

INHIBIDORES DE KIT QUINASA Y MÉTODOS DE USO DE LOS MISMOS

REFERENCIA CRUZADA

5 Esta solicitud reclama la prioridad de la Solicitud Provisional de Estados Unidos Número 63/287,857 presentada el 9 de diciembre de 2021 y la Solicitud Provisional de Estados Unidos Número 63/329,674 presentada el 11 de abril de 2022, cuyos contenidos se incorporan aquí por referencia en su totalidad.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

15 Las mutaciones de ganancia de función en los receptores de tirosina quinasa KIT y PDGFRA de tipo III están presentes en muchos cánceres y enfermedades mieloproliferativas. Por ejemplo, los tumores del estroma gastrointestinal (GIST) son provocados por mutaciones activadoras en KIT (~80%) y PDGFRA (~5-10%). Las mutaciones en KIT provocan >90% de los casos de mastocitosis sistémica (SM) y leucemia de mastocitos (MCL), y un porcentaje pequeño pero significativo de leucemia mieloide aguda (AML), tumores de células germinales y melanoma. También se observan mutaciones de PDGFRA o reordenamientos genéticos en cánceres como la leucemia hipereosinofílica y el glioblastoma. Es probable que las amplificaciones del gen KIT y/o PDGFRA también sean oncogénicas en gliomas y cánceres de pulmón.

20 La mayoría de las mutaciones de resistencia primarias y secundarias en KIT y PDGFRA están ubicadas dentro de regiones de cambio que residen dentro del dominio de quinasa intracelular. KIT y PDGFRA se denominan "quinasa de doble interruptor" según la observación de que cada una de ellas incorpora a) un interruptor autoinhibidor dentro del dominio de yuxtamembrana intracelular (JMD) y b) un interruptor de bucle de activación principal (AL) dentro del dominio de quinasa. Varios estudios han demostrado que este mecanismo de doble interruptor regula la actividad de la quinasa celular KIT y PDGFRA mediante el control de la conformación de la quinasa. De hecho, la fosforilación de uno o más aminoácidos desencadena un cambio conformacional que conduce a la activación de la quinasa de un estado inactivo (o "apagado") a un estado activo (o "encendido"). La interrupción de uno o más de estos mecanismos de control de interruptores puede hacer que la quinasa adopte de manera anómala una conformación de tipo I activa. En aproximadamente el 70 % de los pacientes con GIST, la mutación activadora principal se encuentra en el exón 11 de KIT, que codifica el interruptor inhibidor JMD, lo que da como resultado una pérdida de función en el interruptor inhibidor, cambiando el equilibrio conformacional hacia una forma activa de tipo I. Un pequeño porcentaje de las mutaciones activadoras primarias y casi todas las mutaciones de resistencia secundaria en GIST

son mutaciones ubicadas en el interruptor AL principal que se encuentra en los exones 17 y 18 de KIT y el exón 18 de PDGFRA, respectivamente, o en los exones 13 y 14 de KIT y los exones 14 y 15 de PDGFRA en la región del bolsillo del interruptor adyacente al bolsillo de unión de ATP. Estas mutaciones de ganancia de función también estabilizan una conformación tipo I activa. Específicamente, el residuo del interruptor D816 de KIT (exón 17) y el residuo análogo D842 de PDGFRA (exón 18) son esenciales para que el interruptor AL resida en un estado desactivado de tipo II. La mutación de estos residuos de ácido aspártico a valina (mutantes KIT D816V y PDGFRA D842V) da como resultado un cambio en la conformación de la proteína que lleva a una transición de la quinasa de un estado inactivo (conformación tipo II) a un estado activo (conformación tipo I). Las enfermedades causadas por la proliferación de mastocitos, como la mastocitosis sistémica (SM) y el linfoma de células del manto (MCL), y un pequeño porcentaje de leucemia mieloide aguda (AML) son impulsadas por mutaciones primarias en el interruptor AL principal de KIT (por ejemplo, D816V o N822K). De manera similar, una mutación D842V dentro del interruptor AL principal de PDGFRA es la mutación primaria más común observada dentro de un pequeño subconjunto de GIST con mutación de PDGFRA.

El tratamiento del GIST metastásico se revolucionó con la llegada de los inhibidores de la tirosina quinasa (TKI), encabezados por el imatinib, un potente inhibidor de las mutaciones primarias del exón 11 JMD KIT, aprobado como tratamiento de primera línea para el GIST avanzado en 2002. Si bien la mayoría de los pacientes con GIST respondieron bien al tratamiento con imatinib, se encontró que alrededor del 10-14% de los pacientes tratados no eran sensibles a la terapia con imatinib. Además, más de la mitad de los respondedores tempranos al tratamiento con imatinib desarrollaron resistencia a los medicamentos dentro de los dos años posteriores a la terapia con imatinib. Esta resistencia se debió principalmente a la formación de mutaciones secundarias dentro de KIT (por ejemplo, el exón 13 V654A dentro de la región del bolsillo del interruptor o varias mutaciones del exón 17 en el interruptor AL). Posteriormente, sunitinib y regorafenib fueron aprobados como terapias de segunda y tercera línea para GIST resistente a imatinib. Sunitinib inhibe preferencialmente las mutaciones secundarias de KIT en los exones 13 y 14, pero no inhibe las mutaciones secundarias en el interruptor AL del exón 17/18. Por el contrario, el regorafenib inhibe principalmente un subconjunto de mutaciones secundarias en el exón 17, mientras que solo inhibe débilmente las mutaciones secundarias en los exones 13 y 14 de KIT.

El examen de biopsias individuales de pacientes con GIST obtenidas de diferentes metástasis progresivas indica que puede existir una matriz heterogénea compleja de mutaciones KIT primarias y múltiples secundarias dentro del mismo paciente y en diferentes lesiones metastásicas. Esta observación complica aún más la selección de una terapia adecuada basada en TKI. Además, la actividad quinasa fuera del objetivo de sunitinib y regorafenib conduce a problemas de tolerabilidad, que requieren un manejo significativo del tratamiento clínico (por ejemplo, vacaciones del fármaco,

reducción de la dosis). El ajuste necesario en el programa de tratamiento de la terapia también puede exacerbar el desarrollo de mutaciones de resistencia secundarias adicionales. Desde una perspectiva de seguridad, el uso de avapritinib también está limitado debido a los eventos adversos del sistema nervioso central (CNS) que resultaron en la restricción de la etiqueta de recuadro negro.

5 Existe una clara necesidad insatisfecha de un inhibidor de la tirosina quinasa con una potente actividad inhibidora frente a un amplio espectro de mutantes de KIT y PDGFRA clínicamente relevantes, y un perfil mejorado de seguridad y tolerabilidad en comparación con los tratamientos GIST actualmente disponibles.

10

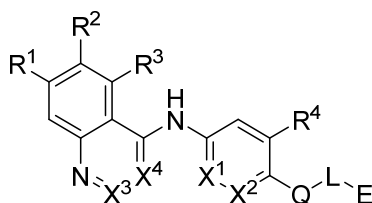
BREVE DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

En el presente documento se describen, en parte, compuestos que son inhibidores de la quinasa c-KIT mutante oncogénica y de tipo salvaje y métodos de uso de los mismos, como el tratamiento de cánceres provocados por mutaciones de la quinasa c-KIT, por ejemplo, mutaciones de c-KIT primarias (KIT exón 9 u 11) y secundarias (exones 13, 14, 17 y 18).

15

En una modalidad, descrita en este documento, es un compuesto representado por la fórmula I:

20



Fórmula I

25

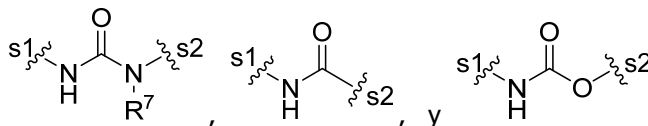
una de sus sales, enantiómeros, estereoisómeros o tautómeros farmacéuticamente aceptables, en los que:

X¹ y X² se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consta de N, CH y CF;

X³ y X⁴ son cada uno independientemente CH o N, siempre que no más de uno de X³ y X⁴ sea N;

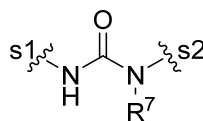
30

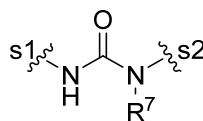
Q se selecciona del grupo formado por



, donde s1 es el sitio unido covalentemente al anillo; y s2 es el sitio unido covalentemente a L;

L se selecciona del grupo que consiste en un enlace directo y un alquilo de C₁-C₆



opcionalmente sustituido con $(E^{11})_m$, o cuando Q es , L tomado junto con R^7 y el átomo de N al que están unidos L y R^7 forman un heterociclilo opcionalmente sustituido que tiene de 4 a 10 átomos en la estructura del anillo en el que el sustituyente opcional se selecciona del grupo que consiste en alquilo, halógeno, haloalquilo, hidroxilo, alcoxi, haloalcoxi y oxo;

5 E se selecciona del grupo que consiste en H, alqueno, ciano, haloalcoxi, haloalquilo, halógeno,

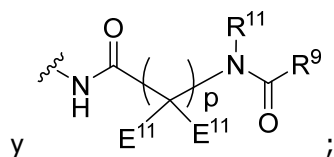
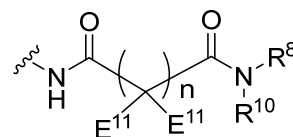
alquilo opcionalmente sustituido en el que el sustituyente opcionalmente sustituido, cada vez que aparece, se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo de C_1-C_6 , alcoxi, amina, halógeno, haloalquilo, haloalcoxi, hidroxilo y ciano,

10 cicloalquilo opcionalmente sustituido en el que el sustituyente opcionalmente sustituido, cada vez que aparece, se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo de C_1-C_6 , alcoxi, amina, halógeno, haloalquilo, haloalcoxi, hidroxilo y ciano,

heterociclilo opcionalmente sustituido en el que el sustituyente opcionalmente sustituido, cada vez que aparece, se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo de C_1-C_6 , alcoxi, amida, amina, acilo, alcoxialquilo, halógeno, haloalquilo, haloalcoxi, hidroxilo, hidroxialquilo, oxo, ciano, cianoalquilo y sulfona, y

15 alcoxi opcionalmente sustituido en el que el sustituyente opcionalmente sustituido, cada vez que aparece, se selecciona independientemente del grupo que consiste en cicloalquilo y heterociclilo; o

20 Q-L-E en conjunto se selecciona del grupo que consiste en



25 E^{11} , en cada aparición, se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, alquilo y halógeno, o dos apariciones de E^{11} cuando se toman junto con el átomo de C al que están unidos forman un cicloalquilo opcionalmente sustituido que tiene de 3 a 4 átomos en la estructura de anillo, en la que el sustituyente opcional se selecciona del grupo que consiste en alquilo de C_1-C_6 , halógeno, haloalquilo de C_1-C_6 , alcoxi de C_1-C_6 , haloalcoxi de C_1-C_6 , hidroxilo y oxo;

R^1 se selecciona del grupo que consiste en H, haloalquilo,

alcoxi opcionalmente sustituido en el que el sustituyente opcionalmente sustituido,

cada vez que aparece, se selecciona independientemente del grupo que consiste en alcoxi, acetamido, amina, haloalquilo, haloalcoxi, halógeno, hidroxí, ciano, ácido carboxílico, amido opcionalmente sustituido y heterociclilo opcionalmente sustituido, en el que

5 el sustituyente del amido opcionalmente sustituido, en cada aparición, es independientemente, alquilo de C₁-C₆, y

el sustituyente del heterociclilo opcionalmente sustituido, en cada aparición, es independientemente alquilo de C₁-C₆, amina, ciano, halógeno, haloalquilo de C₁-C₆, alcoxi de C₁-C₆, haloalcoxi de C₁-C₆, hidroxí y oxo,

10 cicloalquilo opcionalmente sustituido en el que el sustituyente opcionalmente sustituido, cada vez que aparece, se selecciona independientemente del grupo que consiste independientemente en alquilo de C₁-C₆, amina, halógeno, haloalquilo de C₁-C₆, alcoxi de C₁-C₆, haloalcoxi de C₁-C₆, hidroxí y oxo,

heterociclilo opcionalmente sustituido en el que el sustituyente opcionalmente sustituido, cada vez que aparece, es independientemente alquilo de C₁-C₆, amina, ciano, halógeno, haloalquilo de C₁-C₆, alcoxi de C₁-C₆, haloalcoxi de C₁-C₆, hidroxí y oxo, y

15 alquilo opcionalmente sustituido en el que el sustituyente opcionalmente sustituido, cada vez que aparece, se selecciona independientemente del grupo que consiste en alcoxi, amina, haloalcoxi e hidroxí;

20 R² se selecciona del grupo que consiste en H y alcoxi opcionalmente sustituido en el que el sustituyente opcionalmente sustituido, cada vez que aparece, es independientemente alcoxi, amina, heterociclilo, o cuando se toma junto con R¹ forma un heterociclilo opcionalmente sustituido que tiene de 5 a 6 átomos en la estructura de anillo en la que el sustituyente opcionalmente sustituido, cada vez que aparece, se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo de C₁-C₆ y halógeno;

25 R³ se selecciona del grupo que consiste en F y alcoxi;

R⁴ se selecciona del grupo que consiste en H, F, alquilo y alcoxi;

R⁷ se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, alquilo, haloalquilo o cicloalquilo;

30 R⁸ se selecciona del grupo que consiste en alquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido y cicloalquilo opcionalmente sustituido, en el que

el sustituyente del alquilo opcionalmente sustituido, en cada aparición, se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo de C₁-C₆, alcoxi, amina, halógeno, haloalquilo, haloalcoxi, hidroxí, ciano, cicloalquilo y heterociclilo,

35 el sustituyente del heterociclilo opcionalmente sustituido, en cada aparición, se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo de C₁-C₆, alcoxi, amina, halógeno,

haloalquilo, haloalcoxi, hidroxi, oxo y ciano, y

el sustituyente del cicloalquilo opcionalmente sustituido en cada aparición se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo de C₁-C₆, alcoxi, amina, halógeno, haloalquilo, haloalcoxi, hidroxi y ciano;

5 R⁹ se selecciona del grupo que consiste en alquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido y cicloalquilo opcionalmente sustituido, en el que

el sustituyente del alquilo opcionalmente sustituido, en cada aparición, se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo de C₁-C₆, alcoxi, amina, halógeno, haloalquilo, haloalcoxi, hidroxi, ciano, cicloalquilo y heterociclilo,

10 el sustituyente del heterociclilo opcionalmente sustituido, en cada aparición, se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo de C₁-C₆, alcoxi, amina, halógeno, haloalquilo, haloalcoxi, hidroxi, oxo y ciano, y

el sustituyente del cicloalquilo opcionalmente sustituido en cada aparición se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo de C₁-C₆, alcoxi, amina, halógeno, haloalquilo, haloalcoxi, hidroxi y ciano;

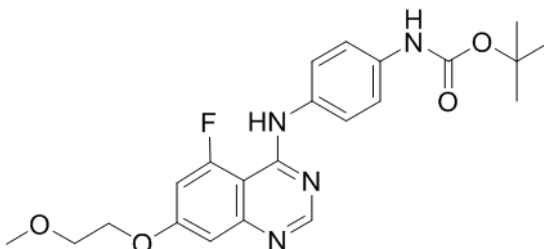
15 R¹⁰ se selecciona del grupo que consiste en H y alquilo, o tomado junto con R⁸ y el átomo de N al que están unidos R⁸ y R¹⁰ forman un heterociclilo opcionalmente sustituido que tiene de 4 a 8 átomos en la estructura del anillo donde el sustituyente opcional en cada aparición, se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo, halógeno, haloalquilo, hidroxilo, alcoxi, haloalcoxi y oxo;

20 R¹¹ se selecciona del grupo que consta de H y alquilo, o tomado junto con R⁹ y los átomos a los que R⁹ y R¹¹ están unidos respectivamente forman un heterociclilo opcionalmente sustituido que tiene de 4 a 7 átomos en la estructura del anillo en el que el sustituyente opcional, en cada ocurrencia, se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo, halógeno, haloalquilo, hidroxilo, alcoxi y haloalcoxi;

25 cada aparición de m es independientemente 0, 1, 2, 3 ó 4;
n es 0, 1, 2, 3 ó 4; y
p es 1, 2 o 3,
siempre que el compuesto no sea:

30

35



5

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

Ahora se describirán las características y otros detalles de la divulgación de manera más particular. Ciertos términos utilizados en la especificación, ejemplos y reivindicaciones anexas son recolectados aquí. Estas definiciones se deben leer tomando en consideración el resto de la divulgación y la forma en que las entiende una persona con experiencia en la técnica. A menos que se definan de otra manera, todos los términos técnicos y científicos que se utilizan en la presente tienen el mismo significado con que comúnmente los entiende una persona con conocimientos medios en la técnica.

15

Definiciones

Las definiciones establecidas en esta solicitud pretenden aclarar los términos utilizados en esta solicitud.

20

A menos que se defina de otro modo, todos los términos técnicos y científicos utilizados en el presente documento tienen el mismo significado que comúnmente entiende un experto en la técnica a la que pertenece el tema del presente documento. Tal como se utilizan en la especificación y las reivindicaciones adjuntas, a menos que se especifique lo contrario, los siguientes términos tienen el significado indicado para facilitar la comprensión de la presente descripción.

25

Como se usa aquí, las formas singulares "un", "una" y "el/la" abarcan referencias plurales a menos que el contexto indique claramente lo contrario. Los términos "que comprende", "que incluye" y "que tiene" pretenden ser inclusivos y significan que puede haber elementos adicionales además de los elementos enumerados.

30

Como se usa en este documento, se aplicarán las siguientes definiciones a menos que se indique lo contrario. Para los fines de esta descripción, los elementos químicos se identifican de acuerdo con la Tabla periódica de los elementos, versión CAS, y the Handbook of Chemistry and Physics, 75th Ed.1994. Además, los principios generales de la química orgánica se describen en "Organic Chemistry," Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito: 1999, y "March's Advanced Organic Chemistry," 5th Ed., Smith, M. B. and March, J., eds. John Wiley & Sons, New York: 2001, cuyo contenido completo se incorpora aquí como referencia.

35

Como se usa en este documento, el término "en este documento" significa la solicitud completa.

Como se usa en este documento, los términos "opcional" u "opcionalmente" significan que el evento o circunstancia descrito posteriormente puede ocurrir o no, y que la descripción incluye instancias en las que ocurre el evento o circunstancia, así como instancias en las que no ocurre. Por ejemplo, "alquilo opcionalmente sustituido" se refiere a que el alquilo puede estar sustituido así como cuando el alquilo no está sustituido.

Se entiende que los sustituyentes y los patrones de sustitución de los compuestos de la presente descripción pueden ser seleccionados por un experto en la materia para obtener compuestos químicamente estables que pueden sintetizarse fácilmente mediante técnicas conocidas en la técnica, así como los métodos establecidos. a continuación, a partir de materiales de partida fácilmente disponibles. Si un mismo sustituyente está sustituido con más de un grupo, se entiende que estos múltiples grupos pueden estar en el mismo carbono o en diferentes carbonos, siempre que resulte una estructura estable.

Como se usa aquí, el término "opcionalmente sustituido" se refiere al reemplazo de uno a seis átomos de hidrógeno en una estructura dada con el radical de un sustituyente específico que incluye, entre otros, hidroxilo, hidroxialquilo, alcoxi, halógeno, alquilo, arilo, alcoxi, cicloalquilo, heterociclilo, amino, aminoalquilo, ciano, haloalquilo, haloalcoxi y $-OC(=O)-CH_2-O$ alquilo. Preferiblemente, "opcionalmente sustituido" se refiere al reemplazo de uno a cuatro radicales de hidrógeno en una estructura dada con los sustituyentes mencionados anteriormente. Más preferiblemente, de uno a tres radicales de hidrógeno se reemplazan por los sustituyentes como se mencionó anteriormente. Se entiende que el sustituyente puede estar sustituido adicionalmente.

Tal como se usa en el presente documento, el término "sustituido" se refiere a restos que tienen sustituyentes que reemplazan un hidrógeno en uno o más carbonos del esqueleto. Se entenderá que "sustitución" o "sustituido con" incluye la condición implícita de que tal sustitución está de acuerdo con la valencia permitida del átomo sustituido y el sustituyente, y que la sustitución da como resultado un compuesto estable, por ejemplo que no se transforma espontáneamente tal como por reordenamiento, ciclación, eliminación, etc. Como se usa en el presente documento, se contempla que el término "sustituido" incluya todos los sustituyentes permisibles de compuestos orgánicos. En un aspecto amplio, los sustituyentes permisibles incluyen sustituyentes acíclicos y cíclicos, ramificados y no ramificados, carbocíclicos y heterocíclicos, aromáticos y no aromáticos de compuestos orgánicos. Los sustituyentes permisibles pueden ser uno o más e iguales o diferentes para los compuestos orgánicos apropiados. Para los fines de esta solicitud, los heteroátomos como el nitrógeno pueden tener sustituyentes de hidrógeno y/o cualquier sustituyente permisible de los compuestos orgánicos descritos en el presente documento que satisfagan las valencias de los heteroátomos.

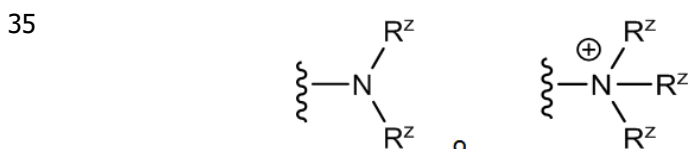
Los sustituyentes pueden incluir cualquier sustituyente descrito en el presente documento, por ejemplo, tales sustituyentes, si no se especifica lo contrario, pueden incluir, por

ejemplo, un halógeno, un hidroxilo, un carbonilo (como un carboxilo, un alcoxicarbonilo, un formilo o un acilo), un tiocarbonilo (como un tioéster, un tioacetato o un tioformiato), un alcoxilo, un fosforilo, un fosfato, un fosfonato, un fosfinato, un amino, un amido, una amidina, una imina, un alcoxi, un ciano, un nitro, un azido, un sulfhidrilo, un alquiltio, un sulfato, un sulfonato, un sulfamoilo, un sulfonamido, un sulfonilo, un heterociclilo, un aralquilo o un resto aromático o heteroaromático. Los expertos en la técnica entenderán que los propios sustituyentes pueden sustituirse, si es apropiado. Por ejemplo, los sustituyentes de un alquilo sustituido pueden incluir formas sustituidas y no sustituidas de grupos amino, azido, imino, amido, fosforilo (incluidos fosfonato y fosfinato), sulfonilo (incluidos sulfato, sulfonamido, sulfamoilo y sulfonato) y sililo, así como como éteres, alquiltios, carbonilos (incluyendo cetonas, aldehídos, carboxilatos y ésteres), $-\text{CF}_3$, $-\text{CN}$ y similares. A menos que se indique específicamente como "sin sustituir", se entiende que las referencias a restos químicos en el presente documento incluyen variantes sustituidas. Por ejemplo, la referencia a un grupo o resto "arilo" incluye implícitamente tanto variantes sustituidas como no sustituidas.

Como se usa aquí, el término "alquilo" se refiere a un hidrocarburo no aromático de cadena lineal o ramificado que está completamente saturado. Típicamente, un grupo alquilo de cadena lineal o ramificado tiene de 1 a aproximadamente 20 átomos de carbono, preferiblemente de 1 a aproximadamente 10, por ejemplo, puede ser alquilo de $\text{C}_1\text{-C}_6$ o por ejemplo, alquilo de $\text{C}_1\text{-C}_6$ a menos que se defina de otra manera. Los ejemplos de grupos alquilo de cadena lineal y ramificada incluyen, entre otros, metilo, etilo, 1-propilo (n-propilo), 2-propilo, n-butilo, sec-butilo, terc-butilo, 1-pentilo, 2-pentilo, 3-pentilo, neo-pentilo, 1-hexilo, 2-hexilo, 3-hexilo, 1-heptilo, 2-heptilo, 3-heptilo, 4-heptilo, 1-octilo, 2-octilo, 3-octilo, o 4-octilo y similares. Además, el término "alquilo" utilizado a lo largo de la especificación, los ejemplos y las reivindicaciones pretende incluir tanto "alquilos no sustituidos" como "alquilos sustituidos", el último de los cuales se refiere a restos alquilo que tienen sustituyentes que reemplazan un hidrógeno en uno o más carbonos de la columna vertebral de hidrocarburos. El grupo "alquilo" puede estar opcionalmente sustituido.

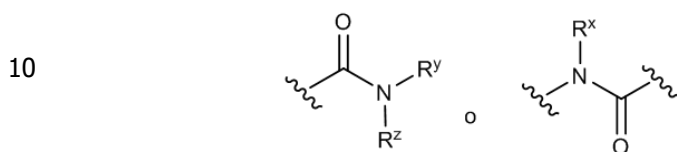
El término " $\text{C}_x\text{-C}_y$ ", cuando se usa junto con un resto químico, como acilo, aciloxi, alquilo, alquenilo o alcoxi, incluye grupos que contienen de x a y carbonos en la cadena. Por ejemplo, el término " $\text{C}_x\text{-C}_y$ " se refiere a grupos hidrocarburo saturados sustituidos o no sustituidos, incluidos grupos alquilo de cadena lineal y alquilo de cadena ramificada que contienen de x a y carbonos en la cadena, incluidos grupos haloalquilo como trifluorometilo y 2, 2,2-trifluoroetilo, etc. Alquilo C_0 indica un hidrógeno donde el grupo está en una posición terminal, un enlace si es interno.

Como se usa en el presente documento, los términos "amina" y "amino" se refieren tanto a aminas sustituidas como no sustituidas y sales de las mismas, por ejemplo, un resto que puede estar representado por:



donde cada uno de R^z representa independientemente hidrógeno o un grupo
 5 hidrocarbilo, o los grupos R^z se toman junto con el átomo de N al que están unidos para completar un heterociclilo que tiene de 4 a 8 átomos en la estructura del anillo.

Como se usa en este documento, los términos "amida" y "amido" se refieren a un grupo representado por



donde R^x , R^y y R^z representan cada uno independientemente hidrógeno o un grupo
 hidrocarbilo, o R^y y R^z se toman junto con el átomo de N al que están unidos para completar un
 15 heterociclilo que tiene de 4 a 8 átomos en la estructura del anillo.

Como se usa en el presente documento, el término "alcoxi" se refiere a un radical hidrocarburo (alquilo) alifático saturado, lineal o ramificado, unido a un átomo de oxígeno que está unido a una estructura central. Preferiblemente, los grupos alcoxi tienen de uno a seis átomos de carbono, es decir, pueden ser alcoxi de C_1 - C_6 . Los ejemplos de grupos alcoxi incluyen, entre otros,
 20 metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, terc-butoxi, pentoxi, 3-metilbutoxi y similares. El término "alcoxi", como se usa en este documento, puede estar opcionalmente sustituido, como se define anteriormente.

Como se usa aquí, el término "haloalquilo" se refiere a un grupo alquilo (como se define anteriormente) que está sustituido con uno o más halógenos. Un radical monohaloalquilo, por
 25 ejemplo, puede tener un átomo de cloro, bromo, yodo o flúor. Los radicales dihalo y polihaloalquilo pueden tener dos o más átomos de halógeno iguales o diferentes. Los ejemplos de haloalquilo incluyen, entre otros, clorometilo, diclorometilo, triclorometilo, dicloroetilo, dicloropropilo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, pentafluoroetilo, heptafluoropropilo, difluoroclorometilo, diclorofluorometilo, difluoroetilo, difluoropropilo y similares.

30 Como se usa aquí, el término "haloalcoxi" se refiere a radicales en los que uno o más de los átomos de hidrógeno del grupo alcoxi están sustituidos con uno o más halógenos. Los ejemplos representativos de grupos "haloalcoxi" incluyen, entre otros, difluorometoxi ($-OCHF_2$), trifluorometoxi ($-OCF_3$) o trifluoroetoxi ($-OCH_2CF_3$).

Como se usa en este documento, el término "hidrocarbilo" se refiere a un grupo
 35 hidrocarburo alifático. El resto hidrocarbilo puede ser un grupo "alquilo saturado", lo que significa que

no contiene ningún resto alqueno o alquino. El resto hidrocarbilo también puede ser un resto "alquilo insaturado", lo que significa que contiene al menos un alqueno o resto alquino. Un resto "alqueno" se refiere a un grupo de cadena hidrocarburo lineal o ramificada que consta de dos a ocho átomos de carbono y al menos un doble enlace carbono-carbono, que está unido al resto de la molécula por un enlace simple, por ejemplo, etenilo, prop-1-enilo, but-1-enilo, pent-1-enilo, pent-1,4-dienilo y similares. Un resto "alquino" se refiere a un grupo de cadena hidrocarburo lineal o ramificada que consta de dos a ocho átomos de carbono y al menos un enlace triple carbono-carbono, que está unido al resto de la molécula por un enlace simple. El resto hidrocarbilo, ya sea saturado o insaturado, puede ser de cadena lineal o ramificada.

