (s, 1H), 8,13-8,14 (m, 2H), 8,29 (s, 1H), 13,15 (br s, 1H)
21	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1,58 (d, J=6,8 Hz, 3H), 2,09 (s, 3H), 2,36 (s, 3H), 5,10-5,13 (m, 1H), 6,44 (d, J=8,8 Hz, 1H), 6,54 (t, J=7,6 Hz, 1H), 7,19-7,21 (m, 1H), 7,52 (d, J=2,0 Hz, 1H), 7,58-7,60 (m, 3H), 7,79-7,82 (m, 4H), 8,39 (s, 1H), 12,74 (br s, 1H)
22	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1,68 (d, J=6,8 Hz, 3H), 2,36 (s, 3H), 5,32-5,35 (m, 1H), 6,51-6,57 (m, 2H), 7,08 (s, 1H), 7,19-7,24 (m, 1H), 7,56-7,60 (m, 4H), 7,75 (s, 1H), 7,82 (d, J=7,6 Hz, 1H), 8,13 (d, J= 7,6 Hz, 2H), 8,45 (d, J=5,2 Hz, 1H), 12,88 (br s, 1H)
23	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1,72 (d, J=6,72 Hz, 3H), 2,33 (s, 3H), 2,41 (s, 3H), 5,07 - 5,16 (m, 1H), 7,08 (s, 1H), 7,57 - 7,64 (m, 3H), 7,66 (d, J=2,08 Hz, 1H), 7,80 (d, J=1,34 Hz, 1H), 7,95 (d, J=6,72 Hz, 1H), 8,12 (dd, J=7,95, 1,59 Hz, 2H), 12,17 (br s, 1H)
24	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1,70 (d, J=6,8 Hz, 3H), 5,36-5,39 (m, 1H), 6,51 (d, J=8,4 Hz, 1H), 6,58 (t, J=7,6 Hz, 1H), 7,15 (s, 1H), 7,20-7,24 (m, 1H), 7,53 (dd, J=8,8, 3,2 Hz, 1H), 7,60-7,64 (m, 4H), 7,83 (d, J=8,0 Hz, 1H), 8,14-8,16 (m, 2H), 8,44 (s, 1H), 12,73 (s, 1H)
25	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1,68 (br d, J=6,60 Hz, 3H), 1,75 (s, 6H), 2,37 (s, 3H), 5,30 – 5,39 (m, 1H), 6,50 - 6,60 (m, 2H), 7,13 (s, 1H), 7,23 (t, J=7,04 Hz, 1H), 7,52 - 7,61 (m, 1H), 7,71 - 7,79 (m, 3H), 7,83 (d, J =7,24 Hz, 1H), 8,21 (d, J=8,44 Hz, 2H), 8,45 (br d, J=5,99 Hz, 1H), 12,80 (br s, 1H)
26	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1,63 (d, J=6,8 Hz, 3H), 2,07 (s, 3H), 2,37 (s, 3H), 5,17-5,24 (m, 1H), 7,02- 7,07 (m, 1H), 7,56-7,58 (m, 4H), 7,63 (d, J=8,8 Hz, 1H), 7,78-7,80 (m, 3H), 8,63 (d, J=6,4 Hz, 1H), 13,32 (s, 1H)
27	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1,72 (d, J=6,4 Hz, 3H), 2,36 (s, 3H), 5,39-5,46 (m, 1H), 7,09 (s, 1H), 7,16 (d, J=9,2 Hz, 1H), 7,56-7,62 (m, 4H), 7,66 (d, J=9,2 Hz, 1H), 7,77 (s, 1H), 8,13 (d, J=6,8 Hz, 2H), 8,75 (d, J=6,0 Hz, 1H)

28	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1,58 (d, J=6,4 Hz, 3H), 2,08 (s, 3H), 2,37 (s, 3H), 5,11-5,14 (m, 1H), 6,46 (d, J=8,4 Hz, 1H), 6,54 (t, J=7,6 Hz, 1H), 7,20 (t, J=7,2 Hz, 1H), 7,42-7,48 (m, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,66-7,69 (m, 3H), 7,78-7,82 (m, 2H), 8,36-8,37 (m, 1H)
29	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1,58 (d, J=6,8 Hz, 3H), 2,06 (s, 3H), 2,37 (s, 3H), 5,10-5,13 (m, 1H), 6,46 (d, J=8,0 Hz, 1H), 6,55 (t, J=7,2 Hz, 1H), 7,20 (t, J=6,8 Hz, 1H), 7,41-7,46 (m, 2H), 7,53 (d, J=2,0 Hz, 1H), 7,78-7,80 (m, 2H), 7,86-7,90 (m, 2H), 8,37-8,38 (m, 1H)
30	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1,58 (d, J=6,0 Hz, 3H), 2,06 (s, 3H), 2,37 (s, 3H), 5,13-5,15 (m, 1H), 6,47 (d, J=8,4 Hz, 1H), 6,53 (t, J=7,6 Hz, 1H), 7,18 (t, J=7,6 Hz, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,79-7,83 (m, 3H), 8,07 (d, J=7,6 Hz, 1H), 8,13 (d, J=7,6 Hz, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,39 (s, 1H)
31	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1,56 (d, J=6,8 Hz, 3H), 2,06 (s, 3H), 2,36 (s, 3H), 5,08-5,10 (m, 1H), 6,45 (d, J=8,4 Hz, 1H), 6,53 (t, J=7,6 Hz, 1H), 7,18 (t, J=7,2 Hz, 1H), 7,54 (d, J=2,0 Hz, 1H), 7,77-7,80 (m, 2H), 7,98-8,00 (m, 2H), 8,05-8,07 (m, 2H), 8,38 (s, 1H)
32	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1,69 (d, J=6,4 Hz, 3H), 2,37 (s, 3H), 5,34-5,37 (m, 1H), 6,54-6,58 (m, 2H), 7,16 (s, 1H), 7,24 (t, J=7,6 Hz, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,82 (d, J=7,6 Hz, 1H)), 8,15 (d, J=8,4 Hz, 2H), 8,28-8,31 (m, 3H), 8,43 (d, J=6,0 Hz, 1H), 12,79 (s, 1H)
33	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1,71 (d, J=6,8 Hz, 3H), 2,37 (s, 3H), 5,41-5,46 (m, 1H), 6,72 (d, J=9,2 Hz, 1H), 7,09 (s, 1H), 7,53-7,60 (m, 5H), 7,72 (s, 1H) 8,06 (s, 1H), 8,11-8,13 (m, 2H), 8,82 (d, J=6,4 Hz, 1H), 13,43 (s, 1H)
34	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1,54 (d, J=6,8 Hz, 3H), 1,92 (s, 3H), 2,37 (s, 3H), 5,07-5,10 (m, 1H), 6,42 (d, J=8,4 Hz, 1H), 6,51 (t, J=7,6 Hz, 1H), 7,13 (t, J=6,8 Hz, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,77-7,84 (m, 3H), 7,94-7,95 (m, 2H), 8,13 (d, J=7,6 Hz, 1H), 8,37 (s, 1H)
35	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1,60 (d, J=6,8 Hz, 3H), 2,07 (s, 3H), 2,37 (s, 3H), 5,10-5,17 (m, 1H), 6,95 (d, J=8,8 Hz, 1H), 7,38 (d, J=9,2 Hz, 1H), 7,52 (d, J=2,0 Hz, 1H), 7,58-7,59 (m, 3H), 7,77-7,79 (m, 3H), 8,30 (d, J=6,4 Hz, 1H), 13,08 (s, 1H)
36	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1,61 (d, J=6,8 Hz, 3H), 2,08 (s, 3H), 2,37 (s, 3H), 5,14-5,17 (m, 1H), 7,08 (d, J=8,4 Hz, 1H), 7,30-7,34 (m, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,58-7,60 (m, 3H), 7,79-7,84 (m, 4H), 8,64 (d, J= 6,4 Hz, 1H)
37	^{1}H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,70 (d, J=6,8 Hz, 3H), 2,22 (s, 3H), 2,42 (s, 3H), 5,19-5,23 (m, 1H), 6,46 (d, J=8,8 Hz, 1H), 7,40-7,44 (m, 2H), 7,54-7,56 (m, 3H), 7,66-7,68 (m, 2H), 7,98 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,44 (d, J=6,0 Hz, 1H)
38	NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1,56 (d, J=6,4 Hz, 3H), 2,08 (s, 3H), 2,37 (s, 3H), 5,04-5,06 (m, 1H), 6,18- 6,21 (m, 1H), 7,22-7,26 (m, 1H), 7,51 (d, J=2,0 Hz, 1H), 7,58-7,60 (m, 3H), 7,78-7,80 (m, 3H), 7,86 (s, 1H)
39	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1,56 (d, J=6,4 Hz, 3H), 2,08 (s, 3H), 2,35-2,37 (m, 6H), 5,04-5,06 (m, 1H), 6,18-6,21 (m, 1H), 7,22-7,26 (m, 1H), 7,51 (d, J=2,0 Hz, 1H), 7,58-7,60 (m, 3H), 7,78-7,80 (m, 3H), 7,86 (s, 1H)
40	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 0,82-0,84 (m, 4H), 1,58 (d, J=6,8 Hz, 3H), 1,94-2,00 (m, 1H), 2,07 (s, 3H), 2,36 (s, 3H), 5,11-5,15 (m, 1H), 6,93 (d, J=8,8 Hz, 1H), 7,12 (d, J=8,8 Hz, 1H), 7,52 (d, J=2,0 Hz, 1H)), 7,58-7,59 (m, 3H), 7,78-7,81 (m, 3H), 8,10 (d, J=6,4 Hz, 1H)

41	NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1,58 (d, J=6,4 Hz, 3H), 2,08 (s, 3H), 2,37 (s, 3H), 5,09-5,12 (m, 1H), 6,48 (d, J=9,2 Hz, 1H), 7,23 (dd, J=8,8, 2,4 Hz, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,58-7,60 (m, 3H), 7,74 (d, J=2,8 Hz, 1H)), 7,79-7,80 (m, 3H), 8,34 (s, 1H), 13,17 (s, 1H)
42	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1,55 (d, J=6,4 Hz, 3H), 2,08 (s, 3H), 2,37 (s, 3H), 5,05-5,07 (m, 1H), 6,23 (d, J=9,2 Hz, 1H), 7,22 (t, J=8,8 Hz, 1H), 7,51 (d, J=2,4 Hz, 1H), 7,58-7,60 (m, 3H), 7,78-7,80 (m, 3H), 8,10 (segundos, 1H)
43	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1,54 (d, J=6,8 Hz, 3H), 2,01 (s, 3H), 2,08 (s, 3H), 2,36 (s, 3H), 5,04-5,05 (m, 1H), 6,15 (d, J=8,4 Hz, 1H), 7,01 (t, J=8,4 Hz, 1H), 7,05-7,06 (m, 1H), 7,58-7,60 (m, 3H), 7,77-7,80 (m, 4H)
44	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1,55 (d, J=6,4 Hz, 3H), 1,92 (s, 3H), 2,36 (s, 3H), 5,02-5,05 (m, 1H), 6,40 (d, J=8,4 Hz, 1H), 6,53 (t, J=7,6 Hz, 1H), 7,18 (t, J=8,0 Hz, 1H), 7,42-7,50 (m, 2H), 7,53 (s, 1H), 7,62-7,73 (m, 1H), 7,78-7,80 (m, 3H), 8,36 (s, 1H)
45	^{1}H NMR (400 MHz, METANOL-d4) δ ppm 1,65 (d, J=5,6 Hz, 3H), 1,98 (s, 4H), 2,29 (s, 3H), 4,02 (s, 4H), 5,23 (d, J=5,9 Hz, 1H), 6,29 (d, J=8,5 Hz, 1H), 6,47 - 6,52 (m, 1H), 6,55 (d, J=8,3 Hz, 2H), 6,65 (s, 1H), 7,10 (t, J=7,5 Hz, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,72 - 7,80 (m, 3H), 7,90 (d, J=7,8 Hz, 1H)
46	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1,69 (d, J=6,8 Hz, 3H), 2,36 (s, 6H), 5,35-5,38 (m, 1H), 7,08-7,10 (m, 2H), 7,23 (d, J=8,8 Hz, 1H), 7,54 (d, J=2,0 Hz, 1H), 7,58-7,63 (m, 3H), 7,76 (s, 1H), 8,13-8,15 (m, 2H), 8,52 (d, J=6,8 Hz, 1H)
48	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1,64-1,72 (m, 3H), 2,38 (s, 3H), 3,32-3,40 (m, 4H), 5,35 (s, 1H), 6,51 - 6,58 (m, 2H), 7,21 - 7,29 (m, 2H), 7,60 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,83 (d, J=7,4 Hz, 1H), 8,11 (d, J=7,8 Hz, 2H), 8,41 (d, J=7,7 Hz, 2H), 12,83 (s, 1H)
50	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1,63 - 1,74 (m, 3H), 2,37 (s, 3H), 2,93 (s, 3H), 3,02 (s, 3H), 5,35 (s, 1H), 6,51 - 6,57 (m, 2H), 7,15 (s, 1H), 7,20 - 7,26 (m, 1H), 7,56 - 7,62 (m, 3H), 7,77 (s, 1H), 7,82 (d, J=7,7 Hz, 1H), 8,19 (d, J=7,5 Hz, 2H), 8,45 (s, 1H), 12,81 (s, 1H)
51	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1,63 (d, J=6,60 Hz, 3H), 2,38 (s, 3H), 5,20 – 5,28 (m, 1H), 6,48 (d, J=8,56 Hz, 1H), 6,56 (t, J=7,40 Hz, 1H), 6,94 (s, 1H), 7,21 (t, J=7,53 Hz, 1H), 7,59 (d, J=1,96 Hz, 1H), 7,77 (d, J=1,10 Hz, 1H), 7,79 – 7,83 (m, 1H), 7,91 – 7,96 (m, 1H), 8,15 – 8,20 (m, 1H), 8,24 (t, J=7,82 Hz, 1H), 8,40 (br d, J=5,99 Hz, 1H), 12,76 (br s, 1H)
52	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1,61 - 1,72 (m, 5H), 1,88 (br s, 2H), 2,37 (br s, 3H), 5,33 (br s, 1H), 6,52 (br s, J=8,68 Hz, 1H), 6,57 (br s, 1H), 7,11 (br s, 1H), 7,19 - 7,26 (m, 1H), 7,52 (br d, J=7,95 Hz, 2H), 7,56 (br s, 1H), 7,76 (br s, 1H), 7,83 (br d, J=7,58 Hz, 1H), 8,16 (br d, J=7,46 Hz, 2H), 8,44 (br s, 1H), 12,79 (br s, 1H)
53	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1,61 - 1,72 (m, 5H), 1,88 (br s, 2H), 2,37 (br s, 3H), 5,33 (br s, 1H), 6,52 (br s, J=8,68 Hz, 1H), 6,57 (br s, 1H), 7,11 (br s, 1H), 7,19 - 7,26 (m, 1H), 7,52 (br d, J=7,95 Hz, 2H), 7,56 (br s, 1H), 7,76 (br s, 1H), 7,83 (br d, J=7,58 Hz, 1H), 8,16 (br d, J=7,46 Hz, 2H), 8,44 (br s, 1H), 12,79 (br s, 1H)
55	^{1}H NMR (400 MHz, METANOL-d4) δ ppm 1,65 (d, J=5,6 Hz, 3H), 1,98 (s, 4H), 2,29 (s, 3H), 4,02 (s, 4H), 5,23 (d, J=5,9 Hz, 1H), 6,29 (d, J=8,5 Hz, 1H), 6,47 - 6,52 (m, 1H), 6,55 (d, J=8,3 Hz, 2H), 6,65 (s, 1H), 7,10 (t, J=7,5 Hz, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,72 - 7,80 (m, 3H), 7,90 (d, J=7,8 Hz, 1H)
56	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1,59 (d, J=6,60 Hz, 3H), 2,30 (s, 3H), 5,27 – 5,35 (m, 1H), 6,44 - 6,52 (m, 2H), 7,15 (t, J=6,91 Hz, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,51 (d,

	J=1,96 Hz, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,74 (d, J=7,37 Hz, 1H), 8,06 - 8,12 (m, 2H), 8,22 (d, J=10,51 Hz, 1H), 8,34 (br d, J=5,99 Hz, 1H), 12,69 (br s, 1H)
57	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1,63 (d, J=6,60 Hz, 3H), 2,37 (s, 3H), 5,21 – 5,29 (m, 1H), 6,48 (d, J=8,44 Hz, 1H), 6,56 (t, J=7,27 Hz, 1H), 6,82 (s, 1H), 7,19 – 7,25 (m, 1H), 7,32 – 7,38 (m, 1H), 7,55 - 7,62 (m, 2H), 7,76 (d, J=1,34 Hz, 1H), 7,79 – 7,83 (m, 1H), 8,10 – 8,17 (m, 1H), 8,40 (d, J=6,24 Hz, 1H), 12,75 (br s, 1H)
58	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1,57 (d, J=6,8 Hz, 3H), 2,08 (s, 3H), 2,36 (s, 3H), 5,01-5,15 (m, 1H), 6,45 (dd, J=7,2, 4,4 Hz, 1H), 7,12-7,12 (m, 1H), 7,51-7,52 (m, 2H), 7,59-7,60 (m, 3H), 7,78-7,81 (m, 3H), 8,17 (s, 1H)
59	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1,60 (d, J=6,60 Hz, 3H), 2,37 (s, 3H), 5,17-5,38 (m, 1H), 6,47 – 6,57 (m, 2H), 6,93 (s, 1H), 7,12 – 7,20 (m, 1H), 7,56 (d, J=2,08 Hz, 1H), 7,77 – 7,87 (m, 3H), 7,94 (td, J=7,76, 1,22 Hz, 1H), 8,06 – 8,16 (m, 2H), 8,29 – 8,41 (m, 1H), 12,76 (br s, 1H)
60	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1,67 - 1,73 (m, 3H) 2,37 (s, 3H) 3,87 (s, 3H) 5,28 - 5,39 (m, 1H) 6,50 - 6,59 (m, 2H) 7,13 - 7,16 (m, 1H) 7,17 - 7,27 (m, 2H) 7,49 - 7,54 (m, 1H) 7,54 - 7,58 (m, 1H) 7,62 - 7,66 (m, 1H) 7,70 - 7,78 (m, 2H) 7,80 - 7,85 (m, 1H) 8,41 - 8,47 (m, 1H) 12,68 - 12,96 (m, 1H)
61	^{1}H NMR (400,13 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1,62 (d, J=6,7 Hz, 3H), 2,40 (s, 3H), 5,15-5,21 (m, 1H), 6,51-6,58 (m, 2H), 7,20-7,23 (m, 1H), 7,64-7,83 (m, 7H), 8,13-8,16 (m, 2H), 12,97-13,03 (m, 1H)
62	^{1}H NMR (400,13 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1,60-1,78 (m, 3H), 2,40 (s, 3H), 5,14-5,19 (m, 1H), 6,41-6,48 (m, 1H), 6,50-6,55 (m, 1H), 7,15-7,19 (m, 1H), 7,77-7,82 (m, 7H), 8,14-8,16 (m, 2H)
63	^{1}H NMR (400 MHz, METANOL-d4) δ ppm 1,65 (d, J=6,7 Hz, 3H), 2,31 (s, 3H), 5,25 (q, J=6,6 Hz, 1H), 6,41 (d, J= 8,4 Hz, 1H), 6,47 (t, J=7,5 Hz, 1H), 6,84 (s, 1H), 7,10 (t, J=7,8 Hz, 1H), 7,35 - 7,43 (m, 1H), 7,55 (d, J=2,0 Hz, 1H), 7,72 - 7,77 (m, 1H), 7,78 - 7,86 (m, 2H), 7,89 (ddd, J=11,3, 7,5, 2,2 Hz, 1H)
64	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1,69 (d, J=6,60 Hz, 3H), 5,27 - 5,36 (m, 1H), 6,50 (d, J=8,31 Hz, 1H), 6,60 (t, J=7,40 Hz, 1H), 7,11 (s, 1H), 7,23 (t, J=7,19 Hz, 1H), 7,57 - 7,67 (m, 3H), 7,70 - 7,76 (m, 1H), 7,82 - 7,86 (m, 1H), 8,10 - 8,18 (m, 2H), 8,39 (br d, J=5,62 Hz, 1H), 12,81 (br s, 1H)
65	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1,47 (d, J=6,8 Hz, 3H), 2,04 (s, 3H), 2,38 (s, 3H), 5,46-5,47 (m, 1H), 6,53 (t, J=8,8 Hz, 1H), 7,12-7,14 (m, 1H), 7,18 (s, 1H), 7,58-7,60 (m, 3H), 7,62 (d, J=2,0 Hz, 1H), 7,72-7,74 (metro, 3H)
66	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1,68 (d, J=6,72 Hz, 3H), 2,33 - 2,40 (m, 3H), 3,87 (s, 3H), 5,28 - 5,38 (m, 1H), 6,50 - 6,59 (m, 2H), 6,98 - 7,00 (m, 1H), 7,11 - 7,16 (m, 2H), 7,21 - 7,26 (m, 1H), 7,54 - 7,56 (m, 1H), 7,73 - 7,76 (m, 1H), 7,81 - 7,85 (m, 1H), 8,10 (d, J=9,05 Hz, 2H), 8,44 (d, J=6,60 Hz, 1H), 12,77 (br s, 1H)
67	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1,64 (d, J=6,60 Hz, 3H), 2,37 (s, 3H), 3,95 (s, 3H), 5,20 – 5,28 (m, 1H), 6,47 (d, J=8,56 Hz, 1H), 6,56 (t, J=7,52 Hz, 1H), 6,93 (s, 1H), 7,13 – 7,30 (m, 3H), 7,52 – 7,62 (m, 2H), 7,73 – 7,77 (m, 1H), 7,82 (dd, J=8,07, 1,59 Hz, 1H), 7,92 (dd, J=7,76, 1,65 Hz, 1H), 8,39 (br d, J=6,60 Hz, 1H), 12,71 – 12,86 (m, 1H)
68	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1,67 (d, J=6,60 Hz, 3H), 2,37 (s, 3H), 5,35 – 5,44 (m, 1H), 6,52 - 6,60 (m, 2H), 7,20 - 7,27 (m, 2H), 7,52 - 7,60 (m, 2H), 7,76 (s, 1H), 7,82 (d, J=7,58 Hz, 1H), 7,85 - 7,91 (m, 2H), 8,40 (br d, J=6,11 Hz, 1H), 12,75 (br s, 1H)

69	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1,57 (d, J=6,8 Hz, 3H), 2,08 (s, 3H), 2,37 (s, 3H), 5,07-5,11 (m, 1H), 6,26 (d, J=8,4 Hz, 1H), 6,32 (dd, J=11,6, 8,0 Hz, 1H), 7,14-7,16 (m, 1H), 7,52 (d, J=2,0 Hz, 1H), 7,58-7,60 (m, 3H), 7,78-7,81 (m, 3H), 8,08 (d, J=6,0 Hz, 1H)
70	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1,55 (d, J=6,7 Hz, 3H), 2,38 (s, 3H), 5,00 (m, 1H), 6,43 (d, J=8,4 Hz, 1H), 6,56 (t, J=7,5 Hz, 1H), 7,20 (t, J=7,7 Hz, 1H), 7,58-7,68 (m, 4H), 7,76-7,82 (m, 4H), 8,33 (bd, J=6,0 Hz, 1H), 12,80 (bs, 1H)
71	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1,69 (d, J=6,6 Hz, 3H), 2,37 (s, 3H), 5,36 (br t, J=6,4 Hz, 1H), 6,51-6,59 (m, 2H), 7,15-7,20 (m, 2H), 7,23 (t, J=7,8 Hz, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,77 (br s, 2H), 7,83 (br d, J=7,9 Hz, 2H), 8,29-8,35 (m, 2H), 8,44 (br d, J=6,0 Hz, 1H), 12,80 (br s, 1H)
72	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1,58 - 1,66 (m, 3H) 2,06 - 2,16 (m, 3H) 5,10 - 5,19 (m, 1H) 6,42 - 6,50 (m, 1H) 6,52 - 6,62 (m, 1H) 7,14 - 7,27 (m, 1H) 7,48 - 7,56 (m, 1H) 7,59 - 7,72 (m, 4H) 7,82 - 7,87 (m, 3H) 8,33 - 8,39 (m, 1H) 12,77 - 12,94 (m, 1H)
73	^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1,59 (d, J=6,6 Hz, 3H), 2,09 (s, 3H), 2,37 (s, 3H), 3,17 (s, 1H), 5,12 (br d, J=5,4 Hz, 1H), 6,46 (d, J=8,6 Hz, 1H), 6,55 (t, J=7,5 Hz, 1H), 7,15-7,23 (m, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,74 -7,83 (m, 3H), 8,00 (d, J=7,1 Hz, 2H), 8,01 (s, 1H), 8,36 (br d, J=5,3 Hz, 1H), 12,79 (br s, 1H)
74	^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1,62 (d, J=6,4 Hz, 3H), 2,07 (s, 3H), 2,37 (s, 3H), 5,27-5,33 (m, 1H), 7,57- 7,60 (m, 4H), 7,79-7,80 (m, 3H), 7,81 (d, J=2,4 Hz, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,48 (s, 1H)
75	^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1,55 (d, J=6,8 Hz, 3H), 1,90 (s, 3H), 2,36 (s, 3H), 5,01-5,05 (m, 1H), 6,40 (d, J=8,8 Hz, 1H), 6,52 (t, J=7,2 Hz, 1H), 7,15-7,17 (m, 1H), 7,33-7,34 (m, 1H), 7,52-7,54 (m, 2H), 7,78 -7,80 (m, 2H), 7,84-7,88 (m, 1H), 8,38 (s, 1H)
76	^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1,55 (d, J=6,8 Hz, 3H), 2,09 (s, 3H), 2,38 (s, 3H), 5,05-5,08 (m, 1H), 6,34- 6,41 (m, 2H), 6,66 (d, J=7,6 Hz, 1H), 7,06 (t, J=8,0 Hz, 1H), 7,56-7,61 (m, 4H), 7,78-7,81 (m, 3H)
77	^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1,58 (d, J=6,8 Hz, 3H), 2,08 (s, 3H), 2,37 (s, 3H), 5,07-5,13 (m, 1H), 6,42 (d, J=9,2 Hz, 1H), 7,32 (q, J=7,2 Hz, 1H), 7,50 (d, J=2 Hz, 1H), 7,58-7,60 (m, 3H), 7,78-7,80 (m, 3H), 7,85-7,86 (m, 1H), 8,33-8,36 (m, 1H), 13,17 (s, 1H)
78	^{1}H NMR (400 MHz, METANOL-d4) δ ppm 1,66 (d, J=6,7 Hz, 3H), 2,16 (s, 3H), 2,41 (s, 3H), 5,14 - 5,21 (m, 1H), 6,45 (d, J=8,4 Hz, 1H), 6,55 (t, J=7,5 Hz, 1H), 7,18 (t, J=7,7 Hz, 1H), 7,44 - 7,57 (m, 1H), 7,61 (s, 2H), 7,74 (t, J=9,3 Hz, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,91 (d, J=7,9 Hz, 1H)
79	NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1,56 (br d, J=6,60 Hz, 3H) 2,38 (s, 3H) 5,04 (br s, 1H) 6,43 (d, J=8,56 Hz, 1H) 6,55 (t, J=7,46 Hz, 1H) 7,20 (t, J=7,76 Hz, 1H) 7,55 - 7,58 (m, 1H) 7,58 - 7,63 (m, 3H) 7,78 - 7,83 (m, 2H) 7,87 - 7,94 (m, 2H) 8,34 (par d, J=4,77 Hz, 1H) 12,70 - 12,93 (m, 1H)
80	^{1}H NMR (400 MHz, METANOL-d4) δ ppm 1,77 (d, J=6,6 Hz, 3H), 5,40 (q, J=6,7 Hz, 1H), 6,48 (d, J=8,5 Hz, 1H), 6,60 (t, J=7,5 Hz, 1H), 6,93 (t, J=56,0 Hz, 1H), 7,06 (s, 1H), 7,21 (t, J=7,8 Hz, 1H), 7,50 - 7,56 (m, 1H), 7,67 - 7,82 (m, 3H), 7,94 (d, J=7,9 Hz, 1H), 8,22 - 8,26 (m, 2H)
81	^{1}H NMR (400,21 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1,66 (d, J= 6,6 Hz, 3H), 5,27 (s, 1H), 6,92-6,96 (m, 2H), 7,12 (d, J= 8,8 Hz, 1H), 7,39 (td, J= 8,4, 2,3 Hz, 1H), 7,58-7,64 (m, 1H), 7,96 (d, J= 2,2 Hz, 1H), 8,17-8,23 (m, 2H), 9,34-9,39 (m, 1H)

82	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1,76 (d, J= 6,7 Hz, 3H), 5,46 (quinteto, J= 6,6 Hz, 1H), 7,17 (d, J= 8,9 Hz, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,32 (d, J= 8,9 Hz, 1H), 7,61-7,68 (m, 3H), 7,99 (d, J= 1,8 Hz, 1H), 8,19 (d, J= 7,3 Hz, 2H), 8,24 (s, 1H), 8,42 (d, J= 6,3 Hz, 1H), 13,22-13,23 (m, 1H)
83	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1,61 (br d, J=6,4 Hz, 3H), 2,09 (s, 3H), 5,14 (br d, J=5,2 Hz, 1H), 6,45 (d, J=8,4 Hz, 1H), 6,57 (t, J=7,4 Hz, 1H), 7,04 - 7,31 (m, 2H), 7,45 - 7,59 (m, 1H), 7,66 (dd, J=7,8, 2,3 Hz, 1H), 7,74 - 7,85 (m, 3H), 7,97 - 8,04 (m, 2H), 8,35 (br s, 1H), 12,82 (br s, 1H)
85	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1,62 (br d, J=6,36 Hz, 3H) 2,40 (s, 3H) 5,16 (br s, 1H) 6,49 (br d, J=8,56 Hz, 1H) 6,57 (br t, J=7,46 Hz, 1H) 7,23 (br t, J=7,70 Hz, 1H) 7,49 - 7,62 (m, 4H) 7,66 (br d, J=7,58 Hz, 2H) 7,79 - 7,87 (m, 2H) 8,13 (s, 1H) 8,38 (br d, J=5,50 Hz, 1H) 9,01 (s, 1H) 12,82 (br s, 1H)
86	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1,73 (d, J= 6,7 Hz, 3H), 5,42 (quinteto, J= 6,4 Hz, 1H), 6,54 (d, J= 8,5 Hz, 1H), 6,58 -6,61 (m, 1H), 7,20-7,24 (m, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,60-7,67 (m, 3H), 7,84 (dd, J= 1,5, 7,9 Hz, 1H), 7,95 (d, J= 2,0 Hz, 1H), 8,18-8,22 (m, 3H), 8,46 (d, J= 6,1 Hz, 1H), 12,82-12,89 (m, 1H)
87	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1,73 (d, J= 6,7 Hz, 3H), 5,42 (quinteto, J= 6,4 Hz, 1H), 6,54 (d, J= 8,5 Hz, 1H), 6,58 -6,61 (m, 1H), 7,20-7,24 (m, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,60-7,67 (m, 3H), 7,84 (dd, J= 1,5, 7,9 Hz, 1H), 7,95 (d, J= 2,0 Hz, 1H), 8,18-8,22 (m, 3H), 8,46 (d, J= 6,1 Hz, 1H), 12,82-12,89 (m, 1H)
88	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1,74 (d, J= 6,7 Hz, 3H), 5,48-5,54 (m, 1H), 7,17 (d, J= 9,1 Hz, 1H), 7,32-7,34 (m, 2H), 7,68-7,73 (m, 1H), 7,99 (d, J= 1,9 Hz, 1H), 8,08-8,10 (m, 1H), 8,23 (d, J= 1,3 Hz, 1H), 8,28-8,33 (m, 1H), 8,39 (d, J= 6,4 Hz, 1H), 13,20-13,23 (m, 1H)
89	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1,59 (br d, J=6,6 Hz, 3H), 2,08 (s, 3H), 2,37 (s, 3H), 3,79 (s, 3H), 5,07 - 5,24 (m, 1H), 6,78 - 6,89 (m, 1H), 7,04 - 7,14 (m, 1H), 7,48 - 7,55 (m, 1H), 7,57 - 7,67 (m, 3H), 7,76 - 7,89 (m, 3H), 7,93 - 8,07 (m, 1H), 12,06 - 12,42 (m, 1H)
90	^{1}H NMR (500,11 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1,68 (d, J= 6,6 Hz, 3H), 5,32 (dd, J= 1,7, 2,5 Hz, 1H), 6,47-6,59 (m, 2H), 6,97 (s, 1H), 7,18-7,21 (m, 1H), 7,38 (td, J= 8,4, 1,9 Hz, 1H), 7,59-7,64 (m, 1H), 7,82-7,84 (m, 1H), 7,97 (d, J= 1,8 Hz, 1H), 8,16-8,22 (m, 2H), 8,63-8,65 (m, 1H)
91	^{1}H NMR (500,11 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1,64 (d, J= 6,1 Hz, 3H), 2,12 (s, 3H), 5,18-5,23 (m, 1H), 6,74 (s, 1H), 7,17-7,23 (m, 2H), 7,63 (s, 3H)), 7,85 (s, 2H), 7,92-7,97 (m, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,97-9,01 (m, 1H)
92	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1,55 (d, J=6,4 Hz, 3H), 1,94 (s, 3H), 2,38 (s, 3H), 5,05 (m, 1H), 6,42 (d, J=8,31 Hz, 1H), 6,54 (m, 1H), 7,19 (m, 1H), 7,46 (m, 1H), 7,55 (d, J=2,2 Hz, 1H), 7,62 (m, 1H), 7,73 (m, 1H), 7,79 (m, 2H), 8,34 (d, J=6,4 Hz, 1H), 12,74 (br s, 1H)
93	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1,47-1,58 (m, 3H), 1,84 (d, J=1,6 Hz, 3H), 2,26-2,35 (m, 3H), 5,02 (quin, J=6,5 Hz, 1H), 7,01 (d, J=8,1 Hz, 1H), 7,23-7,32 (m, 1H), 7,32-7,43 (m, 2H), 7,47-7,53 (m, 1H), 7,56-7,66 (m, 1H), 7,67-7,81 (m, 3H), 8,54 (br d, J=6,6 Hz, 1H)
94	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1,54 (d, J=6,7 Hz, 3H), 1,91 (d, J=1,4 Hz, 3H), 2,37 (s, 3H), 4,96 - 5,05 (m, 1H), 6,21 (d, J=8,5 Hz, 1H), 6,34 (dd, J=11,4, 8,0 Hz, 1H), 7,14 (td, J=8,2, 6,3 Hz, 1H), 7,41 - 7,54 (m, 3H), 7,64 - 7,72 (m, 1H), 7,76 - 7,81 (m, 2H), 8,09 (d, J=6,2 Hz, 1H), 13,19 (br s, 1H)
95	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1,57 (d, J=6,7 Hz, 3H), 2,07 (s, 3H), 2,37 (s, 3H), 5,02 – 5,16 (m, 1H), 6,27 (d, J=8,6 Hz, 1H), 6,35 (dd, J=11,4, 8,0 Hz, 1H), 7,16

	(td, J=8,3, 6,3 Hz, 1H), 7,41 – 7,54 (m, 2H), 7,58 – 7,72 (m, 3H), 7,78 (d, J=1,2 Hz, 1H), 7,95 – 8,22 (m, 1H), 13,19 (br s, 1H)
96	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1,65-1,67 (d, J= 6,8 Hz, 3H), 2,10 (s, 3H), 5,24-5,29 (m, 1H), 7,14-7,16 (m, 1H)), 7,29-7,31 (m, 1H), 7,69-7,74 (m, 2H), 7,95-7,99 (m, 1H), 8,00 (d, J= 1,9 Hz, 1H), 8,27 (d, J= 1,3 Hz, 1H), 8,33-8,35 (m, 1H), 13,12-13,15 (m, 1H)
97	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1,59 (d, J=6,8 Hz, 3H), 2,37 (s, 3H), 5,15 – 5,19 (m, 1H), 6,16 (d, J=7,6 Hz, 1H), 6,27 (dd, J=10,0, 8,4 Hz, 1H), 6,84 (s, 1H), 6,98-7,02 (m, 1H), 7,44 – 7,71 (m, 2H), 8,58 (d, J=2,0 Hz, 1H), 7,62 – 7,72 (m, 1H), 7,75 – 7,76 (m, 1H), 8,06 (td, J=7,6, 1,6 Hz, 1H), 8,32 (br s, 1H), 13,19 (br s, 1H)
98	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1,64 (d, J= 6,8 Hz, 3H), 1,95 (d, J= 1,3 Hz, 3H), 5,14-5,19 (m, 1H), 7,09 (d, J= 8,9 Hz, 1H), 7,27 (d, J= 8,9 Hz, 1H), 7,45-7,51 (m, 2H), 7,69-7,74 (m, 1H), 7,81 (td, J= 7,5, 1,4 Hz, 1H), 8,02 (d, J= 1,9 Hz, 1H), 8,28-8,31 (m, 2H), 13,14-13,16 (m, 1H)
99	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1,68-1,69 (m, 3H), 1,94 (s, 3H), 5,23-5,24 (m, 1H), 7,16-7,17 (m, 1H), 7,38-7,41 (m, 2H), 7,58-7,61 (m, 1H), 7,91-7,93 (m, 1H), 8,03-8,07 (m, 1H), 8,35-8,36 (m, 2H), 13,20-13,27 (m, 1H)
100	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1,66 (d, J= 6,7 Hz, 3H), 2,10 (s, 3H), 5,27-5,31 (m, 1H), 7,13-7,15 (m, 1H), 7,28-7,29 (m, 1H), 7,84 (t, J= 7,8 Hz, 1H), 8,00 (d, J= 2,0 Hz, 1H), 8,11 (d, J= 7,9 Hz, 1H), 8,17 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 8,30-8,33 (m, 3H), 13,14-13,15 (m, 1H)
101	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1,57 (br d, J=6,5 Hz, 3H), 2,37-2,42 (m, 6H), 5,05 (br s, 1H), 7,11 (br d, J= 8,8 Hz, 1H), 7,24 (frente, J=8,7 Hz, 1H), 7,57-7,64 (m, 4H), 7,76 (frente, J=7,3 Hz, 2H), 7,82 (s, 1H), 8,36 (br s, 1H)
102	^{1}H NMR (500,11 MHz, DMSO-d6) d ppm 1,64 (d, J= 6,6 Hz, 3H), 2,13 (s, 3H), 5,18-5,23 (m, 1H), 6,48 (d, J= 8,5 Hz, 1H), 6,59 (t, J= 7,5 Hz, 1H), 7,21 (t, J= 7,4 Hz, 1H), 7,63-7,64 (m, 3H), 7,82-7,86 (m, 3H), 7,93 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,38 (d, J= 6,1 Hz, 1H), 12,79-12,87 (m, 1H)
103	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1,54 (d, J=6,7 Hz, 3H), 1,91 (d, J=1,4 Hz, 3H), 2,37 (s, 3H), 4,96 - 5,05 (m, 1H), 6,21 (d, J=8,5 Hz, 1H), 6,34 (dd, J=11,4, 8,0 Hz, 1H), 7,14 (td, J=8,2, 6,3 Hz, 1H), 7,41 - 7,54 (m, 3H), 7,64 - 7,72 (m, 1H), 7,76 - 7,81 (m, 2H), 8,09 (d, J=6,2 Hz, 1H), 13,19 (br s, 1H)
104	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1,54 (d, J=6,7 Hz, 3H), 1,91 (d, J=1,4 Hz, 3H), 2,37 (s, 3H), 4,96 - 5,05 (m, 1H), 6,21 (d, J=8,5 Hz, 1H), 6,34 (dd, J=11,4, 8,0 Hz, 1H), 7,14 (td, J=8,2, 6,3 Hz, 1H), 7,41 - 7,54 (m, 3H), 7,64 - 7,72 (m, 1H), 7,76 - 7,81 (m, 2H), 8,09 (d, J=6,2 Hz, 1H), 13,19 (br s, 1H)
105	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1,57 (d, J=6,7 Hz, 3H), 2,07 (s, 3H), 2,37 (s, 3H), 5,02 – 5,16 (m, 1H), 6,27 (d, J=8,6 Hz, 1H), 6,35 (dd, J=11,4, 8,0 Hz, 1H), 7,16 (td, J=8,3, 6,3 Hz, 1H), 7,41 – 7,54 (m, 2H), 7,58 – 7,72 (m, 3H), 7,78 (d, J=1,2 Hz, 1H), 7,95 – 8,22 (m, 1H), 13,19 (br s, 1H)
106	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1,57 (d, J=6,7 Hz, 3H), 2,07 (s, 3H), 2,37 (s, 3H), 5,02 – 5,16 (m, 1H), 6,27 (d, J=8,6 Hz, 1H), 6,35 (dd, J=11,4, 8,0 Hz, 1H), 7,16 (td, J=8,3, 6,3 Hz, 1H), 7,41 – 7,54 (m, 2H), 7,58 – 7,72 (m, 3H), 7,78 (d, J=1,2 Hz, 1H), 7,95 – 8,22 (m, 1H), 13,19 (br s, 1H)
107	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1,59 (d, J=6,8 Hz, 3H), 2,37 (s, 3H), 5,15 – 5,19 (m, 1H), 6,16 (d, J=7,6 Hz, 1H), 6,27 (dd, J=10,0, 8,4 Hz, 1H), 6,84 (s, 1H), 6,98-7,02 (m, 1H), 7,44 – 7,71 (m, 2H), 8,58 (d, J=2,0 Hz, 1H), 7,62 – 7,72 (m, 1H), 7,75 – 7,76 (m, 1H), 8,06 (td, J=7,6, 1,6 Hz, 1H), 8,32 (br s, 1H), 13,19 (br s, 1H)

108	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1,59 (d, J=6,8 Hz, 3H), 2,37 (s, 3H), 5,15 - 5,19 (m, 1H), 6,16 (d, J=7,6 Hz, 1H), 6,27 (dd, J=10,0, 8,4 Hz, 1H), 6,84 (s, 1H), 6,98-7,02 (m, 1H), 7,44 - 7,71 (m, 2H), 8,58 (d, J=2,0 Hz), 1H), 7,62 - 7,72 (m, 1H), 7,75 - 7,76 (m, 1H), 8,06 (td, J=7,6, 1,6 Hz, 1H), 8,32 (br s, 1 H), 13,19 (br s, 1H)
109	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1,59 (br d, J=6,6 Hz, 3H), 2,08 (s, 3H), 2,37 (s, 3H), 3,79 (s, 3H), 5,07 - 5,24 (m, 1H), 6,78 - 6,89 (m, 1H), 7,04 - 7,14 (m, 1H), 7,48 - 7,55 (m, 1H), 7,57 - 7,67 (m, 3H), 7,76 - 7,89 (m, 3H), 7,93 - 8,07 (m, 1H), 12,06 - 12,42 (m, 1H)
110	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1,59 (br d, J=6,6 Hz, 3H), 2,08 (s, 3H), 2,37 (s, 3H), 3,79 (s, 3H), 5,07 - 5,24 (m, 1H), 6,78 - 6,89 (m, 1H), 7,04 - 7,14 (m, 1H), 7,48 - 7,55 (m, 1H), 7,57 - 7,67 (m, 3H), 7,76 - 7,89 (m, 3H), 7,93 - 8,07 (m, 1H), 12,06 - 12,42 (m, 1H)
111	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1,59 (d, J=6,72 Hz, 3H) 2,32 (s, 3H) 5,22 (br t, J=6,54 Hz, 1H) 6,43 (d, J=8,31 Hz, 1H) 6,50 (t, J=7,58 Hz, 1H) 7,12 - 7,17 (m, 1H) 7,53 (d, J=2,20 Hz, 1H) 7,55 - 7,61 (m, 3H) 7,73 - 7,79 (m, 2H) 7,99 (día, J=6,54, 2,87 Hz, 2H) 8,33 (día, J=5,75 Hz, 1H) 12,57 - 12,85 (m, 1H)
112	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 0,87 - 1,10 (m, 1H) 1,60 (d, J=6,60 Hz, 3H) 2,37 (s, 3H) 4,19 (s, 2H) 4,87 (s, 1H) 5,14 - 5,24 (m, 1H) 5,36 (d, J=1,59 Hz, 1H) 6,48 (d, J=8,44 Hz, 1H) 6,50 - 6,61 (m, 1H) 7,16 - 7,27 (m, 1H) 7,46 - 7,59 (m, 4H) 7,76 - 7,85 (m, 2H) 7,87 - 7,95 (m, 2H) 8,36 (abr, 1H) 12,77 (abr, 1H)
113	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1,60 (d, J=17 Hz, 3H), 2,06 (s, 3H), 2,38 (s, 3H), 5,16-5,19 (m, 1H), 7,08-7,11 (d, J=9,2 Hz, 1H), 7,29-7,31 (d, J=8,8 Hz, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,64-7,68 (m, 2H), 7,79 (s, 1H), 7,90-8,30 (m, 1H), 8,31 (s, 1H)
114	^{1}H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,59 (d, J=6,7 Hz, 3H), 2,00 (d, J=1,1 Hz, 3H), 2,34 (s, 3H), 5,01 (br d, J =3,8 Hz, 1H), 6,74 (d, J=9,0 Hz, 1H), 7,05-7,09 (m, 1H), 7,24-7,30 (m, 1H), 7,37 (d, J=2,1 Hz, 1H), 7,41 -7,59 (m, 3H), 7,90 (s, 1H), 8,11 (br s, 1H)
115	^{1}H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-d) d ppm 1,59 (d, J=6,7 Hz, 3H), 2,00 (d, J=1,1 Hz, 3H), 2,34 (s, 3H), 5,01 (br d, J =3,8 Hz, 1H), 6,74 (d, J=9,0 Hz, 1H), 7,04-7,09 (m, 1H), 7,24-7,29 (m, 1H), 7,37 (d, J=2,1 Hz, 1H), 7,42 -7,58 (m, 3H), 7,89-7,92 (m, 1H), 8,11 (br s, 1H)
116	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1,53 (d, J = 6,63 Hz, 3H), 2,30 (s, 3H), 2,37 (s, 3H), 4,97 (m, 1H), 6,87 (m, 1H), 7,00 – 7,09 (m, 1H), 7,55 – 7,70 (m, 5H), 7,73 – 7,83 (m, 3H), 8,62 - 8,89 (br s, 1H)
117	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1,61 (d, J=6,6 Hz, 3H), 1,76 (s, 6H), 2,12 (s, 3H), 2,37 (s, 3H), 5,14 (br t, J=6,1 Hz, 1H), 6,44 (d, J=8,3 Hz, 1H), 6,55 (t, J=7,3 Hz, 1H), 7,20 (t, J=7,8 Hz, 1H), 7,52 (d, J =2,0 Hz, 1H), 7,64-7,70 (m, 1H), 7,74-7,83 (m, 4H), 7,97 (s, 1H), 8,36 (br d, J=5,7 Hz, 1H), 12,74 (br s, 1H)
118	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1,50 (s, 6H), 1,62 (d, J=6,6 Hz, 3H), 2,08-2,15 (m, 3H), 2,37 (s, 3H), 5,14 (br s, 1H), 6,42 (d, J=8,4 Hz, 1H), 6,55 (t, J=7,5 Hz, 1H), 6,99 (s, 1H), 7,05 (s, 1H), 7,21 (t, J= 7,8 Hz, 1H), 7,51 (d, J=2,0 Hz, 1H), 7,56 (d, J=5,0 Hz, 2H), 7,65-7,72 (m, 1H), 7,77-7,83 (m, 3H), 8,37 (br s, 1H), 12,61-12,98 (m, 1H)
119	^{1}H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,72 (d, J=6,8 Hz, 3H), 2,44 (s, 3H), 2,51 (s, 3H), 5,22 (q, J=6,6 Hz, 1H), 6,39 (d, J=8,5 Hz, 1H), 6,67 (t, J=7,5 Hz, 1H), 7,50-7,65 (m, 4H), 7,65-7,72 (m, 2H), 7,93-8,00 (m, 1H), 8,03 (dd, J=8,1, 1,4 Hz, 1H)