10 Como se usa aquí, el término "aminoalquilo" se refiere a un grupo alquilo sustituido con un grupo amino.

 Como se usa aquí, el término "hidroxialquilo" se refiere a un grupo alquilo sustituido con un grupo hidroxilo.

 Como se usa aquí, el término "cicloalquilo" solo o en combinación con otro(s) término(s) se refiere a un hidrocarburo cíclico que está completamente saturado. "Cicloalquilo" incluye anillos monocíclicos, bicíclicos y tricíclicos. Típicamente, un grupo cicloalquilo monocíclico tiene de 3 a aproximadamente 10 átomos de carbono, más típicamente de 3 a 8 átomos de carbono (por ejemplo, cicloalquilo de C₃-C₁₀ o por ejemplo, cicloalquilo de C₃-C₆ a menos que se defina de otra manera). Los ejemplos de cicloalquilos monocíclicos incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y similares. El segundo anillo de un cicloalquilo bicíclico o el segundo o tercer anillo de un cicloalquilo tricíclico pueden seleccionarse de anillos saturados, insaturados y aromáticos. Cicloalquilo incluye moléculas bicíclicas y tricíclicas en las que uno, dos o tres o más átomos se comparten entre los dos anillos. El término "cicloalquilo fusionado" se refiere a un cicloalquilo bicíclico o tricíclico en el que cada uno de los anillos comparte dos átomos adyacentes con el otro anillo. El segundo anillo de un cicloalquilo bicíclico fusionado o el segundo o tercer anillo de un cicloalquilo tricíclico condensado pueden seleccionarse entre anillos saturados, insaturados y aromáticos. Un grupo "cicloalquenilo" es un hidrocarburo cíclico que contiene uno o más dobles enlaces. Los cicloalquilos pueden estar además sustituidos con alquilos, alquenilos, alcoxis, alquiltios, aminoalquilos, alquilos sustituidos con carbonilo, -CF₃, -CN y similares. Un cicloalquilo puede ser alternativamente policíclico con más de dos anillos. Los ejemplos de cicloalquilos policíclicos incluyen carbocicilos con puente, fusionados y espirocíclicos. El término "cicloalquilo", como se usa en este documento, puede estar opcionalmente sustituido, como se definió anteriormente.

 Como se usa en el presente documento, el término "cicloalquiloxi" se refiere a un grupo cicloalquilo unido a un átomo de oxígeno que está unido a una estructura central. Los ejemplos de grupos cicloalquiloxi incluyen, pero no se limitan a, grupos cicloalquiloxi de 3-6 átomos de carbono,

denominados aquí como grupos cicloalquiloxi de C₃-C₆. Los ejemplos de grupos cicloalquiloxi incluyen, pero no se limitan a, ciclopropiloxi, ciclobutoiloxi, ciclohexiloxi, etc.

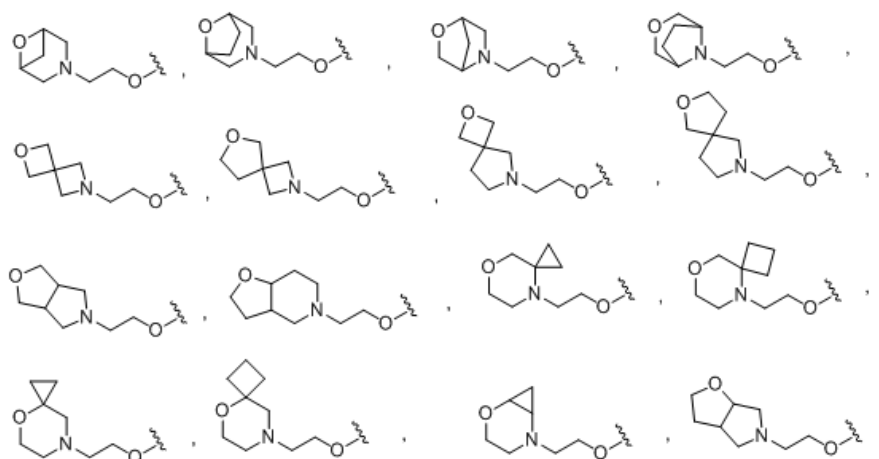
Como se usa aquí, el término "ciano" se refiere al grupo -CN.

Como se usa en el presente documento, el término "hidroxi" o "hidroxilo" se refiere al grupo -OH.

Como se usa aquí, el término "halo" o "halógeno" solo o en combinación con otro(s) término(s) significa cloro, fluoro, bromo y yodo.

Como se usa aquí, el término "heteroátomo" se refiere a un átomo de cualquier elemento que no sea carbono o hidrógeno. Ejemplos de heteroátomos son nitrógeno (N), oxígeno (O), azufre (S) y silicio (Si).

Como se usa en el presente documento, los términos "heterociclilo", "heterocicloalquilo", "heterociclilo" y "heterocíclico" se refieren a estructuras de anillos no aromáticos sustituidos o no sustituidos, que incluyen anillos monocíclicos, policíclicos (por ejemplo, bicíclicos, tricíclicos) con puentes o fusionados. estructuras preferentemente anillos de 3 a 10 miembros, más preferentemente anillos de 3 a 7 miembros, cuyas estructuras de anillo incluyen al menos un heteroátomo, preferentemente uno a cuatro heteroátomos, más preferentemente uno o dos heteroátomos. La unión de un sustituyente heterociclilo puede ocurrir a través de un átomo de carbono o un heteroátomo. Los ejemplos de "heterociclilo" incluyen, entre otros, azetidinio, oxetanilo, imidazolidinilo, pirrolidinilo, oxazolidinilo, tiazolidinilo, pirazolidinilo, tetrahidrofurano, piperidinilo, piperazinilo, tetrahidropirano, morfolinilo, tiomorfolinilo, 1,4-dioxano, dioxidotiomorfolinilo, oxapiperidinilo, oxapiperidinilo, tetrahidrofuro, tetrahidropirano, tetrahidrotiofeno, dihidropirano, indolinilo, indolinilmetilo, 2-azabicyclo[2.2.2]octano, azocinilo, cromanilo, xantenilo, lactonas, lactamas y similares, y N-óxidos de los mismos. Un grupo heterociclilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más grupos adecuados. Los ejemplos de "heterociclilo" incluyen, pero no se limitan a, miméticos de morfina. Los ejemplos de miméticos de morfina incluyen, entre otros:



5

10

Como se usa aquí, el término "heterocicliloxi" se refiere a un grupo heterociclilo unido a un átomo de oxígeno que está unido a una estructura central. Los ejemplos de grupos heterocicliloxi incluyen, pero no se limitan a, anillos heterocicliloxi de 3 a 10 miembros, denominados aquí como grupos heterocicliloxi de C₃-C₁₀. Los ejemplos de grupos heterocicliloxi incluyen, pero no se limitan a, oxetaniloxi, azetidiniloxi, tetrahidrofuranoiloxi, piperidiniloxi, piperaziniloxi, etc.

Una "terapia de combinación" es un tratamiento que incluye la administración de dos o más agentes terapéuticos, por ejemplo, un compuesto de la descripción y un inhibidor de la vía MAPK, a un paciente que lo necesite.

"Enfermedad", "trastorno" y "condición" se usan indistintamente en este documento.

"Individuo", "paciente" o "sujeto" se usan indistintamente e incluyen cualquier animal, incluidos los mamíferos, preferiblemente ratones, ratas, otros roedores, conejos, perros, gatos, cerdos, vacas, ovejas, caballos o primates, y la mayoría preferiblemente humanos. Los compuestos descritos en el presente documento se pueden administrar a un mamífero, como un ser humano, pero también se pueden administrar a otros mamíferos, como un animal que necesita tratamiento veterinario, por ejemplo, animales domésticos (por ejemplo, perros, gatos y similares), animales de granja (por ejemplo, vacas, ovejas, cerdos, caballos y similares) y animales de laboratorio (por ejemplo, ratas, ratones, cobayas y similares).

"Farmacéuticamente o farmacológicamente aceptable" incluye entidades y composiciones moleculares que no producen una reacción adversa, alérgica u otra reacción adversa cuando se administran a un animal o a un ser humano, según corresponda. Para la administración humana, las preparaciones deben cumplir con los estándares de esterilidad, pirogenicidad y seguridad general y pureza según lo exigen los estándares de la Oficina de productos biológicos de la FDA.

El término "vehículo farmacéuticamente aceptable" o "excipiente farmacéuticamente aceptable", como se usa en el presente documento, se refiere a todos y cada uno de los disolventes, medios de dispersión, recubrimientos, agentes isotónicos y retardadores de la absorción, y similares, que son compatibles con la administración farmacéutica. El uso de tales media y agentes para sustancias farmacéuticamente activas es bien conocido en la técnica. Las composiciones también pueden contener otros compuestos activos que proporcionen funciones terapéuticas suplementarias, adicionales o mejoradas.

El término "sal(es) farmacéuticamente aceptable(s)", como se usa en el presente documento, se refiere a sales de grupos ácidos o básicos que pueden estar presentes en los compuestos usados en las composiciones. Los compuestos incluidos en las presentes composiciones que son de naturaleza básica tienen capacidad para formar una amplia variedad de sales con diversos ácidos inorgánicos y orgánicos. Los ácidos que se pueden usar para preparar sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos básicos son aquellos que forman sales de adición de ácido no tóxicas, es decir, sales que contienen aniones farmacológicamente aceptables, incluidos, entre otros, malato, oxalato, cloruro, bromuro, yoduro, nitrato, sulfato, bisulfato, fosfato, fosfato ácido, isonicotinato, acetato, lactato, salicilato, citrato, tartrato, oleato, tanato, pantotenato, bitartrato, ascorbato, succinato, maleato, gentisinato, fumarato, gluconato, glucaronato, sacarato, formiato, benzoato, glutamato, metanosulfonato, etanosulfonato, bencenosulfonato, p-toluenosulfonato y pamoato (es decir, sales de 1,1'-metileno-bis-(2-hidroxi-3-naftoato)). Los compuestos incluidos en las presentes composiciones que son de naturaleza ácida son capaces de formar sales básicas con diversos cationes farmacológicamente aceptables. Los ejemplos de tales sales incluyen sales de metales alcalinos o alcalinotérreos, particularmente sales de calcio, magnesio, sodio, litio, zinc, potasio y hierro. Los compuestos incluidos en las presentes composiciones que incluyen un resto básico o ácido también pueden formar sales farmacéuticamente aceptables con diversos aminoácidos. Los compuestos de la descripción pueden contener grupos tanto ácidos como básicos; por ejemplo, un grupo amino y un ácido carboxílico. En tal caso, el compuesto puede existir como una sal de adición de ácido, un zwitterión o una sal básica.

Los compuestos de la descripción pueden contener uno o más centros quirales y, por lo tanto, existen como estereoisómeros. El término "estereoisómeros", cuando se usa aquí, consiste en todos los enantiómeros o diastereómeros. Estos compuestos pueden designarse con los símbolos "(+)", "(-)", "R" o "S", según la configuración de los sustituyentes alrededor del átomo de carbono estereogénico, pero el experto en la materia reconocerá que una estructura puede denotar implícitamente un centro quiral. Los compuestos descritos en la presente abarcan todos los estereoisómeros de estos compuestos y mezclas de los mismos. Las mezclas de enantiómeros o diastereómeros se pueden designar como "(±)" en la nomenclatura, pero el experto en la materia

reconocerá que una estructura puede denotar implícitamente un centro quiral.

En la presente especificación, el término "cantidad terapéuticamente eficaz" significa la cantidad del compuesto en cuestión que provocará la respuesta biológica o médica de un tejido, sistema o animal (por ejemplo, mamífero o ser humano) que busca el investigador. veterinario, médico
5 u otro médico. Los compuestos descritos en el presente documento se administran en cantidades terapéuticamente eficaces para tratar un trastorno.

"Tratar" incluye cualquier efecto, por ejemplo, disminuir, reducir, modular o eliminar, que da como resultado la mejora de la condición, enfermedad, trastorno y similares.

La descripción también abarca compuestos marcados isotópicamente que son
10 idénticos a los enumerados aquí, excepto que uno o más átomos se reemplazan por un átomo que tiene una masa atómica o número de masa diferente de la masa atómica o número de masa que normalmente se encuentra en la naturaleza. Los ejemplos de isótopos que se pueden incorporar en los compuestos de la presente descripción incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, azufre, flúor y cloro, como ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F , y ^{36}Cl ,
15 respectivamente. Por ejemplo, un compuesto de la descripción puede tener uno o más átomos de H reemplazados por deuterio.

Los enantiómeros y diastereómeros individuales de los compuestos de la presente descripción se pueden preparar sintéticamente a partir de materiales de partida comercialmente disponibles que contienen centros asimétricos o estereogénicos, o mediante la preparación de mezclas
20 racémicas seguidas de métodos de resolución bien conocidos por los expertos en la materia. Estos métodos de resolución se ejemplifican mediante (1) unión de una mezcla de enantiómeros a un auxiliar quiral, separación de la mezcla resultante de diastereómeros por recristalización o cromatografía y liberación del producto ópticamente puro del auxiliar, (2) formación de sal empleando un agente de resolución ópticamente activo, (3) separación directa de la mezcla de enantiómeros ópticos en
25 columnas cromatográficas líquidas quirales, o (4) resolución cinética usando reactivos químicos o enzimáticos estereoselectivos. Las mezclas racémicas también se pueden resolver en sus enantiómeros componentes mediante métodos bien conocidos, como la cromatografía líquida en fase quiral o la cristalización del compuesto en un solvente quiral. Las síntesis estereoselectivas, una reacción química o enzimática en la que un único reactivo forma una mezcla desigual de estereoisómeros durante la
30 creación de un nuevo estereocentro o durante la transformación de uno preexistente, son bien conocidas en la técnica. Las síntesis estereoselectivas abarcan transformaciones enantio y diastereoselectivas y pueden implicar el uso de auxiliares quirales. Para ver ejemplos, véase Carreira and Kvaerno, *Classics in Stereoselective Synthesis*, Wiley-VCH: Weinheim, 2009.

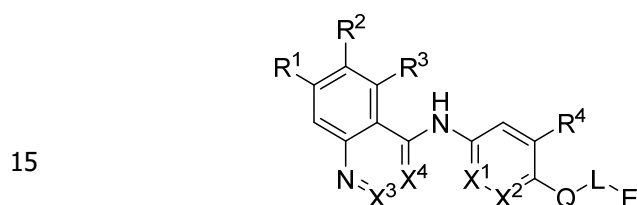
Como se usa en el presente documento, los "compuestos de la descripción"
35 comprenden compuestos de fórmula I, fórmula I-A, fórmula I-B, fórmula I-C, fórmula I-D, fórmula I-

E, fórmula I-F, fórmula I-G, fórmula I-H, fórmula I-I, fórmula I-J, fórmula I-K, fórmula I-L, fórmula I-M, fórmula I-N, fórmula I-O y fórmula I-P, fórmula I-Q, fórmula I-R, fórmula I-S, fórmula I-T, fórmula I-U, fórmula I-V, fórmula I-W, fórmula I-X, fórmula I-Y, fórmula I-Z, fórmula I-AA , fórmula I-AB y fórmula I-AC, o una de sus sales, enantiómeros, estereoisómeros o tautómeros farmacéuticamente
5 aceptables.

Compuestos

Compuestos de fórmula I, fórmula I-A, fórmula I-B, fórmula I-C, fórmula I-D, fórmula I-E y fórmula I-F

10 En una modalidad, descrita en este documento, es un compuesto representado por la fórmula I:



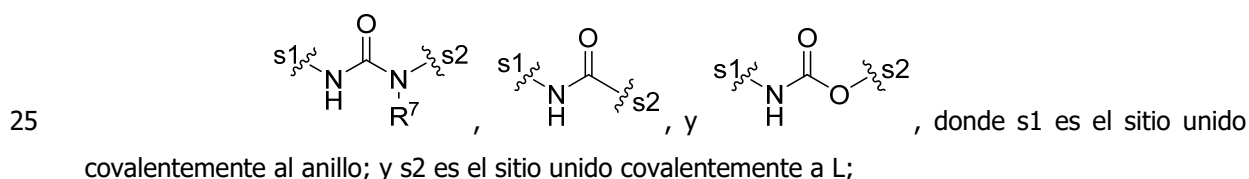
Fórmula I

una de sus sales, enantiómeros, estereoisómeros o tautómeros farmacéuticamente
aceptables, en los que:

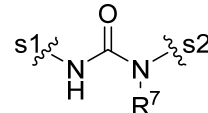
20 X^1 y X^2 se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consta de N, CH y CF;

X^3 y X^4 son cada uno independientemente CH o N, siempre que no más de uno de X^3 y X^4 sea N;

Q se selecciona del grupo formado por



L se selecciona del grupo que consiste en un enlace directo y un alquilo de C_1 - C_6

opcionalmente sustituido con $(E^{11})_m$, o cuando Q es , L tomado junto con R^7 y el átomo de N al que están unidos L y R^7 forman un heterociclilo opcionalmente sustituido que tiene de
30 4 a 10 átomos en la estructura del anillo en el que el sustituyente opcional se selecciona del grupo que consiste en alquilo, halógeno, haloalquilo, hidroxilo, alcoxi, haloalcoxi y oxo;

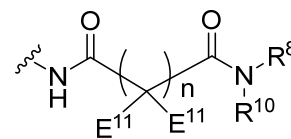
E se selecciona del grupo que consiste en H, alquenilo, ciano, haloalcoxi, haloalquilo, halógeno,

alquilo opcionalmente sustituido en el que el sustituyente opcionalmente sustituido, cada vez que aparece, se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo de C₁-C₆, alcoxi, amina, halógeno, haloalquilo, haloalcoxi, hidroxilo y ciano,

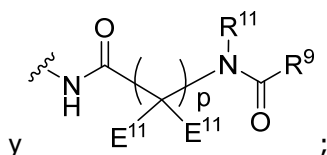
cicloalquilo opcionalmente sustituido en el que el sustituyente opcionalmente sustituido, cada vez que aparece, se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo de C₁-C₆, alcoxi, amina, halógeno, haloalquilo, haloalcoxi, hidroxilo y ciano,

heterociclilo opcionalmente sustituido en el que el sustituyente opcionalmente sustituido, cada vez que aparece, se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo de C₁-C₆, alcoxi, amida, amina, acilo, alcoxialquilo, halógeno, haloalquilo, haloalcoxi, hidroxilo, hidroxialquilo, oxo, ciano, cianoalquilo y sulfona, y

alcoxi opcionalmente sustituido en el que el sustituyente opcionalmente sustituido, cada vez que aparece, se selecciona independientemente del grupo que consiste en cicloalquilo y heterociclilo; o



Q-L-E en conjunto se selecciona del grupo que consiste en



E¹¹, en cada aparición, se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, alquilo y halógeno, o dos apariciones de E¹¹ cuando se toman junto con el átomo de C al que están unidos forman un cicloalquilo opcionalmente sustituido que tiene de 3 a 4 átomos en la estructura de anillo, en la que el sustituyente opcional se selecciona del grupo que consiste en alquilo de C₁-C₆, halógeno, haloalquilo de C₁-C₆, alcoxi de C₁-C₆, haloalcoxi de C₁-C₆, hidroxilo y oxo;

R¹ se selecciona del grupo que consiste en H, haloalquilo,

alcoxi opcionalmente sustituido en el que el sustituyente opcionalmente sustituido, cada vez que aparece, se selecciona independientemente del grupo que consiste en alcoxi, acetamido, amina, haloalquilo, haloalcoxi, halógeno, hidroxilo, ciano, ácido carboxílico, amido opcionalmente sustituido y heterociclilo opcionalmente sustituido, en el que

el sustituyente del amido opcionalmente sustituido, en cada aparición, es independientemente, alquilo de C₁-C₆, y

el sustituyente del heterociclilo opcionalmente sustituido, en cada aparición, es

independientemente alquilo de C₁-C₆, amina, ciano, halógeno, haloalquilo de C₁-C₆, alcoxí de C₁-C₆, haloalcoxí de C₁-C₆, hidroxí y oxo,

cicloalquiloxi opcionalmente sustituido en el que el sustituyente opcionalmente sustituido, cada vez que aparece, se selecciona independientemente del grupo que consiste
5 independientemente en alquilo de C₁-C₆, amina, halógeno, haloalquilo de C₁-C₆, alcoxí de C₁-C₆, haloalcoxí de C₁-C₆, hidroxí y oxo,

heterocicliloxi opcionalmente sustituido en el que el sustituyente opcionalmente sustituido, cada vez que aparece, es independientemente alquilo de C₁-C₆, amina, ciano, halógeno, haloalquilo de C₁-C₆, alcoxí de C₁-C₆, haloalcoxí de C₁-C₆, hidroxí y oxo, y

10 alquilo opcionalmente sustituido en el que el sustituyente opcionalmente sustituido, cada vez que aparece, se selecciona independientemente del grupo que consiste en alcoxí, amina, haloalcoxí e hidroxí;

R² se selecciona del grupo que consiste en H y alcoxí opcionalmente sustituido en el que el sustituyente opcionalmente sustituido, cada vez que aparece, es independientemente alcoxí, amina, heterociclilo, o cuando se toma junto con R¹ forma un heterociclilo opcionalmente sustituido
15 que tiene de 5 a 6 átomos en la estructura de anillo en la que el sustituyente opcionalmente sustituido, cada vez que aparece, se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo de C₁-C₆ y halógeno;

R³ se selecciona del grupo que consiste en F y alcoxí;

20 R⁴ se selecciona del grupo que consiste en H, F, alquilo y alcoxí;

R⁷ se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, alquilo, haloalquilo o cicloalquilo;

R⁸ se selecciona del grupo que consiste en alquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido y cicloalquilo opcionalmente sustituido, en el que

25 el sustituyente del alquilo opcionalmente sustituido, en cada aparición, se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo de C₁-C₆, alcoxí, amina, halógeno, haloalquilo, haloalcoxí, hidroxí, ciano, cicloalquilo y heterociclilo,

el sustituyente del heterociclilo opcionalmente sustituido, en cada aparición, se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo de C₁-C₆, alcoxí, amina, halógeno, haloalquilo, haloalcoxí, hidroxí, oxo y ciano, y
30

el sustituyente del cicloalquilo opcionalmente sustituido en cada aparición se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo de C₁-C₆, alcoxí, amina, halógeno, haloalquilo, haloalcoxí, hidroxí y ciano;

R⁹ se selecciona del grupo que consiste en alquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido y cicloalquilo opcionalmente sustituido, en el que
35

el sustituyente del alquilo opcionalmente sustituido, en cada aparición, se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo de C₁-C₆, alcoxi, amina, halógeno, haloalquilo, haloalcoxi, hidroxilo, ciano, cicloalquilo y heterociclilo,

5 el sustituyente del heterociclilo opcionalmente sustituido, en cada aparición, se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo de C₁-C₆, alcoxi, amina, halógeno, haloalquilo, haloalcoxi, hidroxilo, oxo y ciano, y

el sustituyente del cicloalquilo opcionalmente sustituido en cada aparición se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo de C₁-C₆, alcoxi, amina, halógeno, haloalquilo, haloalcoxi, hidroxilo y ciano;

10 R¹⁰ se selecciona del grupo que consta de H y alquilo, o tomado junto con R⁸ y el átomo al que están unidos R⁸ y R¹⁰ forman un heterociclilo opcionalmente sustituido que tiene de 4 a 8 átomos en la estructura del anillo en el que el sustituyente opcional en cada aparición, se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo, halógeno, haloalquilo, hidroxilo, alcoxi, haloalcoxi y oxo;

15 R¹¹ se selecciona del grupo que consta de H y alquilo, o tomado junto con R⁹ y los átomos a los que R⁹ y R¹¹ están unidos respectivamente forman un heterociclilo opcionalmente sustituido que tiene de 4 a 7 átomos en la estructura del anillo en el que el sustituyente opcional, en cada ocurrencia, se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo, halógeno, haloalquilo, hidroxilo, alcoxi y haloalcoxi;

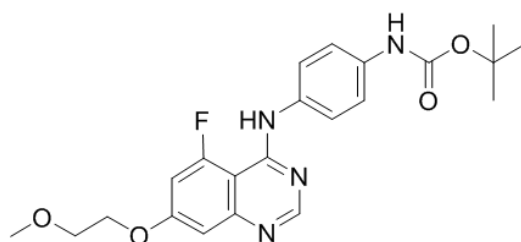
20 cada aparición de m es independientemente 0, 1, 2, 3 ó 4;

n es 0, 1, 2, 3 ó 4; y

p es 1, 2 o 3,

siempre que el compuesto no sea:

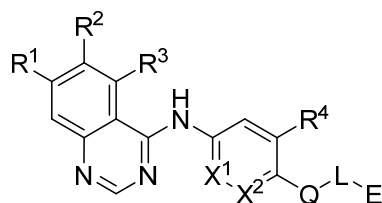
25



30

En una modalidad, aquí se describe un compuesto representado por la fórmula I-A:

35



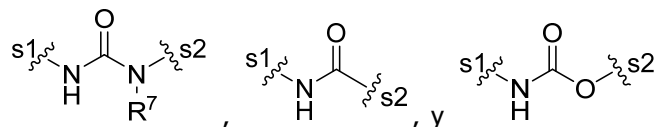
Fórmula IA

una de sus sales, enantiómeros, estereoisómeros o tautómeros farmacéuticamente aceptables, en los que:

X¹ y X² se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consta de N, CH

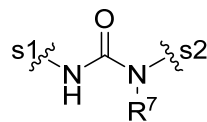
5 y CF;

Q se selecciona del grupo formado por



, donde s1 es el sitio unido covalentemente al anillo; y s2 es el sitio unido covalentemente a L;

L se selecciona del grupo que consiste en un enlace directo y un alquilo de C₁-C₆



10 opcionalmente sustituido con (E¹¹)_m, o cuando Q es , L cuando se toma junto con R⁷ y el átomo de N al que están unidos L y R⁷ forman un enlace opcionalmente heterociclilo sustituido que tiene de 4 a 10 átomos en la estructura del anillo en el que el sustituyente opcional se selecciona del grupo que consiste en alquilo, halógeno, haloalquilo, hidroxilo, alcoxi, haloalcoxi y oxo;

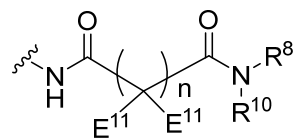
15 E se selecciona del grupo que consiste en H, alquenilo, ciano, alcoxi, haloalcoxi, haloalquilo, halógeno,

alquilo opcionalmente sustituido en el que el sustituyente opcionalmente sustituido, cada vez que aparece, se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo de C₁-C₆, alcoxi, amina, halógeno, haloalquilo, haloalcoxi, hidroxilo y ciano,

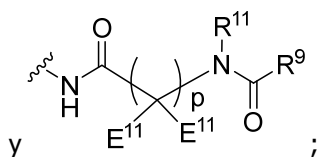
20 cicloalquilo opcionalmente sustituido en el que el sustituyente opcionalmente sustituido, cada vez que aparece, se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo de C₁-C₆, alcoxi, amina, halógeno, haloalquilo, haloalcoxi, hidroxilo y ciano,

25 heterociclilo opcionalmente sustituido en el que el sustituyente opcionalmente sustituido, cada vez que aparece, se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo de C₁-C₆, alcoxi, amida, amina, acilo, alcoxialquilo, halógeno, haloalquilo, haloalcoxi, hidroxilo, hidroxialquilo, oxo, ciano, cianoalquilo y sulfona, y

alcoxi opcionalmente sustituido en el que el sustituyente opcionalmente sustituido, cada vez que aparece, se selecciona independientemente del grupo que consiste en cicloalquilo y heterociclilo; o



Q-L-E en conjunto se selecciona del grupo que consiste en



E^{11} , en cada aparición, se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, alquilo y halógeno, o dos apariciones de E^{11} cuando se toman junto con el átomo de C al que están unidos forman un cicloalquilo opcionalmente sustituido que tiene de 3 a 4 átomos en la estructura de anillo, en la que el sustituyente opcional se selecciona del grupo que consiste en alquilo de C_1-C_6 , halógeno, haloalquilo de C_1-C_6 , alcoxi de C_1-C_6 , haloalcoxi de C_1-C_6 , hidroxí y oxo;