120	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1,60 (d, J=6,8 Hz, 3H), 2,06 (s, 3H), 2,37 (s, 3H), 5,12-5,19 (m, 1H), 7,11 (d, J=9,4 Hz, 1H), 7,32-7,33 (m, 1 H), 7,55 (s, 1H), 7,64-7,68 (m, 2H), 7,79-7,83 (m, 2H), 7,89-7,98 (m, 1H), 8,63-8,69 (m, 1H)
121	NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,70 (d, J=6,5 Hz, 3H), 2,17 (s, 3H) 2,42 (s, 3H), 5,03-5,06 (m, 1H), 6,79 (d, J=9,0 Hz, 1H), 7,17 (d, J=9,0 Hz, 1H), 7,45 (s, 1 H), 7,71 (t, J=8,0 Hz, 1 H), 7,87 (dd, J=16,5, 7,5 Hz, 2H), 7,92 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 10,83 (br s, 1H)
122	^{1}H NMR (500,11 MHz, DMSO-d6) d ppm 1,67 (d, J= 6,7 Hz, 3H), 2,13 (s, 3H), 5,21-5,27 (m, 1H), 7,13 (d, J= 8,5 Hz, 1H), 7,32 (dd, J= 4,4, 8,6 Hz, 1H), 7,62-7,64 (m, 3H), 7,85-7,87 (m, 3H), 7,97 (d, J= 2,1 Hz, 1H), 8,27 (d, J= 1,7 Hz, 1H), 8,64 (d, J= 6,7 Hz, 1H)
123	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1,60 (d, J=6,4 Hz, 3H), 2,05 (s, 3H), 2,37 (s, 3H), 5,16-5,19 (m, 1H), 7,02 (d, J=8,8 Hz, 1H), 7,52 (d, J=9,2 Hz, 1H), 7,57 (d, J=2,0 Hz, 1H), 7,66-7,68 (m, 2H), 7,78 (s, 1H), 7,91-7,93 (m, 1H), 9,15 (br s, 1H)
124	NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1,59 (d, J=6,8 Hz, 3 H), 2,06 (s, 3H), 2,34-2,37 (m, 6H), 5,14-5,17 (m, 1H), 7,07 (d, J=8,8 Hz, 1H), 7,20 (d, J=8,8 Hz, 1H), 7,53 (d, J=2,0 Hz, 1H), 7,64-7,69 (m, 2H), 7,78-7,79 (m, 1H), 7,91-7,95 (m, 1H), 8,42 (d, J=6,8 Hz, 1H)
125	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1,54-1,60 (m, 3H), 2,04-2,07 (m, 3H), 2,29-2,36 (m, 3H), 5,08-5,18 (m, 1H), 6,93 -7,21 (m, 2H), 7,24-7,31 (m, 1H), 7,37-7,48 (m, 1H), 7,50-7,58 (m, 1H), 7,75-7,82 (m, 2H), 8,03-8,07 (m, 1H), 8,11-8,16 (m, 1H), 8,31 (s, 1H)
126	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1,63 (d, J=6,8 Hz, 3H), 2,05 (s, 3H), 2,38 (s, 3H), 5,23-5,27 (m, 1H), 7,14 (d, J=8,8 Hz, 1H), 7,60-7,66 (m, 2H), 7,79-7,81 (m, 2H), 8,05 (d, J=8,0 Hz, 1H), 8,12 (d, J=8,0 Hz, 1H)), 8,29 (s, 1H), 8,60 (br s, 1H)
127	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1,57 (d, J=6,4 Hz, 3H), 2,06 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 2,37 (s, 3H), 5,15-5,19 (m, 1H), 7,04 (d, J=4,4 Hz, 1H), 7,16 (d, J=8,8 Hz, 1H) 7,54 (s, 1H), 7,78-7,83 (m, 2H), 8,06 (d, J= 8,0 Hz, 1H), 8,13 (d, J=8,0 Hz, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,46 (s, 1H)
128	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1,62 (d, J=6,8 Hz, 3H), 2,06 (s, 3H), 2,39 (s, 3H), 5,20-5,29 (m, 1H), 6,68 (d, J=9,2 Hz, 1H), 7,48 (s, 1H) 7,57 (s, 1H), 7,78-7,82 (m, 2H), 8,02-8,07 (m, 1H), 8,12 (d, J=8,0 Hz, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,73 (d, J=6,4 Hz, 1H)
129	NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1,57 (d, J=6,4 Hz, 3H), 2,06 (s, 3H), 2,37 (s, 3H), 5,10-5,13 (m, 1H), 6,48 (dd, J=9,6, 4,8 Hz, 1H), 7,11-7,14 (m, 1H), 7,48-7,49 (m, 1H), 7,50-7,52 (m, 1H), 7,78-7,79 (m, 1H), 7,80- 7,82 (m, 1H), 8,06 (d, J=7,6 Hz, 1H), 8,13 (d, J=8,0 Hz, 2H), 8,28 (s, 1H), 13,07 (br s, 1H)
130	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1,55 (d, J=6,72 Hz, 3H), 1,91 (d, J=1,34 Hz, 3H), 2,38 (s, 3H), 5,01 (br t, J =6,48 Hz, 1H), 6,23 (d, J=8,56 Hz, 1H), 6,34 (dd, J=11,43, 7,89 Hz, 1H), 7,15 (td, J=8,28, 6,30 Hz, 1H), 7,35 (td, J=8,38, 2,32 Hz, 1H), 7,52 - 7,58 (m, 2H), 7,78 - 7,90 (m, 2H), 8,07 (br d, J=6,36 Hz, 1H), 13,12 (br s, 1H)
131	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1,59 (d, J=6,72 Hz, 3H), 1,90 (d, J=1,34 Hz, 3H), 2,39 (s, 3H), 5,07 (quin, J= 6,69 Hz, 1H), 7,04 (d, J=9,17 Hz, 1H), 7,19 - 7,39 (m, 2H), 7,49 - 7,61 (m, 2H), 7,79 - 7,89 (m, 2H), 8,27 (d, J =6,85 Hz, 1H), 12,48 - 13,32 (m, 1H)
132	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1,59 (d, J=6,72 Hz, 3H) 2,32 (s, 3H) 5,22 (br t, J=6,54 Hz, 1H) 6,43 (d, J=8,31 Hz, 1H) 6,50 (t, J=7,58 Hz, 1H) 7,12 - 7,17 (m, 1H)

	7,53 (d, J=2,20 Hz, 1H) 7,55 - 7,61 (m, 3H) 7,73 - 7,79 (m, 2H) 7,99 (día, J=6,54, 2,87 Hz, 2H) 8,33 (día, J=5,75 Hz, 1H) 12,57 - 12,85 (m, 1H)
133	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1,59 (d, J=6,72 Hz, 3H) 2,32 (s, 3H) 5,22 (br t, J=6,54 Hz, 1H) 6,43 (d, J=8,31 Hz, 1H) 6,50 (t, J=7,58 Hz, 1H) 7,12 - 7,17 (m, 1H) 7,53 (d, J=2,20 Hz, 1H) 7,55 - 7,61 (m, 3H) 7,73 - 7,79 (m, 2H) 7,99 (día, J=6,54, 2,87 Hz, 2H) 8,33 (día, J=5,75 Hz, 1H) 12,57 - 12,85 (m, 1H)
134	^{1}H NMR (500,11 MHz, DMSO-d6) d ppm 1,60 (d, J= 6,7 Hz, 3H), 2,08 (s, 3H), 2,37 (d, J= 2,4 Hz, 6H), 5,13-5,18 (m, 1H), 7,06 (d, J= 8,8 Hz, 1H), 7,20 (d, J= 8,8 Hz, 1H), 7,20 (d, J= 8,8 Hz, 1H), 7,45-7,48 (m, 1H), 7,53 (d, J= 2,0 Hz, 1H), 7,63-7,68 (m, 3H), 7,79 (d, J= 1,2 Hz, 1H), 8,41 (d, J= 6,8 Hz, 1H)
135	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1,59 (d, J=6,7 Hz, 3H), 2,03 - 2,13 (m, 3H), 2,32 - 2,42 (m, 3H), 3,80 (s, 3H), 5,07 - 5,24 (m, 1H), 6,69 - 6,90 (m, 1H), 7,01 - 7,19 (m, 1H), 7,44 - 7,55 (m, 1H), 7,55 - 7,65 (m, 3H), 7,76 - 7,86 (m, 3H), 7,91 - 8,07 (m, 1H), 11,99 - 12,64 (m, 1H)
136	^{1}H NMR (500,11 MHz, DMSO-d6) d ppm 1,62 (d, J= 6,7 Hz, 3H), 2,08 (s, 3H), 2,38 (s, 3H), 5,18 (quinteto, J= 6,5 Hz, 1H), 7,13 (d, J= 8,3 Hz, 1H), 7,35 (dd, J= 4,5, 8,6 Hz, 1H), 7,43-7,47 (m, 1H), 7,56 (d, J= 1,8 Hz, 1H), 7,63- 7,70 (m, 3H), 7,80 (d, J= 1,1 Hz, 1H), 7,84 (dd, J= 1,0, 4,4 Hz, 1H), 8,63 (d, J= 6,6 Hz, 1H)
137	^{1}H NMR (500,11 MHz, DMSO-d6) d ppm 1,59 (d, J= 6,8 Hz, 3H), 2,09 (s, 3H), 2,40 (s, 3H), 5,79-5,85 (m, 1H), 6,58- 6,61 (m, 1H), 7,57-7,59 (m, 4H), 7,77-7,79 (m, 3H), 8,07-8,10 (m, 1H), 8,15 (dd, J= 1,8, 4,7 Hz, 1H), 8,56 (d, J= 7,3 Hz, 1H), 13,11-13,21 (m, 1H)
138	^{1}H NMR (500,11 MHz, DMSO-d6) d ppm 1,64 (d, J= 6,4 Hz, 3H), 2,08 (s, 3H), 2,39 (s, 3H), 5,30 (t, J= 6,0 Hz, 1H), 7,60 (d, J= 12,3 Hz, 4H), 7,80-7,84 (m, 4H), 7,92 (d, J= 5,2 Hz, 1H), 8,06 (s, 1H), 8,18 (d, J= 5,5 Hz, 1H)
139	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1,50 (d, J = 6 Hz, 3H), 2,32 (s, 3H), 4,97 (m, 1H), 6,97 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,18 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,54 (m, 4H), 7,67 (m, 2H), 7,75 (m, 1H), 8,19 (d, J = 8 Hz, 1H), 13,0 (br s, 1H)
140	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1,51 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 2,31 (s, 3H), 4,99 (m, 1H), 6,98 (d, J = 12 Hz, 1H), 7,19 (d, J = 8,93 Hz, 1H), 7,52 (m, 4H), 7,74 (m, 1H), 7,81 (m, 2H), 8,22 (d, J = 8 Hz, 1H), 12,97 (br s, 1H)
141	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1,62 (d, J=6,8 Hz, 3H), 2,03 (s, 3H), 2,38 (s, 3H), 3,81 (s, 3H), 5,15-5,22 (m, 1H), 7,07 (d, J=8,8 Hz, 1H), 7,40 (d, J=8,8 Hz, 1H), 7,60 (d, J=2,0 Hz, 1H), 7,78-7,82 (m, 2H), 8,07 (d, J=8,0 Hz, 1H), 8,11 (d, J=7,6 Hz, 2H), 8,29 (s, 1H)
142	^{1}H NMR(500,11 MHz, DMSO-d6) d ppm 1,60 (d, J= 6,7 Hz, 3H), 1,92 (d, J= 1,3 Hz, 3H), 2,38 (s, 3H), 5,09 (quinteto, J= 6,7 Hz, 1H), 7,03 (d, J= 8,1 Hz, 1H), 7,31 (dd, J= 4,5, 8,6 Hz, 1H), 7,42-7,49 (m, 2H), 7,57 (d, J= 2,0 Hz, 1H), 7,67-7,71 (m, 1H), 7,78-7,83 (m, 3H), 8,60 (d, J= 6,8 Hz, 1H)
143	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1,58 (d, J=6,63 Hz, 3H), 2,08 (s, 3H), 2,38 (s, 3H), 5,10 (br t, J=6,19 Hz, 1H), 6,28 (d, J=8,63 Hz, 1H), 6,35 (dd, J=10,94, 8,57 Hz, 1H), 7,16 (q, J=7,63 Hz, 1H), 7,41 - 7,50 (m, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,62 - 7,69 (m, 3H), 7,79 (s, 1H), 8,07 (br d, J=5,75 Hz, 1H), 13,17 (br s, 1H)
144	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1,54 (d, J=6,8 Hz, 3H), 2,07 (s, 3H), 2,36 (s, 3H), 5,05-5,07 (m, 1H), 7,32 (d, J=8,8 Hz, 1H), 7,00 (d, J=8,8 Hz, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,77-7,83 (m, 3H), 8,07 (d, J=7,6 Hz, 1H), 8,16 (d, J=8,0 Hz, 1H), 8,31 (s, 1H), 9,47 (br s, 1H)

145	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1,57 (d, J=6,4 Hz, 3H), 2,08 (s, 3H), 2,37 (s, 3H), 5,09-5,11 (m, 1H), 6,44 (d, J=8,8 Hz, 1H), 7,15-7,17 (m, 1H), 7,40-7,47 (m, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,64-7,68 (m, 3H), 7,74-7,76 (m, 1H), 7,77-7,78 (m, 1H), 8,69 (br s, 1H)
146	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1,58 (d, J=6,8 Hz, 3H), 2,06 (s, 3H), 2,37 (s, 3 H), 5,10-5,13 (m, 1H), 6,51 (d, J=9,2 Hz, 1H), 7,23 (dd, J=8,8, 2,4 Hz, 1H), 7,51 (d, J=2,0 Hz, 1H), 7,61-7,69 (m, 2H), 7,72 (d, J=2,8 Hz, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,90-7,94 (m, 1H), 8,33 (d, J=5,6 Hz, 1H), 13,18 (br s, 1H)
147	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1,55 (d, J=6,8 Hz, 3H), 1,91 (s, 3H), 2,37 (s, 3H), 5,01-5,04 (m, 1H), 6,43 (d, J=9,2 Hz, 1H), 7,20 (dd, J=9,2, 2,8 Hz, 1H), 7,41-7,49 (m, 2H), 7,52 (d, J=2,0 Hz, 1H), 7,65-7,72 (m, 2H), 7,75-7,79 (m, 2H), 8,32 (d, J=6,0 Hz, 1H), 13,16 (br s, 1H)
148	^{1}H NMR (500,11 MHz, DMSO-d6) d ppm 1,58 (d, J= 6,7 Hz, 3H), 1,91 (d, J= 1,1 Hz, 3H), 2,35 (s, 3H), 2,37 (s, 3H), 5,07 (quinteto, J= 6,7 Hz, 1H), 6,98 (d, J= 8,8 Hz, 1H), 7,17 (d, J= 8,7 Hz, 1H), 7,42-7,49 (m, 2H), 7,54 (d, J= 1,9 Hz, 1H), 7,66-7,71 (m, 1H), 7,77-7,80 (m, 2H), 8,38 (d, J= 6,9 Hz, 1H)
149	^{1}H NMR (500,11 MHz, DMSO-d6) d ppm 1,59 (d, J= 6,3 Hz, 3H), 2,08 (s, 3H), 2,37 (s, 3H), 3,91 (s, 3H), 5,12 (t, J= 5,9 Hz, 1H), 6,48 (d, J= 8,3 Hz, 1H), 6,55 (t, J= 7,3 Hz, 1H), 7,21 (t, J= 7,5 Hz, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,79-7,82 (m, 2H), 7,95 (d, J= 7,9 Hz, 2H), 8,14 (d, J= 8,0 Hz, 2H), 8,35 (d, J= 5,4 Hz, 1H), 12,68-12,83 (m, 1H)
150	^{1}H NMR (500,11 MHz, DMSO-d6) d ppm 1,60 (d, J= 6,7 Hz, 3H), 2,08 (s, 3H), 2,38 (s, 3H), 3,89 (s, 3H), 5,12 (quinteto, J= 6,3 Hz, 1H), 6,47 (d, J= 8,5 Hz, 1H), 6,55 (t, J= 7,5 Hz, 1H), 7,19-7,23 (m, 1H), 7,54 (d, J= 1,8 Hz, 1H), 7,75-7,81 (m, 3H), 8,10 (d, J= 8,0 Hz, 1H), 8,16 (d, J= 7,9 Hz, 1H), 8,35-8,37 (m, 2H), 12,81-12,83 (m, 1H)
151	^{1}H NMR (500,11 MHz, DMSO-d6) d ppm 1,60 (d, J= 6,7 Hz, 3H), 2,10 (s, 3H), 2,37 (s, 3H), 2,84 (d, J= 4,5 Hz, 3H), 5,13 (quinteto, J= 6,4 Hz, 1H), 6,47 (d, J= 8,5 Hz, 1H), 6,55 (t, J= 7,5 Hz, 1H), 7,20-7,23 (m, 1H), 7,54 (d, J= 1,8 Hz, 1H), 7,79-7,82 (m, 2H), 7,90 (d, J= 8,3 Hz, 2H), 8,01 (d, J= 8,3 Hz, 2H), 8,36 (d, J= 6,3 Hz, 1H), 8,62 (q, J= 4,2 Hz, 1H), 12,76 (s, 1H)
152	^{1}H NMR (500,11 MHz, DMSO-d6) d ppm 1,59 (d, J= 6,7 Hz, 3H), 2,09 (s, 3H), 2,38 (s, 3H), 2,83 (d, J= 4,4 Hz, 3H), 5,12-5,16 (m, 1H), 6,45-6,47 (m, 1H), 6,55 (t, J= 7,5 Hz, 1H), 7,19-7,22 (m, 1H), 7,54 (d, J= 1,8 Hz, 1H), 7,70 (t, J= 7,7 Hz, 1H), 7,80-7,82 (m, 2H), 7,96 (d, J= 7,7 Hz, 1H), 8,04 (d, J= 7,9 Hz, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,36 (d, J= 6,0 Hz, 1H), 8,60 (d, J= 4,3 Hz, 1H), 12,70-12,79 (m, 1H)
155	NMR 1H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1,53 (d, J=6,6 Hz, 3H), 1,96 - 2,03 (m, 3H), 2,28 - 2,33 (m, 3H), 3,73 (s, 3H), 5,06 - 5,29 (m, 1H), 7,19 - 7,44 (m, 1H), 7,44 - 7,64 (m, 4H), 7,65 - 7,90 (m, 3H), 7,96 - 8,25 (m, 1H), 13,02 - 13,71 (m, 1H)
156	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1,65 (d, J=6,6 Hz, 3H), 2,41 (s, 3H), 5,21 (br s, 1H), 6,49-6,55 (m, 1H), 6,58 (t, J=7,5 Hz, 1H), 7,17-7,31 (m, 1H), 7,38-7,44 (m, 2H), 7,44-7,53 (m, 3H), 7,64 (d, J=2,0 Hz, 1H), 7,67-7,75 (m, 1H), 7,82-7,86 (m, 2H), 7,97 (br d, J=7,8 Hz, 1H), 8,39 (br s, 1H), 8,70 (br s, 1H), 12,79 (br s, 1H)
157	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1,55 (d, J=6,6 Hz, 3H), 1,97 - 2,04 (m, 3H), 2,28 - 2,34 (m, 3H), 5,15 (quin, J=6,4 Hz, 1H), 6,40 - 6,72 (m, 1H), 7,39 - 7,61 (m, 5H), 7,61 - 7,89 (m, 3H), 7,90 - 8,20 (m, 1H), 8,67 - 8,95 (m, 1H), 13,18 - 13,47 (m, 1H)
158	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1,55 (d, J=6,6 Hz, 3H), 1,97 - 2,04 (m, 3H), 2,28 - 2,34 (m, 3H), 5,15 (quin, J=6,4 Hz, 1H), 6,40 - 6,72 (m, 1H), 7,39 - 7,61 (m, 5H), 7,61 - 7,89 (m, 3H), 7,90 - 8,20 (m, 1H), 8,67 - 8,95 (m, 1H), 13,18 - 13,47 (m, 1H)

159	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1,64 (d, J=6,7 Hz, 3H), 2,08 (s, 3H), 2,39 (s, 3H), 5,14 – 5,30 (m, 1H), 7,09 (d, J=9,2 Hz, 1H), 7,53 – 7,66 (m, 4H), 7,68 – 7,90 (m, 4H), 8,69 – 8,87 (m, 1H), 13,33 – 13,63 (m, 1H)
160	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1,64 (d, J=6,7 Hz, 3H), 2,08 (s, 3H), 2,39 (s, 3H), 5,14 – 5,30 (m, 1H), 7,09 (d, J=9,2 Hz, 1H), 7,53 – 7,66 (m, 4H), 7,68 – 7,90 (m, 4H), 8,69 – 8,87 (m, 1H), 13,33 – 13,63 (m, 1H)
161	^{1}H NMR (500,11 MHz, DMSO-d6) d ppm 1,61 (d, J= 6,6 Hz, 3H), 2,15 (s, 3H), 2,38 (s, 3H), 2,45 (s, 3H), 5,19-5,14 (m, 1H), 6,48 (d, J= 8,5 Hz, 1H), 6,56 (t, J= 7,5 Hz, 1H), 7,24-7,21 (m, 1H), 7,54 (d, J= 1,8 Hz, 1H), 7,68 (d, J= 8,3 Hz, 2H), 7,84-7,79 (m, 4H), 7,97-7,91 (m, 1H), 8,37 (d, J= 5,7 Hz, 1H), 12,94-12,93 (m, 2H)
162	^{1}H NMR (500,11 MHz, DMSO-d6) d ppm 1,61 (d, J= 6,7 Hz, 3H), 2,14 (s, 3H), 2,37 (s, 3H), 5,14-5,19 (m, 1H), 6,46- 6,49 (m, 1H), 6,54-6,57 (m, 1H), 7,20-7,24 (m, 1H), 7,53 (d, J= 1,9 Hz, 1H), 7,78-7,85 (m, 6H), 8,41-8,43 (m, 3H), 13,16-13,20 (m, 2H)
163	^{1}H NMR (500,11 MHz, DMSO-d6) d ppm 1,70 (d, J= 6,7 Hz, 3H), 2,37 (s, 3H), 5,33-5,37 (m, 1H), 6,53-6,57 (m, 2H), 7,10 (s, 1H), 7,26-7,28 (m, 1H), 7,54-7,56 (m, 1H), 7,76 (d, J= 1,3 Hz, 1H), 7,84 (d, J= 8,6 Hz, 3H), 8,13 (d, J= 8,6 Hz, 2H), 8,17-8,63 (br, 3H), 13,16-13,18 (br, 2H)
164	^{1}H NMR (500,11 MHz, DMSO-d6) d ppm 1,61 (d, J= 6,7 Hz, 3H), 2,14 (s, 3H), 2,37 (s, 3H), 3,91 (s, 3H), 5,13-5,18 (m, 1H), 6,47 (d, J= 8,5 Hz, 1H), 6,56 (t, J= 7,5 Hz, 1H), 7,20-7,24 (m, 1H), 7,53 (d, J= 1,9 Hz, 1H), 7,77-7,83 (m, 6H), 8,00 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,35-8,41 (m, 1H), 13,05-13,11 (m, 1H)
165	^{1}H NMR (500,11 MHz, DMSO-d6) d ppm 1,62 (d, J= 6,7 Hz, 3H), 2,16 (s, 3H), 2,29 (s, 6H), 2,38 (s, 3H), 5,16-5,21 (m, 1H), 6,48 (d, J= 8,5 Hz, 1H), 6,56 (t, J= 7,6 Hz, 1H), 7,21-7,24 (m, 1H), 7,51-7,54 (m, 3H), 7,79-7,86 (m, 4H), 8,33-8,36 (m, 1H)
166	^{1}H NMR (500,11 MHz, DMSO-d6) d ppm 1,61 (d, J= 6,7 Hz, 3H), 2,13 (s, 3H), 2,38 (s, 3H), 5,14-5,18 (m, 1H), 6,45- 6,48 (m, 1H), 6,52-6,56 (m, 1H), 6,82 (d, J= 2,3 Hz, 1H), 7,19-7,22 (m, 1H), 7,51-7,53 (m, 1H), 7,62-7,67 (m, 1H), 7,71-7,75 (m, 1H), 7,76-7,82 (m, 4H), 8,01-8,04 (m, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,40-8,41 (m, 1H), 13,09- 13,12 (metro, 1H)
167	^{1}H NMR (500,11 MHz, DMSO-d6) d ppm 1,60 (d, J= 6,7 Hz, 3H), 2,13 (s, 3H), 2,38 (s, 3H), 5,12-5,17 (m, 1H), 6,48 (d, J= 8,5 Hz, 1H), 6,55 (t, J= 7,6 Hz, 1H), 7,20-7,23 (m, 1H), 7,54 (d, J= 1,9 Hz, 1H), 7,56-7,62 (m, 2H), 7,80-7,84 (m, 3H), 8,03 (s, 1H), 8,22-8,24 (m, 2H), 8,34-8,41 (m, 1H), 13,08-13,10 (m, 2H)
168	^{1}H NMR (500,11 MHz, DMSO-d6) d ppm 1,62 (d, J= 6,7 Hz, 3H), 2,15 (s, 3H), 2,38 (s, 3H), 5,14-5,19 (m, 1H), 6,47- 6,50 (m, 1H), 6,54-6,57 (m, 1H), 6,86 (d, J= 2,3 Hz, 1H), 7,21-7,24 (m, 1H), 7,54 (d, J= 2,0 Hz, 1H), 7,80 -7,87 (m, 5H), 8,00-8,03 (m, 2H), 8,35-8,40 (m, 1H), 13,16-13,18 (m, 2H)
169	^{1}H NMR (500,11 MHz, DMSO-d6) d ppm 1,59-1,62 (m, 3H), 2,15 (s, 3H), 2,38 (s, 3H), 3,96 (s, 3H), 5,15-5,19 (m, 1H), 6,46-6,51 (m, 1H), 6,54-6,57 (m, 2H), 7,21-7,24 (m, 1H), 7,51-7,57 (m, 2H), 7,77-7,83 (m, 4H), 7,94 (d, J= 8,2 Hz, 2H), 8,41-8,34 (m, 1H), 12,96-12,91 (m, 1H)
170	^{1}H NMR (500,11 MHz, DMSO-d6) d ppm 1,57 (d, J= 6,7 Hz, 3H), 1,92 (d, J= 1,1 Hz, 3H), 2,39 (s, 3H), 5,04-5,09 (m, 1H), 6,43-6,45 (m, 1H), 6,53 (t, J= 7,5 Hz, 1H), 7,17-7,20 (m, 1H), 7,57 (d, J= 2,0 Hz, 1H), 7,65 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,78 (dd, J= 1,6, 7,9 Hz, 1H), 7,80 (d, J= 1,2 Hz, 1H), 8,15-8,18 (m, 1H), 8,19-8,22 (m, 1H), 8,32-8,34 (m, 1H), 12,77-12,80 (m, 1H)
171	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1,62 (d, J=6,6 Hz, 3H), 2,31-2,38 (m, 5H), 2,84-2,89 (m, 2H), 5,22 (br t, J= 6,1 Hz, 1H), 6,48 (d, J=8,4 Hz, 1H), 6,56 (t, J=7,6 Hz, 1H), 7,19-7,24 (m, 1H), 7,49-7,53 (m, 2H), 7,56- 7,60 (m, 2H), 7,79-7,83

	(m, 2H), 8,04 (d, J=7,2 Hz, 2H), 8,37 (br d, J=6,1 Hz, 1H), 11,83 (s, 1H), 12,48-13,10 (m, 1H)
172	^{1}H NMR (500,11 MHz, DMSO-d6) d ppm 1,61 (d, J= 6,7 Hz, 3H), 2,14 (s, 3H), 2,38 (s, 3H), 5,13-5,18 (m, 1H), 6,49 (d, J= 8,5 Hz, 1H), 6,56 (t, J= 7,4 Hz, 1H), 7,21-7,24 (m, 1H), 7,55 (d, J= 1,7 Hz, 1H), 7,80-7,83 (m, 2H), 7,94-8,02 (m, 8H), 8,37 (d, J= 6,2 Hz, 1H), 12,73-12,76 (m, 1H)
173	^{1}H NMR (500,11 MHz, DMSO-d6) d ppm 1,61 (d, J= 6,6 Hz, 3H), 2,14 (s, 3H), 2,38 (s, 3H), 5,15 (t, J= 6,1 Hz, 1H), 6,49 (d, J= 8,5 Hz, 1H), 6,56 (t, J= 7,5 Hz, 1H), 7,23 (t, J= 7,6 Hz, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,73 (t, J= 7,8 Hz, 1H), 7,79-7,83 (m, 2H), 7,89-7,99 (m, 5H), 8,14 (d, J= 7,9 Hz, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,38 (d, J= 5,5 Hz, 1H), 12,77-12,83 (m, 1H)
174	^{1}H NMR (500,11 MHz, DMSO-d6) d ppm 1,59 (d, J= 6,6 Hz, 3H), 2,16 (s, 3H), 2,37 (s, 3H), 5,21-5,26 (m, 1H), 6,45 (d, J= 8,5 Hz, 1H), 6,53 (t, J= 7,5 Hz, 1H), 7,16-7,19 (m, 1H), 7,53 (d, J= 1,8 Hz, 1H), 7,61-7,65 (m, 1H), 7,73 (d, J= 7,6 Hz, 1H), 7,80-7,85 (m, 5H), 7,95 (d, J= 7,2 Hz, 1H), 8,00-8,03 (m, 2H), 8,35 (d, J= 6,1 Hz, 1H), 12,80-12,81 (m, 1H)
175	^{1}H NMR (500,11 MHz, DMSO-d6) d ppm 1,61 (d, J= 6,6 Hz, 3H), 2,13 (s, 3H), 2,38 (s, 3H), 5,15 (quinteto, J= 6,3 Hz, 1H), 6,48 (d, J= 8,5 Hz, 1H), 6,54 (t, J= 7,5 Hz, 1H), 7,18-7,21 (m, 1H), 7,55 (d, J= 1,5 Hz, 1H), 7,74 (t, J= 7,7 Hz, 1H), 7,80-7,81 (m, 2H), 7,89 (d, J= 7,7 Hz, 1H), 7,96-7,98 (m, 5H), 8,17 (s, 1H), 8,36 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 12,66-12,79 (m, 1H)
176	^{1}H NMR (500,11 MHz, DMSO-d6) d ppm 1,61 (d, J= 6,7 Hz, 3H), 2,14 (s, 3H), 2,38 (s, 3H), 5,16 (t, J= 6,1 Hz, 1H), 6,48 (d, J= 8,5 Hz, 1H), 6,53 (t, J= 7,5 Hz, 1H), 7,19-7,22 (m, 1H), 7,55 (d, J= 1,7 Hz, 1H), 7,69-7,75 (m, 2H), 7,79-7,81 (m, 2H), 7,87 (t, J= 6,7 Hz, 2H), 7,98 (d, J= 7,9 Hz, 1H), 8,11 (d, J= 8,0 Hz, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,37 (d, J= 5,7 Hz, 1H), 12,83-12,84 (m, 1H)
177	^{1}H NMR (500,11 MHz, DMSO-d6) d ppm 1,62 (d, J= 6,7 Hz, 3H), 2,16 (s, 3H), 2,38 (s, 3H), 5,18 (quinteto, J= 6,2 Hz, 1H), 6,49 (d, J= 8,6 Hz, 1H), 6,55 (t, J= 7,5 Hz, 1H), 7,21-7,24 (m, 1H), 7,55 (d, J= 2,0 Hz, 1H), 7,66 (td, J= 7,6, 1,0 Hz, 1H), 7,76 (d, J= 7,4 Hz, 1H), 7,83-7,88 (m, 5H), 7,99-8,03 (m, 3H), 8,36-8,43 (m, 1H), 12,87 - 12,89 (m, 1H)

Actividad de la PI3K-alfa quinasa (PIK3CA), sin mutaciones y con mutación H1047R y determinación de valores de IC50 para los inhibidores

Se adquirieron PIK3KA de longitud completa humanas recombinantes, catalíticamente activas de tipo salvaje y mutante H1047R como un complejo 1:1 de p110α etiquetada con his 6X N-terminal (catalítica) y p85α sin etiquetar (subunidad reguladora) de EMD Millipore Sigma (núm. cat. 14-602M y 14-792M, respectivamente). Se usó PIP2diC8 (Avanti Polar Lipids Inc., núm. cat. 850185) o Soy PI (Avanti Polar Lipids Inc., núm. cat. n.° 840044P) como sustrato lipídico. El polvo liofilizado de PIP2diC8 o PI se disolvió en agua milliQ a una

concentración de 1 mM justo antes de su uso. Se diluyeron en serie compuestos madre 10 mM en DMSO 1:3 para generar una curva de 10 puntos y se sembraron en placas con un sistema de manipulación de líquidos acústico (instrumento de la serie Echo 550, Labcyte). Se preparó una placa con compuesto intermedio 10X (concentración del compuesto de partida 200uM y DMSO al 10 %) antes de comenzar la reacción. Una mezcla de reacción típica (50 ul) que comprende tampón HEPES 40 mM, pH 7,4, $MgCl_2$ 25 mM, triton-X-100 al 0,01 % v/v, DMSO al 1 % v/v, NaCl 20 mM, proteína de la PI3K WT o H1047R 1-5 nM, ATP 20 uM, y PIP2diC8 o Soy PI 50 uM. Se empleó un tampón DMSO al 1 % solo sin compuesto de prueba como control MAX (actividad total en ausencia de cualquier inhibidor), y no se usó control enzimático para determinar el nivel de adenosina 5'-difosfato (ADP) de fondo (control MIN). Primero, la proteína tipo salvaje (WT) y mutante H1047R en tampón quinasa con todos los componentes excepto ATP se incubaron con o sin el compuesto a 27 °C durante 1 h. Después de la preincubación, la reacción se inició mediante la adición de 20 uL de 50 uM de ATP (concentración final de 20 uM). Se dejó que la reacción prosiguiera hasta aproximadamente un 10 % de conversión de ATP (ADP 2 uM) a 27 °C. Después de ese tiempo, se mezclaron 5 uL de reacción con 5 uL de reactivo de quinasa ADP-Glo (kit de ensayo de quinasa ADP-Glo, Promega cat. n.° V9102) suplementado con $MgCl_2$ 10 mM para detener la reacción y agotar el ATP restante por 40 min a temperatura ambiente. Entonces, se añadieron 10 ul de Reactivo de Detección de Quinasa (ADP-Glo Kinase assay kit, Promega núm. cat. V9102) para convertir simultáneamente ADP en ATP y dejar que el ATP recién sintetizado se mida mediante el uso de una reacción de luciferasa/luciferina. Después de 30 min a temperatura ambiente se midió la luz generada mediante el uso de un luminómetro (lector de placas EnVision,

Perkin Elmer). Se procesan los datos a través de la herramienta Genedata-Screener. Los valores relativos de IC_{50} se determinan mediante el uso de unidades de luminiscencia mediante el cálculo del porcentaje de inhibición con respecto a los controles "MIN" y "MAX" en la placa. Los datos se analizaron mediante el uso de una ecuación logística no lineal de 4 parámetros (curva logística de concentración-respuesta de cuatro parámetros):

Y = inferior + [(superior-inferior)/1+(x/IC50)pendiente]

donde Y = % de inhibición, X = concentración que produce y% de inhibición, inferior = valor mínimo de y alcanzado por la curva, superior = valor máximo de y alcanzado por la curva y pendiente = inclinación de la curva en IC50.

% Inh = [(mediana Máx- x/mediana Máx - mediana Mín)] · 100.

IC50: concentración de compuesto que reduce una respuesta dada (unión de ligando, respuesta enzimática) por un 50 %. IC50 relativa: concentración que da la mitad de la respuesta máxima del compuesto.

Para los valores de IC_{50} mostrados en la Tabla A, "A" significa IC_{50} < 0,5 µM; "B" significa IC_{50} que varía entre 0,5 µM y 1,0 µM; "C" significa IC_{50} que varía entre 1 µM y 5 µM; "D" significa IC_{50} que varía entre 5 µM y 10 µM; "E" significa IC_{50} > 10 µM.

Tabla A: Bioquímica de la IC_{50} de la PI3K-α (PIK3CA) de PI3K de tipo salvaje (WT) y mutante H1047R, mediante el uso de sustrato lipídico Soy PI

Núm. de ejemplo	IC_{50} H1047R	IC_{50} WT
1	A	B
2	A	A
3	A	D
4	E	E
5	A	E
6[1]	A	C
7[1]	A	B
8	A	E
9	A	E
10	A	C
11	A	C
12	B	D
13	A	C
14	A	E
15	A	D
161	A	B
171	A	A
181	A	A
191	A	C
201	A	A
21	A	C
221	A	A
23	A	D
24	A	C
25	A	C
26	A	B
27	A	C
28	A	C
29	A	B
30	A	B
31	A	C

32	A	D
33	A	D
34	A	E
35	A	C
36	B	D
37	B	C
38	A	A
39	A	C
40	A	D
41	A	C
42	A	B
43	A	C
44	A	C
45	A	E
46	A	D
47	E	E
48	A	E
49	A	D
50	D	E
51	A	C
52	D	D
53	A	C
54	B	E
55	A	C
56	A	C
57	A	C
58	A	A
59	A	D
60	A	B
61	E	E
62	A	A
63	A	C
64	A	E
65	E	E
66	A	C

67	A	E
68	A	C
69	A	B
70	A	C
71	A	C
72	C	C
73	A	E
74	A	E
75	A	C
76	A	D
77	A	C
78	A	C
79	A	B
80	A	D
81	A	C
82	A	C
83	A	D
84	A	D
85	A	C
86	E	D
87	A	D
88	A	C
89	A	C
90	A	D
91	A	C
92	A	D
93	C	E
94	A	C
95	A	C
96	A	C
97	A	C
98	A	C
99	A	B
100	A	B
101	A	A

102	A	C
103	A	A
104	B	E
105	A	C
106	C	C
107	A	C
108	D	E
109	A	B
110	C	C
111	A	C
112	A	C
113	A	C
114	A	C
115	A	A
117	A	C
118	A	C
119	A	B
120	C	E
121	A	B
122	C	E
123	A	C
124	A	C
125	B	D
126	A	C
127	A	C
128	A	C
129	A	A
130	A	C
131	A	C
132	A	C
133	A	C
134	A	D
135	A	B
136	B	D
137	A	C

138	A	E
139	A	A
140	A	C
141	A	A
142	C	E
144	A	B
145	A	C
146	C	C
147	B	C
148	B	D
149	A	C
150	A	C
151	A	C
152	A	E
153	C	C
154	A	B
155	A	C
156	B	C
157	D	D
158	A	C
159	A	B
160	A	C
161	A	B
162	A	B
163	B	C
164	A	A
165	A	C
166	B	C
167	A	B
168	A	B
169	A	A
171	B	E

[1] Sustrato lipídico PIP2diC8

*Para el Ejemplo 13: IC_{50} WT/IC_{50} H1047R = 7,7

Ensayo en base a células in vitro de la actividad de la PI3K-alfa quinasa (PIK3CA) y determinación de los valores de IC50 para los inhibidores

La línea celular MDA-MB-453 (ATCC-HTB-131) se obtuvo de American Type Culture Collection (Manassas, VA). Las células se mantuvieron en medio Eagle modificado por Dulbecco (DMEM, Gibco 11965-092) suplementado con suero bovino fetal al 10 %, se inactivaron por calor (FBS HI, Gibco 10082-147), aminoácidos no esenciales 1X (NEAA, Gibco 11140-050) y piruvato de sodio 1 mM (Gibco 11360-070). Los cultivos se mantuvieron en una incubadora húmeda a 37 °C bajo CO_2 al 5 %/aire al 95 %.

Para la prueba de compuestos en FBS al 0 %, se sembraron células MDA-MB-453 a una densidad de $1,5\times10^4$ células por pocillo en placas blancas de 384 pocillos en 20 µl de medio de ensayo de medio esencial mínimo (MEM) 1X NEAA, piruvato de sodio 1 mM e insulina humana 1 µg/ml (Sigma I9278). Los compuestos que se disolvieron en soluciones concentradas 10 mM en DMSO se diluyeron en serie 1:3 en DMSO para generar una serie de dilución de 10 puntos y se sembraron en placa mediante el uso de un sistema de manipulación de líquidos acústico (Echo 550 Series Liquid Handler, Labcyte). Se preparó entonces una placa de dilución de compuesto intermediario 5X en MEM con 1X NEAA y piruvato de sodio 1 mM (concentración de compuesto de partida 150 µM en DMSO al 1,5 %). Se añadieron cinco µl de los compuestos intermediarios que se diluyeron en serie a la placa de células hasta concentraciones finales que varían de 30 mM a 0,0015 mM en DMSO al 0,3 %. Se usó DMSO al 0,3 % solo para establecer la señal máxima (MAX) y se usó GDC-0032 a una concentración final de 1 µM como un compuesto de referencia para la señal mínima (MIN). Después de 3 horas de tratamiento, se eliminó el medio, y se lisaron las células en 10 µl de tampón

SureFire Lysis 1X con agitación por 10 minutos a temperatura ambiente. La mezcla de aceptación (tampón de reacción 1 + tampón de reacción 2 + tampón de activación + microesferas de aceptación SureFire Ultra) se preparó mediante la dilución del tampón de activación 25 veces en el tampón de reacción 1 y el tampón de reacción 2 combinados. Las microesferas de aceptación se diluyeron 50 veces en los tampones de reacción combinados. Se añadieron cinco µl de mezcla de aceptación a cada pocillo, la placa se selló y se cubrió con papel aluminio y se incubó por 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla de donante (tampón de dilución + microesferas de donante SureFire Ultra) se preparó mediante la dilución de las microesferas de donante 50 veces en tampón de dilución. Se añadieron cinco µL de mezcla de donante a cada pocillo y la placa se selló y cubrió con papel de aluminio y se incubó por 1 hora a temperatura ambiente en la oscuridad. Las placas se leyeron en un instrumento lector de placas Neo2 de Biotek mediante el uso de configuraciones se estándar AlphaLisa. Los compuestos se probaron por duplicado y se usó el % de inhibición promedio en cada concentración de compuesto para generar una curva de respuesta de dosis única. Los datos se procesaron mediante el uso de la herramienta Genedata-Screener. Los valores de IC_{50} relativa se determinaron mediante el uso de unidades de luminiscencia mediante el cálculo del porcentaje de inhibición con respecto a los controles “MIN” (control de referencia GDC-0032) y “MAX” (DMSO) en placa. Los datos se analizaron mediante el uso de una ecuación logística no lineal de 4 parámetros (curva logística de concentración-respuesta de cuatro parámetros):

$$Y = \text{inferior} + [(\text{superior} - \text{inferior})/1+(X/IC50)\text{pendiente}]$$

donde Y = % de inhibición, X = concentración del inhibidor, inferior = valor mínimo de y que se alcanza por ajuste de la curva, superior = valor máximo de y que se alcanza por ajuste de la curva y pendiente = inclinación de la curva en el IC_{50}.

% de Inhibición = [(señal en X – mediana Min)/(mediana Max – mediana Min)] x 100

IC_{50}: concentración de compuesto que reduce una respuesta dada (unión de ligando, respuesta enzimática) en un 50 %. IC_{50} relativa: concentración que da la mitad de la respuesta máxima del compuesto.

Para los valores de IC_{50} mostrados en la Tabla B, “A” significa IC_{50} < 50 nM; “B” significa IC_{50} que varía entre 50 nM y 100 nM; “C” significa IC_{50} que varía entre 100 nM y 500 nM; “D” significa IC_{50} > 500 nM.

Tabla B: Ensayo en base a células in vitro de la PI3K-α (PIK3CA) IC_{50}

Núm. de ejemplo	IC_{50}
1	A
4	D
14	A
15	A
21	A
25	B
26	B
28	A
29	A
30	A
31	A
32	A
33	C

35	A
36	B
37	C
38	A
39	A
40	B
41	A
42	A
43	B
44	A
50	D
52	D
55	C
58	A
60	A
62	A
63	A
66	A
67	B
68	A
69	A
70	A
73	A
75	A
76	A
78	A
81	A
84	D
85	A
88	A
91	A
92	A
93	C
94	A
95	A

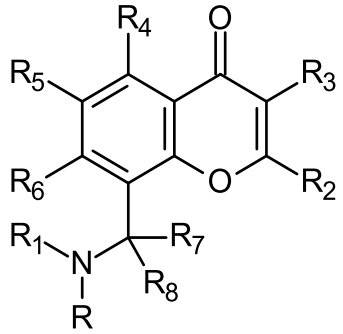
96	A
98	A
99	A
101	A
102	A
104	C
105	A
106	D
108	D
109	A
110	D
111	A
112	B
113	A
114	A
115	A
116	A
117	A
118	C
119	A
120	B
121	A
122	B
123	A
124	A
125	B
126	A
127	B
128	B
129	A
130	A
131	A
132	A
133	B
134	A

135	A
136	B
137	A
138	C
140	A
141	A
142	B
143	A
144	A
145	A
146	A
147	A
148	A
149	A
150	A
151	A
152	A
155	C
156	C
157	D
158	A
159	A
160	C
161	A
162	A
163	B
164	A
165	A
166	A
167	A
168	A
169	A
170	A
171	D
172	B

173	B
174	A
175	B
176	B
177	A
178	A

REIVINDICACIONES:

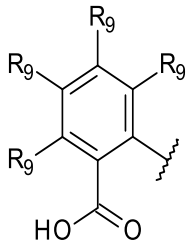
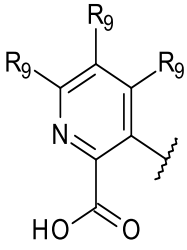
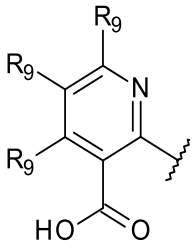
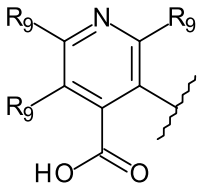
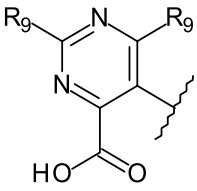
1. Un compuesto de la fórmula:

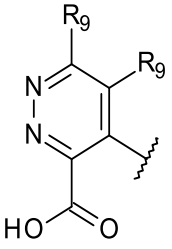
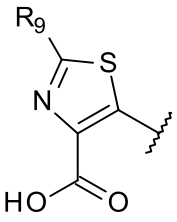


o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde:

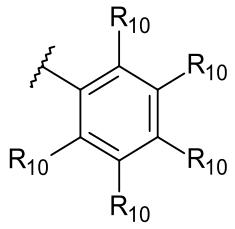
R es -H o alquilo C_1-C_3;

R_1 es un grupo de la fórmula:


; 
; 
; 
; 
;


; o 
;

R_2 es un grupo de la fórmula:



;

R_3 es -H, halógeno, -CN, -N(H)(alquilo C_1-C_3), -N(alquilo C_1-C_3)$_2$, -N(H)($CH_2CH_2CO_2H$), alquilo -CO-C_1-C_3, alquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, hidroxialquilo C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_5, un heterociclo opcionalmente sustituido de 3 a 5 átomos del anillo que contiene 1, 2, o 3 heteroátomos del anillo independientemente seleccionados de N, O, o S, o un heteroarilo opcionalmente sustituido de 5 o 6 átomos del anillo que contienen 1, 2, o 3 heteroátomos del anillo independientemente seleccionados de N, O, o S; en donde el heterociclo o heteroarilo opcionalmente sustituido se sustituye cada uno opcionalmente con uno a tres sustituyentes cada uno independientemente seleccionado de halógeno, alquilo C_1-C_3 o haloalquilo C_1-C_3;

cada uno de **R^4**, **R^5** y **R^6** es independientemente -H, halógeno, alquilo C_1-C_6 o haloalquilo C_1-C_6;

R_7 es -CN, alquilo C_1-C_6 o haloalquilo C_1-C_6;

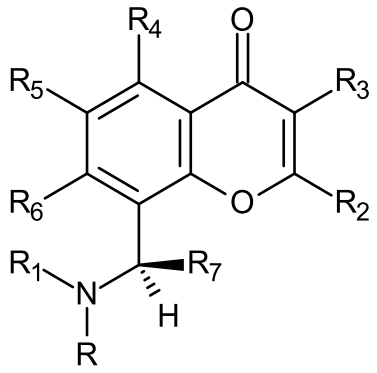
R_8 es -H o alquilo C_1-C_6;

cada **R_9** es independientemente -H, halógeno, -CN, alquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, o cicloalquilo C_3-C_5;

cada **R_{10}** es independientemente -H, -CN, halógeno, haloalquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, haloalcoxi C_1-C_6, -SO_2R_{11}, alquilo -C(O)OC_1-C_3, -$CONR_{11}R_{11}$, -$NR_{11}R_{11}$, -$NR_{11}CO_2R_{11}$, -OH, un alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, un alquenilo C_2-C_6 opcionalmente sustituido, un alquinilo C_2-C_6 opcionalmente sustituido, un cicloalquilo C_3-C_5 opcionalmente sustituido, un heterociclo opcionalmente sustituido seleccionado de pirrolidina, pirrolidinona, piperidina o morfolina, un fenilo opcionalmente sustituido, un 1,3-benzodioxol opcionalmente sustituido, una 2,3-dihidro-1,4-benzodioxina opcionalmente sustituida, o un heteroarilo opcionalmente sustituido seleccionado de pirazol, isoxazol, isotiazol, imidazol, oxazol, o tiazol; en donde el alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6 o alquinilo C_2-C_6 opcionalmente sustituidos se sustituye cada uno opcionalmente con un -CN, -OH, oxetanilo, alcoxi C_1-C_3 o -$CONR_{11}R_{11}$; el cicloalquilo C_3-C_5 opcionalmente sustituido, fenilo, 1,3-benzodioxol, 2,3-dihidro-1,4-benzodioxina, heterociclo o heteroarilo se sustituye cada uno opcionalmente con uno a tres sustituyentes cada uno independientemente seleccionado de halógeno, alquilo C_1-C_3, haloalquilo C_1-C_3, alcoxi C_1-C_3, haloalcoxi C_1-C_3, -SO_2R_{11}, -$NR_{11}R_{11}$, -OH o -CN; y

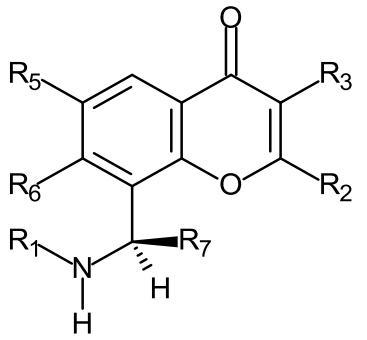
cada **R_{11}** es independientemente -H o alquilo C_1-C_3.