R^1 se selecciona del grupo que consiste en: H,

alcoxi opcionalmente sustituido en el que el sustituyente opcionalmente sustituido, cada vez que aparece, se selecciona independientemente del grupo que consiste en alcoxi, acetamido, amina, haloalquilo, haloalcoxi, halógeno, hidroxí, ciano, ácido carboxílico, amido opcionalmente sustituido y heterociclilo opcionalmente sustituido, en el que

el sustituyente del amido opcionalmente sustituido, en cada aparición, es independientemente, alquilo de C_1-C_6 , y

el sustituyente del heterociclilo opcionalmente sustituido, en cada aparición, es independientemente alquilo de C_1-C_6 , amina, ciano, halógeno, haloalquilo de C_1-C_6 , alcoxi de C_1-C_6 , haloalcoxi de C_1-C_6 , hidroxí y oxo,

cicloalquiloxi opcionalmente sustituido en el que el sustituyente opcionalmente sustituido, cada vez que aparece, se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo de C_1-C_6 , amina, halógeno, haloalquilo de C_1-C_6 , alcoxi de C_1-C_6 , haloalcoxi de C_1-C_6 , hidroxí y oxo,

heterociciloxi opcionalmente sustituido en el que el sustituyente opcionalmente sustituido, cada vez que aparece, es independientemente alquilo de C_1-C_6 , amina, ciano, halógeno, haloalquilo de C_1-C_6 , alcoxi de C_1-C_6 , haloalcoxi de C_1-C_6 , hidroxí y oxo, y

alquilo opcionalmente sustituido en el que el sustituyente opcionalmente sustituido, cada vez que aparece, se selecciona independientemente del grupo que consiste en alcoxi, amina, haloalcoxi e hidroxí;

R^2 se selecciona del grupo que consiste en H y alcoxi opcionalmente sustituido en el que el sustituyente opcionalmente sustituido, cada vez que aparece, es independientemente alcoxi, amina, heterociclilo o, cuando se toma junto con R^1 , forma un heterociclilo opcionalmente sustituido que tiene de 5 a 6 átomos en la estructura de anillo en la que el sustituyente opcionalmente sustituido, cada vez que aparece, se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo de C_1-C_6 y halógeno;

R^3 se selecciona del grupo que consiste en F y alcoxi;

R^4 se selecciona del grupo que consiste en H, F, alquilo y alcoxi;

R⁸ se selecciona del grupo que consiste en alquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido y cicloalquilo opcionalmente sustituido, en el que

el sustituyente del alquilo opcionalmente sustituido, en cada aparición, se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo de C₁-C₆, alcoxi, amina, halógeno, haloalquilo, haloalcoxi, hidroxilo, ciano, cicloalquilo y heterociclilo,

el sustituyente del heterociclilo opcionalmente sustituido, en cada aparición, se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo de C₁-C₆, alcoxi, amina, halógeno, haloalquilo, haloalcoxi, hidroxilo, oxo y ciano, y

el sustituyente del cicloalquilo opcionalmente sustituido en cada aparición se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo de C₁-C₆, alcoxi, amina, halógeno, haloalquilo, haloalcoxi, hidroxilo y ciano;

R⁹ se selecciona del grupo que consiste en alquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido y cicloalquilo opcionalmente sustituido, en el que

el sustituyente del alquilo opcionalmente sustituido, en cada aparición, se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo de C₁-C₆, alcoxi, amina, halógeno, haloalquilo, haloalcoxi, hidroxilo, ciano, cicloalquilo y heterociclilo,

el sustituyente del heterociclilo opcionalmente sustituido, en cada aparición, se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo de C₁-C₆, alcoxi, amina, halógeno, haloalquilo, haloalcoxi, hidroxilo, oxo y ciano, y

el sustituyente del cicloalquilo opcionalmente sustituido en cada aparición se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo de C₁-C₆, alcoxi, amina, halógeno, haloalquilo, haloalcoxi, hidroxilo y ciano;

R¹⁰ se selecciona del grupo que consta de H y alquilo, o tomado junto con R⁸ y el átomo al que están unidos R⁸ y R¹⁰ forman un heterociclilo opcionalmente sustituido que tiene de 4 a 8 átomos en la estructura del anillo en el que el sustituyente opcional en cada aparición, se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo, halógeno, haloalquilo, hidroxilo, alcoxi, haloalcoxi y oxo;

R¹¹ se selecciona del grupo que consta de H y alquilo, o tomado junto con R⁹ y los átomos a los que R⁹ y R¹¹ están unidos respectivamente forman un heterociclilo opcionalmente sustituido que tiene de 4 a 7 átomos en la estructura del anillo en el que el sustituyente opcional, en cada ocurrencia, se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo, halógeno, haloalquilo, hidroxilo, alcoxi y haloalcoxi;

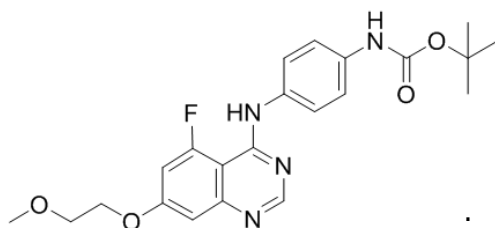
cada aparición de m es independientemente 0, 1, 2, 3 ó 4;

n es 0, 1, 2, 3 ó 4; y

p es 1, 2 o 3,

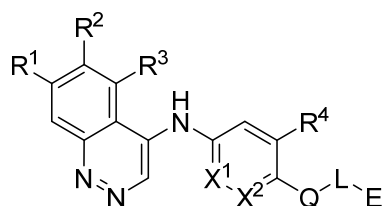
siempre que el compuesto no sea:

5



En una modalidad, aquí se describe un compuesto representado por la fórmula I-B:

10



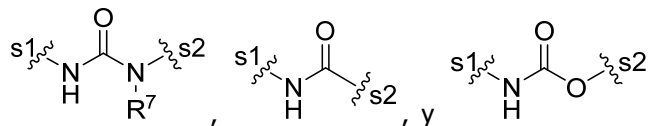
Fórmula IB

15

una de sus sales, enantiómeros, estereoisómeros o tautómeros farmacéuticamente aceptables, en los que:

X¹ y X² se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consta de N, CH y CF;

Q se selecciona del grupo formado por

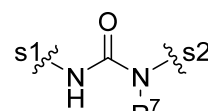


20

covalentemente al anillo; y s2 es el sitio unido covalentemente a L;

L se selecciona del grupo que consiste en un enlace directo y un alquilo de C₁-C₆

25

opcionalmente sustituido con (E¹¹)_m, o cuando Q es , L tomado junto con R⁷ y el átomo de N al que están unidos L y R⁷ forman un heterociclilo opcionalmente sustituido que tiene de 4 a 10 átomos en la estructura del anillo en el que el sustituyente opcional se selecciona del grupo que consiste en alquilo, halógeno, haloalquilo, hidroxilo, alcoxi, haloalcoxi y oxo;

E se selecciona del grupo que consiste en H, alquenilo, ciano, haloalcoxi, haloalquilo, halógeno,

30

alquilo opcionalmente sustituido en el que el sustituyente opcionalmente sustituido, cada vez que aparece, se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo de C₁-C₆, alcoxi, amina, halógeno, haloalquilo, haloalcoxi, hidroxilo y ciano,

cicloalquilo opcionalmente sustituido en el que el sustituyente opcionalmente

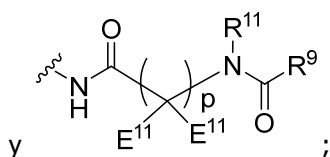
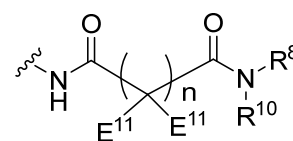
sustituido, cada vez que aparece, se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo de C₁-C₆, alcoxi, amina, halógeno, haloalquilo, haloalcoxi, hidroxí y ciano,

heterociclilo opcionalmente sustituido en el que el sustituyente opcionalmente sustituido, cada vez que aparece, se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo de C₁-C₆, alcoxi, amida, amina, acilo, alcoxialquilo, halógeno, haloalquilo, haloalcoxi, hidroxí, hidroxialquilo, oxo, ciano, cianoalquilo y sulfona, y

alcoxi opcionalmente sustituido en el que el sustituyente opcionalmente sustituido, cada vez que aparece, se selecciona independientemente del grupo que consiste en cicloalquilo y heterociclilo; o

10

Q-L-E en conjunto se selecciona del grupo que consiste en



15

E¹¹, en cada aparición, se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, alquilo y halógeno, o dos apariciones de E¹¹ cuando se toman junto con el átomo de C al que están unidos forman un cicloalquilo opcionalmente sustituido que tiene de 3 a 4 átomos en la estructura de anillo, en la que el sustituyente opcional se selecciona del grupo que consiste en alquilo de C₁-C₆, halógeno, haloalquilo de C₁-C₆, alcoxi de C₁-C₆, haloalcoxi de C₁-C₆, hidroxí y oxo;

R¹ se selecciona del grupo que consiste en H, haloalquilo,

20

alcoxi opcionalmente sustituido en el que el sustituyente opcionalmente sustituido, cada vez que aparece, se selecciona independientemente del grupo que consiste en alcoxi, acetamido, amina, haloalquilo, haloalcoxi, halógeno, hidroxí, ciano, ácido carboxílico, amido opcionalmente sustituido y heterociclilo opcionalmente sustituido, en el que

el sustituyente del amido opcionalmente sustituido, en cada aparición, es independientemente, alquilo de C₁-C₆, y

25

el sustituyente del heterociclilo opcionalmente sustituido, en cada aparición, es independientemente alquilo de C₁-C₆, amina, ciano, halógeno, haloalquilo de C₁-C₆, alcoxi de C₁-C₆, haloalcoxi de C₁-C₆, hidroxí y oxo,

30

cicloalquilo opcionalmente sustituido en el que el sustituyente opcionalmente sustituido, cada vez que aparece, se selecciona independientemente del grupo que consiste independientemente en alquilo de C₁-C₆, amina, halógeno, haloalquilo de C₁-C₆, alcoxi de C₁-C₆, haloalcoxi de C₁-C₆, hidroxí y oxo,

heterocicliloxi opcionalmente sustituido en el que el sustituyente opcionalmente sustituido, cada vez que aparece, es independientemente alquilo de C₁-C₆, amina, ciano, halógeno, haloalquilo de C₁-C₆, alcoxi de C₁-C₆, haloalcoxi de C₁-C₆, hidroxilo y oxo, y

alquilo opcionalmente sustituido en el que el sustituyente opcionalmente sustituido, cada vez que aparece, se selecciona independientemente del grupo que consiste en alcoxi, amina, haloalcoxi e hidroxilo;

R² se selecciona del grupo que consiste en H y alcoxi opcionalmente sustituido en el que el sustituyente opcionalmente sustituido, cada vez que aparece, es independientemente alcoxi, amina, heterociclilo, o cuando se toma junto con R¹ forma un heterociclilo opcionalmente sustituido que tiene de 5 a 6 átomos en la estructura de anillo en la que el sustituyente opcionalmente sustituido, cada vez que aparece, se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo de C₁-C₆ y halógeno;

R³ se selecciona del grupo que consiste en F y alcoxi;

R⁴ se selecciona del grupo que consiste en H, F, alquilo y alcoxi;

R⁷ se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, alquilo, haloalquilo o cicloalquilo;

R⁸ se selecciona del grupo que consiste en alquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido y cicloalquilo opcionalmente sustituido, en el que

el sustituyente del alquilo opcionalmente sustituido, en cada aparición, se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo de C₁-C₆, alcoxi, amina, halógeno, haloalquilo, haloalcoxi, hidroxilo, ciano, cicloalquilo y heterociclilo,

el sustituyente del heterociclilo opcionalmente sustituido, en cada aparición, se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo de C₁-C₆, alcoxi, amina, halógeno, haloalquilo, haloalcoxi, hidroxilo, oxo y ciano, y

el sustituyente del cicloalquilo opcionalmente sustituido en cada aparición se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo de C₁-C₆, alcoxi, amina, halógeno, haloalquilo, haloalcoxi, hidroxilo y ciano;

R¹⁰ se selecciona del grupo que consiste en H y alquilo, o tomado junto con R⁸ y el átomo de N al que están unidos R⁸ y R¹⁰ forman un heterociclilo opcionalmente sustituido que tiene de 4 a 8 átomos en la estructura del anillo donde el sustituyente opcional en cada aparición, se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo, halógeno, haloalquilo, hidroxilo, alcoxi, haloalcoxi y oxo;

R⁹ se selecciona del grupo que consiste en alquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido y cicloalquilo opcionalmente sustituido, en el que

el sustituyente del alquilo opcionalmente sustituido, en cada aparición, se selecciona

independientemente del grupo que consiste en alquilo de C₁-C₆, alcoxi, amina, halógeno, haloalquilo, haloalcoxi, hidroxilo, ciano, cicloalquilo y heterociclilo,

el sustituyente del heterociclilo opcionalmente sustituido, en cada aparición, se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo de C₁-C₆, alcoxi, amina, halógeno, haloalquilo, haloalcoxi, hidroxilo, oxo y ciano, y

el sustituyente del cicloalquilo opcionalmente sustituido en cada aparición se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo de C₁-C₆, alcoxi, amina, halógeno, haloalquilo, haloalcoxi, hidroxilo y ciano;

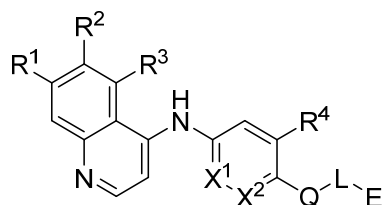
R¹¹ se selecciona del grupo que consta de H y alquilo, o tomado junto con R⁹ y los átomos a los que R⁹ y R¹¹ están unidos respectivamente forman un heterociclilo opcionalmente sustituido que tiene de 4 a 7 átomos en la estructura del anillo en el que el sustituyente opcional, en cada ocurrencia, se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo, halógeno, haloalquilo, hidroxilo, alcoxi y haloalcoxi;

cada aparición de m es independientemente 0, 1, 2, 3 ó 4;

n es 0, 1, 2, 3 ó 4; y

p es 1, 2 o 3.

En una modalidad, aquí se describe un compuesto representado por la fórmula I-C:

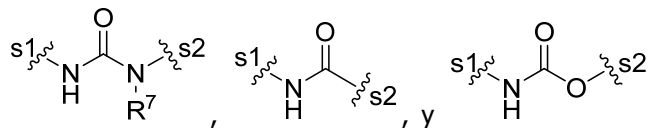


Fórmula I-C

una de sus sales, enantiómeros, estereoisómeros o tautómeros farmacéuticamente aceptables, en los que:

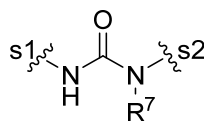
X¹ y X² se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consta de N, CH y CF;

Q se selecciona del grupo formado por



, donde s1 es el sitio unido covalentemente al anillo; y s2 es el sitio unido covalentemente a L;

L se selecciona del grupo que consiste en un enlace directo y un alquilo de C₁-C₆



opcionalmente sustituido con $(E^{11})_m$, o cuando Q es , L tomado junto con R^7 y el átomo de N al que están unidos L y R^7 forman un heterociclilo opcionalmente sustituido que tiene de 4 a 10 átomos en la estructura del anillo en el que el sustituyente opcional se selecciona del grupo que consiste en alquilo, halógeno, haloalquilo, hidroxilo, alcoxi, haloalcoxi y oxo;

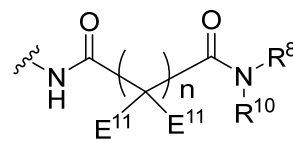
5 E se selecciona del grupo que consiste en H, alqueno, ciano, haloalcoxi, haloalquilo, halógeno,

alquilo opcionalmente sustituido en el que el sustituyente opcionalmente sustituido, cada vez que aparece, se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo de C_1-C_6 , alcoxi, amina, halógeno, haloalquilo, haloalcoxi, hidroxilo y ciano,

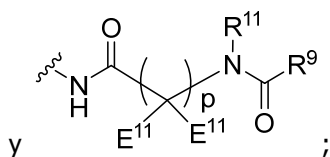
10 cicloalquilo opcionalmente sustituido en el que el sustituyente opcionalmente sustituido, cada vez que aparece, se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo de C_1-C_6 , alcoxi, amina, halógeno, haloalquilo, haloalcoxi, hidroxilo y ciano,

heterociclilo opcionalmente sustituido en el que el sustituyente opcionalmente sustituido, cada vez que aparece, se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo de C_1-C_6 , alcoxi, amida, amina, acilo, alcoxialquilo, halógeno, haloalquilo, haloalcoxi, hidroxilo, hidroxialquilo, oxo, ciano, cianoalquilo y sulfona, y

15 alcoxi opcionalmente sustituido en el que el sustituyente opcionalmente sustituido, cada vez que aparece, se selecciona independientemente del grupo que consiste en cicloalquilo y heterociclilo; o



20 Q-L-E en conjunto se selecciona del grupo que consiste en



25 E^{11} , en cada aparición, se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, alquilo y halógeno, o dos apariciones de E^{11} cuando se toman junto con el átomo de C al que están unidos forman un cicloalquilo opcionalmente sustituido que tiene de 3 a 4 átomos en la estructura de anillo, en la que el sustituyente opcional se selecciona del grupo que consiste en alquilo de C_1-C_6 , halógeno, haloalquilo de C_1-C_6 , alcoxi de C_1-C_6 , haloalcoxi de C_1-C_6 , hidroxilo y oxo;

R^1 se selecciona del grupo que consiste en H, haloalquilo,

alcoxi opcionalmente sustituido en el que el sustituyente opcionalmente sustituido,

cada vez que aparece, se selecciona independientemente del grupo que consiste en alcoxi, acetamido, amina, haloalquilo, haloalcoxi, halógeno, hidroxí, ciano, ácido carboxílico, amido opcionalmente sustituido y heterociclilo opcionalmente sustituido, en el que

5 el sustituyente del amido opcionalmente sustituido, en cada aparición, es independientemente, alquilo de C₁-C₆, y

el sustituyente del heterociclilo opcionalmente sustituido, en cada aparición, es independientemente alquilo de C₁-C₆, amina, ciano, halógeno, haloalquilo de C₁-C₆, alcoxi de C₁-C₆, haloalcoxi de C₁-C₆, hidroxí y oxo,

10 cicloalquilo opcionalmente sustituido en el que el sustituyente opcionalmente sustituido, cada vez que aparece, se selecciona independientemente del grupo que consiste independientemente en alquilo de C₁-C₆, amina, halógeno, haloalquilo de C₁-C₆, alcoxi de C₁-C₆, haloalcoxi de C₁-C₆, hidroxí y oxo,

heterociclilo opcionalmente sustituido en el que el sustituyente opcionalmente sustituido, cada vez que aparece, es independientemente alquilo de C₁-C₆, amina, ciano, halógeno, haloalquilo de C₁-C₆, alcoxi de C₁-C₆, haloalcoxi de C₁-C₆, hidroxí y oxo, y

15 alquilo opcionalmente sustituido en el que el sustituyente opcionalmente sustituido, cada vez que aparece, se selecciona independientemente del grupo que consiste en alcoxi, amina, haloalcoxi e hidroxí;

20 R² se selecciona del grupo que consiste en H y alcoxi opcionalmente sustituido en el que el sustituyente opcionalmente sustituido, cada vez que aparece, es independientemente alcoxi, amina, heterociclilo, o cuando se toma junto con R¹ forma un heterociclilo opcionalmente sustituido que tiene de 5 a 6 átomos en la estructura de anillo en la que el sustituyente opcionalmente sustituido, cada vez que aparece, se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo de C₁-C₆ y halógeno;

25 R³ se selecciona del grupo que consiste en F y alcoxi;

R⁴ se selecciona del grupo que consiste en H, F, alquilo y alcoxi;

R⁷ se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, alquilo, haloalquilo o cicloalquilo;

30 R⁸ se selecciona del grupo que consiste en alquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido y cicloalquilo opcionalmente sustituido, en el que

el sustituyente del alquilo opcionalmente sustituido, en cada aparición, se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo de C₁-C₆, alcoxi, amina, halógeno, haloalquilo, haloalcoxi, hidroxí, ciano, cicloalquilo y heterociclilo,

35 el sustituyente del heterociclilo opcionalmente sustituido, en cada aparición, se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo de C₁-C₆, alcoxi, amina, halógeno,

haloalquilo, haloalcoxi, hidroxilo, oxo y ciano, y

el sustituyente del cicloalquilo opcionalmente sustituido en cada aparición se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo de C₁-C₆, alcoxi, amina, halógeno, haloalquilo, haloalcoxi, hidroxilo y ciano;

5 R⁹ se selecciona del grupo que consiste en alquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido y cicloalquilo opcionalmente sustituido, en el que

el sustituyente del alquilo opcionalmente sustituido, en cada aparición, se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo de C₁-C₆, alcoxi, amina, halógeno, haloalquilo, haloalcoxi, hidroxilo, ciano, cicloalquilo y heterociclilo,

10 el sustituyente del heterociclilo opcionalmente sustituido, en cada aparición, se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo de C₁-C₆, alcoxi, amina, halógeno, haloalquilo, haloalcoxi, hidroxilo, oxo y ciano, y

el sustituyente del cicloalquilo opcionalmente sustituido en cada aparición se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo de C₁-C₆, alcoxi, amina, halógeno, haloalquilo, haloalcoxi, hidroxilo y ciano;

15 R¹⁰ se selecciona del grupo que consiste en H y alquilo, o tomado junto con R⁸ y el átomo de N al que están unidos R⁸ y R¹⁰ forman un heterociclilo opcionalmente sustituido que tiene de 4 a 8 átomos en la estructura del anillo donde el sustituyente opcional en cada aparición, se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo, halógeno, haloalquilo, hidroxilo, alcoxi, haloalcoxi y oxo;

20 R¹¹ se selecciona del grupo que consta de H y alquilo, o tomado junto con R⁹ y los átomos a los que R⁹ y R¹¹ están unidos respectivamente forman un heterociclilo opcionalmente sustituido que tiene de 4 a 7 átomos en la estructura del anillo en el que el sustituyente opcional, en cada ocurrencia, se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo, halógeno, haloalquilo, hidroxilo, alcoxi y haloalcoxi;

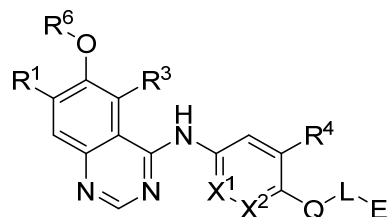
25 cada aparición de m es independientemente 0, 1, 2, 3 ó 4;

n es 0, 1, 2, 3 ó 4; y

p es 1, 2 o 3.

En una modalidad, descrita en este documento, es un compuesto representado por la

30 fórmula I-D:



35

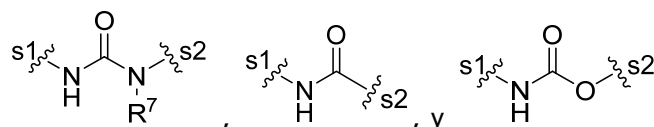
Fórmula I-D

una de sus sales, enantiómeros, estereoisómeros o tautómeros farmacéuticamente aceptables, en los que:

X¹ y X² se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consta de N, CH

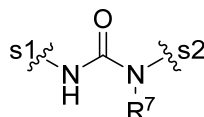
5 y CF;

Q se selecciona del grupo formado por



, donde s1 es el sitio unido covalentemente al anillo; y s2 es el sitio unido covalentemente a L;

L se selecciona del grupo que consiste en un enlace directo y un alquilo de C₁-C₆



10 opcionalmente sustituido con (E¹¹)_m, o cuando Q es , L tomado junto con R⁷ y el átomo de N al que están unidos L y R⁷ forman un heterociclilo opcionalmente sustituido que tiene de 4 a 10 átomos en la estructura del anillo en el que el sustituyente opcional se selecciona del grupo que consiste en alquilo, halógeno, haloalquilo, hidroxilo, alcoxi, haloalcoxi y oxo;

E se selecciona del grupo que consiste en H, alqueno, ciano, haloalcoxi, haloalquilo,

15 halógeno,

alquilo opcionalmente sustituido en el que el sustituyente opcionalmente sustituido, cada vez que aparece, se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo de C₁-C₆, alcoxi, amina, halógeno, haloalquilo, haloalcoxi, hidroxilo y ciano,

cicloalquilo opcionalmente sustituido en el que el sustituyente opcionalmente

20 sustituido, cada vez que aparece, se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo de C₁-C₆, alcoxi, amina, halógeno, haloalquilo, haloalcoxi, hidroxilo y ciano,

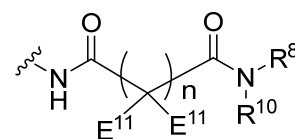
heterociclilo opcionalmente sustituido en el que el sustituyente opcionalmente

sustituido, cada vez que aparece, se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo de C₁-C₆, alcoxi, amida, amina, acilo, alcoxialquilo, halógeno, haloalquilo, haloalcoxi, hidroxilo,

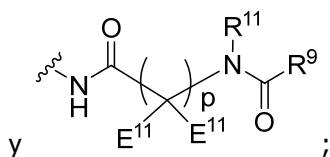
25 hidroxialquilo, oxo, ciano, cianoalquilo y sulfona, y

alcoxi opcionalmente sustituido en el que el sustituyente opcionalmente sustituido,

cada vez que aparece, se selecciona independientemente del grupo que consiste en cicloalquilo y heterociclilo; o



Q-L-E en conjunto se selecciona del grupo que consiste en



E¹¹, en cada aparición, se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, alquilo y halógeno, o dos apariciones de E¹¹ cuando se toman junto con el átomo de C al que están unidos forman un cicloalquilo opcionalmente sustituido que tiene de 3 a 4 átomos en la estructura de anillo, en la que el sustituyente opcional se selecciona del grupo que consiste en alquilo de C₁-C₆, halógeno, haloalquilo de C₁-C₆, alcoxi de C₁-C₆, haloalcoxi de C₁-C₆, hidroxí y oxo;

R¹ se selecciona del grupo que consiste en H, haloalquilo, alcoxi opcionalmente sustituido en el que el sustituyente opcionalmente sustituido, cada vez que aparece, se selecciona independientemente del grupo que consiste en alcoxi, acetamido, amina, haloalquilo, haloalcoxi, halógeno, hidroxí, ciano, ácido carboxílico, amido opcionalmente sustituido y heterociclilo opcionalmente sustituido, en el que

el sustituyente del amido opcionalmente sustituido, en cada aparición, es independientemente, alquilo de C₁-C₆, y

el sustituyente del heterociclilo opcionalmente sustituido, en cada aparición, es independientemente alquilo de C₁-C₆, amina, ciano, halógeno, haloalquilo de C₁-C₆, alcoxi de C₁-C₆, haloalcoxi de C₁-C₆, hidroxí y oxo,

cicloalquiloxi opcionalmente sustituido en el que el sustituyente opcionalmente sustituido, cada vez que aparece, se selecciona independientemente del grupo que consiste independientemente en alquilo de C₁-C₆, amina, halógeno, haloalquilo de C₁-C₆, alcoxi de C₁-C₆, haloalcoxi de C₁-C₆, hidroxí y oxo,

heterociclioxi opcionalmente sustituido en el que el sustituyente opcionalmente sustituido, cada vez que aparece, es independientemente alquilo de C₁-C₆, amina, ciano, halógeno, haloalquilo de C₁-C₆, alcoxi de C₁-C₆, haloalcoxi de C₁-C₆, hidroxí y oxo, y

alquilo opcionalmente sustituido en el que el sustituyente opcionalmente sustituido, cada vez que aparece, se selecciona independientemente del grupo que consiste en alcoxi, amina, haloalcoxi e hidroxí;

R³ se selecciona del grupo que consiste en F y alcoxi;

R⁴ se selecciona del grupo que consiste en H, F, alquilo y alcoxi;

R⁶ es alquilo de C₁-C₆ opcionalmente sustituido en el que el sustituyente opcionalmente sustituido, cada vez que aparece, se selecciona independientemente del grupo que consiste en alcoxi, acetamido, amina, haloalquilo, haloalcoxi, halógeno, hidroxí, ciano y cicloalquilo, o cuando se toma junto con R¹ forman un heterociclilo opcionalmente sustituido que tiene de 5 a 6 átomos en la estructura del anillo en el que el sustituyente opcionalmente sustituido, cada vez que aparece, se

selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo de C₁-C₆ y halógeno;

R⁷ se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, alquilo, haloalquilo o cicloalquilo;

5 R⁸ se selecciona del grupo que consiste en alquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido y cicloalquilo opcionalmente sustituido, en el que

el sustituyente del alquilo opcionalmente sustituido, en cada aparición, se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo de C₁-C₆, alcoxi, amina, halógeno, haloalquilo, haloalcoxi, hidroxilo, ciano, cicloalquilo y heterociclilo,

10 el sustituyente del heterociclilo opcionalmente sustituido, en cada aparición, se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo de C₁-C₆, alcoxi, amina, halógeno, haloalquilo, haloalcoxi, hidroxilo, oxo y ciano, y

el sustituyente del cicloalquilo opcionalmente sustituido en cada aparición se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo de C₁-C₆, alcoxi, amina, halógeno, haloalquilo, haloalcoxi, hidroxilo y ciano;

15 R⁹ se selecciona del grupo que consiste en alquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido y cicloalquilo opcionalmente sustituido, en el que

el sustituyente del alquilo opcionalmente sustituido, en cada aparición, se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo de C₁-C₆, alcoxi, amina, halógeno, haloalquilo, haloalcoxi, hidroxilo, ciano, cicloalquilo y heterociclilo,

20 el sustituyente del heterociclilo opcionalmente sustituido, en cada aparición, se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo de C₁-C₆, alcoxi, amina, halógeno, haloalquilo, haloalcoxi, hidroxilo, oxo y ciano, y

25 el sustituyente del cicloalquilo opcionalmente sustituido en cada aparición se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo de C₁-C₆, alcoxi, amina, halógeno, haloalquilo, haloalcoxi, hidroxilo y ciano;

30 R¹⁰ se selecciona del grupo que consiste en H y alquilo, o tomado junto con R⁸ y el átomo de N al que están unidos R⁸ y R¹⁰ forman un heterociclilo opcionalmente sustituido que tiene de 4 a 8 átomos en la estructura del anillo donde el sustituyente opcional en cada aparición, se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo, halógeno, haloalquilo, hidroxilo, alcoxi, haloalcoxi y oxo;

35 R¹¹ se selecciona del grupo que consta de H y alquilo, o tomado junto con R⁹ y los átomos a los que R⁹ y R¹¹ están unidos respectivamente forman un heterociclilo opcionalmente sustituido que tiene de 4 a 7 átomos en la estructura del anillo en el que el sustituyente opcional, en cada ocurrencia, se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo, halógeno, haloalquilo, hidroxilo, alcoxi y haloalcoxi;

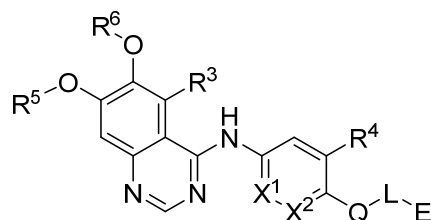
cada aparición de m es independientemente 0, 1, 2, 3 ó 4;

n es 0, 1, 2, 3 ó 4; y

p es 1, 2 o 3.

En una modalidad, descrita en este documento es un compuesto representado por la

5 fórmula I-E:



10

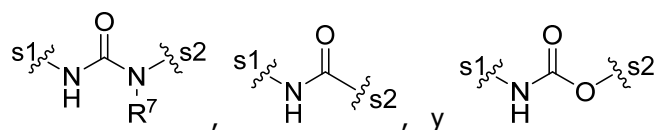
Fórmula I-E

una de sus sales, enantiómeros, estereoisómeros o tautómeros farmacéuticamente aceptables, en los que:

15

X¹ y X² se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consta de N, CH y CF;

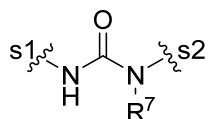
Q se selecciona del grupo formado por

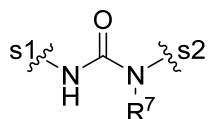


covalentemente al anillo; y s₂ es el sitio unido covalentemente a L;

20

L se selecciona del grupo que consiste en un enlace directo y un alquilo de C₁-C₆



opcionalmente sustituido con (E¹¹)_m, o cuando Q es , L tomado junto con R⁷ y el átomo de N al que están unidos L y R⁷ forman un heterociclilo opcionalmente sustituido que tiene de 4 a 10 átomos en la estructura del anillo en el que el sustituyente opcional se selecciona del grupo que consiste en alquilo, halógeno, haloalquilo, hidroxilo, alcoxi, haloalcoxi y oxo;

25

E se selecciona del grupo que consiste en H, alqueno, ciano, haloalcoxi, haloalquilo, halógeno,

alquilo opcionalmente sustituido en el que el sustituyente opcionalmente sustituido, cada vez que aparece, se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo de C₁-C₆, alcoxi, amina, halógeno, haloalquilo, haloalcoxi, hidroxilo y ciano,

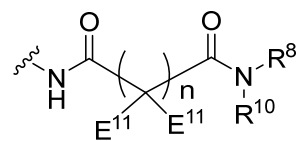
30

cicloalquilo opcionalmente sustituido en el que el sustituyente opcionalmente sustituido, cada vez que aparece, se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo

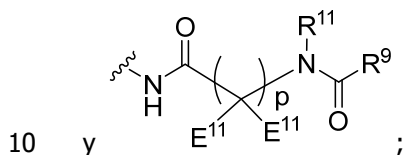
de C₁-C₆, alcoxi, amina, halógeno, haloalquilo, haloalcoxi, hidroxí y ciano,

heterociclilo opcionalmente sustituido en el que el sustituyente opcionalmente sustituido, cada vez que aparece, se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo de C₁-C₆, alcoxi, amida, amina, acilo, alcoxialquilo, halógeno, haloalquilo, haloalcoxi, hidroxí, hidroxialquilo, oxo, ciano, cianoalquilo y sulfona, y

alcoxi opcionalmente sustituido en el que el sustituyente opcionalmente sustituido, cada vez que aparece, se selecciona independientemente del grupo que consiste en cicloalquilo y heterociclilo; o



Q-L-E en conjunto se selecciona del grupo que consiste en



E¹¹, en cada aparición, se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, alquilo y halógeno, o dos apariciones de E¹¹ cuando se toman junto con el átomo de C al que están unidos forman un cicloalquilo opcionalmente sustituido que tiene de 3 a 4 átomos en la estructura de anillo, en la que el sustituyente opcional se selecciona del grupo que consiste en alquilo de C₁-C₆, halógeno, haloalquilo de C₁-C₆, alcoxi de C₁-C₆, haloalcoxi de C₁-C₆, hidroxí y oxo;

R³ se selecciona del grupo que consiste en F y alcoxi;

R⁴ se selecciona del grupo que consiste en H, F, alquilo y alcoxi;

R⁵ se selecciona del grupo que consiste en

alquilo opcionalmente sustituido en el que el sustituyente opcionalmente sustituido, cada vez que aparece, se selecciona independientemente del grupo que consiste en alcoxi, acetamido, amina, haloalquilo, haloalcoxi, halógeno, hidroxí, ciano, cicloalquilo, ácido carboxílico, amido opcionalmente sustituido y heterociclilo opcionalmente sustituido, en el que

el sustituyente del amido opcionalmente sustituido, en cada aparición, es independientemente, alquilo de C₁-C₆, y

el sustituyente del heterociclilo opcionalmente sustituido, en cada aparición, se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo de C₁-C₆, alcoxi y halógeno,

heterociclilo opcionalmente sustituido en el que el sustituyente opcionalmente sustituido, cada vez que aparece, se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo, alcoxi y halógeno, y

cicloalquilo opcionalmente sustituido en el que el sustituyente opcionalmente

sustituido, cada vez que aparece, se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo, alcoxi y halógeno;

R^6 es alquilo de C_1-C_6 opcionalmente sustituido en el que el sustituyente opcionalmente sustituido, cada vez que aparece, se selecciona independientemente del grupo que consiste en alcoxi, acetamido, amina, haloalquilo, haloalcoxi, halógeno, hidroxilo, ciano y cicloalquilo, o cuando se toma junto con R^5 forman un heterociclilo opcionalmente sustituido que tiene de 5 a 6 átomos en la estructura del anillo en el que el sustituyente opcionalmente sustituido, cada vez que aparece, se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo de C_1-C_6 y halógeno; R^7 se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, alquilo, haloalquilo o cicloalquilo;

R^8 se selecciona del grupo que consiste en alquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido y cicloalquilo opcionalmente sustituido, en el que

el sustituyente del alquilo opcionalmente sustituido, en cada aparición, se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo de C_1-C_6 , alcoxi, amina, halógeno, haloalquilo, haloalcoxi, hidroxilo, ciano, cicloalquilo y heterociclilo,

el sustituyente del heterociclilo opcionalmente sustituido, en cada aparición, se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo de C_1-C_6 , alcoxi, amina, halógeno, haloalquilo, haloalcoxi, hidroxilo, oxo y ciano, y

el sustituyente del cicloalquilo opcionalmente sustituido en cada aparición se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo de C_1-C_6 , alcoxi, amina, halógeno, haloalquilo, haloalcoxi, hidroxilo y ciano;

R^9 se selecciona del grupo que consiste en alquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido y cicloalquilo opcionalmente sustituido, en el que

el sustituyente del alquilo opcionalmente sustituido, en cada aparición, se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo de C_1-C_6 , alcoxi, amina, halógeno, haloalquilo, haloalcoxi, hidroxilo, ciano, cicloalquilo y heterociclilo,

el sustituyente del heterociclilo opcionalmente sustituido, en cada aparición, se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo de C_1-C_6 , alcoxi, amina, halógeno, haloalquilo, haloalcoxi, hidroxilo, oxo y ciano, y

el sustituyente del cicloalquilo opcionalmente sustituido en cada aparición se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo de C_1-C_6 , alcoxi, amina, halógeno, haloalquilo, haloalcoxi, hidroxilo y ciano;

R^{10} se selecciona del grupo que consiste en H y alquilo, o tomado junto con R^8 y el átomo de N al que están unidos R^8 y R^{10} forman un heterociclilo opcionalmente sustituido que tiene de 4 a 8 átomos en la estructura del anillo donde el sustituyente opcional en cada aparición, se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo, halógeno, haloalquilo, hidroxilo,

alcoxi, haloalcoxi y oxo;

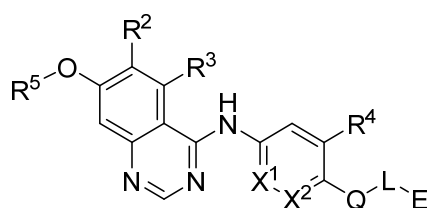
R^{11} se selecciona del grupo que consta de H y alquilo, o tomado junto con R^9 y los átomos a los que R^9 y R^{11} están unidos respectivamente forman un heterociclilo opcionalmente sustituido que tiene de 4 a 7 átomos en la estructura del anillo en el que el sustituyente opcional, en cada ocurrencia, se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo, halógeno, haloalquilo, hidroxilo, alcoxi y haloalcoxi;

cada aparición de m es independientemente 0, 1, 2, 3 ó 4;

n es 0, 1, 2, 3 ó 4; y

p es 1, 2 o 3.

En una modalidad, descrita en este documento es un compuesto representado por la fórmula I-F:

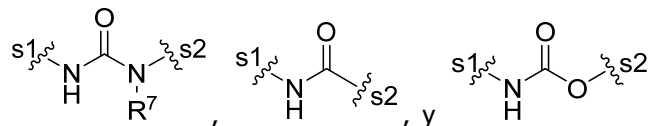


Fórmula I-F

una de sus sales, enantiómeros, estereoisómeros o tautómeros farmacéuticamente aceptables, en los que:

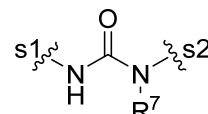
X^1 y X^2 se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consta de N, CH y CF;

Q se selecciona del grupo formado por



, donde s1 es el sitio unido covalentemente al anillo; y s2 es el sitio unido covalentemente a L;

L se selecciona del grupo que consiste en un enlace directo y un alquilo de C_1 - C_6

opcionalmente sustituido con $(E^{11})_m$, o cuando Q es , L tomado junto con R^7 y el átomo de N al que están unidos L y R^7 forman un heterociclilo opcionalmente sustituido que tiene de

4 a 10 átomos en la estructura del anillo en el que el sustituyente opcional se selecciona del grupo que consiste en alquilo, halógeno, haloalquilo, hidroxilo, alcoxi, haloalcoxi y oxo;

E se selecciona del grupo que consiste en H, alquenilo, ciano, haloalcoxi, haloalquilo, halógeno,

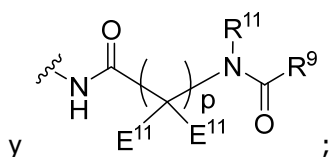
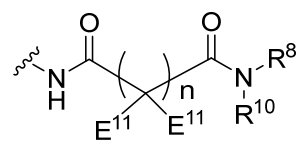
5 alquilo opcionalmente sustituido en el que el sustituyente opcionalmente sustituido, cada vez que aparece, se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo de C₁-C₆, alcoxi, amina, halógeno, haloalquilo, haloalcoxi, hidroxilo y ciano,

10 cicloalquilo opcionalmente sustituido en el que el sustituyente opcionalmente sustituido, cada vez que aparece, se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo de C₁-C₆, alcoxi, amina, halógeno, haloalquilo, haloalcoxi, hidroxilo y ciano,

heterociclilo opcionalmente sustituido en el que el sustituyente opcionalmente sustituido, cada vez que aparece, se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo de C₁-C₆, alcoxi, amida, amina, acilo, alcoxialquilo, halógeno, haloalquilo, haloalcoxi, hidroxilo, hidroxialquilo, oxo, ciano, cianoalquilo y sulfona, y

15 alcoxi opcionalmente sustituido en el que el sustituyente opcionalmente sustituido, cada vez que aparece, se selecciona independientemente del grupo que consiste en cicloalquilo y heterociclilo; o

Q-L-E en conjunto se selecciona del grupo que consiste en



20 E¹¹, en cada aparición, se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, alquilo y halógeno, o dos apariciones de E¹¹ cuando se toman junto con el átomo de C al que están unidos forman un cicloalquilo opcionalmente sustituido que tiene de 3 a 4 átomos en la estructura de anillo, en la que el sustituyente opcional se selecciona del grupo que consiste en alquilo de C₁-C₆, halógeno, haloalquilo de C₁-C₆, alcoxi de C₁-C₆, haloalcoxi de C₁-C₆, hidroxilo y oxo;

25 R² se selecciona del grupo que consiste en H y alcoxi opcionalmente sustituido en el que el sustituyente opcionalmente sustituido, cada vez que aparece, es independientemente alcoxi, amina, heterociclilo, o cuando se toma junto con R⁵ forman un heterociclilo opcionalmente sustituido que tiene de 5 a 6 átomos en la estructura de anillo en la que el sustituyente opcionalmente sustituido, cada vez que aparece, se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo de C₁-C₆ y

30 halógeno;

R³ se selecciona del grupo que consiste en F y alcoxi;

R⁴ se selecciona del grupo que consiste en H, F, alquilo y alcoxi;

R⁵ se selecciona del grupo que consiste en

alquilo opcionalmente sustituido en el que el sustituyente opcionalmente sustituido,
 5 cada vez que aparece, se selecciona independientemente del grupo que consiste en alcoxi, acetamido, amina, haloalquilo, haloalcoxi, halógeno, hidroxilo, ciano, cicloalquilo, amido opcionalmente sustituido y heterociclilo opcionalmente sustituido, en el que

el sustituyente del amido opcionalmente sustituido, en cada aparición, es independientemente, alquilo de C₁-C₆, y

10 el sustituyente del heterociclilo opcionalmente sustituido, en cada aparición, se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo de C₁-C₆, alcoxi y halógeno,

heterociclilo opcionalmente sustituido en el que el sustituyente opcionalmente sustituido, cada vez que aparece, se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo, alcoxi y halógeno, y

15 cicloalquilo opcionalmente sustituido en el que el sustituyente opcionalmente sustituido, cada vez que aparece, se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo, alcoxi y halógeno;

R⁷ se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, alquilo, haloalquilo o cicloalquilo;

20 R⁸ se selecciona del grupo que consiste en alquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido y cicloalquilo opcionalmente sustituido, en el que

el sustituyente del alquilo opcionalmente sustituido, en cada aparición, se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo de C₁-C₆, alcoxi, amina, halógeno, haloalquilo, haloalcoxi, hidroxilo, ciano, cicloalquilo y heterociclilo,

25 el sustituyente del heterociclilo opcionalmente sustituido, en cada aparición, se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo de C₁-C₆, alcoxi, amina, halógeno, haloalquilo, haloalcoxi, hidroxilo, oxo y ciano, y

el sustituyente del cicloalquilo opcionalmente sustituido en cada aparición se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo de C₁-C₆, alcoxi, amina, halógeno, haloalquilo, haloalcoxi, hidroxilo y ciano;

30 R⁹ se selecciona del grupo que consiste en alquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido y cicloalquilo opcionalmente sustituido, en el que

el sustituyente del alquilo opcionalmente sustituido, en cada aparición, se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo de C₁-C₆, alcoxi, amina, halógeno, haloalquilo, haloalcoxi, hidroxilo, ciano, cicloalquilo y heterociclilo,

35

el sustituyente del heterociclilo opcionalmente sustituido, en cada aparición, se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo de C₁-C₆, alcoxi, amina, halógeno, haloalquilo, haloalcoxi, hidroxilo, oxo y ciano, y

5 el sustituyente del cicloalquilo opcionalmente sustituido en cada aparición se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo de C₁-C₆, alcoxi, amina, halógeno, haloalquilo, haloalcoxi, hidroxilo y ciano;

R¹⁰ se selecciona del grupo que consiste en H y alquilo, o tomado junto con R⁸ y el átomo de N al que están unidos R⁸ y R¹⁰ forman un heterociclilo opcionalmente sustituido que tiene de 4 a 8 átomos en la estructura del anillo donde el sustituyente opcional en cada aparición, se
10 selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo, halógeno, haloalquilo, hidroxilo, alcoxi, haloalcoxi y oxo;

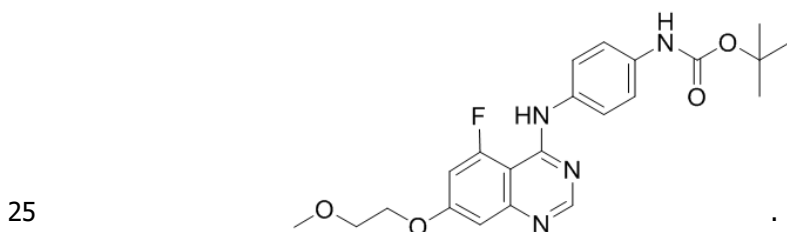
R¹¹ se selecciona del grupo que consta de H y alquilo, o tomado junto con R⁹ y los átomos a los que R⁹ y R¹¹ están unidos respectivamente forman un heterociclilo opcionalmente sustituido que tiene de 4 a 7 átomos en la estructura del anillo en el que el sustituyente opcional, en
15 cada ocurrencia, se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo, halógeno, haloalquilo, hidroxilo, alcoxi y haloalcoxi;

cada aparición de m es independientemente 0, 1, 2, 3 ó 4;

n es 0, 1, 2, 3 ó 4; y

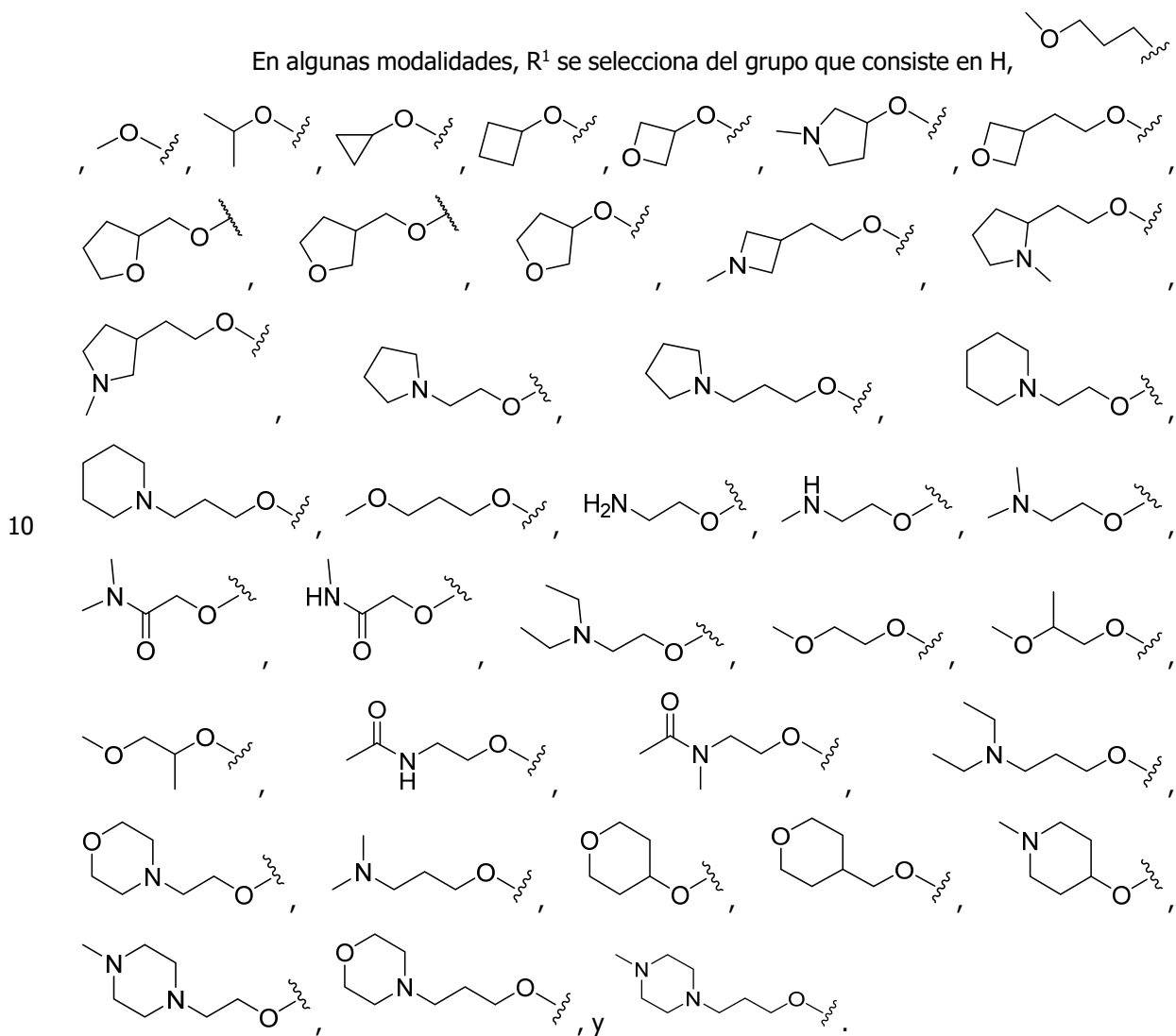
p es 1, 2 o 3,

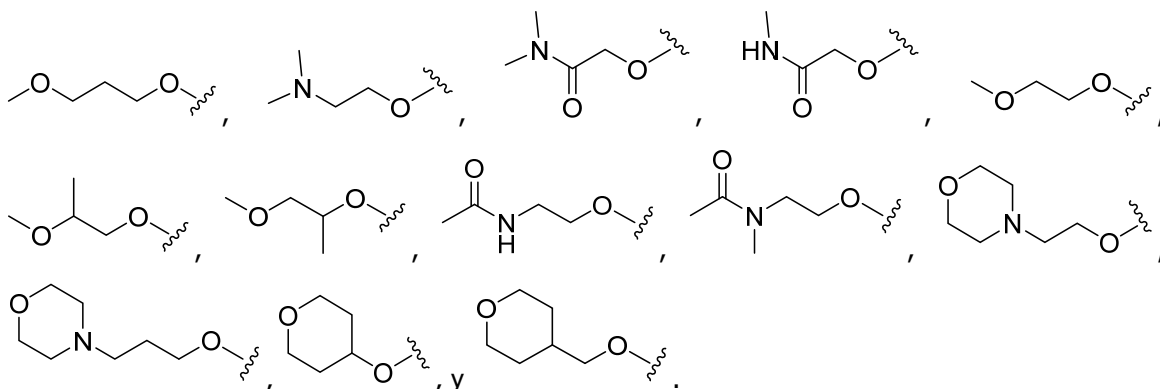
20 siempre que el compuesto no sea:



En algunas modalidades, R¹ se selecciona del grupo que consiste en H, haloalquilo, alcoxi de C₁-C₆ opcionalmente sustituido en el que el sustituyente opcionalmente sustituido, en cada aparición, se selecciona independientemente del grupo que consiste en alcoxi, acetamido, amina, haloalquilo, haloalcoxi, halógeno, hidroxilo, ciano, ácido carboxílico, amido opcionalmente sustituido y heterociclilo opcionalmente sustituido, el sustituyente del amido opcionalmente sustituido, en cada aparición, es independientemente, alquilo de C₁-C₆, el sustituyente del heterociclilo opcionalmente sustituido, en cada aparición, es independientemente, alquilo de C₁-C₆, amina, ciano, halógeno, haloalquilo de C₁-C₆, alcoxi de C₁-C₆, haloalcoxi de C₁-C₆, hidroxilo y oxo, cicloalquilo de C₄-C₆
30 opcionalmente sustituido en el que el sustituyente opcionalmente sustituido, en cada aparición, se
35

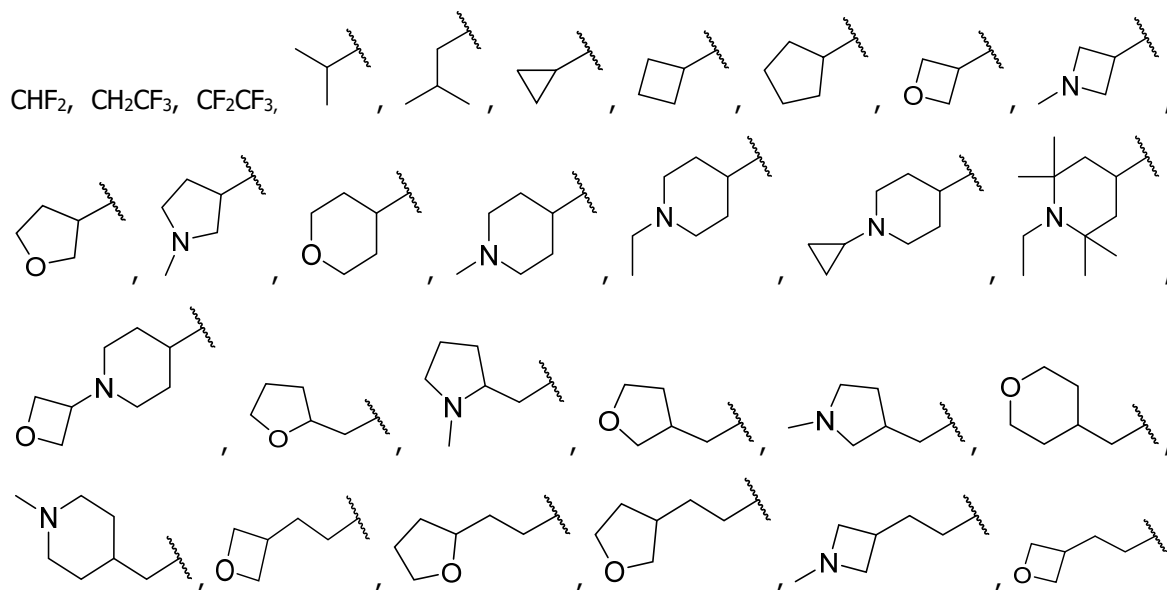
selecciona independientemente del grupo que consiste independientemente en alquilo de C₁-C₆, amina, halógeno, haloalquilo de C₁-C₆, alcoxi de C₁-C₆, haloalcoxi de C₁-C₆, hidroxilo y oxo, y opcionalmente alquilo de C₁-C₆ sustituido en el que el sustituyente opcionalmente sustituido, cada vez que aparece, se selecciona independientemente del grupo que consiste en alcoxi, amina, haloalcoxi e hidroxilo.