2. El compuesto de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, que tiene la Fórmula:



.

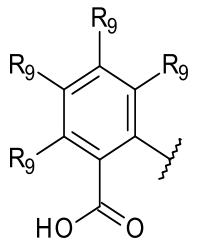
3. El compuesto de la reivindicación 1 o la reivindicación 2, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, que tiene la Fórmula:

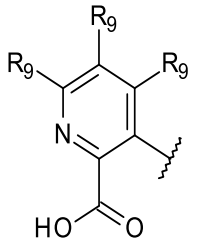


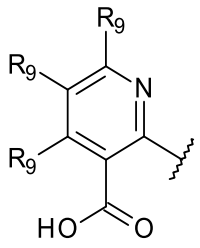
.

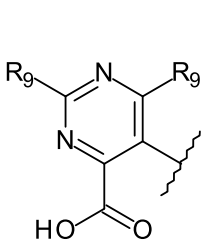
4. El compuesto de la reivindicación 1 o la reivindicación 2, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, caracterizado porque **R** es -H.

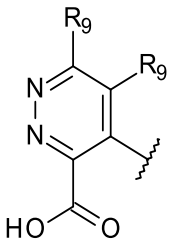
5. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, caracterizado porque $\mathbf{R_1}$ es un grupo de la fórmula:



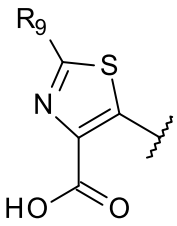
; 

; 

; 

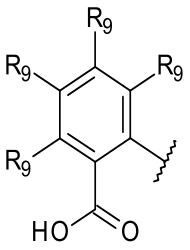
; 

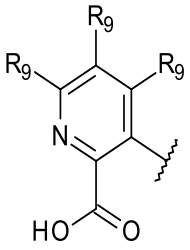
; o

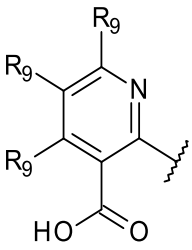


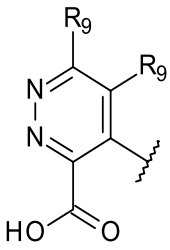
.

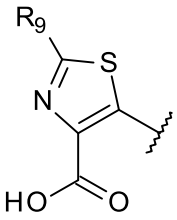
6. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, caracterizado porque **R_1** es un grupo de la fórmula:



; 

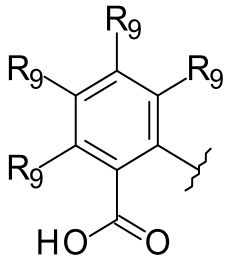
; 

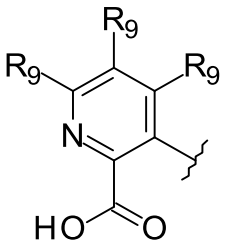
; 

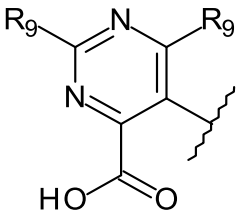
; o 

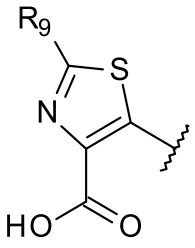
.

7. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, caracterizado porque **R_1** es un grupo de la fórmula:



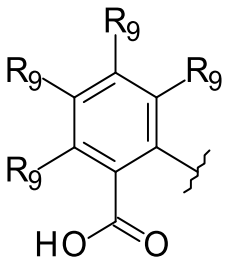
; 

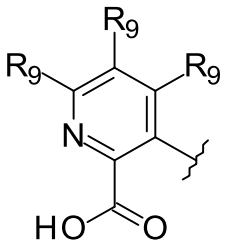
; 

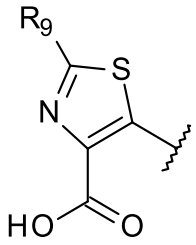
o 

.

8. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, caracterizado porque **R_1** es un grupo de la fórmula:

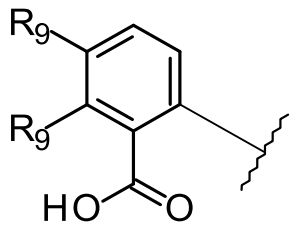


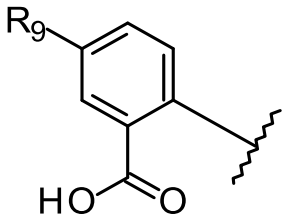
; 

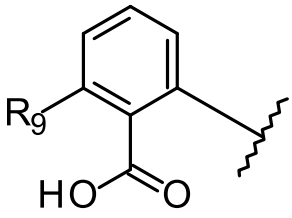
; o 

.

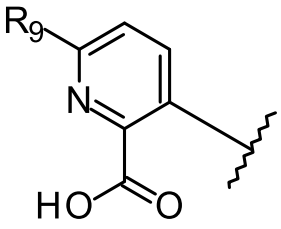
9. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, caracterizado porque **R_1** es un grupo de la fórmula:

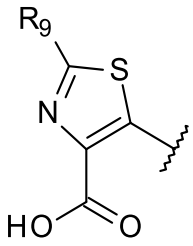


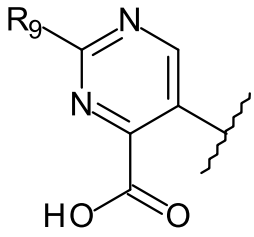
;


;


;



;


; o


.

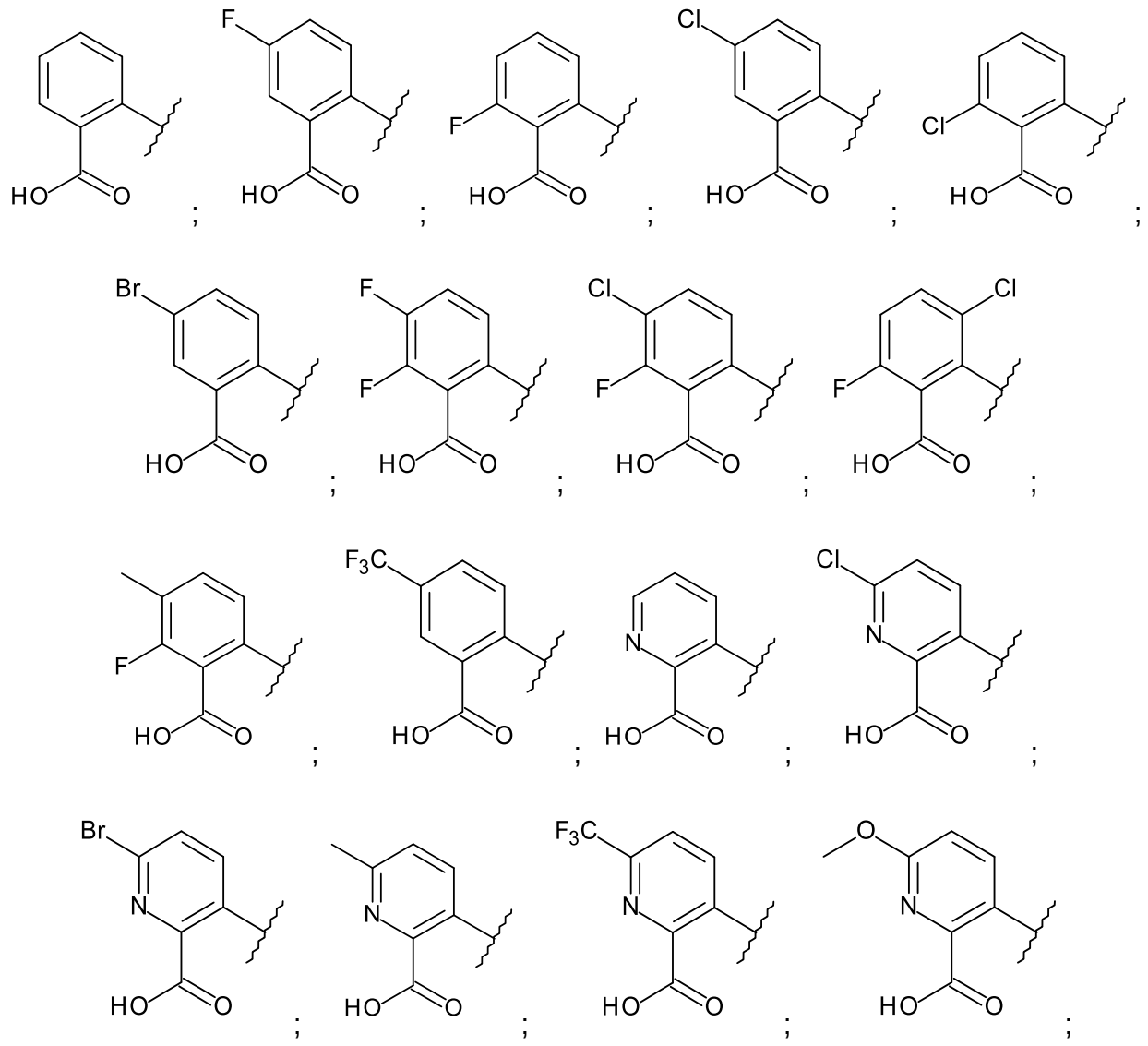
10. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-9, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, caracterizado porque cada **R_9** es independientemente -H, halógeno, alquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, o cicloalquilo C_3-C_5.

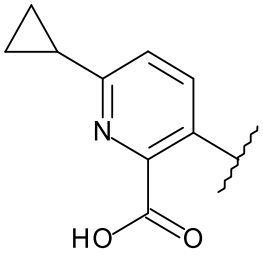
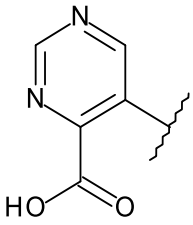
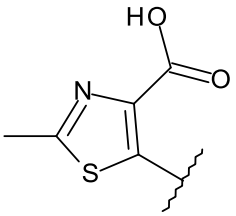
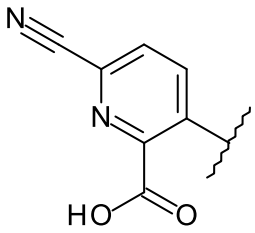
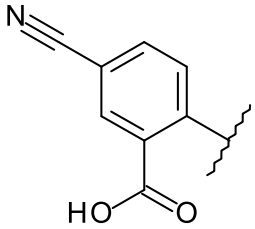
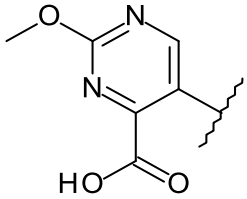
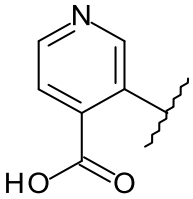
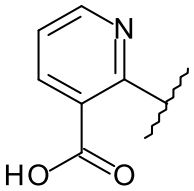
11. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-10, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, caracterizado porque cada **R_9** es independientemente -H, halógeno, alquilo C_1-C_3, haloalquilo C_1-C_3, alcoxi C_1-C_3, o cicloalquilo C_3-C_5.

12. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-11, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, caracterizado porque **R_9** es independientemente -H, halógeno, alquilo C_1-C_3, haloalquilo C_1-C_3 o cicloalquilo C_3-C_5.

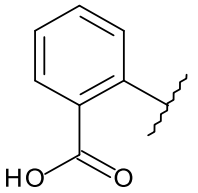
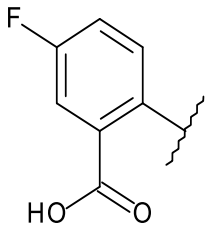
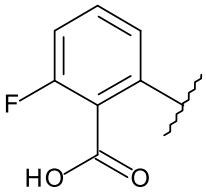
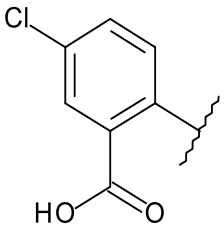
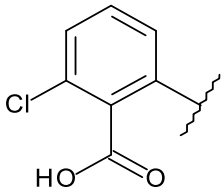
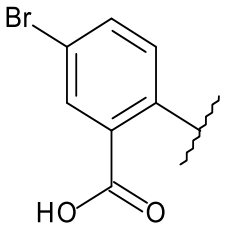
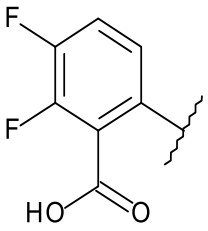
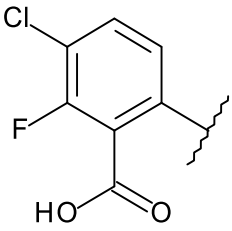
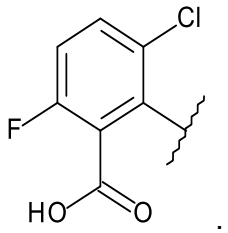
13. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-12, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, caracterizado porque **R_9** es independientemente -H, halógeno, alquilo C_1-C_3 o haloalquilo C_1-C_3.

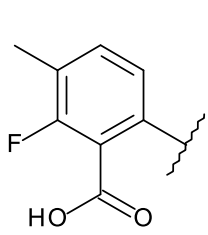
14. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, caracterizado porque **R_1** es un grupo de la fórmula:

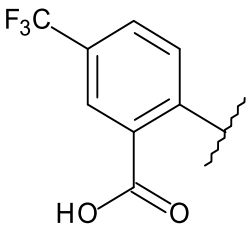


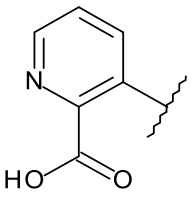









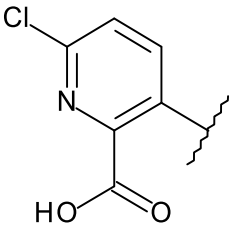
15. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, caracterizado porque $\mathbf{R_1}$ es un grupo de la fórmula:

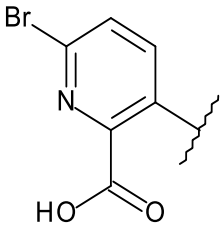










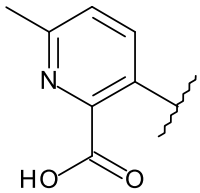


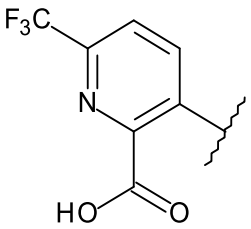
;


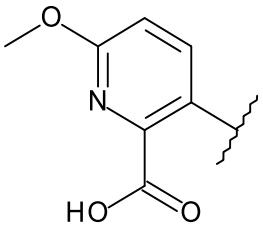
;


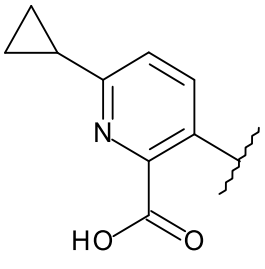
;


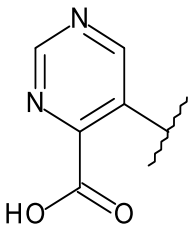
;


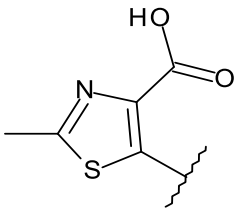
;


;


;


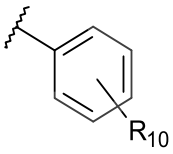
;


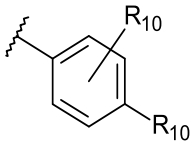
;


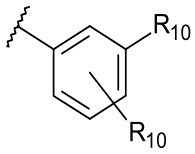
; o


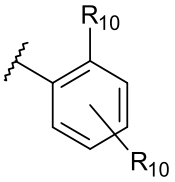
.

16. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-15, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, caracterizado porque **R_2** es un grupo de la fórmula:



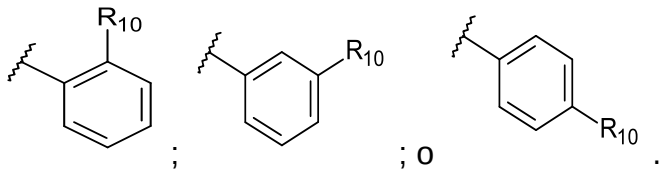
;


;


; o


.

17. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-16, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, caracterizado porque **R_2** es un grupo de la fórmula:



; ; o .

18. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-17, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, caracterizado porque cada **R_{10}** es independientemente -H, -CN, halógeno, haloalquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, haloalcoxi C_1-C_6, $-SO_2R_{11}$, $CONR_{11}R_{11}$, $-NR_{11}R_{11}$, $-NR_{11}CO_2R_{11}$, un alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, un alquenilo C_2-C_6 opcionalmente sustituido, un alquinilo C_2-C_6 opcionalmente sustituido, un cicloalquilo C_3-C_5 opcionalmente sustituido, un heterociclo opcionalmente sustituido seleccionado de pirrolidina, pirrolidinona, piperidina o morfolina, un fenilo opcionalmente sustituido, un 1,3-benzodioxol opcionalmente sustituido, una 2,3-dihidro-1,4-benzodioxina opcionalmente sustituida, o un heteroarilo opcionalmente sustituido seleccionado de pirazol, isoxazol, isotiazol, imidazol, oxazol, o tiazol; en donde el alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6 o alquinilo C_2-C_6 opcionalmente sustituidos se sustituye cada uno opcionalmente con un -CN, -OH, oxetanilo o alcoxi C_1-C_3; el cicloalquilo C_3-C_5 opcionalmente sustituido, fenilo, 1,3-benzodioxol, 2,3-dihidro-1,4-benzodioxina, heterociclo o heteroarilo se sustituye cada uno opcionalmente con uno a tres sustituyentes cada uno independientemente seleccionado de halógeno, alquilo C_1-C_3, haloalquilo C_1-C_3, alcoxi C_1-C_3, haloalcoxi C_1-C_3, $-SO_2R_{11}$, $-NR_{11}R_{11}$, -OH o -CN.

19. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-17, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, caracterizado porque cada **R_{10}** es independientemente -H, -CN, halógeno, haloalquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, haloalcoxi C_1-

C_6, $-SO_2R_{11}$, $CONR_{11}R_{11}$, $-NR_{11}R_{11}$, $-NR_{11}CO_2R_{11}$, -OH, un alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, un alquenilo C_2-C_6 opcionalmente sustituido, un alquinilo C_2-C_6 opcionalmente sustituido, un cicloalquilo C_3-C_5 opcionalmente sustituido, un heterociclo opcionalmente sustituido seleccionado de pirrolidina, pirrolidinona, piperidina o morfolina, un fenilo opcionalmente sustituido, un 1,3-benzodioxol opcionalmente sustituido, una 2,3-dihidro-1,4-benzodioxina opcionalmente sustituida, o un heteroarilo opcionalmente sustituido seleccionado de pirazol, isoxazol, isotiazol, imidazol, oxazol, o tiazol; en donde el alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6 o alquinilo C_2-C_6 opcionalmente sustituidos se sustituye cada uno opcionalmente con un -CN, -OH, oxetanilo o alcoxi C_1-C_3; el cicloalquilo C_3-C_5 opcionalmente sustituido, fenilo, 1,3-benzodioxol, 2,3-dihidro-1,4-benzodioxina, heterociclo o heteroarilo se sustituye cada uno opcionalmente con uno a tres sustituyentes cada uno independientemente seleccionado de halógeno, alquilo C_1-C_3, haloalquilo C_1-C_3, alcoxi C_1-C_3, haloalcoxi C_1-C_3, $-SO_2R_{11}$, $-NR_{11}R_{11}$, -OH o -CN.

20. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-18, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, caracterizado porque cada $\mathbf{R_{10}}$ es independientemente -H, -CN, halógeno, haloalquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, haloalcoxi C_1-C_6, $-SO_2R_{11}$, $-CONR_{11}$-R_{11}, $-NR_{11}R_{11}$, $-NR_{11}$-CO_2R_{11}, un alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, un cicloalquilo C_3-C_5 opcionalmente sustituido, un heterociclo opcionalmente sustituido seleccionado de pirrolidina, pirrolidinona, piperidina o morfolina, un fenilo opcionalmente sustituido, o un heteroarilo opcionalmente sustituido seleccionado de pirazol, isoxazol, isotiazol, imidazol, oxazol, o tiazol; en donde el alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido se sustituye opcionalmente con un -CN, -OH o alcoxi C_1-C_3; el cicloalquilo C_3-C_5 opcionalmente

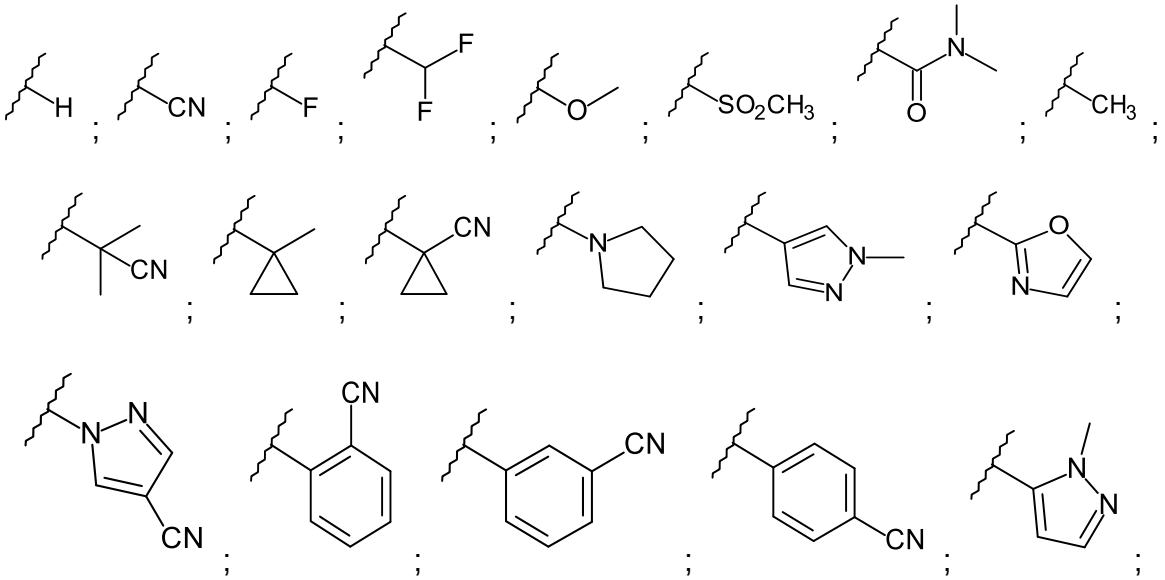
sustituido, fenilo, heterociclo o heteroarilo se sustituyen opcionalmente con uno a tres sustituyentes cada uno independientemente seleccionado de halógeno, alquilo C_1-C_3, haloalquilo C_1-C_3, alcoxi C_1-C_3, haloalcoxi C_1-C_3, -$NR_{11}R_{11}$, -OH o -CN.