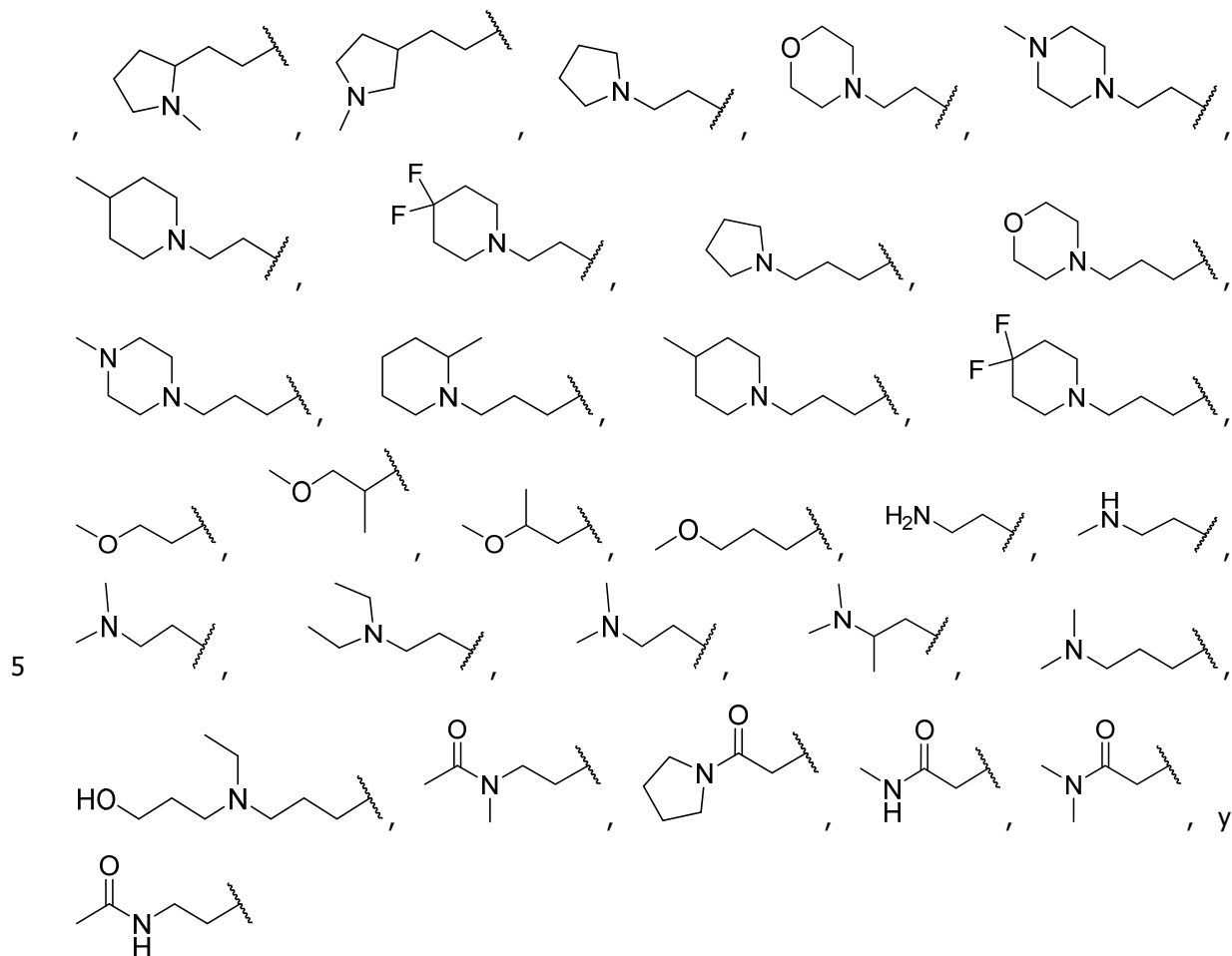




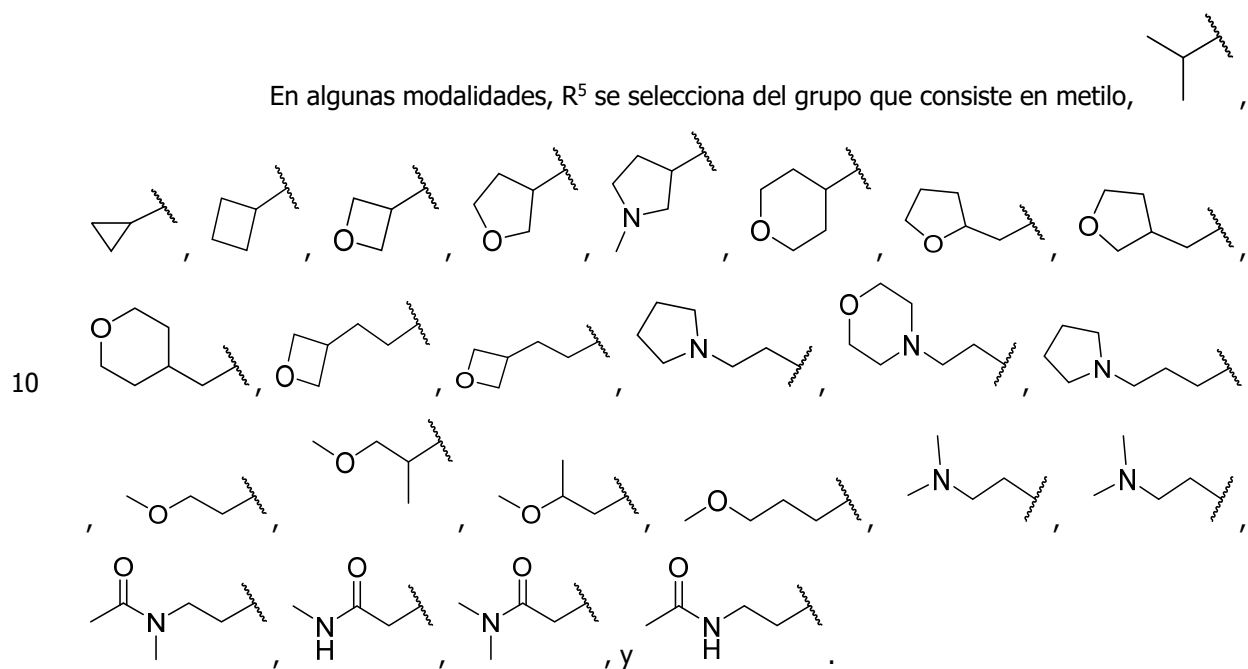
- En algunas modalidades, R⁵ se selecciona del grupo que consiste en alquilo de C₁-C₆ opcionalmente sustituido en el que el sustituyente opcionalmente sustituido, cada vez que aparece, se selecciona independientemente del grupo que consiste en alcoxi, acetamido, amina, haloalquilo, haloalcoxi, halógeno, hidroxilo, ciano, cicloalquilo, ácido carboxílico, amido opcionalmente sustituido y heterociclilo opcionalmente sustituido, el sustituyente del amido opcionalmente sustituido, en cada aparición, es independientemente alquilo de C₁-C₆, el sustituyente del heterociclilo opcionalmente sustituido, en cada aparición, se selecciona de forma independiente del grupo que consiste en alquilo de C₁-C₆, alcoxi y halógeno, heterociclilo de C₁-C₆ opcionalmente sustituido en el que el sustituyente opcionalmente sustituido, cada vez que aparece, se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo, alcoxi y halógeno; cicloalquilo de C₁-C₆ opcionalmente sustituido en el que el sustituyente opcionalmente sustituido, cada vez que aparece, se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo, alcoxi y halógeno.

En algunas modalidades, R⁵ se selecciona del grupo que consiste en metilo, etilo, CF₃,



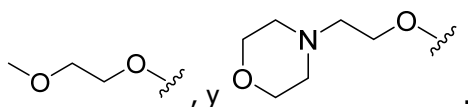


En algunas modalidades, R⁵ se selecciona del grupo que consiste en metilo,



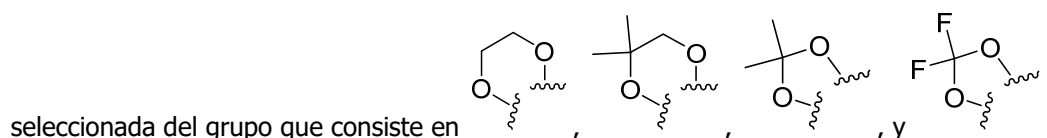
En algunas modalidades, R^2 se selecciona del grupo que consiste en H y alcoxi de C_1 - C_6 opcionalmente sustituido en el que el sustituyente opcionalmente sustituido, cada vez que aparece, es independientemente alcoxi, amina, heterociclilo, o cuando se toma junto con R^1 forman un heterociclilo opcionalmente sustituido que tiene de 5 a 6 átomos en la estructura de anillo en la que el sustituyente opcionalmente sustituido, cada vez que aparece, se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo de C_1 - C_6 y halógeno.

En algunas modalidades, R^2 se selecciona del grupo que consiste en H, ,



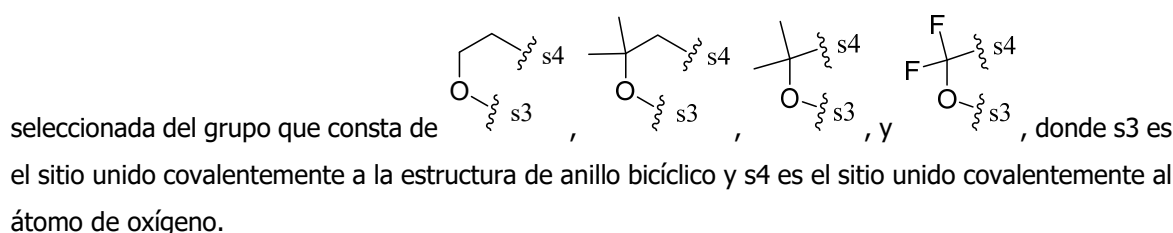
En algunas modalidades, R^2 es H.

En algunas modalidades, R^1 y R^2 tomados juntos forman una estructura de anillo



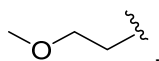
seleccionada del grupo que consiste en

En algunas modalidades, R^2 y R^5 tomados juntos forman una estructura de anillo

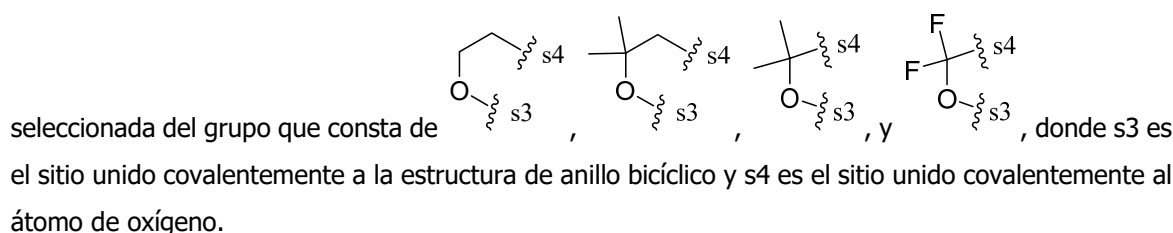


En algunas modalidades, R^6 es alquilo de C_1 - C_6 opcionalmente sustituido en el que el sustituyente opcionalmente sustituido, cada vez que aparece, se selecciona independientemente del grupo que consiste en alcoxi, acetamido, amina, haloalquilo, haloalcoxi, halógeno, hidroxilo, ciano y cicloalquilo.

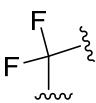
En algunas modalidades, R^6 se selecciona del grupo que consiste en metilo y



En algunas modalidades, R^1 y R^6 tomados juntos forman una estructura de anillo



En algunas modalidades, R^5 y R^6 tomados juntos forman una estructura de anillo

seleccionada del grupo que consiste en , , y .

En algunas modalidades, R^3 es F o alcoxi.

En algunas modalidades, R^3 es F.

En algunas modalidades, R^4 se selecciona del grupo que consiste en H, F, alquilo de

5 C_1 - C_6 y alcoxi.

En algunas modalidades, R^4 es H.

En algunas modalidades, X^1 , X^2 , X^3 , y X^4 son independientemente CH o N, siempre que no más de uno de X^3 y X^4 sea N.

En algunas modalidades, X^1 es CH y X^2 es CH.

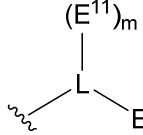
10 En algunas modalidades, X^1 es CH y X^2 es N.

En algunas modalidades, X^3 es CH y X^4 es N.

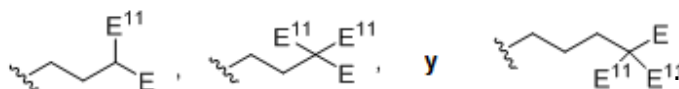
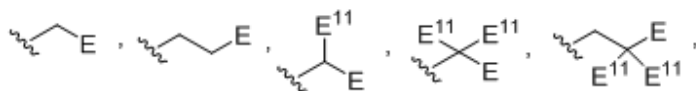
En algunas modalidades, X^1 es N, X^2 es CH, X^3 es CH, y X^4 es CH; X^1 es CH, X^2 es N, X^3 es CH, y X^4 es CH; X^1 es CH, X^2 es CH, X^3 es N, y X^4 es CH; X^1 es CH, X^2 es CH, X^3 es CH, y X^4 es N; X^1 es N, X^2 es N, X^3 es CH, y X^4 es CH; X^1 es N, X^2 es N, X^3 es N, y X^4 es CH; o X^1 es N, X^2 es N, X^3

15 es CH, y X^4 es N.

En algunas modalidades, L se selecciona del grupo que consiste en enlace directo y alquilo de C_1 - C_6 opcionalmente sustituido con $(E^{11})_m$.

En algunas modalidades,  se selecciona del grupo que consiste en

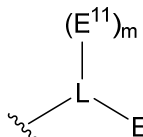
20

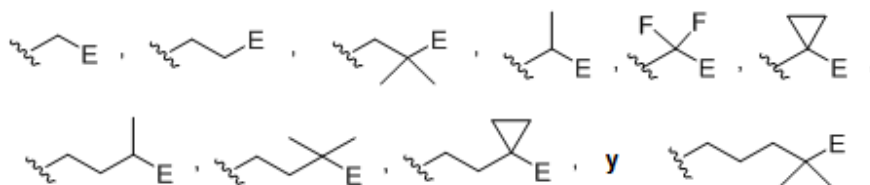


25

En algunas modalidades, E^{11} , cada vez que aparece, se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, alquilo de C_1 - C_6 , cicloalquilo de C_3 - C_5 y halógeno.

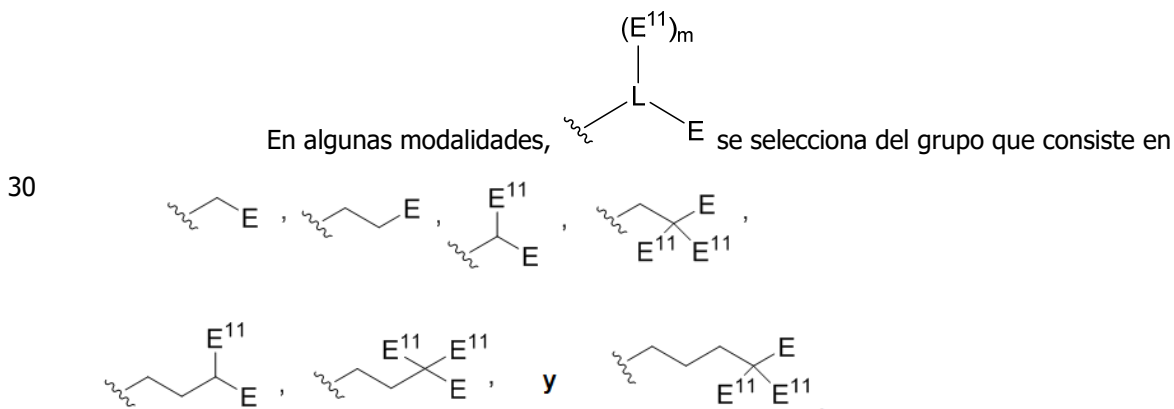
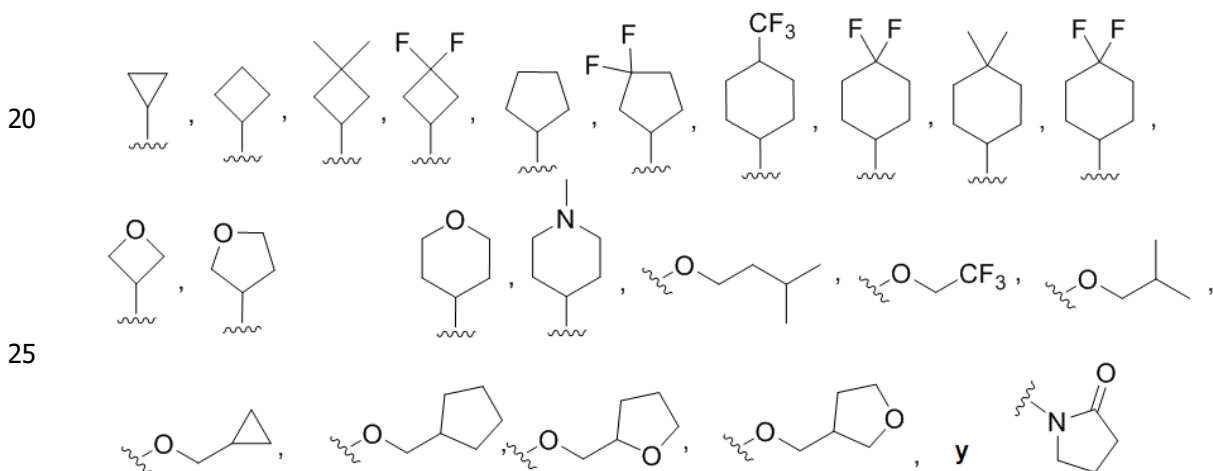
En algunas modalidades, E^{11} , cada vez que aparece, se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, metilo y fluoro.

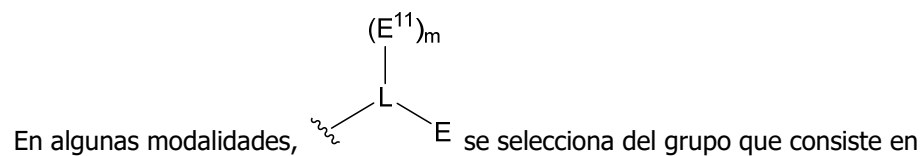
En algunas modalidades,  se selecciona del grupo que consiste en



En algunas modalidades, E se selecciona del grupo que consiste en H; alqueno de C₁-C₆; ciano; haloalcoxi; haloalquilo; halógeno; alquilo de C₁-C₆ opcionalmente sustituido en el que el sustituyente opcionalmente sustituido, cada vez que aparece, se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo de C₁-C₆, alcoxi, amina, halógeno, haloalquilo, haloalcoxi, hidroxilo y ciano; cicloalquilo de C₃-C₆ opcionalmente sustituido en el que el sustituyente opcionalmente sustituido, cada vez que aparece, se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo de C₁-C₆, alcoxi, amina, halógeno, haloalquilo, haloalcoxi, hidroxilo y ciano; heterociclilo opcionalmente sustituido en el que el sustituyente opcionalmente sustituido, cada vez que aparece, se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo de C₁-C₆, alcoxi, amida, amina, acilo, alcoxialquilo, halógeno, haloalquilo, haloalcoxi, hidroxilo, hidroxialquilo, oxo, ciano, cianoalquilo y sulfona; y alcoxi opcionalmente sustituido en el que el sustituyente opcionalmente sustituido, cada vez que aparece, se selecciona independientemente del grupo que consiste en cicloalquilo y heterociclilo.

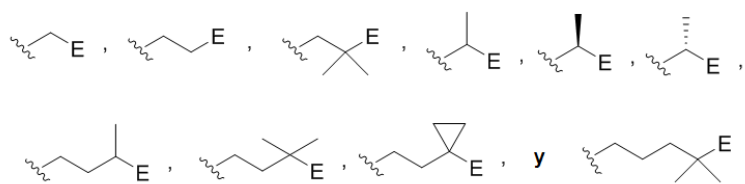
En algunas modalidades, E se selecciona del grupo que consiste en H, fluoro, metilo, trifluorometilo, metoxi, terc-butoxi, trifluorometoxi, ciano, alqueno,





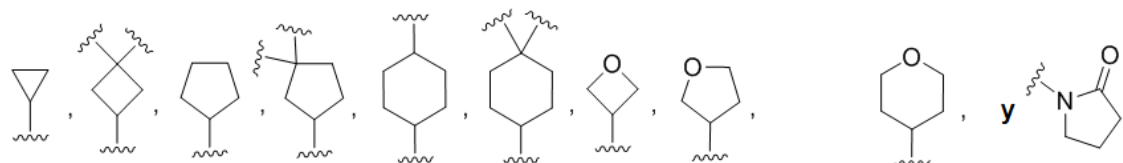
5

10



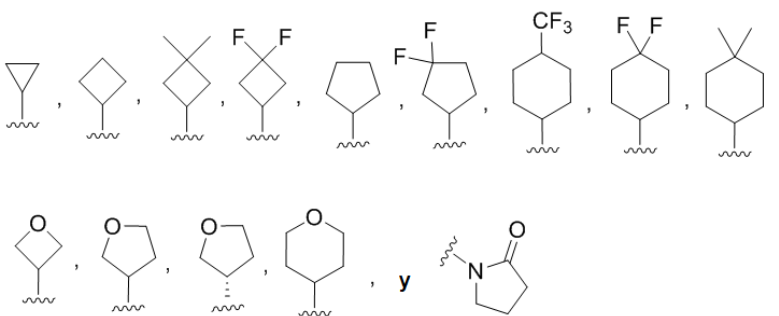
15

En algunas modalidades, L no es un enlace directo, E se selecciona del grupo que consiste en H, fluoro, metilo, trifluorometilo, metoxi, terc-butoxi, trifluorometoxi, ciano, alquenilo,

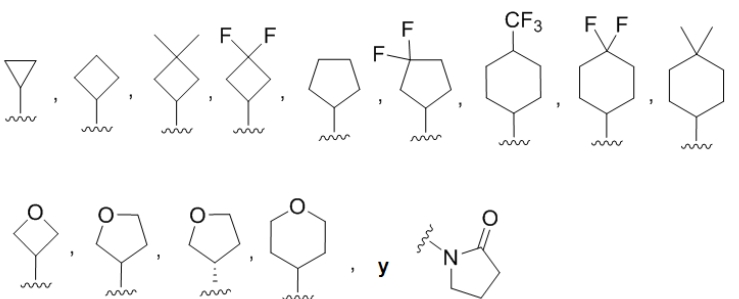
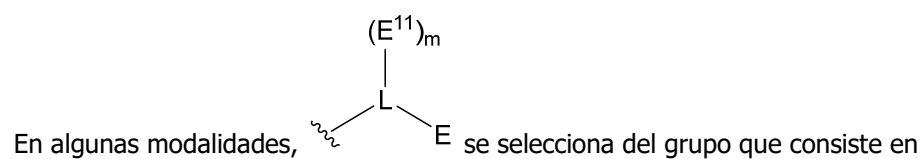


20

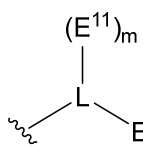
En algunas modalidades, L no es un enlace directo, E se selecciona del grupo que consiste en H, fluoro, metilo, trifluorometilo, metoxi, terc-butoxi, trifluorometoxi, ciano, alquenilo,.

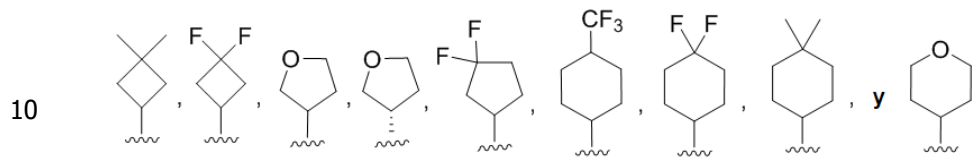


25



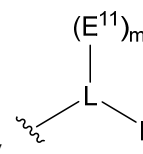
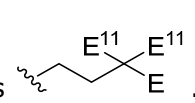
5

En algunas modalidades, cuando L es un enlace directo,  se selecciona del grupo que consiste en

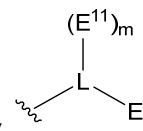
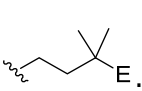


En algunas modalidades, R⁷ es H, alquilo o haloalquilo.

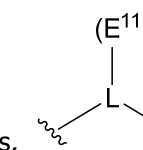
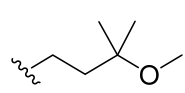
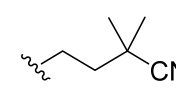
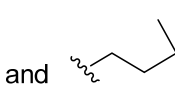
En algunas modalidades, R⁷ es H.

En algunas modalidades,  es .

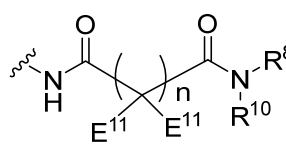
15

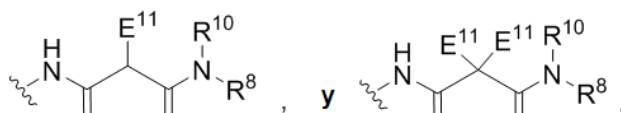
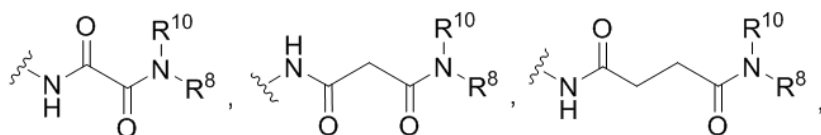
En algunas modalidades,  es .

En algunas modalidades, E se selecciona del grupo que consiste en H, fluoro, metoxi y ciano.

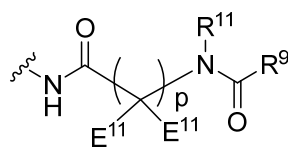
En algunas modalidades,  se selecciona del grupo que consiste en , , and .

20

En algunas modalidades,  se selecciona del grupo que consiste en

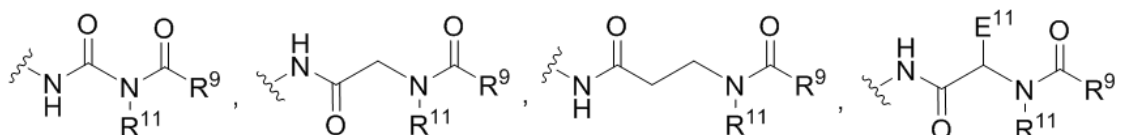


5

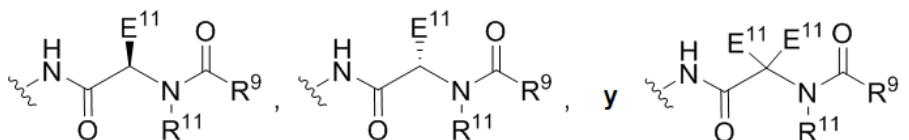


En algunas modalidades, se selecciona del grupo que consiste en

10



15



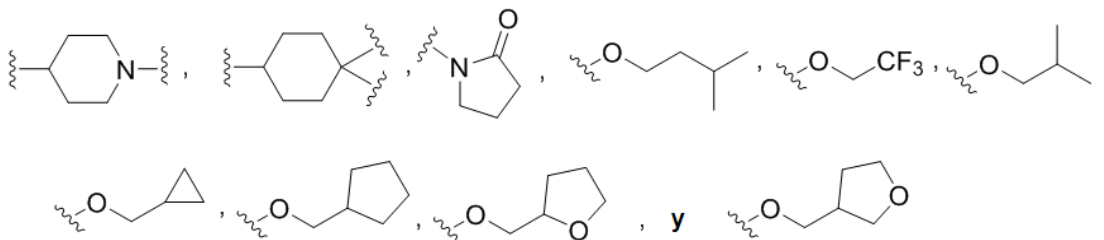
En algunas modalidades, E¹¹, cada vez que aparece, se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, alquilo de C₁-C₆, cicloalquilo de C₃-C₅ y halógeno.

20

En algunas modalidades, E¹¹, cada vez que aparece, se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, metilo y fluoro.

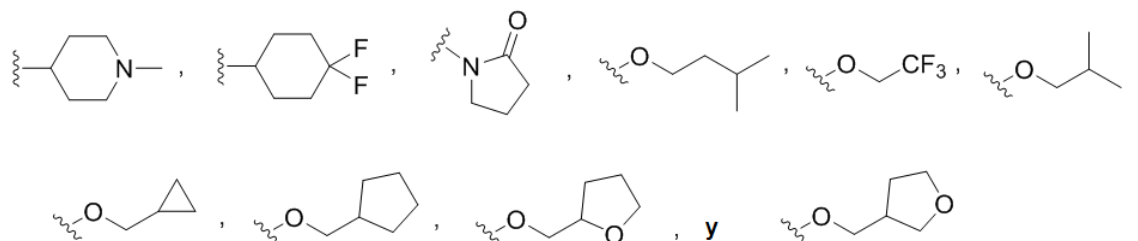
En algunas modalidades, E se selecciona del grupo que consiste en H, fluoro, metilo, trifluorometilo, metoxi, ciano,

25



30

En algunas modalidades, E se selecciona del grupo que consiste en H, fluoro, metilo, trifluorometilo, metoxi, ciano,

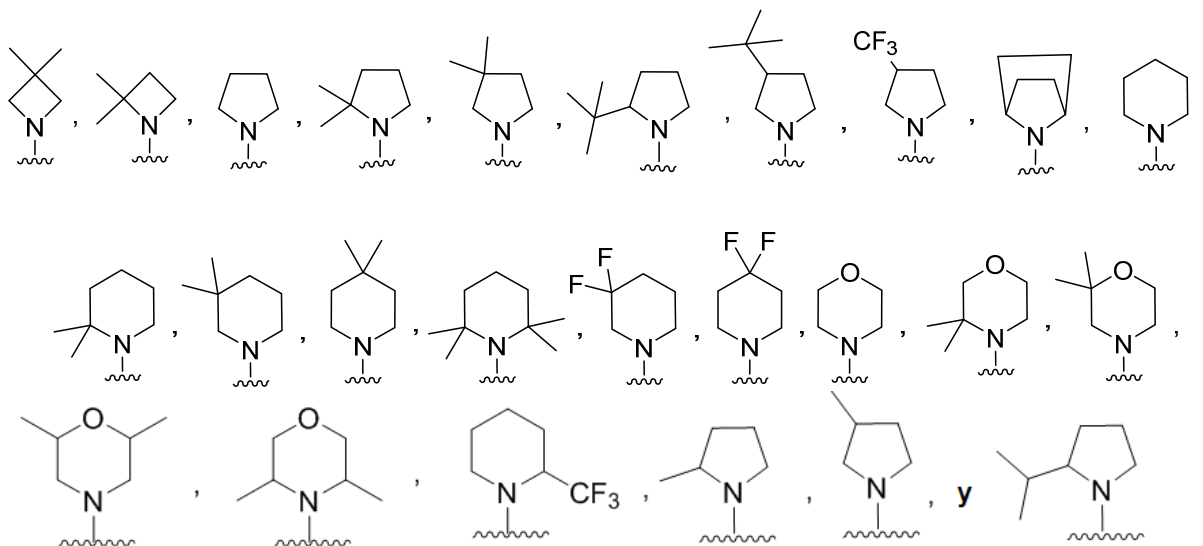


30

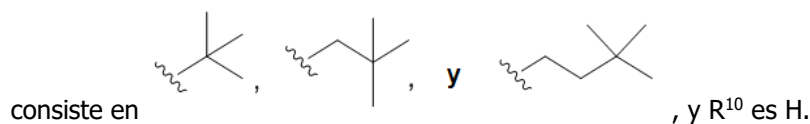
y R^{10} se selecciona del grupo que consiste en H, metilo, etilo e isopropilo.

En algunas modalidades, R^8 tomado junto con R^{10} y el átomo de N al que están unidos

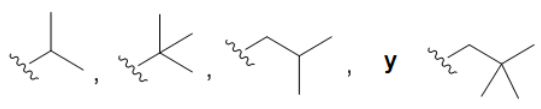
- 5 R^8 y R^{10} forman una estructura de anillo seleccionada del grupo que consiste en



- 10 En algunas modalidades, L es un enlace directo, R^8 se selecciona del grupo que



En algunas modalidades, R^9 se selecciona del grupo que consiste en



En algunas modalidades, R^{11} se selecciona del grupo que consiste en H y alquilo de

- 15 C_1-C_6 .

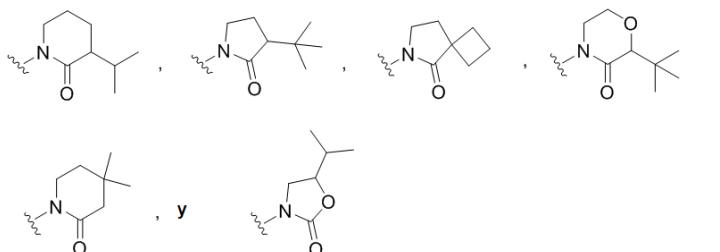
En algunas modalidades, R^{11} se selecciona del grupo que consiste en H y metilo.

En algunas modalidades, R^{11} tomado junto con R^9 y los átomos a los que están unidos respectivamente forman un anillo opcionalmente sustituido en el que el sustituyente en cada aparición se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo, haloalquilo y cicloalquilo.

- 20 En algunas modalidades, R^{11} tomado junto con R^9 y los átomos a los que están unidos respectivamente forman un anillo opcionalmente sustituido en el que dos instancias del sustituyente tomados junto con el átomo al que están unidos forman un anillo de 4 a 6 miembros.

En algunas modalidades, R^{11} tomado junto con R^9 y los átomos a los que están unidos respectivamente forman un anillo opcionalmente sustituido seleccionado del grupo que consiste en

5



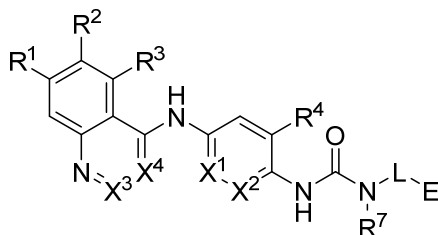
En algunas modalidades, E¹¹, cada vez que aparece, se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, alquilo de C₁-C₆, cicloalquilo de C₃-C₅ y halógeno.

En algunas modalidades, E¹¹, cada vez que aparece, se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, metilo y fluoro.

Compuestos de fórmula I-G, fórmula I-H, fórmula I-I, fórmula I-J, fórmula I-K, fórmula I-L y fórmula I-M

En una modalidad, aquí se describe un compuesto representado por la fórmula I-G:

20



Fórmula I-G

una de sus sales, enantiómeros, estereoisómeros o tautómeros farmacéuticamente aceptables, en los que:

X¹ y X² se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consta de N, CH y CF;

X³ y X⁴ son cada uno independientemente CH o N, siempre que no más de uno de X³ y X⁴ sea N;

L se selecciona del grupo que consiste en un enlace directo y un alquilo de C₁-C₆ opcionalmente sustituido con (E¹¹)_m, o cuando tomado junto con R⁷ y el átomo de N al que están unidos L y R⁷ forman un heterociclilo opcionalmente sustituido que tiene de 4 a 10 átomos en la estructura del anillo en el que el sustituyente opcional se selecciona del grupo que consiste en alquilo, halógeno, haloalquilo, hidroxilo, alcoxi, haloalcoxi y oxo;

E se selecciona del grupo que consiste en H, alqueno, ciano, haloalcoxi, haloalquilo, halógeno,

alquilo opcionalmente sustituido en el que el sustituyente opcionalmente sustituido, cada vez que aparece, se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo de C₁-C₆, alcoxi, amina, halógeno, haloalquilo, haloalcoxi, hidroxí y ciano,

5 cicloalquilo opcionalmente sustituido en el que el sustituyente opcionalmente sustituido, cada vez que aparece, se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo de C₁-C₆, alcoxi, amina, halógeno, haloalquilo, haloalcoxi, hidroxí y ciano,

heterociclilo opcionalmente sustituido en el que el sustituyente opcionalmente sustituido, cada vez que aparece, se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo de C₁-C₆, alcoxi, amida, amina, acilo, alcoxialquilo, halógeno, haloalquilo, haloalcoxi, hidroxí, 10 hidroxialquilo, oxo, ciano, cianoalquilo y sulfona, y

alcoxi opcionalmente sustituido en el que el sustituyente opcionalmente sustituido, cada vez que aparece, se selecciona independientemente del grupo que consiste en cicloalquilo y heterociclilo;

E¹¹, en cada aparición, se selecciona independientemente del grupo que consiste en 15 H, alquilo y halógeno, o dos apariciones de E¹¹ cuando se toman junto con el átomo de C al que están unidos forman un cicloalquilo opcionalmente sustituido que tiene de 3 a 4 átomos en la estructura de anillo, en la que el sustituyente opcional se selecciona del grupo que consiste en alquilo de C₁-C₆, halógeno, haloalquilo de C₁-C₆, alcoxi de C₁-C₆, haloalcoxi de C₁-C₆, hidroxí y oxo;

R¹ se selecciona del grupo que consiste en H, haloalquilo, 20 alcoxi opcionalmente sustituido en el que el sustituyente opcionalmente sustituido, cada vez que aparece, se selecciona independientemente del grupo que consiste en alcoxi, acetamido, amina, haloalquilo, haloalcoxi, halógeno, hidroxí, ciano, ácido carboxílico, amido opcionalmente sustituido y heterociclilo opcionalmente sustituido, en el que

el sustituyente del amido opcionalmente sustituido, en cada aparición, es 25 independientemente, alquilo de C₁-C₆, y

el sustituyente del heterociclilo opcionalmente sustituido, en cada aparición, es independientemente alquilo de C₁-C₆, amina, ciano, halógeno, haloalquilo de C₁-C₆, alcoxi de C₁-C₆, haloalcoxi de C₁-C₆, hidroxí y oxo,

cicloalquiloxi opcionalmente sustituido en el que el sustituyente opcionalmente 30 sustituido, cada vez que aparece, se selecciona independientemente del grupo que consiste independientemente en alquilo de C₁-C₆, amina, halógeno, haloalquilo de C₁-C₆, alcoxi de C₁-C₆, haloalcoxi de C₁-C₆, hidroxí y oxo,

heterociciloxi opcionalmente sustituido en el que el sustituyente opcionalmente sustituido, cada vez que aparece, es independientemente alquilo de C₁-C₆, amina, ciano, halógeno, 35 haloalquilo de C₁-C₆, alcoxi de C₁-C₆, haloalcoxi de C₁-C₆, hidroxí y oxo, y

alquilo opcionalmente sustituido en el que el sustituyente opcionalmente sustituido, cada vez que aparece, se selecciona independientemente del grupo que consiste en alcoxi, amina, haloalcoxi e hidroxilo;

5 R^2 se selecciona del grupo que consiste en H y alcoxi opcionalmente sustituido en el que el sustituyente opcionalmente sustituido, cada vez que aparece, es independientemente alcoxi, amina, heterociclilo, o cuando se toma junto con R^1 forma un heterociclilo opcionalmente sustituido que tiene de 5 a 6 átomos en la estructura de anillo en la que el sustituyente opcionalmente sustituido, cada vez que aparece, se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo de C_1-C_6 y halógeno;

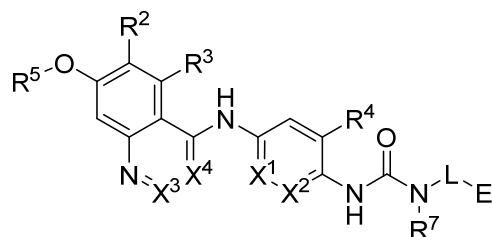
10 R^3 se selecciona del grupo que consiste en F y alcoxi;

R^4 se selecciona del grupo que consiste en H, F, alquilo y alcoxi;

R^7 se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, alquilo, haloalquilo o cicloalquilo; y

cada aparición de m es independientemente 0, 1, 2, 3 ó 4.

15 En una modalidad, descrita en este documento, es un compuesto representado por la fórmula I-H:



Fórmula I-H

una de sus sales, enantiómeros, estereoisómeros o tautómeros farmacéuticamente aceptables, en los que:

25 X^1 y X^2 se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consta de N, CH y CF;

X^3 y X^4 son cada uno independientemente CH o N, siempre que no más de uno de X^3 y X^4 sea N;

30 L se selecciona del grupo que consiste en un enlace directo y un alquilo de C_1-C_6 opcionalmente sustituido con $(E^{11})_m$, o cuando tomado junto con R^7 y el átomo de N al que están unidos L y R^7 forman un heterociclilo opcionalmente sustituido que tiene de 4 a 10 átomos en la estructura del anillo en el que el sustituyente opcional se selecciona del grupo que consiste en alquilo, halógeno, haloalquilo, hidroxilo, alcoxi, haloalcoxi y oxo;

35 E se selecciona del grupo que consiste en H, alqueno, ciano, haloalcoxi, haloalquilo, halógeno,

alquilo opcionalmente sustituido en el que el sustituyente opcionalmente sustituido, cada vez que aparece, se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo de C₁-C₆, alcoxi, amina, halógeno, haloalquilo, haloalcoxi, hidroxi y ciano,

5 cicloalquilo opcionalmente sustituido en el que el sustituyente opcionalmente sustituido, cada vez que aparece, se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo de C₁-C₆, alcoxi, amina, halógeno, haloalquilo, haloalcoxi, hidroxi y ciano,

heterociclilo opcionalmente sustituido en el que el sustituyente opcionalmente sustituido, cada vez que aparece, se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo de C₁-C₆, alcoxi, amida, amina, acilo, alcoxialquilo, halógeno, haloalquilo, haloalcoxi, hidroxi, 10 hidroxialquilo, oxo, ciano, cianoalquilo y sulfona, y

alcoxi opcionalmente sustituido en el que el sustituyente opcionalmente sustituido, cada vez que aparece, se selecciona independientemente del grupo que consiste en cicloalquilo y heterociclilo;

E¹¹, en cada aparición, se selecciona independientemente del grupo que consiste en 15 H, alquilo y halógeno, o dos apariciones de E¹¹ cuando se toman junto con el átomo de C al que están unidos forman un cicloalquilo opcionalmente sustituido que tiene de 3 a 4 átomos en la estructura de anillo, en la que el sustituyente opcional se selecciona del grupo que consiste en alquilo de C₁-C₆, halógeno, haloalquilo de C₁-C₆, alcoxi de C₁-C₆, haloalcoxi de C₁-C₆, hidroxi y oxo;

R² se selecciona del grupo que consiste en H y alcoxi opcionalmente sustituido en el 20 que el sustituyente opcionalmente sustituido, cada vez que aparece, es independientemente alcoxi, amina, heterociclilo, o cuando se toma junto con R⁵ forman un heterociclilo opcionalmente sustituido que tiene de 5 a 6 átomos en la estructura de anillo en la que el sustituyente opcionalmente sustituido, cada vez que aparece, se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo de C₁-C₆ y halógeno;

25 R³ se selecciona del grupo que consiste en F y alcoxi;

R⁴ se selecciona del grupo que consiste en H, F, alquilo y alcoxi;

R⁵ se selecciona del grupo que consiste en alquilo opcionalmente sustituido en el que el sustituyente opcionalmente sustituido, cada vez que aparece, se selecciona independientemente del grupo que consiste en alcoxi, acetamido, amina, haloalquilo, haloalcoxi, halógeno, hidroxi, ciano, 30 cicloalquilo, ácido carboxílico, amido opcionalmente sustituido y heterociclilo opcionalmente sustituido, en donde

el sustituyente del amido opcionalmente sustituido, en cada aparición, es independientemente, alquilo de C₁-C₆, y

el sustituyente del heterociclilo opcionalmente sustituido, en cada aparición, se 35 selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo de C₁-C₆, alcoxi y halógeno,

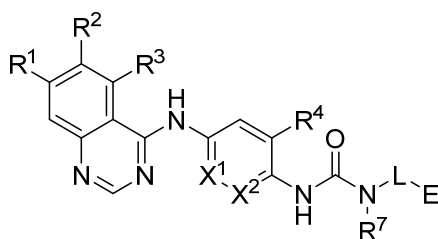
heterociclilo opcionalmente sustituido en el que el sustituyente opcionalmente sustituido, cada vez que aparece, se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo, alcoxi y halógeno, y

cicloalquilo opcionalmente sustituido en el que el sustituyente opcionalmente sustituido, cada vez que aparece, se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo, alcoxi y halógeno

R^7 se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, alquilo, haloalquilo o cicloalquilo; y

cada aparición de m es independientemente 0, 1, 2, 3 ó 4.

En una modalidad, descrita en este documento, es un compuesto representado por la fórmula I-I:



Fórmula I-I

una de sus sales, enantiómeros, estereoisómeros o tautómeros farmacéuticamente aceptables, en los que:

X^1 y X^2 se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consta de N, CH y CF;

L se selecciona del grupo que consiste en un enlace directo y un alquilo de C_1 - C_6 opcionalmente sustituido con $(E^{11})_m$, o cuando tomado junto con R^7 y el átomo de N al que están unidos L y R^7 forman un heterociclilo opcionalmente sustituido que tiene de 4 a 10 átomos en la estructura del anillo en el que el sustituyente opcional se selecciona del grupo que consiste en alquilo, halógeno, haloalquilo, hidroxilo, alcoxi, haloalcoxi y oxo;

E se selecciona del grupo que consiste en H, alqueno, ciano, haloalcoxi, haloalquilo, halógeno,

alquilo opcionalmente sustituido en el que el sustituyente opcionalmente sustituido, cada vez que aparece, se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo de C_1 - C_6 , alcoxi, amina, halógeno, haloalquilo, haloalcoxi, hidroxilo y ciano,

cicloalquilo opcionalmente sustituido en el que el sustituyente opcionalmente sustituido, cada vez que aparece, se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo de C_1 - C_6 , alcoxi, amina, halógeno, haloalquilo, haloalcoxi, hidroxilo y ciano,

heterociclilo opcionalmente sustituido en el que el sustituyente opcionalmente sustituido, cada vez que aparece, se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo de C₁-C₆, alcoxi, amida, amina, acilo, alcoxialquilo, halógeno, haloalquilo, haloalcoxi, hidroxi, hidroxialquilo, oxo, ciano, cianoalquilo y sulfona, y

5 alcoxi opcionalmente sustituido en el que el sustituyente opcionalmente sustituido, cada vez que aparece, se selecciona independientemente del grupo que consiste en cicloalquilo y heterociclilo;

 E¹¹, en cada aparición, se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, alquilo y halógeno, o dos apariciones de E¹¹ cuando se toman junto con el átomo de C al que están
10 unidos forman un cicloalquilo opcionalmente sustituido que tiene de 3 a 4 átomos en la estructura de anillo, en la que el sustituyente opcional se selecciona del grupo que consiste en alquilo de C₁-C₆, halógeno, haloalquilo de C₁-C₆, alcoxi de C₁-C₆, haloalcoxi de C₁-C₆, hidroxi y oxo;

 R¹ se selecciona del grupo que consiste en H, haloalquilo,
 alcoxi opcionalmente sustituido en el que el sustituyente opcionalmente sustituido,
15 cada vez que aparece, se selecciona independientemente del grupo que consiste en alcoxi, acetamido, amina, haloalquilo, haloalcoxi, halógeno, hidroxi, ciano, ácido carboxílico, amido opcionalmente sustituido y heterociclilo opcionalmente sustituido, en el que

 el sustituyente del amido opcionalmente sustituido, en cada aparición, es independientemente, alquilo de C₁-C₆, y

20 el sustituyente del heterociclilo opcionalmente sustituido, en cada aparición, es independientemente alquilo de C₁-C₆, amina, ciano, halógeno, haloalquilo de C₁-C₆, alcoxi de C₁-C₆, haloalcoxi de C₁-C₆, hidroxi y oxo,

 cicloalquiloxi opcionalmente sustituido en el que el sustituyente opcionalmente sustituido, cada vez que aparece, se selecciona independientemente del grupo que consiste
25 independientemente en alquilo de C₁-C₆, amina, halógeno, haloalquilo de C₁-C₆, alcoxi de C₁-C₆, haloalcoxi de C₁-C₆, hidroxi y oxo,

 heterocicililoxi opcionalmente sustituido en el que el sustituyente opcionalmente sustituido, cada vez que aparece, es independientemente alquilo de C₁-C₆, amina, ciano, halógeno, haloalquilo de C₁-C₆, alcoxi de C₁-C₆, haloalcoxi de C₁-C₆, hidroxi y oxo, y

30 alquilo opcionalmente sustituido en el que el sustituyente opcionalmente sustituido, cada vez que aparece, se selecciona independientemente del grupo que consiste en alcoxi, amina, haloalcoxi e hidroxi;

 R² se selecciona del grupo que consiste en H y alcoxi opcionalmente sustituido en el que el sustituyente opcionalmente sustituido, cada vez que aparece, es independientemente alcoxi,
35 amina, heterociclilo, o cuando se toma junto con R¹ forma un heterociclilo opcionalmente sustituido

que tiene de 5 a 6 átomos en la estructura de anillo en la que el sustituyente opcionalmente sustituido, cada vez que aparece, se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo de C₁-C₆ y halógeno;

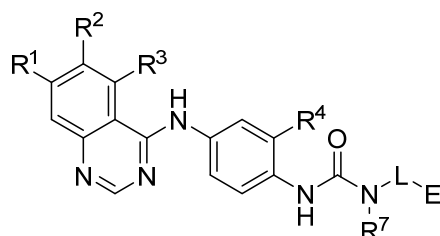
R³ se selecciona del grupo que consiste en F y alcoxi;

5 R⁴ se selecciona del grupo que consiste en H, F, alquilo y alcoxi;

R⁷ se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, alquilo, haloalquilo o cicloalquilo; y

cada aparición de m es independientemente 0, 1, 2, 3 ó 4.

10 En una modalidad, descrita en este documento, es un compuesto representado por la fórmula I-J:



15

Fórmula I-J

una de sus sales, enantiómeros, estereoisómeros o tautómeros farmacéuticamente aceptables, en los que:

20 L se selecciona del grupo que consiste en un enlace directo y un alquilo de C₁-C₆ opcionalmente sustituido con (E¹¹)_m, o cuando tomado junto con R⁷ y el átomo de N al que están unidos L y R⁷ forman un heterociclilo opcionalmente sustituido que tiene de 4 a 10 átomos en la estructura del anillo en el que el sustituyente opcional se selecciona del grupo que consiste en alquilo, halógeno, haloalquilo, hidroxilo, alcoxi, haloalcoxi y oxo;

25 E se selecciona del grupo que consiste en H, alquenilo, ciano, haloalcoxi, haloalquilo, halógeno,

alquilo opcionalmente sustituido en el que el sustituyente opcionalmente sustituido, cada vez que aparece, se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo de C₁-C₆, alcoxi, amina, halógeno, haloalquilo, haloalcoxi, hidroxilo y ciano,

30 cicloalquilo opcionalmente sustituido en el que el sustituyente opcionalmente sustituido, cada vez que aparece, se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo de C₁-C₆, alcoxi, amina, halógeno, haloalquilo, haloalcoxi, hidroxilo y ciano,

35 heterociclilo opcionalmente sustituido en el que el sustituyente opcionalmente sustituido, cada vez que aparece, se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo de C₁-C₆, alcoxi, amida, amina, acilo, alcoxialquilo, halógeno, haloalquilo, haloalcoxi, hidroxilo, hidroxialquilo, oxo, ciano, cianoalquilo y sulfona, y

alcoxi opcionalmente sustituido en el que el sustituyente opcionalmente sustituido, cada vez que aparece, se selecciona independientemente del grupo que consiste en cicloalquilo y heterociclilo;

5 E^{11} , en cada aparición, se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, alquilo y halógeno, o dos apariciones de E^{11} cuando se toman junto con el átomo de C al que están unidos forman un cicloalquilo opcionalmente sustituido que tiene de 3 a 4 átomos en la estructura de anillo, en la que el sustituyente opcional se selecciona del grupo que consiste en alquilo de C_1-C_6 , halógeno, haloalquilo de C_1-C_6 , alcoxi de C_1-C_6 , haloalcoxi de C_1-C_6 , hidroxí y oxo;

10 R^1 se selecciona del grupo que consiste en H, haloalquilo, alcoxi opcionalmente sustituido en el que el sustituyente opcionalmente sustituido, cada vez que aparece, se selecciona independientemente del grupo que consiste en alcoxi, acetamido, amina, haloalquilo, haloalcoxi, halógeno, hidroxí, ciano, ácido carboxílico, amido opcionalmente sustituido y heterociclilo opcionalmente sustituido, en el que

15 el sustituyente del amido opcionalmente sustituido, en cada aparición, es independientemente, alquilo de C_1-C_6 , y

el sustituyente del heterociclilo opcionalmente sustituido, en cada aparición, es independientemente alquilo de C_1-C_6 , amina, ciano, halógeno, haloalquilo de C_1-C_6 , alcoxi de C_1-C_6 , haloalcoxi de C_1-C_6 , hidroxí y oxo,

20 cicloalquiloxi opcionalmente sustituido en el que el sustituyente opcionalmente sustituido, cada vez que aparece, se selecciona independientemente del grupo que consiste independientemente en alquilo de C_1-C_6 , amina, halógeno, haloalquilo de C_1-C_6 , alcoxi de C_1-C_6 , haloalcoxi de C_1-C_6 , hidroxí y oxo,

25 heterociciloxi opcionalmente sustituido en el que el sustituyente opcionalmente sustituido, cada vez que aparece, es independientemente alquilo de C_1-C_6 , amina, ciano, halógeno, haloalquilo de C_1-C_6 , alcoxi de C_1-C_6 , haloalcoxi de C_1-C_6 , hidroxí y oxo, y

alquilo opcionalmente sustituido en el que el sustituyente opcionalmente sustituido, cada vez que aparece, se selecciona independientemente del grupo que consiste en alcoxi, amina, haloalcoxi e hidroxí;

30 R^2 se selecciona del grupo que consiste en H y alcoxi opcionalmente sustituido en el que el sustituyente opcionalmente sustituido, cada vez que aparece, es independientemente alcoxi, amina, heterociclilo, o cuando se toma junto con R^1 forma un heterociclilo opcionalmente sustituido que tiene de 5 a 6 átomos en la estructura de anillo en la que el sustituyente opcionalmente sustituido, cada vez que aparece, se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo de C_1-C_6 y halógeno;

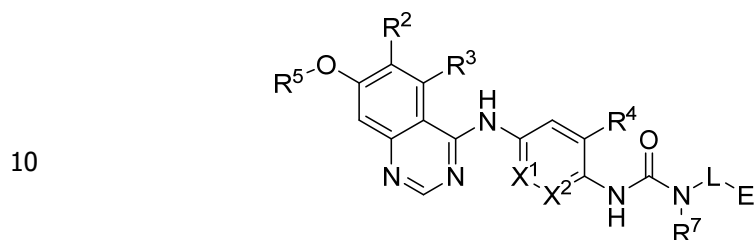
35 R^3 se selecciona del grupo que consiste en F y alcoxi;

R⁴ se selecciona del grupo que consiste en H, F, alquilo y alcoxi;

R⁷ se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, alquilo, haloalquilo o cicloalquilo; y

cada aparición de m es independientemente 0, 1, 2, 3 ó 4.