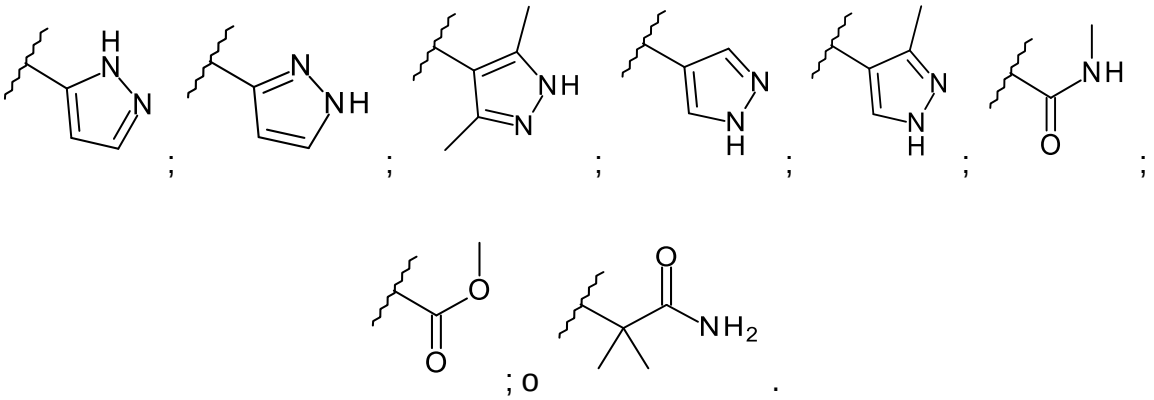
21. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-19, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, caracterizado porque cada **R_{10}** es independientemente -H, -CN, halógeno, haloalquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, -SO_2R_{11}, -$CONR_{11}R_{11}$, un alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, un cicloalquilo C_3-C_5, un heteroarilo opcionalmente sustituido seleccionado de pirrolidina, pirrolidinona, piperidina o morfolina, o un heteroarilo opcionalmente sustituido seleccionado de pirazol, isoxazol, isotiazol, imidazol, oxazol, o tiazol; en donde el alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido se sustituye opcionalmente con un -CN, -OH o alcoxi C_1-C_3; y el cicloalquilo C_3-C_5 opcionalmente sustituido, heterociclo o heteroarilo se sustituyen opcionalmente con uno a tres sustituyentes cada uno independientemente seleccionado de halógeno, alquilo C_1-C_3, haloalquilo C_1-C_3, alcoxi C_1-C_3, haloalcoxi C_1-C_3, -$NR_{11}R_{11}$, -OH o -CN.

22. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-17, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, caracterizado porque cada **R_{10}** es independientemente -H, -CN, halógeno, haloalquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, -SO_2R_{11}, alquilo -$C(O)OC_1$-C_3, -$CONR_{11}R_{11}$, un alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido con -CN o -$CONR_{11}R_{11}$, un cicloalquilo C3 opcionalmente sustituido con alquilo C_1-C_3 o -CN, un heterociclo opcionalmente sustituido seleccionado de pirrolidina, un fenilo opcionalmente sustituido, o un heteroarilo opcionalmente sustituido seleccionado de pirazol u oxazol.

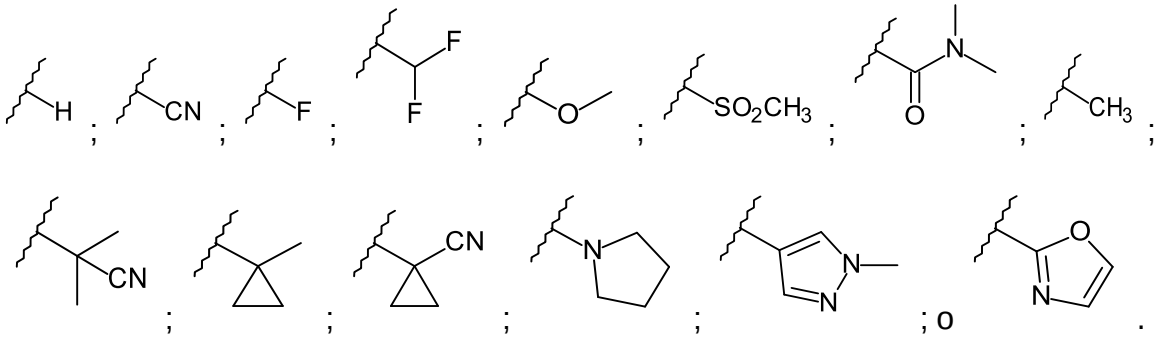
23. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-22, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, caracterizado porque cada **R_{10}** es independientemente -H, -CN, halógeno, haloalquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, -SO_2R_{11}, -$CONR_{11}R_{11}$, un alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido con -CN, un cicloalquilo C_3 opcionalmente sustituido con alquilo C_1-C_3 o -CN, un heterociclo opcionalmente sustituido seleccionado de pirrolidina, o un heteroarilo opcionalmente sustituido seleccionado de pirazol u oxazol.

24. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-17, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, caracterizado porque cada **R_{10}** es independientemente

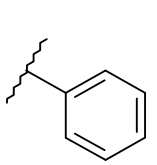
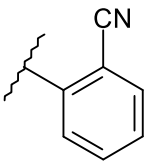
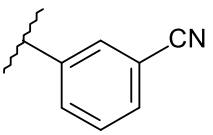
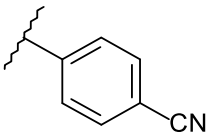
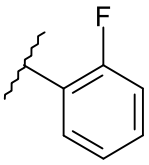
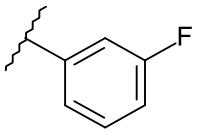
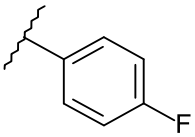
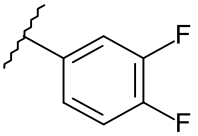
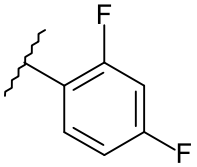
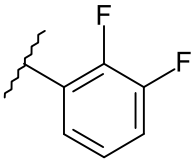
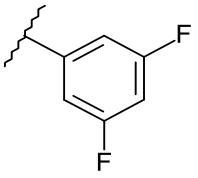
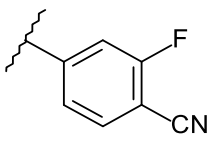
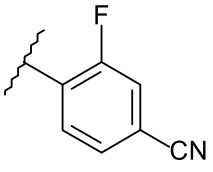
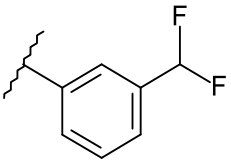
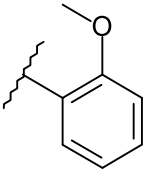
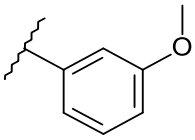
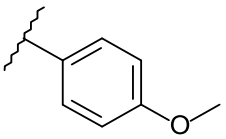
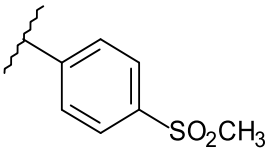
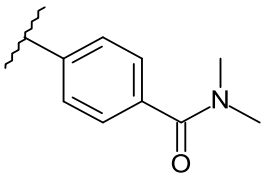
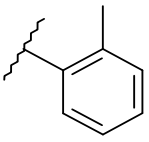
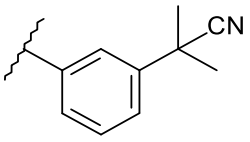
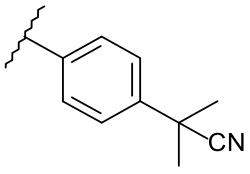
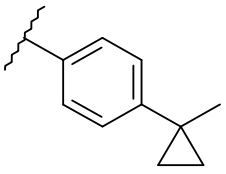
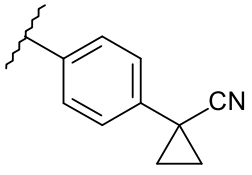
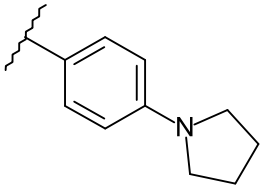
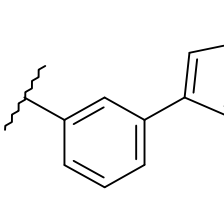
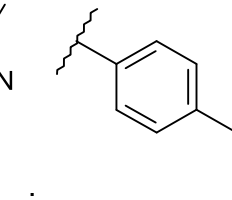
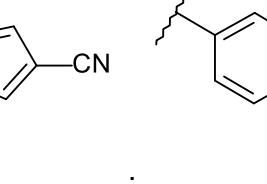




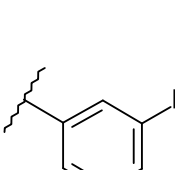
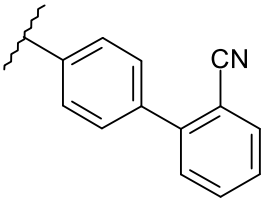
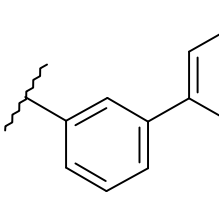
25. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-24, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, caracterizado porque cada $\mathbf{R_{10}}$ es independientemente



26. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-16, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, caracterizado porque $\mathbf{R_2}$ es un grupo de la fórmula:


;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

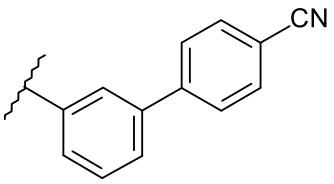
;

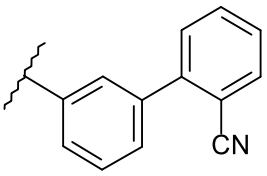
;

;

;

;

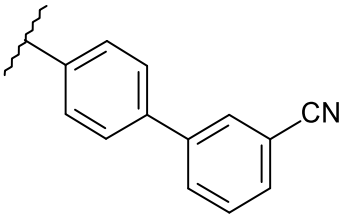
;

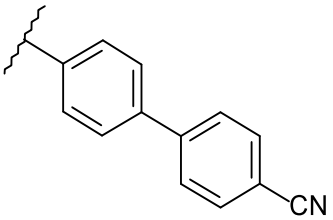
;.

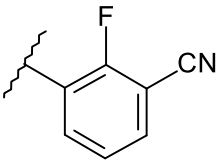
;

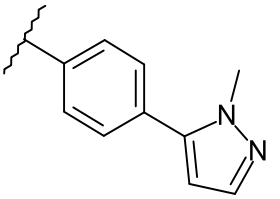


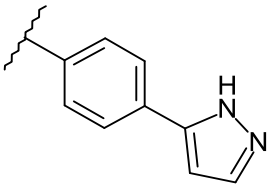
;


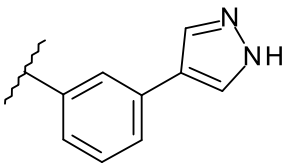
;


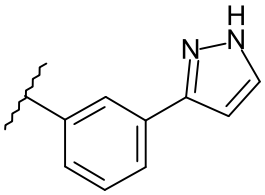
;


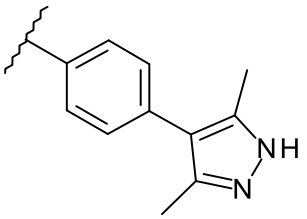
;


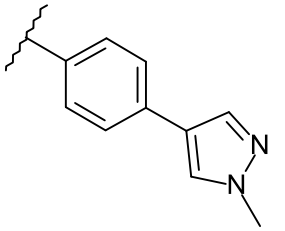
;


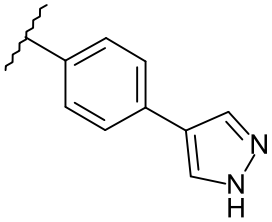
;


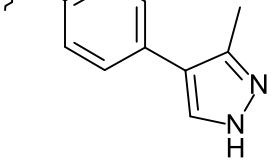
;


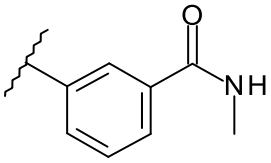
;


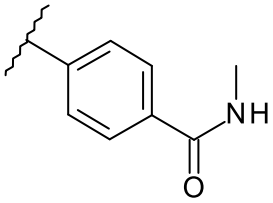
;


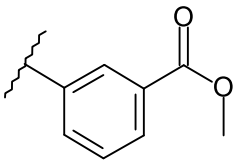
;


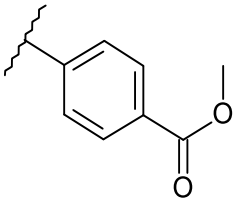
;


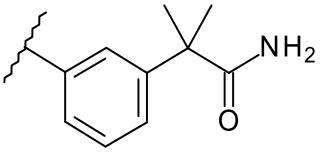
;


;


;


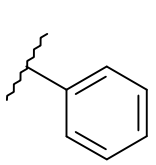
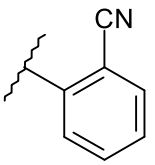
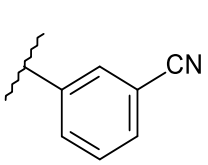
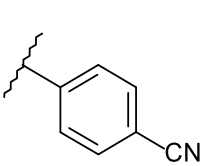
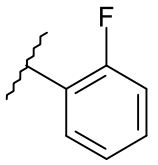
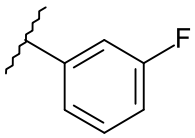
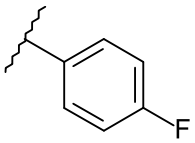
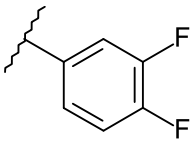
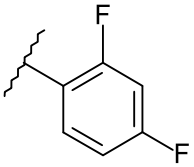
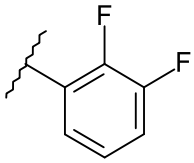
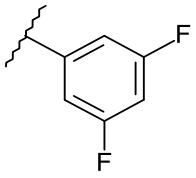
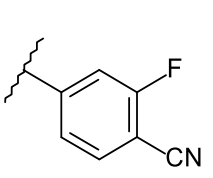
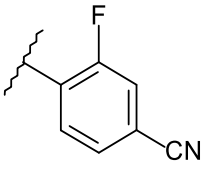
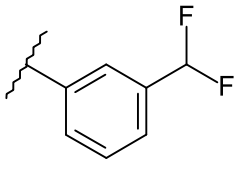
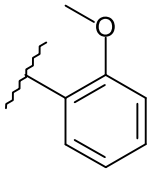
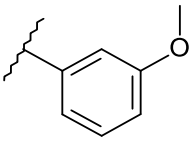
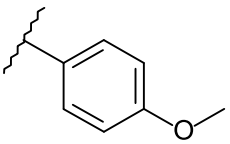
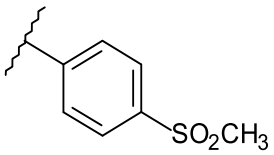
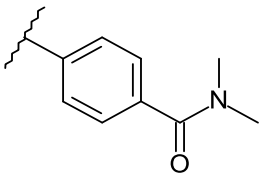
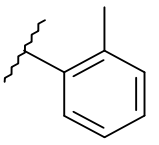
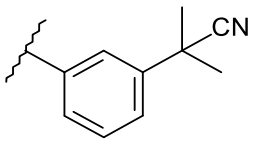
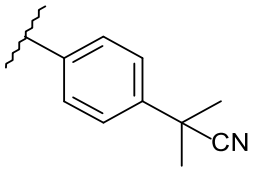
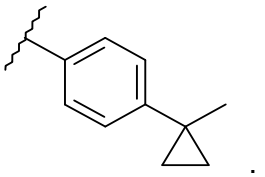
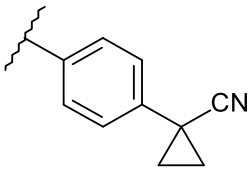
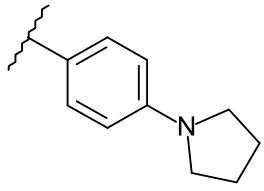
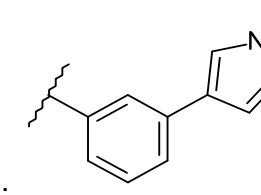
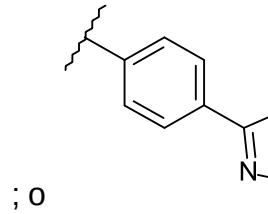
;


;


; o


.

27. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-16, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, caracterizado porque **R_2** es un grupo de la fórmula:


;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

; o

.

28. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-27, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, caracterizado porque **R_3** es -H, halógeno, -CN, alquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_5, un heterociclo de 3 a 5 átomos del

anillo que contiene 1, 2 o 3 heteroátomos del anillo seleccionados independientemente de N, O, o S, o un heteroarilo de 5 átomos del anillo que contienen 1, 2 o 3 heteroátomos del anillo independientemente seleccionados de N, O, o S.

29. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-28, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, caracterizado porque **R_3** es -H, -CN, alquilo C_1-C_6 o haloalquilo C_1-C_6.

30. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-29, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, caracterizado porque **R_3** es -H, –CN, alquilo C_1-C_3, o haloalquilo C_1-C_3.

31. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 30, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, caracterizado porque **R_3** es -H, –CN o alquilo C_1-C_3.

32. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-30, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, caracterizado porque **R_3** es H, metilo, o trifluorometilo.

33. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-32, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, caracterizado porque **R_3** es -H o metilo.

34. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1, 2 o 4-33, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, caracterizado porque **R_4** es -H o halógeno.

35. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1, 2 o 4-34, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, caracterizado porque **R_4** es -H.

36. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-35, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, caracterizado porque **R_5** es -H, halógeno, alquilo C_1-C_3 o haloalquilo C_1-C_3.

37. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-36, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, caracterizado porque **R_6** es -H o halógeno.

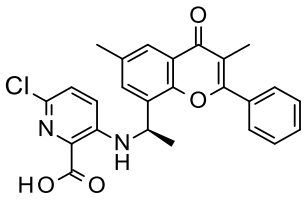
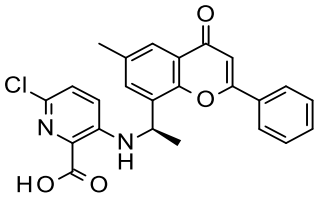
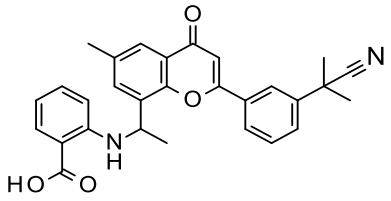
38. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-37, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, caracterizado porque **R_7** es -CN, alquilo C_1-C_3 o haloalquilo C_1-C_3.

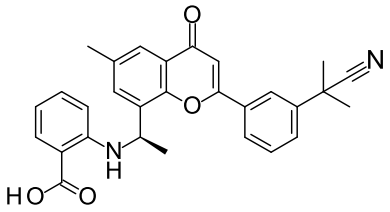
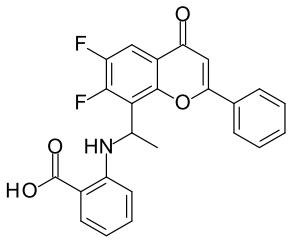
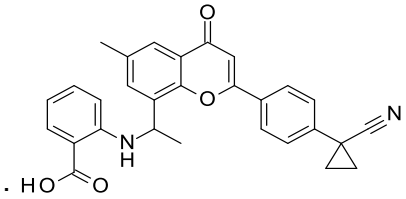
39. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-38, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, caracterizado porque **R_7** es -CN, metilo o trifluorometilo.

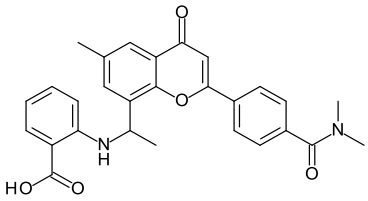
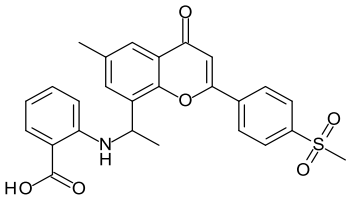
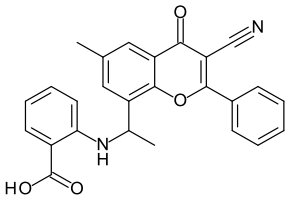
40. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-39, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, caracterizado porque **R_7** es metilo.

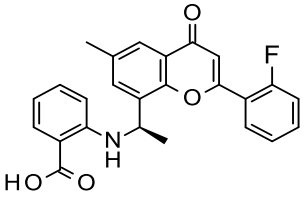
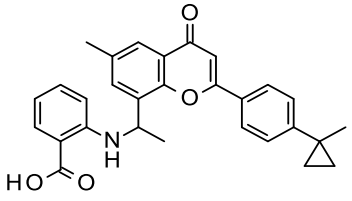
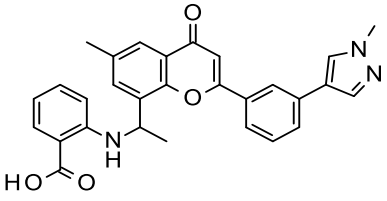
41. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 o 4-40, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, caracterizado porque **R_8** es H.