5 En una modalidad, descrita en este documento, es un compuesto representado por la fórmula I-K:



Fórmula I-K

una de sus sales, enantiómeros, estereoisómeros o tautómeros farmacéuticamente aceptables, en los que:

15 X¹ y X² se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consta de N, CH y CF;

L se selecciona del grupo que consiste en un enlace directo y un alquilo de C₁-C₆ opcionalmente sustituido con (E¹¹)_m, o cuando tomado junto con R⁷ y el átomo de N al que están unidos L y R⁷ forman un heterociclilo opcionalmente sustituido que tiene de 4 a 10 átomos en la estructura del anillo en el que el sustituyente opcional se selecciona del grupo que consiste en alquilo, halógeno, haloalquilo, hidroxilo, alcoxi, haloalcoxi y oxo;

20

E se selecciona del grupo que consiste en H, alquenilo, ciano, haloalcoxi, haloalquilo, halógeno,

alquilo opcionalmente sustituido en el que el sustituyente opcionalmente sustituido, cada vez que aparece, se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo de C₁-C₆, alcoxi, amina, halógeno, haloalquilo, haloalcoxi, hidroxilo y ciano,

25

cicloalquilo opcionalmente sustituido en el que el sustituyente opcionalmente sustituido, cada vez que aparece, se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo de C₁-C₆, alcoxi, amina, halógeno, haloalquilo, haloalcoxi, hidroxilo y ciano,

30 heterociclilo opcionalmente sustituido en el que el sustituyente opcionalmente sustituido, cada vez que aparece, se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo de C₁-C₆, alcoxi, amida, amina, acilo, alcoxialquilo, halógeno, haloalquilo, haloalcoxi, hidroxilo, hidroxialquilo, oxo, ciano, cianoalquilo y sulfona, y

alcoxi opcionalmente sustituido en el que el sustituyente opcionalmente sustituido, cada vez que aparece, se selecciona independientemente del grupo que consiste en cicloalquilo y

35

heterociclilo;

E^{11} , en cada aparición, se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, alquilo y halógeno, o dos apariciones de E^{11} cuando se toman junto con el átomo de C al que están unidos forman un cicloalquilo opcionalmente sustituido que tiene de 3 a 4 átomos en la estructura de anillo, en la que el sustituyente opcional se selecciona del grupo que consiste en alquilo de C_1-C_6 , halógeno, haloalquilo de C_1-C_6 , alcoxi de C_1-C_6 , haloalcoxi de C_1-C_6 , hidroxilo y oxo;

R^2 se selecciona del grupo que consiste en H y alcoxi opcionalmente sustituido en el que el sustituyente opcionalmente sustituido, cada vez que aparece, es independientemente alcoxi, amina, heterociclilo, o cuando se toma junto con R^5 forman un heterociclilo opcionalmente sustituido que tiene de 5 a 6 átomos en la estructura de anillo en la que el sustituyente opcionalmente sustituido, cada vez que aparece, se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo de C_1-C_6 y halógeno;

R^3 se selecciona del grupo que consiste en F y alcoxi;

R^4 se selecciona del grupo que consiste en H, F, alquilo y alcoxi;

R^5 se selecciona del grupo que consiste en

alquilo opcionalmente sustituido en el que el sustituyente opcionalmente sustituido, cada vez que aparece, se selecciona independientemente del grupo que consiste en alcoxi, acetamido, amina, haloalquilo, haloalcoxi, halógeno, hidroxilo, ciano, cicloalquilo, ácido carboxílico, amido opcionalmente sustituido y heterociclilo opcionalmente sustituido, en el que

el sustituyente del amido opcionalmente sustituido, en cada aparición, es independientemente, alquilo de C_1-C_6 , y

el sustituyente del heterociclilo opcionalmente sustituido, en cada aparición, se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo de C_1-C_6 , alcoxi y halógeno,

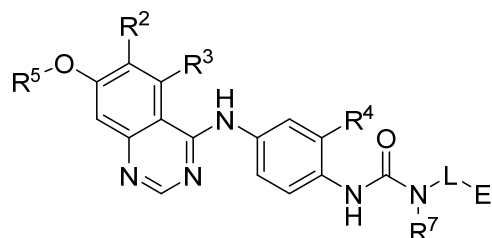
heterociclilo opcionalmente sustituido en el que el sustituyente opcionalmente sustituido, cada vez que aparece, se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo, alcoxi y halógeno, y

cicloalquilo opcionalmente sustituido en el que el sustituyente opcionalmente sustituido, cada vez que aparece, se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo, alcoxi y halógeno;

R^7 se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, alquilo, haloalquilo o cicloalquilo; y

cada aparición de m es independientemente 0, 1, 2, 3 ó 4.

En una modalidad, descrita en este documento, es un compuesto representado por la fórmula I-L:



5

Fórmula I-L

una de sus sales, enantiómeros, estereoisómeros o tautómeros farmacéuticamente aceptables, en los que:

10 L se selecciona del grupo que consiste en un enlace directo y un alquilo de C₁-C₆ opcionalmente sustituido con (E¹¹)_m, o cuando tomado junto con R⁷ y el átomo de N al que están unidos L y R⁷ forman un heterociclilo opcionalmente sustituido que tiene de 4 a 10 átomos en la estructura del anillo en el que el sustituyente opcional se selecciona del grupo que consiste en alquilo, halógeno, haloalquilo, hidroxilo, alcoxi, haloalcoxi y oxo;

15 E se selecciona del grupo que consiste en H, alquenilo, ciano, haloalcoxi, haloalquilo, halógeno,

alquilo opcionalmente sustituido en el que el sustituyente opcionalmente sustituido, cada vez que aparece, se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo de C₁-C₆, alcoxi, amina, halógeno, haloalquilo, haloalcoxi, hidroxilo y ciano,

20 cicloalquilo opcionalmente sustituido en el que el sustituyente opcionalmente sustituido, cada vez que aparece, se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo de C₁-C₆, alcoxi, amina, halógeno, haloalquilo, haloalcoxi, hidroxilo y ciano,

25 heterociclilo opcionalmente sustituido en el que el sustituyente opcionalmente sustituido, cada vez que aparece, se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo de C₁-C₆, alcoxi, amida, amina, acilo, alcoxialquilo, halógeno, haloalquilo, haloalcoxi, hidroxilo, hidroxialquilo, oxo, ciano, cianoalquilo y sulfona, y

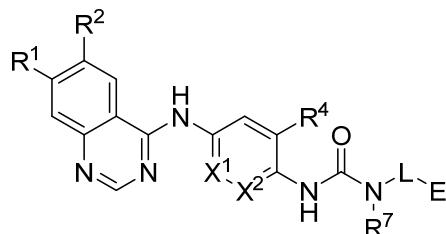
alcoxi opcionalmente sustituido en el que el sustituyente opcionalmente sustituido, cada vez que aparece, se selecciona independientemente del grupo que consiste en cicloalquilo y heterociclilo;

30 E¹¹, en cada aparición, se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, alquilo y halógeno, o dos apariciones de E¹¹ cuando se toman junto con el átomo de C al que están unidos forman un cicloalquilo opcionalmente sustituido que tiene de 3 a 4 átomos en la estructura de anillo, en la que el sustituyente opcional se selecciona del grupo que consiste en alquilo de C₁-C₆, halógeno, haloalquilo de C₁-C₆, alcoxi de C₁-C₆, haloalcoxi de C₁-C₆, hidroxilo y oxo;

35 R² se selecciona del grupo que consiste en H y alcoxi opcionalmente sustituido en el que el sustituyente opcionalmente sustituido, cada vez que aparece, es independientemente alcoxi,

amina, heterociclilo, o cuando se toma junto con R⁵ forman un heterociclilo opcionalmente sustituido que tiene de 5 a 6 átomos en la estructura de anillo en la que el sustituyente opcionalmente sustituido, cada vez que aparece, se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo de C₁-C₆ y halógeno;

- 5 R³ se selecciona del grupo que consiste en F y alcoxi;
 R⁴ se selecciona del grupo que consiste en H, F, alquilo y alcoxi;
 R⁵ se selecciona del grupo que consiste en
 alquilo opcionalmente sustituido en el que el sustituyente opcionalmente sustituido,
 cada vez que aparece, se selecciona independientemente del grupo que consiste en alcoxi, acetamido,
 10 amina, haloalquilo, haloalcoxi, halógeno, hidroxilo, ciano, cicloalquilo, ácido carboxílico, amido
 opcionalmente sustituido y heterociclilo opcionalmente sustituido, en el que
 el sustituyente del amido opcionalmente sustituido, en cada aparición, es
 independientemente, alquilo de C₁-C₆, y
 el sustituyente del heterociclilo opcionalmente sustituido, en cada aparición, se
 15 selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo de C₁-C₆, alcoxi y halógeno,
 heterociclilo opcionalmente sustituido en el que el sustituyente opcionalmente
 sustituido, cada vez que aparece, se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo,
 alcoxi y halógeno, y
 cicloalquilo opcionalmente sustituido en el que el sustituyente opcionalmente
 20 sustituido, cada vez que aparece, se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo,
 alcoxi y halógeno;
 R⁷ se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, alquilo, haloalquilo
 o cicloalquilo; y
 cada aparición de m es independientemente 0, 1, 2, 3 ó 4.
 25 En una modalidad, descrita en este documento, es un compuesto representado por la
 fórmula I-M:



Fórmula I-M

una de sus sales, enantiómeros, estereoisómeros o tautómeros farmacéuticamente aceptables, en los que:

- 35 X¹ y X² se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consta de N, CH

y CF;

L se selecciona del grupo que consiste en un enlace directo y un alquilo de C₁-C₆ opcionalmente sustituido con (E¹¹)_m, o cuando tomado junto con R⁷ y el átomo de N al que están unidos L y R⁷ forman un heterociclilo opcionalmente sustituido que tiene de 4 a 10 átomos en la estructura del anillo en el que el sustituyente opcional se selecciona del grupo que consiste en alquilo, halógeno, haloalquilo, hidroxilo, alcoxi, haloalcoxi y oxo;

E se selecciona del grupo que consiste en H, alquenilo, ciano, haloalcoxi, haloalquilo, halógeno,

alquilo opcionalmente sustituido en el que el sustituyente opcionalmente sustituido, cada vez que aparece, se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo de C₁-C₆, alcoxi, amina, halógeno, haloalquilo, haloalcoxi, hidroxilo y ciano,

E¹¹, en cada aparición, se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, alquilo y halógeno, o dos apariciones de E¹¹ cuando se toman junto con el átomo de C al que están unidos forman un cicloalquilo opcionalmente sustituido que tiene de 3 a 4 átomos en la estructura de anillo, en la que el sustituyente opcional se selecciona del grupo que consiste en alquilo de C₁-C₆, halógeno, haloalquilo de C₁-C₆, alcoxi de C₁-C₆, haloalcoxi de C₁-C₆, hidroxilo y oxo;

R¹ se selecciona del grupo que consiste en H, haloalquilo, alcoxi opcionalmente sustituido en el que el sustituyente opcionalmente sustituido, cada vez que aparece, se selecciona independientemente del grupo que consiste en alcoxi, acetamido, amina, haloalquilo, haloalcoxi, halógeno, hidroxilo, ciano, ácido carboxílico, amido opcionalmente sustituido y heterociclilo opcionalmente sustituido, en el que

el sustituyente del amido opcionalmente sustituido, en cada aparición, es independientemente, alquilo de C₁-C₆, y

el sustituyente del heterociclilo opcionalmente sustituido, en cada aparición, es independientemente alquilo de C₁-C₆, amina, ciano, halógeno, haloalquilo de C₁-C₆, alcoxi de C₁-C₆, haloalcoxi de C₁-C₆, hidroxilo y oxo,

cicloalquiloxi opcionalmente sustituido en el que el sustituyente opcionalmente sustituido, cada vez que aparece, se selecciona independientemente del grupo que consiste independientemente en alquilo de C₁-C₆, amina, halógeno, haloalquilo de C₁-C₆, alcoxi de C₁-C₆, haloalcoxi de C₁-C₆, hidroxilo y oxo,

heterociciloxi opcionalmente sustituido en el que el sustituyente opcionalmente sustituido, cada vez que aparece, es independientemente alquilo de C₁-C₆, amina, ciano, halógeno, haloalquilo de C₁-C₆, alcoxi de C₁-C₆, haloalcoxi de C₁-C₆, hidroxilo y oxo, y

alquilo opcionalmente sustituido en el que el sustituyente opcionalmente sustituido, cada vez que aparece, se selecciona independientemente del grupo que consiste en alcoxi, amina,

haloalcoxi e hidroxi;

R^2 se selecciona del grupo que consiste en H y alcoxi opcionalmente sustituido en el que el sustituyente opcionalmente sustituido, cada vez que aparece, es independientemente alcoxi, amina, heterociclilo, o cuando se toma junto con R^1 forma un heterociclilo opcionalmente sustituido
 5 que tiene de 5 a 6 átomos en la estructura de anillo en la que el sustituyente opcionalmente sustituido, cada vez que aparece, se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo de C_1 - C_6 y halógeno;

R^4 se selecciona del grupo que consiste en H, F, alquilo y alcoxi;

R^7 se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, alquilo, haloalquilo
 10 o cicloalquilo; y

cada aparición de m es independientemente 0, 1, 2, 3 ó 4;

con la condición de que el compuesto no sea:

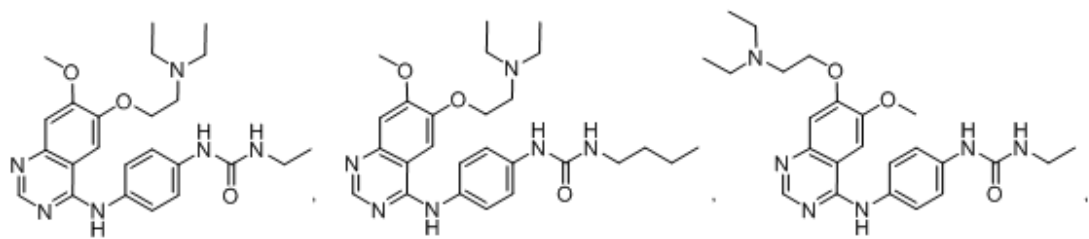
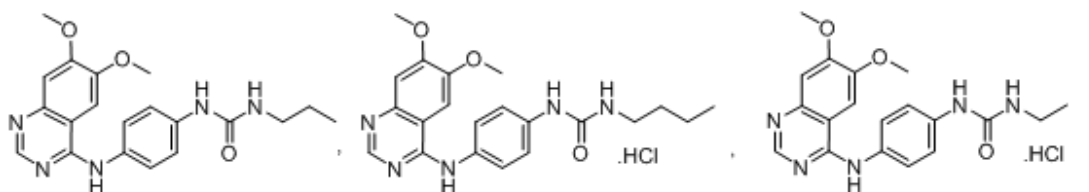
15

20

25

30

35



5

10

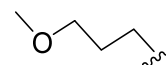
15

20 En algunas modalidades, R^1 se selecciona del grupo que consiste en H, haloalquilo, alcoxide de C_1-C_6 opcionalmente sustituido en el que el sustituyente opcionalmente sustituido, en cada aparición, se selecciona independientemente del grupo que consiste en alcoxide, acetamido, amina, haloalquilo, haloalcoxide, halógeno, hidroxide, ciano, ácido carboxílico, amido opcionalmente sustituido y heterociclilo opcionalmente sustituido, el sustituyente del amido opcionalmente sustituido, en cada aparición, es independientemente, alquilo de C_1-C_6 , el sustituyente del heterociclilo opcionalmente sustituido, en cada aparición, es independientemente, alquilo de C_1-C_6 , amina, ciano, halógeno, haloalquilo de C_1-C_6 , alcoxide de C_1-C_6 , haloalcoxide de C_1-C_6 , hidroxide y oxo, cicloalquilo de C_4-C_6 opcionalmente sustituido en el que el sustituyente opcionalmente sustituido, en cada aparición, se selecciona independientemente del grupo que consiste independientemente en alquilo de C_1-C_6 , amina, halógeno, haloalquilo de C_1-C_6 , alcoxide de C_1-C_6 , haloalcoxide de C_1-C_6 , hidroxide y oxo, y

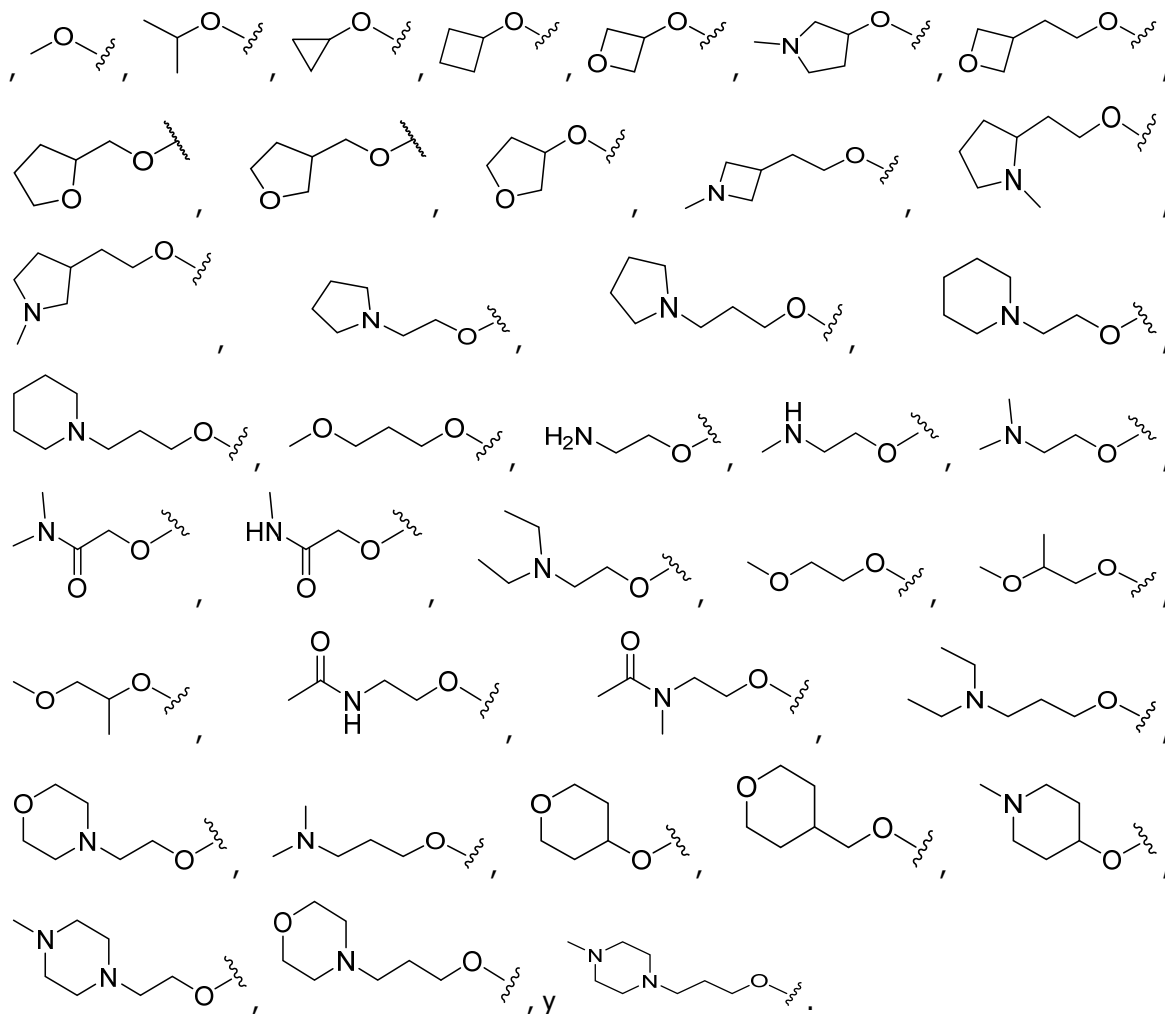
25 opcionalmente alquilo de C_1-C_6 sustituido en el que el sustituyente opcionalmente sustituido, cada vez que aparece, se selecciona independientemente del grupo que consiste en alcoxide, amina, haloalcoxide e hidroxide.

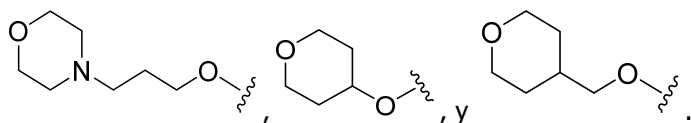
30

En algunas modalidades, R^1 se selecciona del grupo que consiste en H,



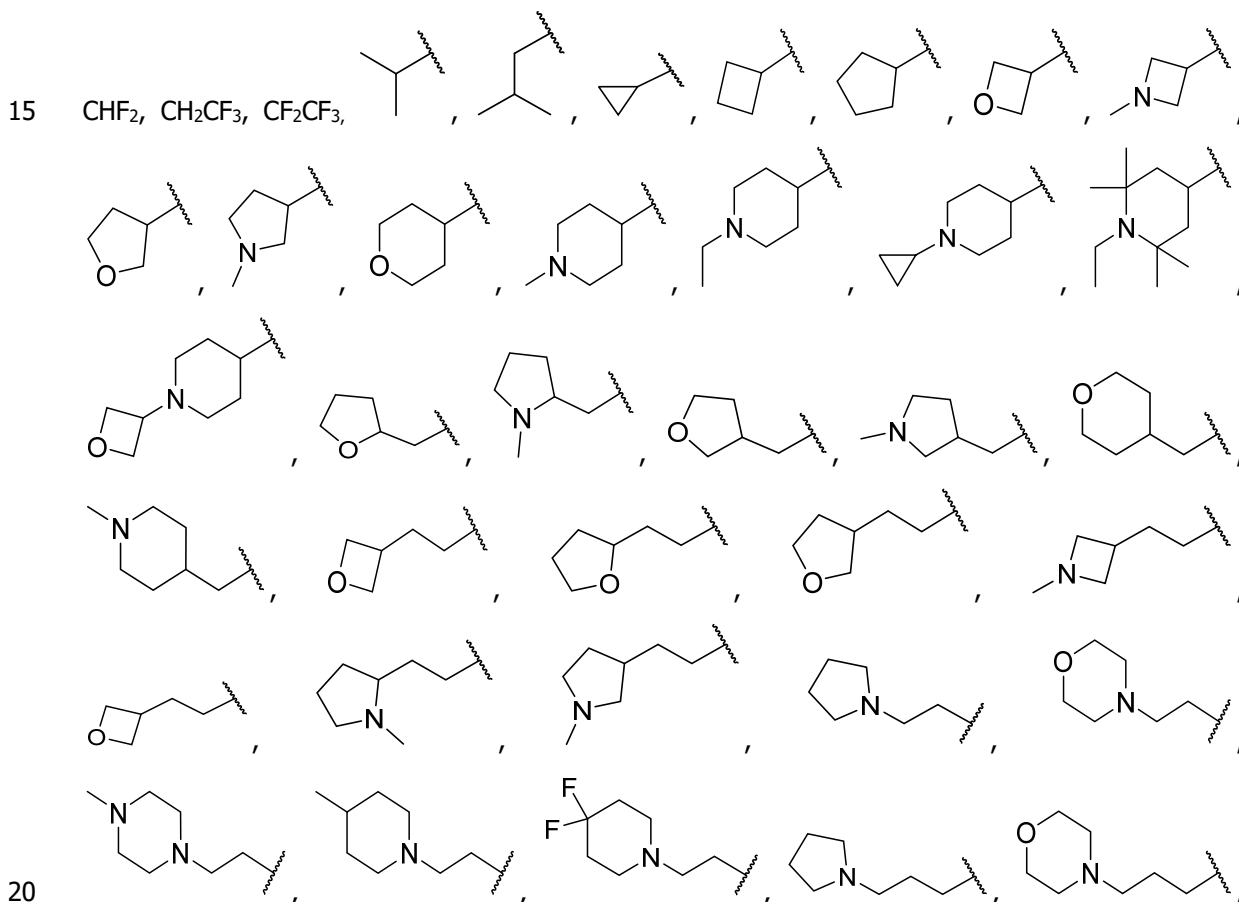
5





- En algunas modalidades, R^5 se selecciona del grupo que consiste en alquilo de C_1 - C_6 opcionalmente sustituido en el que el sustituyente opcionalmente sustituido, cada vez que aparece, se selecciona independientemente del grupo que consiste en alcoxi, acetamido, amina, haloalquilo, haloalcoxi, halógeno, hidroxilo, ciano, cicloalquilo, ácido carboxílico, amido opcionalmente sustituido y heterociclilo opcionalmente sustituido, el sustituyente del amido opcionalmente sustituido, en cada aparición, es independientemente alquilo de C_1 - C_6 , el sustituyente del heterociclilo opcionalmente sustituido, en cada aparición, se selecciona de forma independiente del grupo que consiste en alquilo de C_1 - C_6 , alcoxi y halógeno, heterociclilo de C_1 - C_6 opcionalmente sustituido en el que el sustituyente opcionalmente sustituido, cada vez que aparece, se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo, alcoxi y halógeno; cicloalquilo de C_1 - C_6 opcionalmente sustituido en el que el sustituyente opcionalmente sustituido, cada vez que aparece, se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo, alcoxi y halógeno.

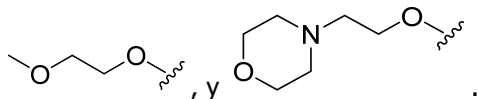
En algunas modalidades, R^5 se selecciona del grupo que consiste en metilo, etilo, CF_3 ,





15

En algunas modalidades, R^2 se selecciona del grupo que consiste en H, ,



En algunas modalidades, R^2 es H.

En algunas modalidades, R^3 es F o alcoxi.

5 En algunas modalidades, R^3 es F.

En algunas modalidades, R^4 se selecciona del grupo que consiste en H, F, alquilo de C_1 - C_6 y alcoxi.

En algunas modalidades, R^4 es H.

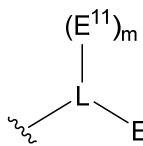
10 En algunas modalidades, X^1 , X^2 , X^3 , y X^4 son independientemente CH o N, siempre que no más de uno de X^3 y X^4 sea N.

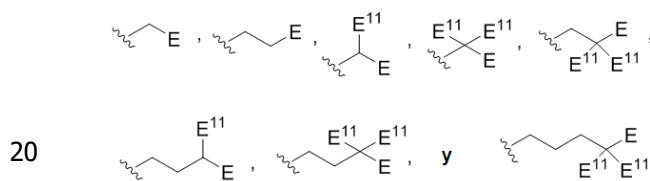
En algunas modalidades, X^1 es CH y X^2 es CH.

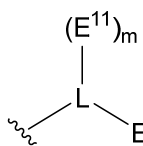
En algunas modalidades, X^1 es CH y X^2 es N.

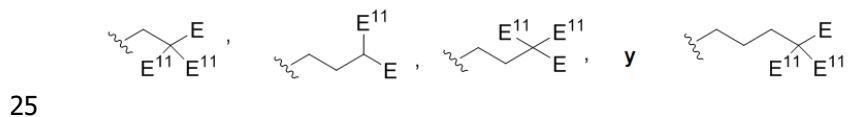
En algunas modalidades, X^3 es CH y X^4 es N.

15 En algunas modalidades, L se selecciona del grupo que consiste en enlace directo y alquilo de C_1 - C_6 opcionalmente sustituido con $(E^{11})_m$.

En algunas modalidades,  se selecciona del grupo que consiste en



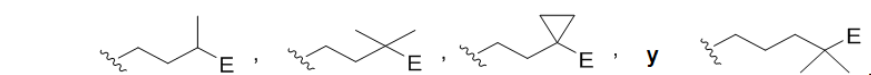
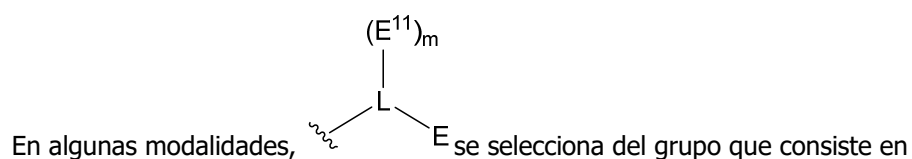
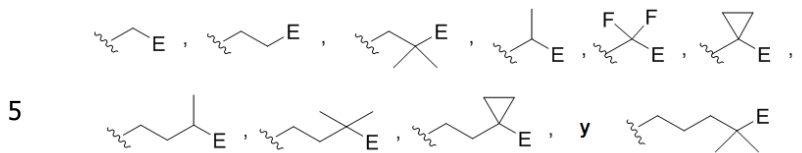
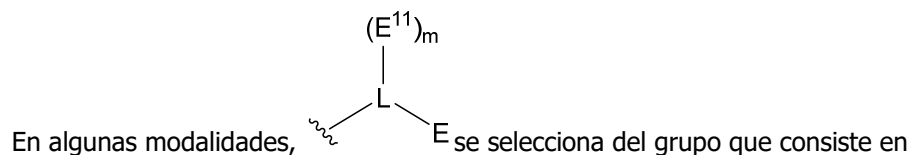
En algunas modalidades,  se selecciona del grupo que consiste en



En algunas modalidades, E^{11} , cada vez que aparece, se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, alquilo de C_1 - C_6 , cicloalquilo de C_3 - C_5 y halógeno.

En algunas modalidades, E^{11} , cada vez que aparece, se selecciona

independientemente del grupo que consiste en H, metilo y fluoro.

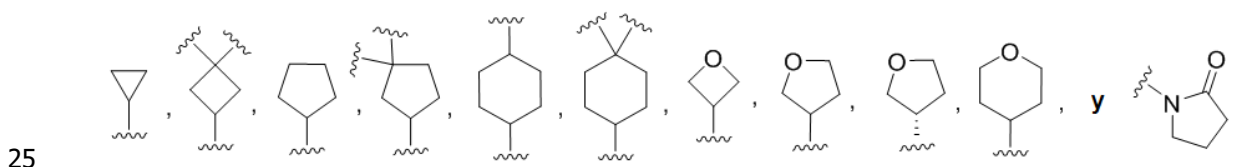


En algunas modalidades, R^7 es H, alquilo o haloalquilo.

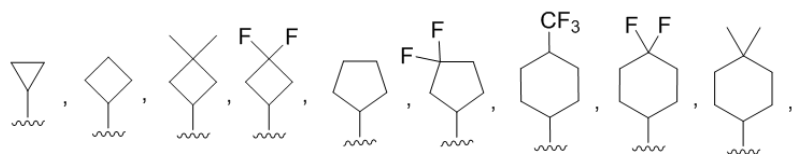
En algunas modalidades, R^7 es H.