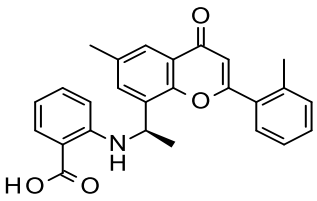
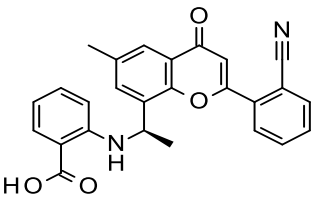
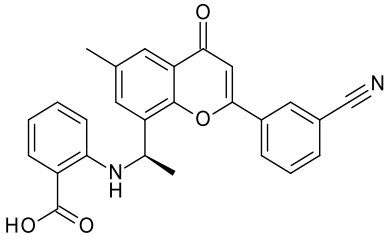
42. El compuesto de la reivindicación 1 seleccionado entre:

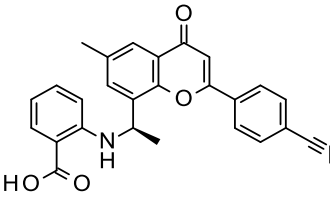
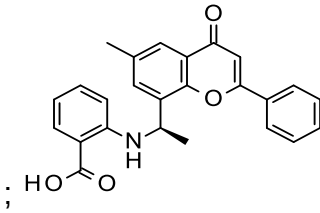
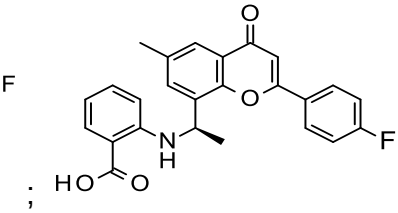

; 
; 
;

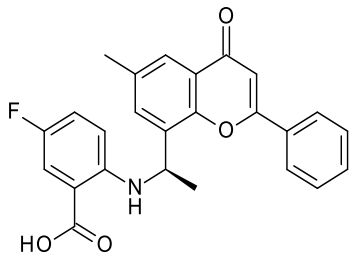
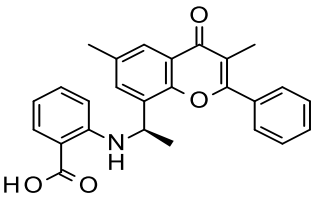
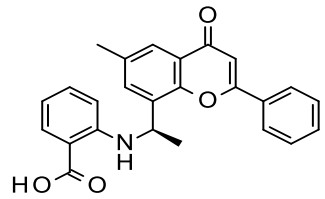

; 
; 
;

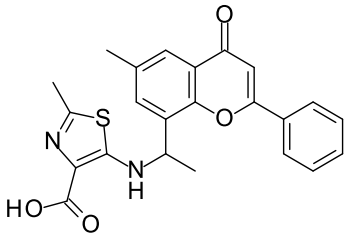
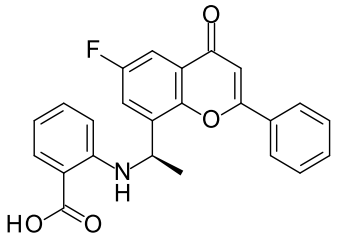
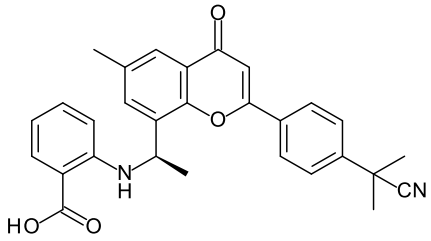

; 
; 
;


; 
; 
;


; 
; 
;

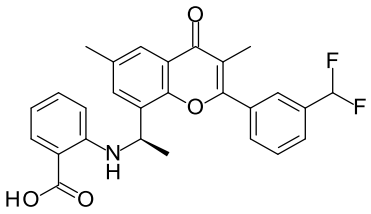
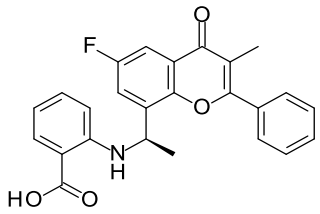
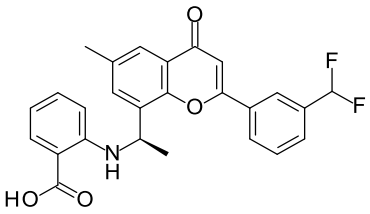

; 
; 
;

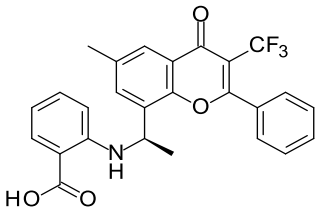
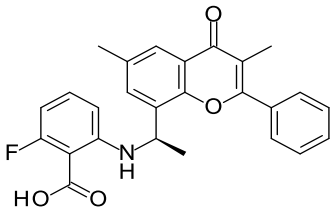
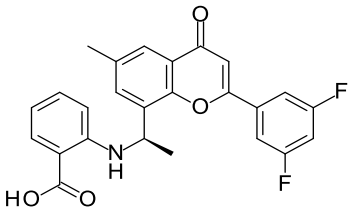

; 
; 
;

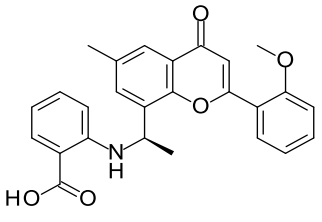
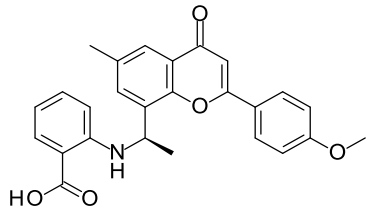
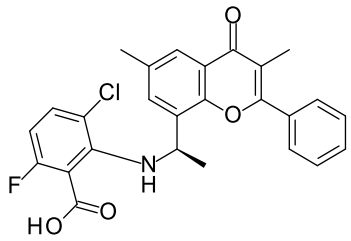

; 
; y 
;

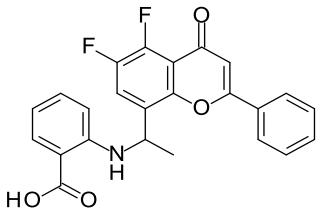
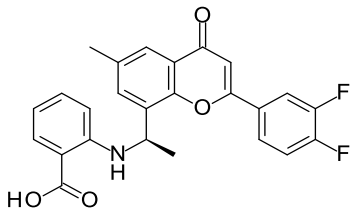
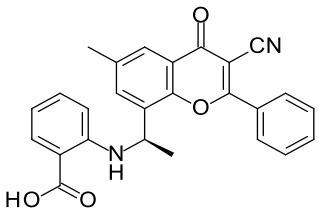
o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

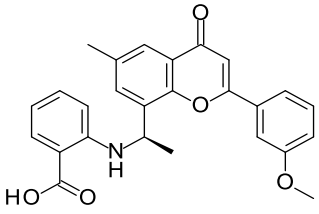
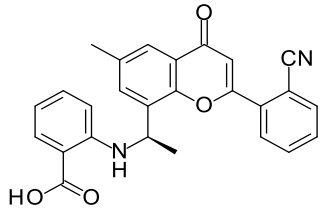
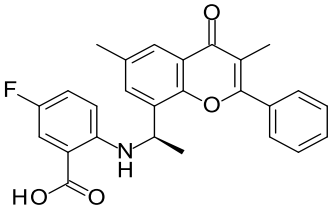
43. El compuesto de la reivindicación 1 seleccionado entre:

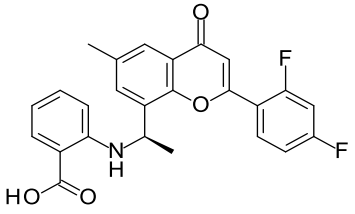
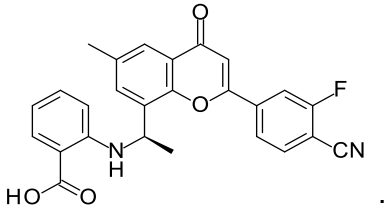
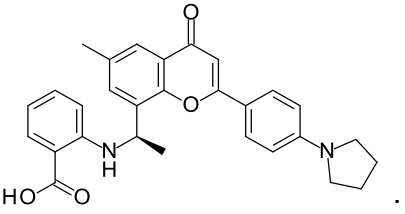

; 
; 
;

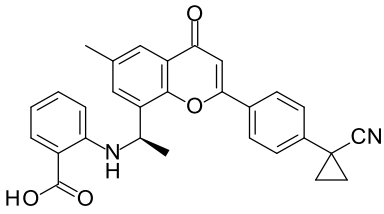
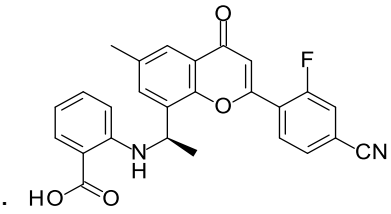
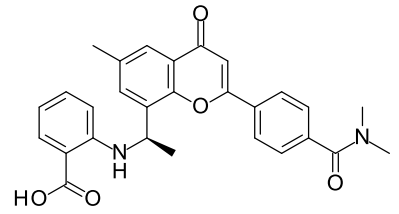

; 
; 
;

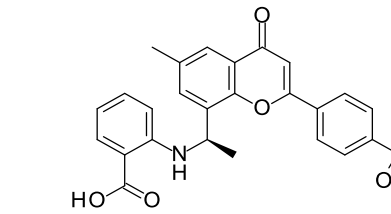
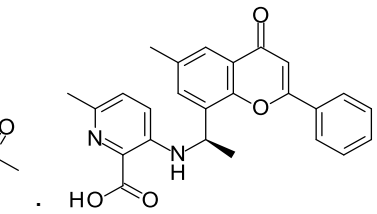
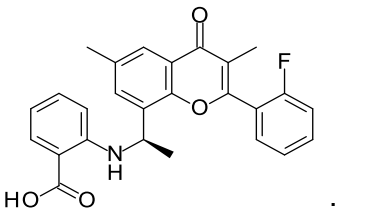

;

;

;


;

;

;


;

;

;


;

;

;

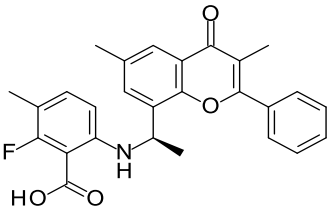
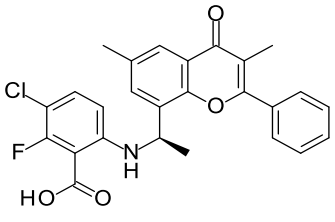
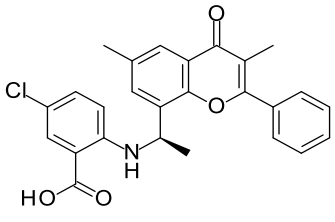

;

;

;

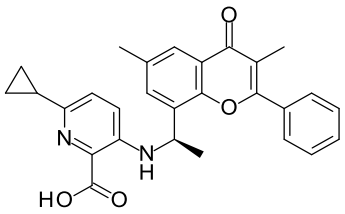
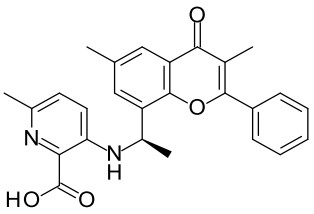
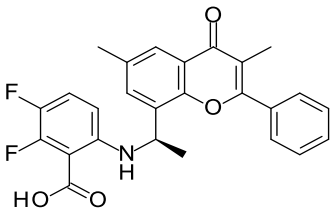

;

;

;

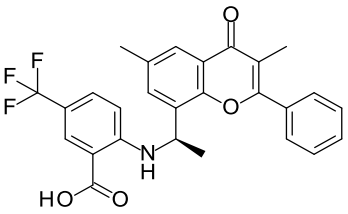
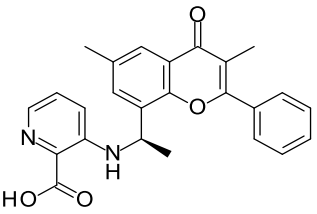
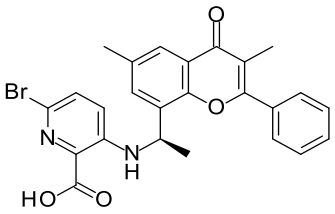
;

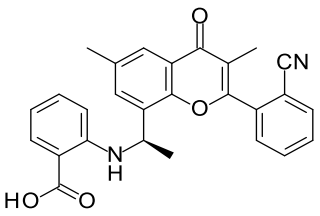
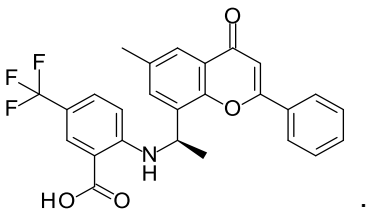
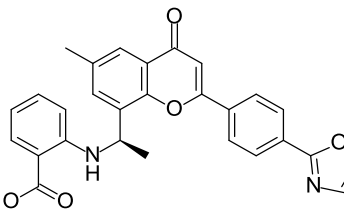
;

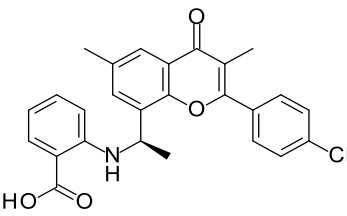
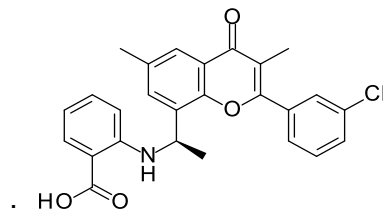
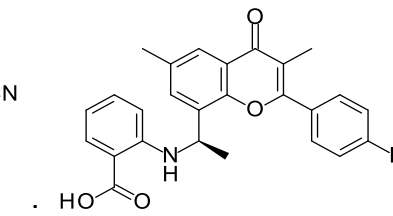
;


;

;

;


;

;

;


;

;

;

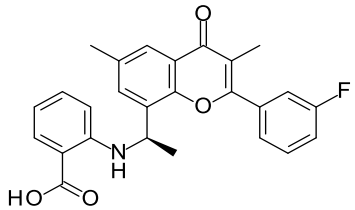
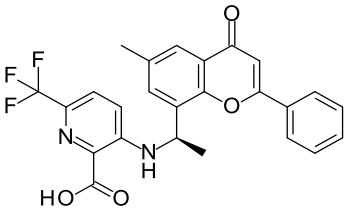
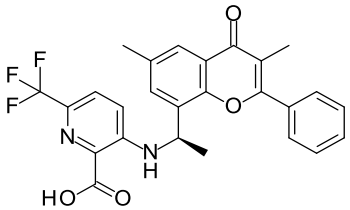
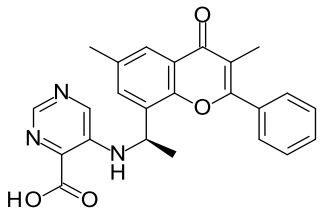

;

;

;


;

;

;

;

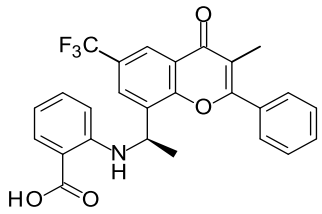
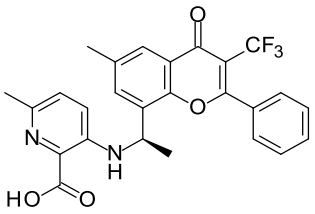
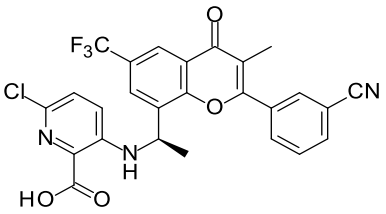
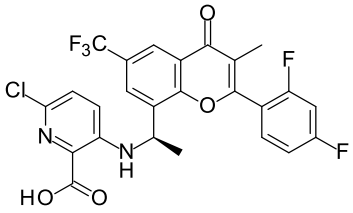
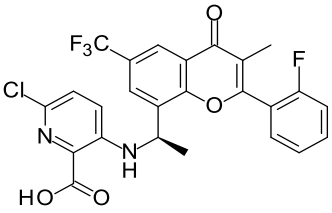
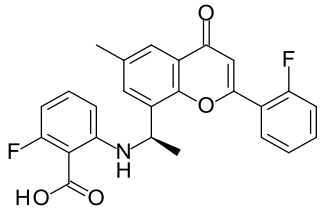
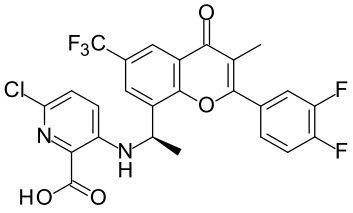
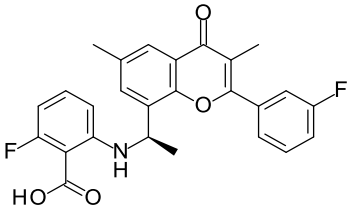
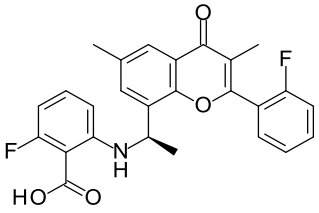
;

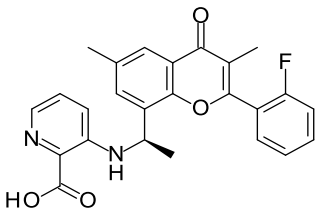
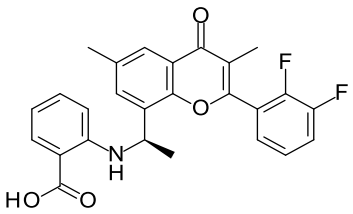
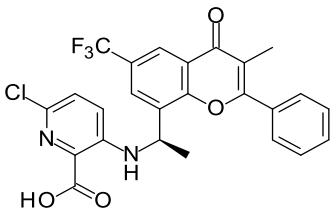
;

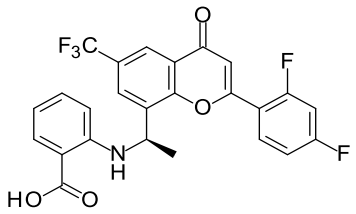
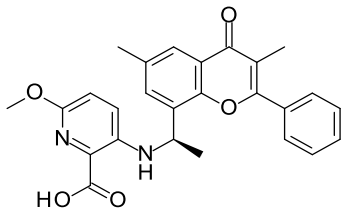
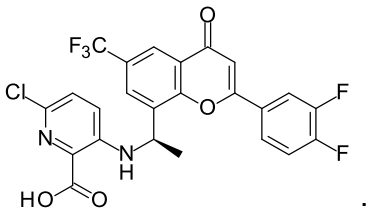

;

;

; y

;

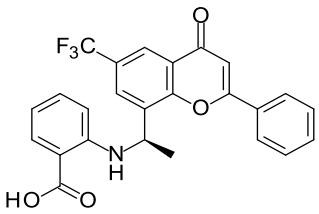
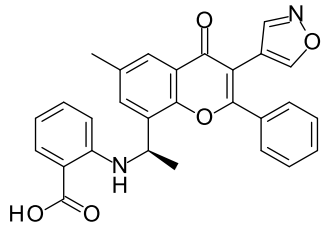
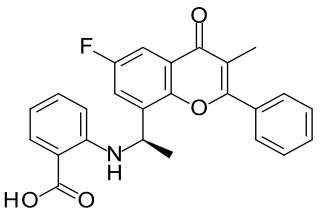
o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

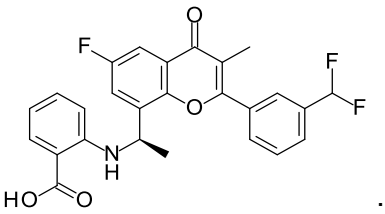
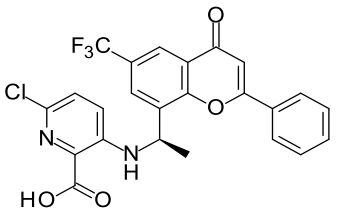
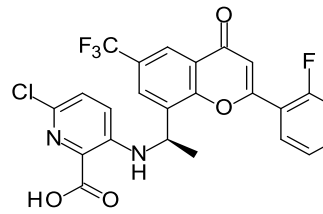
44. El compuesto de la reivindicación 1 seleccionado entre:

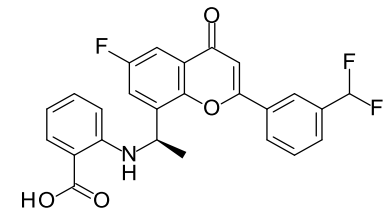
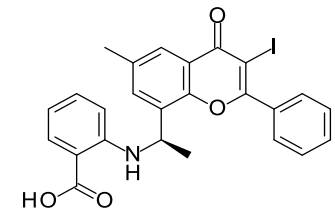
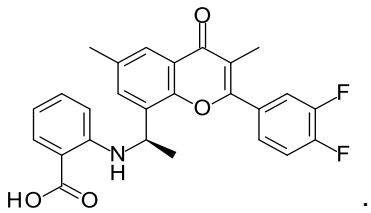

;

;

;

;

;

;

;

;

;

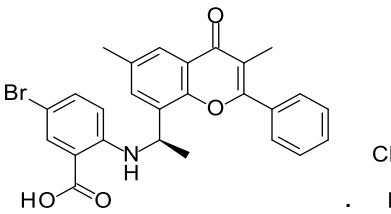
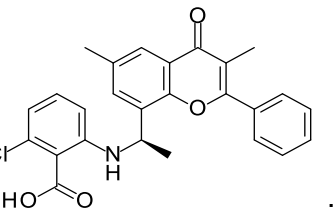
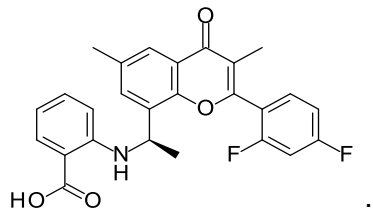

; 
; 
;


; 
; 
;


; 
; 
;


; 
; 
;

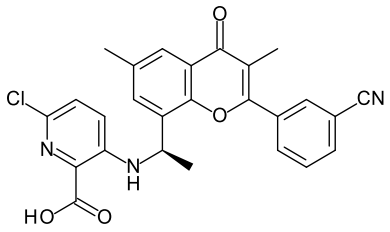

; 
; 
;

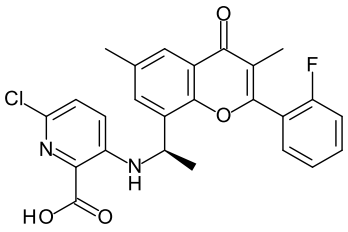

; 
; 
;

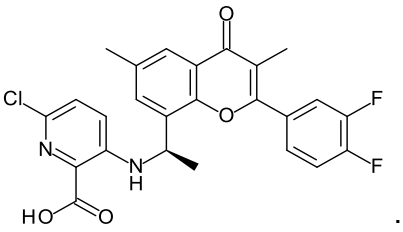
;
; y
;

o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

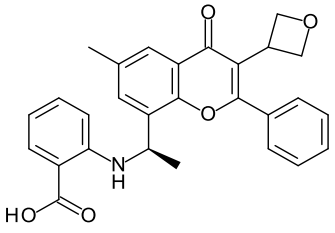
45. El compuesto de la reivindicación 1 seleccionado entre:

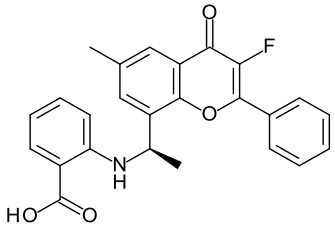


;


;


;

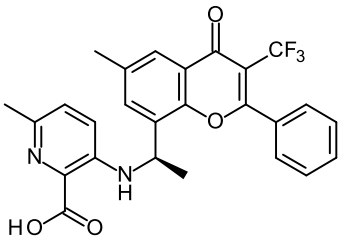
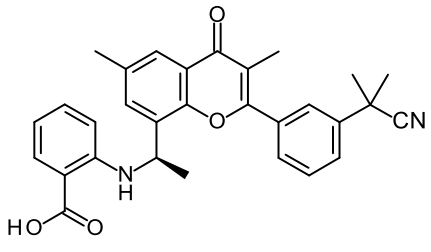


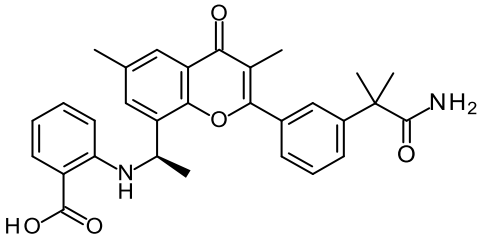
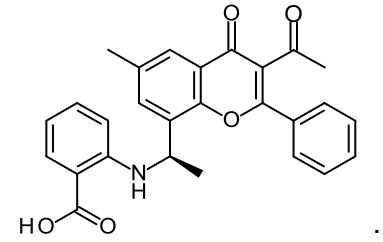
; y


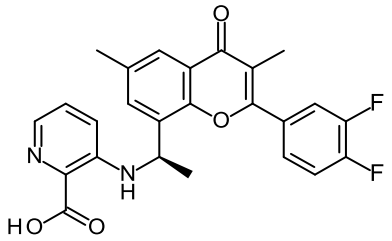
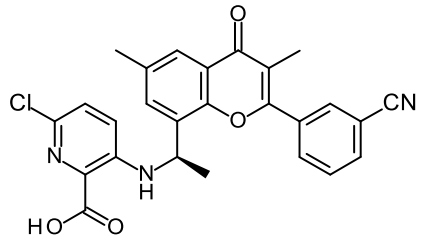
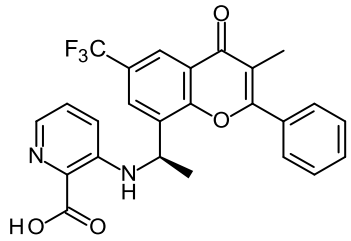
;

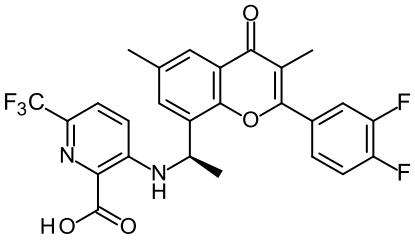
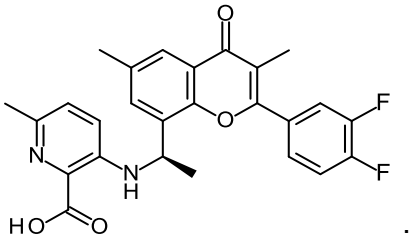
o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

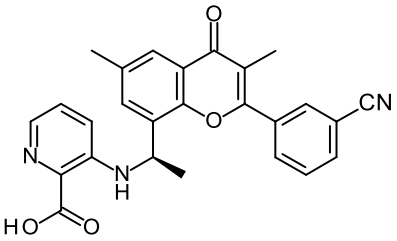
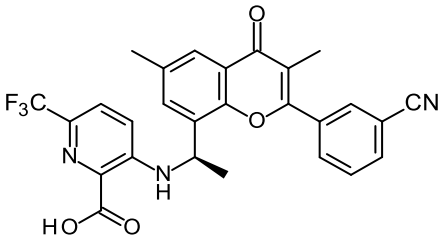
46. El compuesto de la reivindicación 1 seleccionado entre:

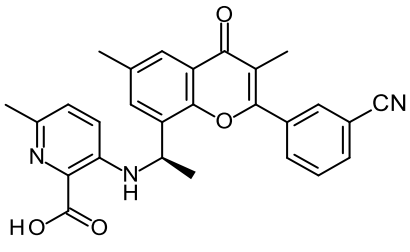
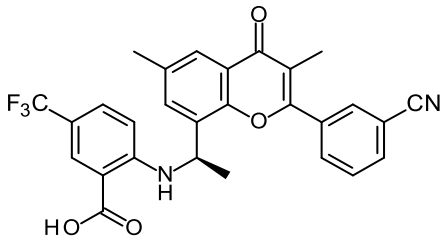
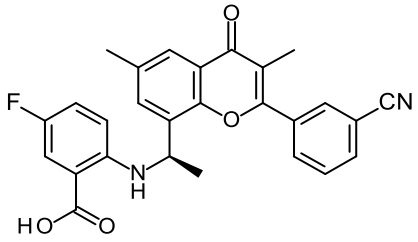
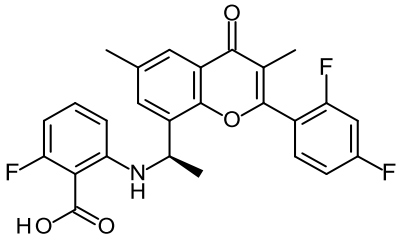
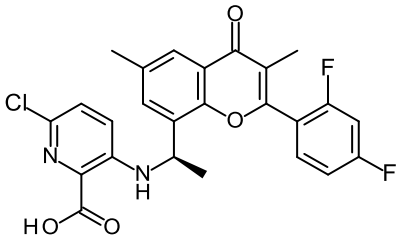
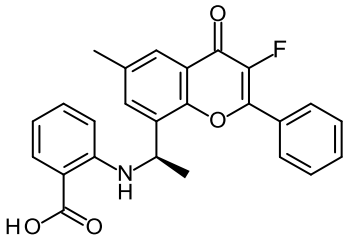
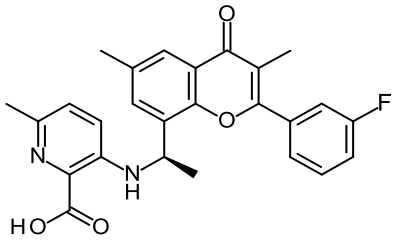
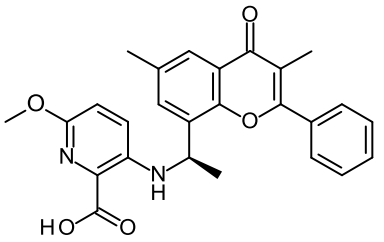
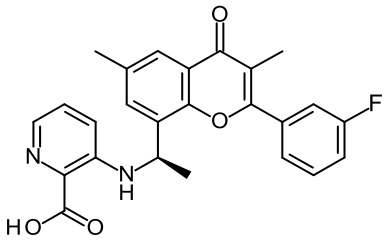
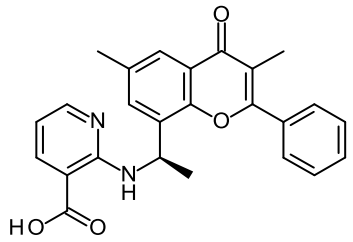
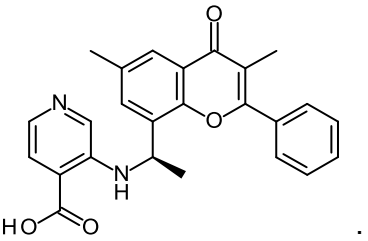
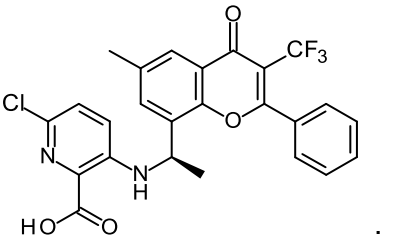
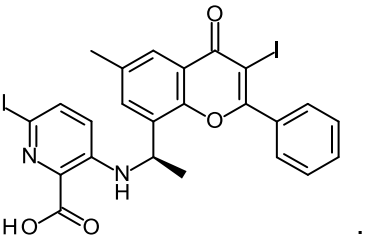

; 
;


; 
;


; 
; 
;


; 
;

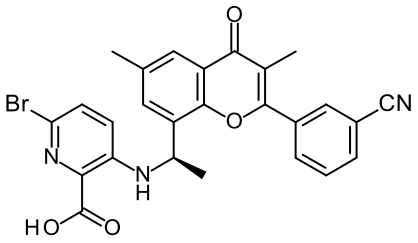
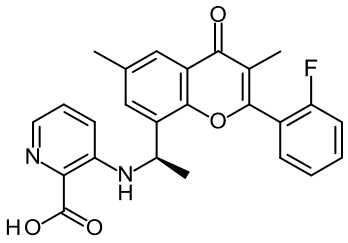

; 
;

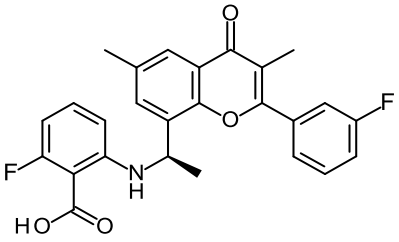
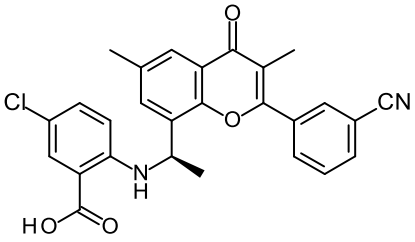

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

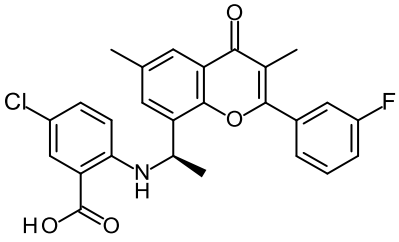
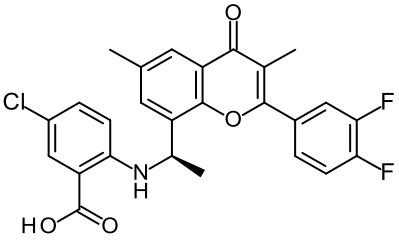
;

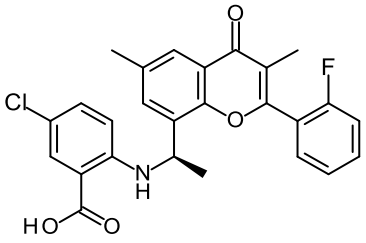
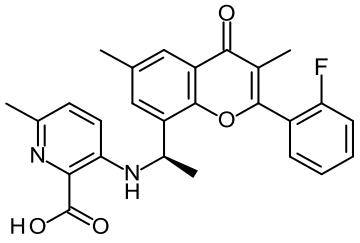
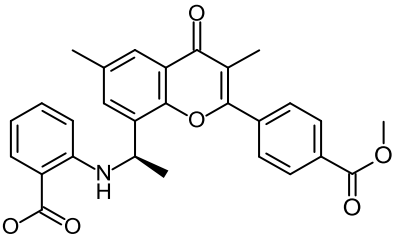
;

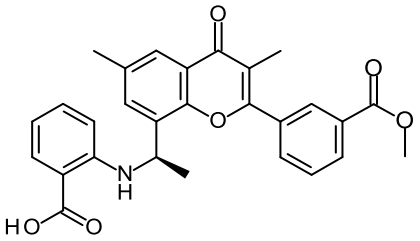
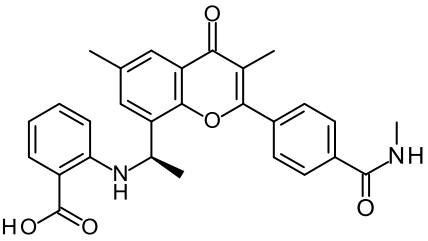
;

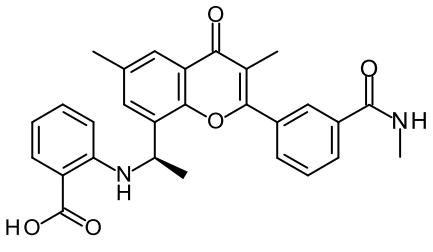
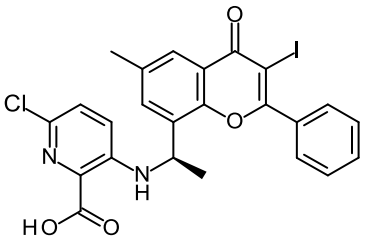
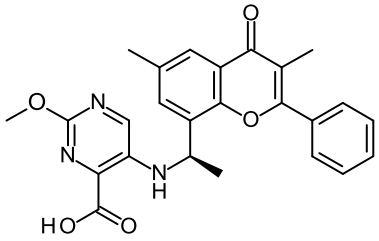
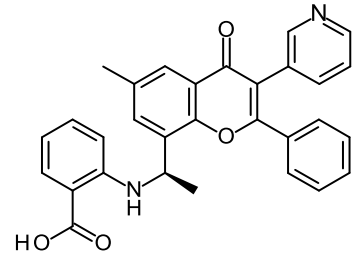
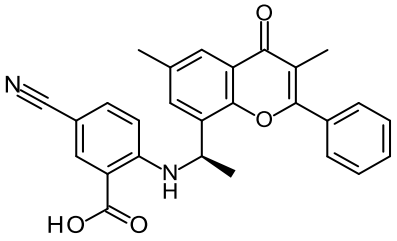
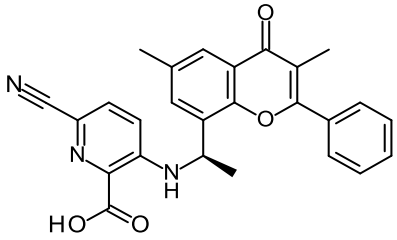
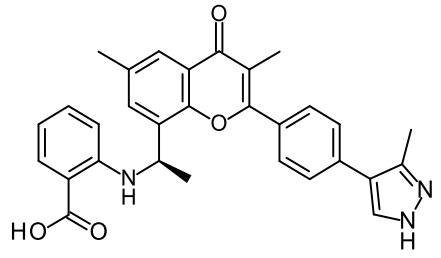
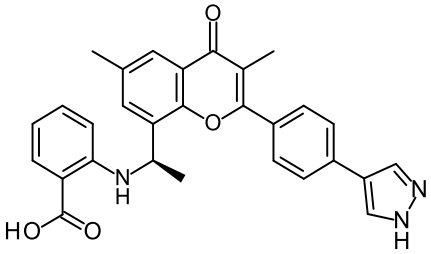
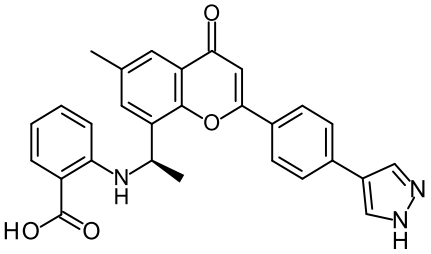
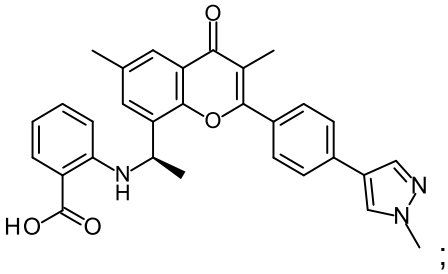
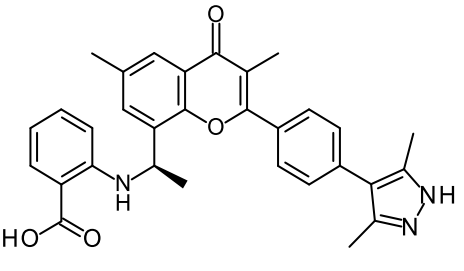

Br
CN
N
H
HO
O
O
; 
F
N
H
HO
O
O
;

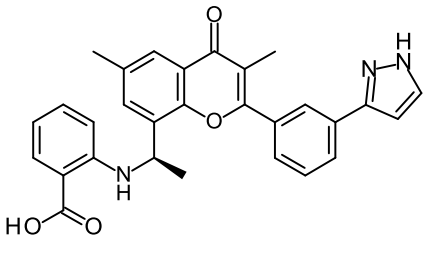
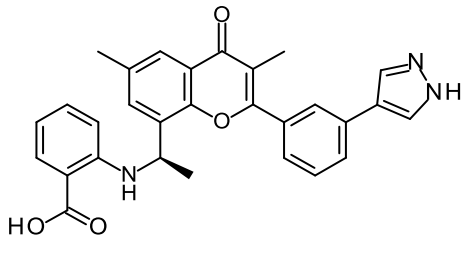

F
F
N
H
HO
O
O
; 
Cl
CN
N
H
HO
O
O
;

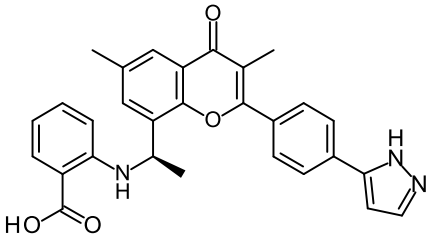
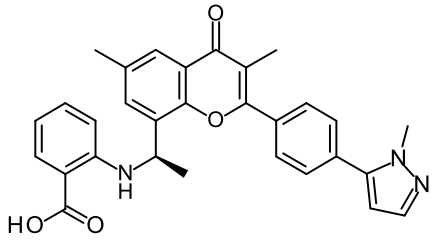

Cl
F
N
H
HO
O
O
; 
Cl
F
F
N
H
HO
O
O
;

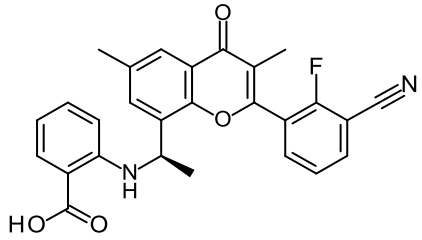
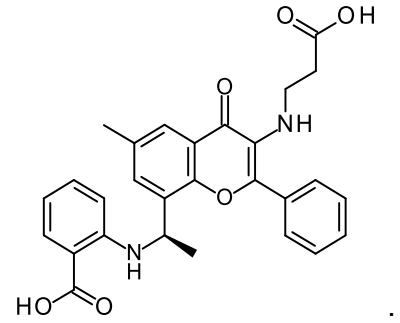

Cl
F
N
H
HO
O
O
; 
F
N
H
HO
O
O
; 
O
O
N
H
HO
O
O
;

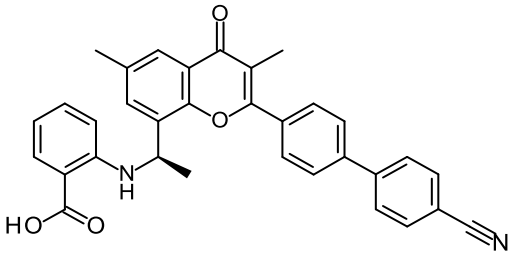
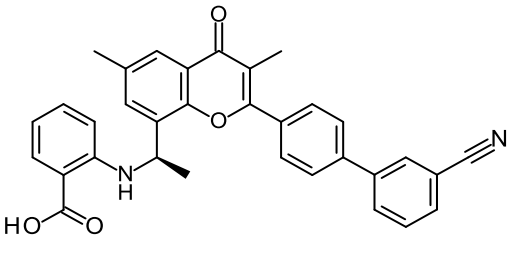

O
O
N
H
HO
O
O
; 
NH
N
H
HO
O
O
;

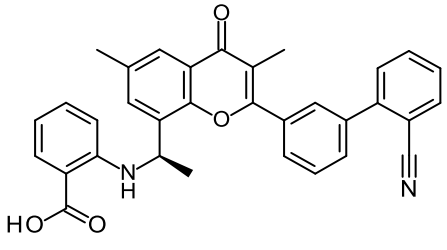
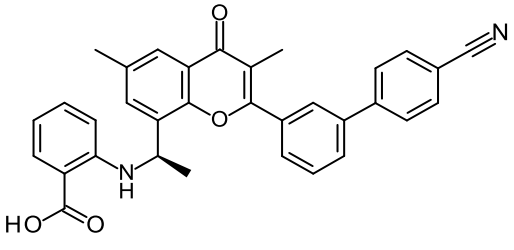

;

;

;

;

;

;

;

;

;

5
;

;

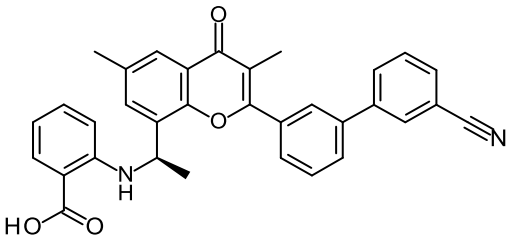

; 
;


; 
;

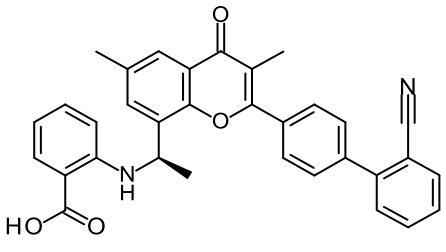

; 
;


; 
;

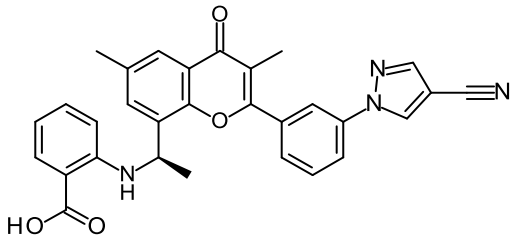

; 
;



;



; y



;

o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

47. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-46, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y un portador farmacéuticamente aceptable.

48. Un método para tratar una enfermedad o trastorno asociado con la modulación de fosfoinositido 3-quinasa (PI3K), que comprende administrar a un paciente que lo necesita una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-46, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, o una composición farmacéutica de la reivindicación 47.

49. El método de la reivindicación 48, caracterizado porque la PI3K es PI3Kα.

50. El método de la reivindicación 48 o la reivindicación 49, caracterizado porque la PI3K asociada con la enfermedad o el trastorno tiene una mutación H1047R.

51. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 48-50, caracterizado porque la enfermedad o el trastorno es un cáncer.

52. El método de la reivindicación 51, caracterizado porque el cáncer es cáncer de endometrio, cáncer gástrico, leucemia, linfoma, sarcoma, cáncer colorrectal, cáncer de pulmón, cáncer de ovario, cáncer de piel, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de mama, tumor cerebral, o cáncer de próstata.

53. El método de la reivindicación 51, caracterizado porque el cáncer es cáncer de mama.

54. El método de la reivindicación 51, caracterizado porque el cáncer es cáncer de mama avanzado o metastásico positivo al receptor de hormonas (HR+), y negativo al receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2-).

55. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 48-50, caracterizado porque la enfermedad o el trastorno es síndrome CLOVES (síndrome de sobrecrecimiento lipomatoso congénito, malformaciones vasculares, nevos epidérmicos, escoliosis/esquelético y espinal) o síndrome de sobrecrecimiento relacionado con PIK3CA (PROS).

56. Un método para inhibir la fosfoinositido 3-quinasa (PI3K), que comprende administrar a un paciente que lo necesita una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-46, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, o una composición farmacéutica de la reivindicación 47.

57. Un método para tratar cáncer o un trastorno, el método comprende administrar a un paciente que lo necesita una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-46, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, o una composición farmacéutica de la reivindicación 47.

58. El método de la reivindicación 57, caracterizado porque el cáncer es cáncer de endometrio, cáncer gástrico, leucemia, linfoma, sarcoma, cáncer colorrectal, cáncer de pulmón, cáncer de ovario, cáncer de piel, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de mama, tumor cerebral, o cáncer de próstata.

59. El método de la reivindicación 57, caracterizado porque el cáncer es cáncer de mama.

60. El método de la reivindicación 57, caracterizado porque el cáncer es cáncer de mama avanzado o metastásico positivo al receptor de hormonas (HR+), y negativo al receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2-).

61. El método de la reivindicación 57, caracterizado porque el trastorno es síndrome CLOVES (síndrome de sobrecrecimiento lipomatoso congénito, malformaciones

vasculares, nevos epidérmicos, escoliosis/esquelético y espinal) o síndrome de sobrecrecimiento relacionado con PIK3CA (PROS).

62. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-46, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, o una composición farmacéutica de la reivindicación 47, para el uso en la terapia.

63. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-46, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, o una composición farmacéutica de la reivindicación 47, para el uso en el tratamiento de una enfermedad o el trastorno asociado con la modulación de la PI3K.

64. El compuesto o la composición para uso en la reivindicación 63, caracterizado porque la enfermedad asociada a la modulación de la PI3K es un cáncer.

65. El compuesto o la composición para uso en la reivindicación 64, caracterizado porque el cáncer es cáncer de endometrio, cáncer gástrico, leucemia, linfoma, sarcoma, cáncer colorrectal, cáncer de pulmón, cáncer de ovario, cáncer de piel, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de mama, tumor cerebral o cáncer de próstata.

66. El compuesto o la composición para el uso de la reivindicación 64, caracterizado porque el cáncer es cáncer de mama.

67. El compuesto o la composición para el uso de la reivindicación 64, caracterizado porque el cáncer es cáncer de mama avanzado o metastásico positivo al receptor de hormonas (HR+), negativo al receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HEHER2-).

68. El compuesto o la composición para uso en la reivindicación 63, caracterizado porque el trastorno es síndrome de CLOVES (síndrome de sobrecrecimiento lipomatoso congénito, malformaciones vasculares, nevos epidérmicos, escoliótico/esquelético y medular) o síndromes de sobrecrecimiento relacionados con la PIK3CA (PROS).

69. El uso de un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-46, o una composición farmacéutica de la reivindicación 47, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad asociada con la modulación de la PI3K.

70. El uso de la reivindicación 69, caracterizado porque la enfermedad asociada a la modulación de la PI3K es un cáncer.

71. El uso de la reivindicación 70, caracterizado porque el cáncer es cáncer de endometrio, cáncer gástrico, leucemia, linfoma, sarcoma, cáncer colorrectal, cáncer de pulmón, cáncer de ovario, cáncer de piel, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de mama, cáncer de cerebro, o cáncer de próstata.

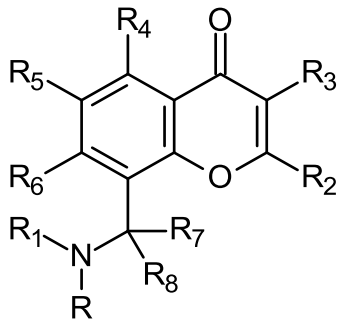
72. El uso de la reivindicación 70, caracterizado porque el cáncer es cáncer de mama.

73. El uso de la reivindicación 70, caracterizado porque el cáncer es cáncer de mama avanzado o metastásico positivo al receptor de hormonas (HR+), negativo al receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2-).

74. El uso de la reivindicación 69, caracterizado porque la enfermedad es el síndrome CLOVES (síndrome de sobrecrecimiento lipomatoso congénito, malformaciones vasculares, nevos epidérmicos, escoliótico/esquelético y medular) o síndromes de sobrecrecimiento relacionados con la PIK3CA (PROS).

RESUMEN

La descripción se relaciona con los compuestos de la Fórmula (I) como inhibidores alostéricos de cromenona del fosfoinositido 3-quinasa (PI3K) útiles en el tratamiento de enfermedades o trastornos asociados con la modulación de PI3K, la Fórmula (I):



(I)

o sales farmacéuticamente aceptables de estos, en donde **R, R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7,** y **R_8**, son como se definen en la presente descripción. La descripción también se refiere a métodos para preparar y usar los compuestos de Fórmula (I) o sales farmacéuticamente aceptables de estos.