En algunas modalidades, E se selecciona del grupo que consiste en: alquilo de C_1 - C_6 opcionalmente sustituido en el que el sustituyente opcionalmente sustituido, en cada aparición, se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo de C_1 - C_6 , alcoxi, amina, halógeno, haloalquilo, haloalcoxi, hidroxilo y ciano, cicloalquilo de C_3 - C_6 opcionalmente sustituido en el que el sustituyente opcionalmente sustituido, en cada aparición, se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo de C_1 - C_6 , alcoxi, amina, halógeno, haloalquilo, haloalcoxi, hidroxilo, y ciano, H, alqueno de C_1 - C_6 , ciano, haloalcoxi, haloalquilo y halógeno.

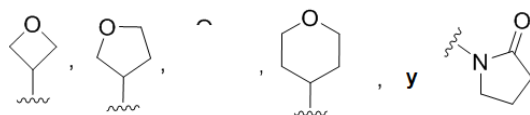
En algunas modalidades, cuando L es alquilo opcionalmente sustituido con $(E^{11})_m$, E se selecciona del grupo que consiste en H, fluoro, metilo, trifluorometilo, metoxi, terc-butoxi, trifluorometoxi, ciano, alqueno,



En algunas modalidades, cuando L es alquilo opcionalmente sustituido con $(E^{11})_m$, E se selecciona del grupo que consiste en H, fluoro, metilo, trifluorometilo, metoxi, terc-butoxi, trifluorometoxi, ciano, alqueno,

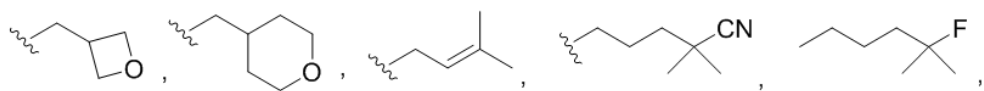


5

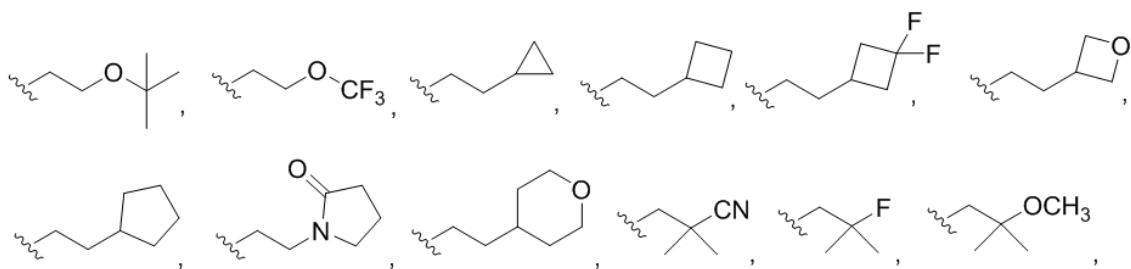


En algunas modalidades, $(E^{11})_m$
 L se selecciona del grupo que consiste en

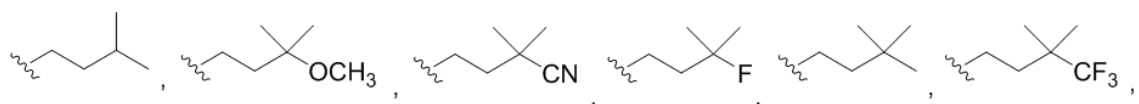
10



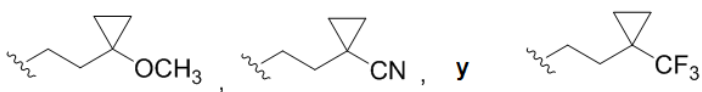
15



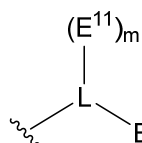
20



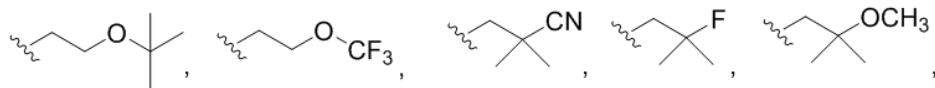
25



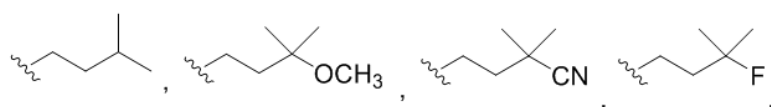
30



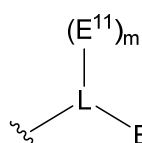
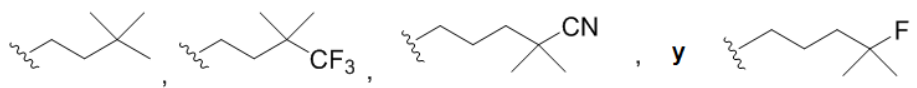
En algunas modalidades, se selecciona del grupo que consiste en



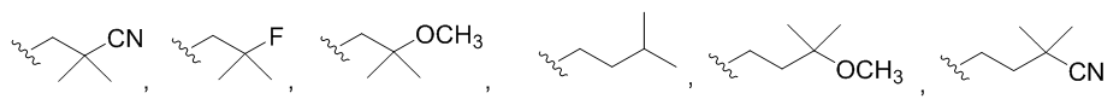
5



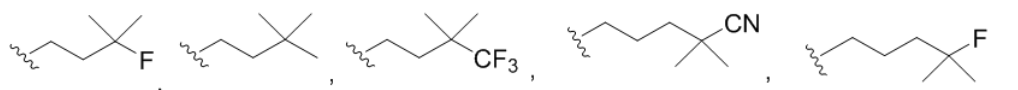
10



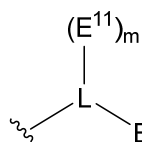
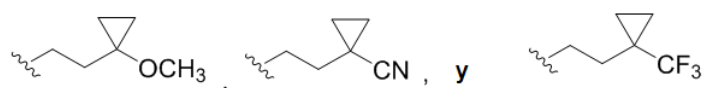
En algunas modalidades, se selecciona del grupo que consiste en



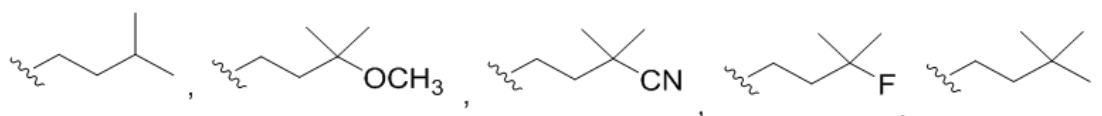
15



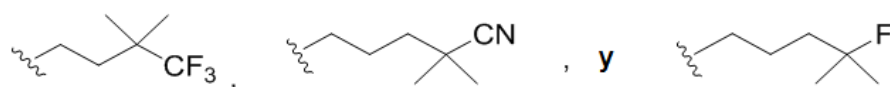
20

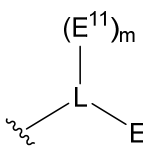


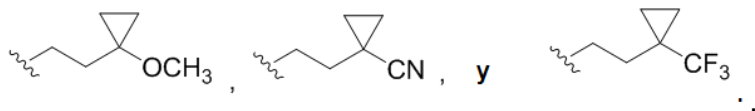
En algunas modalidades, se selecciona del grupo que consiste en.

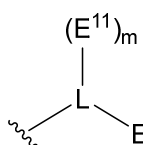


25

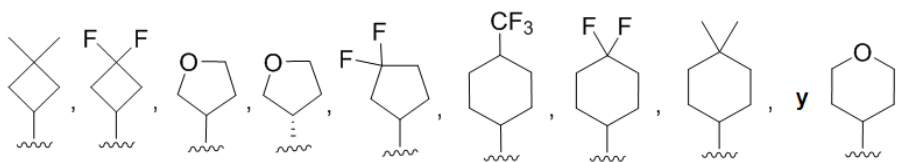


En algunas modalidades,  se selecciona del grupo que consiste en



En algunas modalidades, cuando L es un enlace directo,  se selecciona del grupo que consiste en.

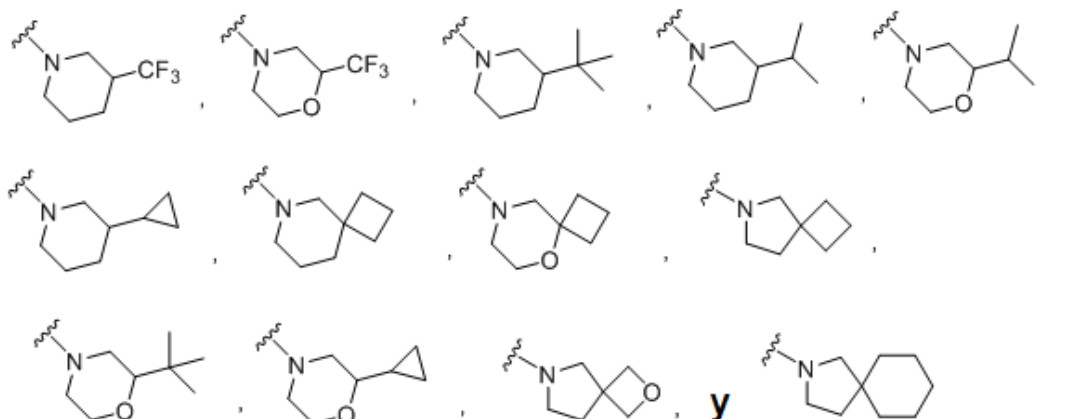
5



En algunas modalidades, R⁷ tomado junto con L y el átomo de N al que están unidos R⁷ y L forman un anillo opcionalmente sustituido en el que el sustituyente, cada vez que aparece, se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo, cicloalquilo y haloalquilo.

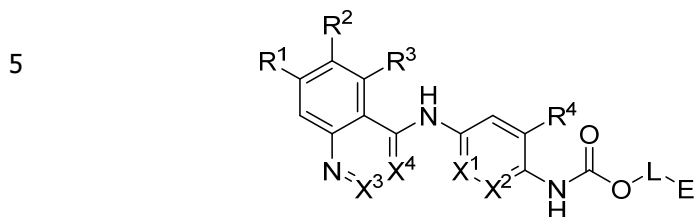
En algunas modalidades, R⁷ tomado junto con L y el átomo de N al que están unidos R⁷ y L forman un anillo opcionalmente sustituido en el que dos instancias del sustituyente tomados junto con el átomo al que están unidos forman un anillo de 4 a 6 miembros.

En algunas modalidades, R⁷ tomado junto con L y el átomo de N al que están unidos R⁷ y L forman una estructura de anillo seleccionada del grupo que consiste en



Compuestos de fórmula I-N, fórmula I-O, fórmula I-P y fórmula I-Q

En una modalidad, aquí se describe un compuesto representado por la fórmula I-N:



Fórmula I-N

10 una de sus sales, enantiómeros, estereoisómeros o tautómeros farmacéuticamente aceptables, en los que:

X¹ y X² se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consta de N, CH y CF;

15 X³ y X⁴ son cada uno independientemente CH o N, siempre que no más de uno de X³ y X⁴ sea N;

L se selecciona del grupo que consiste en un enlace directo y alquilo de C₁-C₆ opcionalmente sustituido con (E¹¹)_m;

E se selecciona del grupo que consiste en H, alquenilo, ciano, haloalcoxi, haloalquilo, halógeno,

20 alquilo opcionalmente sustituido en el que el sustituyente opcionalmente sustituido, cada vez que aparece, se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo de C₁-C₆, alcoxi, amina, halógeno, haloalquilo, haloalcoxi, hidroxilo y ciano,

25 cicloalquilo opcionalmente sustituido en el que el sustituyente opcionalmente sustituido, cada vez que aparece, se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo de C₁-C₆, alcoxi, amina, halógeno, haloalquilo, haloalcoxi, hidroxilo y ciano,

heterociclilo opcionalmente sustituido en el que el sustituyente opcionalmente sustituido, cada vez que aparece, se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo de C₁-C₆, alcoxi, amida, amina, acilo, alcoxialquilo, halógeno, haloalquilo, haloalcoxi, hidroxilo, hidroxialquilo, oxo, ciano, cianoalquilo y sulfona, y

30 alcoxi opcionalmente sustituido en el que el sustituyente opcionalmente sustituido, cada vez que aparece, se selecciona independientemente del grupo que consiste en cicloalquilo y heterociclilo;

35 E¹¹, en cada aparición, se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, alquilo y halógeno, o dos apariciones de E¹¹ cuando se toman junto con el átomo de C al que están unidos forman un cicloalquilo opcionalmente sustituido que tiene de 3 a 4 átomos en la estructura de

anillo, en la que el sustituyente opcional se selecciona del grupo que consiste en alquilo de C₁-C₆, halógeno, haloalquilo de C₁-C₆, alcoxi de C₁-C₆, haloalcoxi de C₁-C₆, hidroxí y oxo;

R¹ se selecciona del grupo que consiste en H, haloalquilo,

alcoxi opcionalmente sustituido en el que el sustituyente opcionalmente sustituido,

5 cada vez que aparece, se selecciona independientemente del grupo que consiste en alcoxi, acetamido, amina, haloalquilo, haloalcoxi, halógeno, hidroxí, ciano, ácido carboxílico, amido opcionalmente sustituido y heterociclilo opcionalmente sustituido, en el que

el sustituyente del amido opcionalmente sustituido, en cada aparición, es independientemente, alquilo de C₁-C₆, y

10 el sustituyente del heterociclilo opcionalmente sustituido, en cada aparición, es independientemente alquilo de C₁-C₆, amina, ciano, halógeno, haloalquilo de C₁-C₆, alcoxi de C₁-C₆, haloalcoxi de C₁-C₆, hidroxí y oxo,

cicloalquilo opcionalmente sustituido en el que el sustituyente opcionalmente sustituido, cada vez que aparece, se selecciona independientemente del grupo que consiste independientemente en alquilo de C₁-C₆, amina, halógeno, haloalquilo de C₁-C₆, alcoxi de C₁-C₆, haloalcoxi de C₁-C₆, hidroxí y oxo,

heterociclilo opcionalmente sustituido en el que el sustituyente opcionalmente sustituido, cada vez que aparece, es independientemente alquilo de C₁-C₆, amina, ciano, halógeno, haloalquilo de C₁-C₆, alcoxi de C₁-C₆, haloalcoxi de C₁-C₆, hidroxí y oxo, y

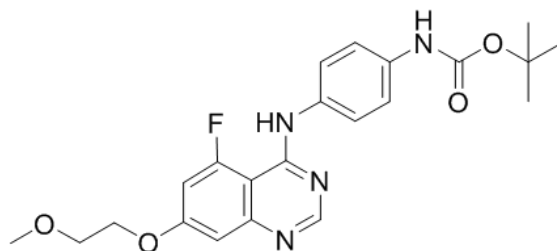
20 alquilo opcionalmente sustituido en el que el sustituyente opcionalmente sustituido, cada vez que aparece, se selecciona independientemente del grupo que consiste en alcoxi, amina, haloalcoxi e hidroxí;

R² se selecciona del grupo que consiste en H y alcoxi opcionalmente sustituido en el que el sustituyente opcionalmente sustituido, cada vez que aparece, es independientemente alcoxi, amina, heterociclilo, o cuando se toma junto con R¹ forma un heterociclilo opcionalmente sustituido que tiene de 5 a 6 átomos en la estructura de anillo en la que el sustituyente opcionalmente sustituido, cada vez que aparece, se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo de C₁-C₆ y halógeno;

R³ se selecciona del grupo que consiste en F y alcoxi;

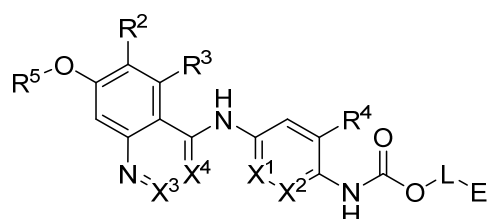
30 R⁴ se selecciona del grupo que consiste en H, F, alquilo y alcoxi; y cada aparición de m es independientemente 0, 1, 2, 3 ó 4, siempre que el compuesto no sea:

5



En una modalidad, descrita en este documento, es un compuesto representado por la fórmula I-O:

10



Fórmula I-O

15

una de sus sales, enantiómeros, estereoisómeros o tautómeros farmacéuticamente aceptables, en los que:

X^1 y X^2 se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consta de N, CH y CF;

20

X^3 y X^4 son cada uno independientemente CH o N, siempre que no más de uno de X^3 y X^4 sea N;

L se selecciona del grupo que consiste en un enlace directo y alquilo de C_1 - C_6 opcionalmente sustituido con $(E^{11})_m$;

E se selecciona del grupo que consiste en H, alqueno, ciano, haloalcoxi, haloalquilo, halógeno,

25

alquilo opcionalmente sustituido en el que el sustituyente opcionalmente sustituido, cada vez que aparece, se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo de C_1 - C_6 , alcoxi, amina, halógeno, haloalquilo, haloalcoxi, hidroxilo y ciano,

30

cicloalquilo opcionalmente sustituido en el que el sustituyente opcionalmente sustituido, cada vez que aparece, se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo de C_1 - C_6 , alcoxi, amina, halógeno, haloalquilo, haloalcoxi, hidroxilo y ciano,

heterociclilo opcionalmente sustituido en el que el sustituyente opcionalmente sustituido, cada vez que aparece, se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo de C_1 - C_6 , alcoxi, amida, amina, acilo, alcoxialquilo, halógeno, haloalquilo, haloalcoxi, hidroxilo, hidroxialquilo, oxo, ciano, cianoalquilo y sulfona, y

35

alcoxi opcionalmente sustituido en el que el sustituyente opcionalmente sustituido,

cada vez que aparece, se selecciona independientemente del grupo que consiste en cicloalquilo y heterociclilo;

5 E^{11} , en cada aparición, se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, alquilo y halógeno, o dos apariciones de E^{11} cuando se toman junto con el átomo de C al que están unidos forman un cicloalquilo opcionalmente sustituido que tiene de 3 a 4 átomos en la estructura de anillo, en la que el sustituyente opcional se selecciona del grupo que consiste en alquilo de C_1-C_6 , halógeno, haloalquilo de C_1-C_6 , alcoxi de C_1-C_6 , haloalcoxi de C_1-C_6 , hidroxí y oxo;

10 R^2 se selecciona del grupo que consiste en H y alcoxi opcionalmente sustituido en el que el sustituyente opcionalmente sustituido, cada vez que aparece, es independientemente alcoxi, amina, heterociclilo, o cuando se toma junto con R^5 forman un heterociclilo opcionalmente sustituido que tiene de 5 a 6 átomos en la estructura de anillo en la que el sustituyente opcionalmente sustituido, cada vez que aparece, se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo de C_1-C_6 y halógeno;

15 R^3 se selecciona del grupo que consiste en F y alcoxi;

R^4 se selecciona del grupo que consiste en H, F, alquilo y alcoxi;

20 R^5 se selecciona del grupo que consiste en alquilo opcionalmente sustituido en el que el sustituyente opcionalmente sustituido, cada vez que aparece, se selecciona independientemente del grupo que consiste en alcoxi, acetamido, amina, haloalquilo, haloalcoxi, halógeno, hidroxí, ciano, cicloalquilo, ácido carboxílico, amido opcionalmente sustituido y heterociclilo opcionalmente sustituido, en donde

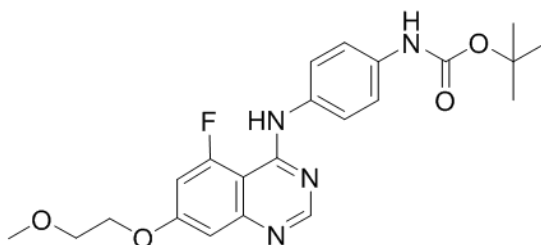
el sustituyente del amido opcionalmente sustituido, en cada aparición, es independientemente, alquilo de C_1-C_6 , y

25 el sustituyente del heterociclilo opcionalmente sustituido, en cada aparición, se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo de C_1-C_6 , alcoxi y halógeno, heterociclilo opcionalmente sustituido en el que el sustituyente opcionalmente sustituido, cada vez que aparece, se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo, alcoxi y halógeno, y

30 cicloalquilo opcionalmente sustituido en el que el sustituyente opcionalmente sustituido, cada vez que aparece, se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo, alcoxi y halógeno, y

cada aparición de m es independientemente 0, 1, 2, 3 ó 4, siempre que el compuesto no sea:

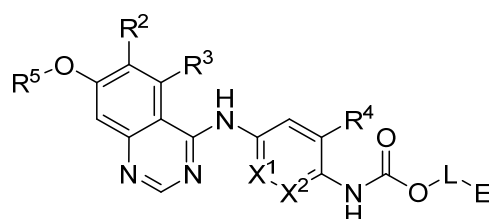
35



5

En una modalidad, descrita en este documento, es un compuesto representado por la fórmula I-P:

10



Fórmula I-P

15

una de sus sales, enantiómeros, estereoisómeros o tautómeros farmacéuticamente aceptables, en los que:

X¹ y X² se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consta de N, CH y CF;

20

L se selecciona del grupo que consiste en un enlace directo y alquilo de C₁-C₆ opcionalmente sustituido con (E¹¹)_m;

E se selecciona del grupo que consiste en H, alquenilo, ciano, haloalcoxi, haloalquilo, halógeno,

alquilo opcionalmente sustituido en el que el sustituyente opcionalmente sustituido, cada vez que aparece, se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo de C₁-C₆, alcoxi, amina, halógeno, haloalquilo, haloalcoxi, hidroxilo y ciano,

25

cicloalquilo opcionalmente sustituido en el que el sustituyente opcionalmente sustituido, cada vez que aparece, se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo de C₁-C₆, alcoxi, amina, halógeno, haloalquilo, haloalcoxi, hidroxilo y ciano,

30

heterociclilo opcionalmente sustituido en el que el sustituyente opcionalmente sustituido, cada vez que aparece, se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo de C₁-C₆, alcoxi, amida, amina, acilo, alcoxialquilo, halógeno, haloalquilo, haloalcoxi, hidroxilo, hidroxialquilo, oxo, ciano, cianoalquilo y sulfona, y

alcoxi opcionalmente sustituido en el que el sustituyente opcionalmente sustituido, cada vez que aparece, se selecciona independientemente del grupo que consiste en cicloalquilo y heterociclilo;

35

E¹¹, en cada aparición, se selecciona independientemente del grupo que consiste en

H, alquilo y halógeno, o dos apariciones de E¹¹ cuando se toman junto con el átomo de C al que están unidos forman un cicloalquilo opcionalmente sustituido que tiene de 3 a 4 átomos en la estructura de anillo, en la que el sustituyente opcional se selecciona del grupo que consiste en alquilo de C₁-C₆, halógeno, haloalquilo de C₁-C₆, alcoxi de C₁-C₆, haloalcoxi de C₁-C₆, hidroxí y oxo;

5 R² se selecciona del grupo que consiste en H y alcoxi opcionalmente sustituido en el que el sustituyente opcionalmente sustituido, cada vez que aparece, es independientemente alcoxi, amina, heterociclilo, o cuando se toma junto con R⁵ forman un heterociclilo opcionalmente sustituido que tiene de 5 a 6 átomos en la estructura de anillo en la que el sustituyente opcionalmente sustituido, cada vez que aparece, se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo de C₁-C₆ y
10 halógeno;

R³ se selecciona del grupo que consiste en F y alcoxi;

R⁴ se selecciona del grupo que consiste en H, F, alquilo y alcoxi;

R⁵ se selecciona del grupo que consiste en

alquilo opcionalmente sustituido en el que el sustituyente opcionalmente sustituido, cada vez que aparece, se selecciona independientemente del grupo que consiste en alcoxi, acetamido, amina, haloalquilo, haloalcoxi, halógeno, hidroxí, ciano, cicloalquilo, ácido carboxílico, amido
15 opcionalmente sustituido y heterociclilo opcionalmente sustituido, en el que

el sustituyente del amido opcionalmente sustituido, en cada aparición, es independientemente, alquilo de C₁-C₆, y

20 el sustituyente del heterociclilo opcionalmente sustituido, en cada aparición, se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo de C₁-C₆, alcoxi y halógeno,

heterociclilo opcionalmente sustituido en el que el sustituyente opcionalmente sustituido, cada vez que aparece, se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo, alcoxi y halógeno, y

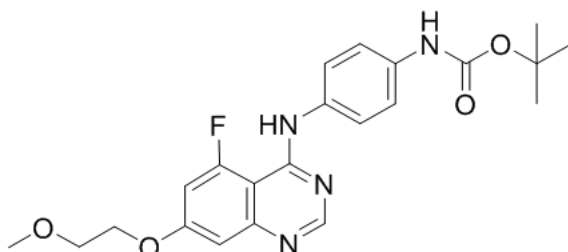
25 cicloalquilo opcionalmente sustituido en el que el sustituyente opcionalmente sustituido, cada vez que aparece, se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo, alcoxi y halógeno; y

cada aparición de m es independientemente 0, 1, 2, 3 ó 4,

siempre que el compuesto no sea:

30

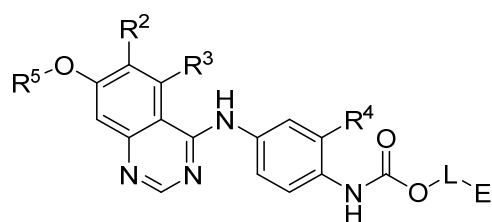
35



5

En una modalidad, descrita en este documento, es un compuesto representado por la fórmula I-Q:

10



Fórmula I-Q

15

una de sus sales, enantiómeros, estereoisómeros o tautómeros farmacéuticamente aceptables, en los que:

L se selecciona del grupo que consiste en un enlace directo y alquilo de C₁-C₆ opcionalmente sustituido con (E¹¹)_m;

E se selecciona del grupo que consiste en H, alquenilo, ciano, haloalcoxi, haloalquilo, halógeno, y

20

alquilo opcionalmente sustituido en el que el sustituyente opcionalmente sustituido, cada vez que aparece, se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo de C₁-C₆, alcoxi, amina, halógeno, haloalquilo, haloalcoxi, hidroxilo y ciano;

25

E¹¹, en cada aparición, se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, alquilo y halógeno, o dos apariciones de E¹¹ cuando se toman junto con el átomo de C al que están unidos forman un cicloalquilo opcionalmente sustituido que tiene de 3 a 4 átomos en la estructura de anillo, en la que el sustituyente opcional se selecciona del grupo que consiste en alquilo de C₁-C₆, halógeno, haloalquilo de C₁-C₆, alcoxi de C₁-C₆, haloalcoxi de C₁-C₆, hidroxilo y oxo;

30

R² se selecciona del grupo que consiste en H y alcoxi opcionalmente sustituido en el que el sustituyente opcionalmente sustituido, cada vez que aparece, es independientemente alcoxi, amina, heterociclilo, o cuando se toma junto con R⁵ forman un heterociclilo opcionalmente sustituido que tiene de 5 a 6 átomos en la estructura de anillo en la que el sustituyente opcionalmente sustituido, cada vez que aparece, se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo de C₁-C₆ y halógeno;

35

R³ se selecciona del grupo que consiste en F y alcoxi;

R⁴ se selecciona del grupo que consiste en H, F, alquilo y alcoxi;

R⁵ se selecciona del grupo que consiste en

alquilo opcionalmente sustituido en el que el sustituyente opcionalmente sustituido, cada vez que aparece, se selecciona independientemente del grupo que consiste en alcoxi, acetamido, amina, haloalquilo, haloalcoxi, halógeno, hidroxilo, ciano, cicloalquilo, ácido carboxílico, amido

5 opcionalmente sustituido y heterociclilo opcionalmente sustituido, en el que

el sustituyente del amido opcionalmente sustituido, en cada aparición, es independientemente, alquilo de C₁-C₆, y

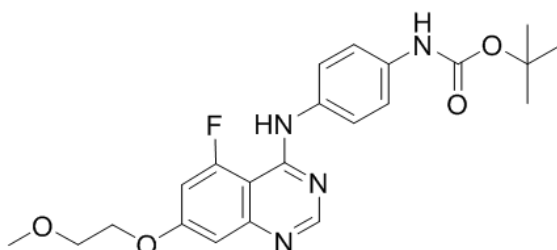
el sustituyente del heterociclilo opcionalmente sustituido, en cada aparición, se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo de C₁-C₆, alcoxi y halógeno,

10 heterociclilo opcionalmente sustituido en el que el sustituyente opcionalmente sustituido, cada vez que aparece, se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo, alcoxi y halógeno, y

cicloalquilo opcionalmente sustituido en el que el sustituyente opcionalmente sustituido, cada vez que aparece, se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo, alcoxi y halógeno; y

15 cada aparición de m es independientemente 0, 1, 2, 3 ó 4, siempre que el compuesto no sea:

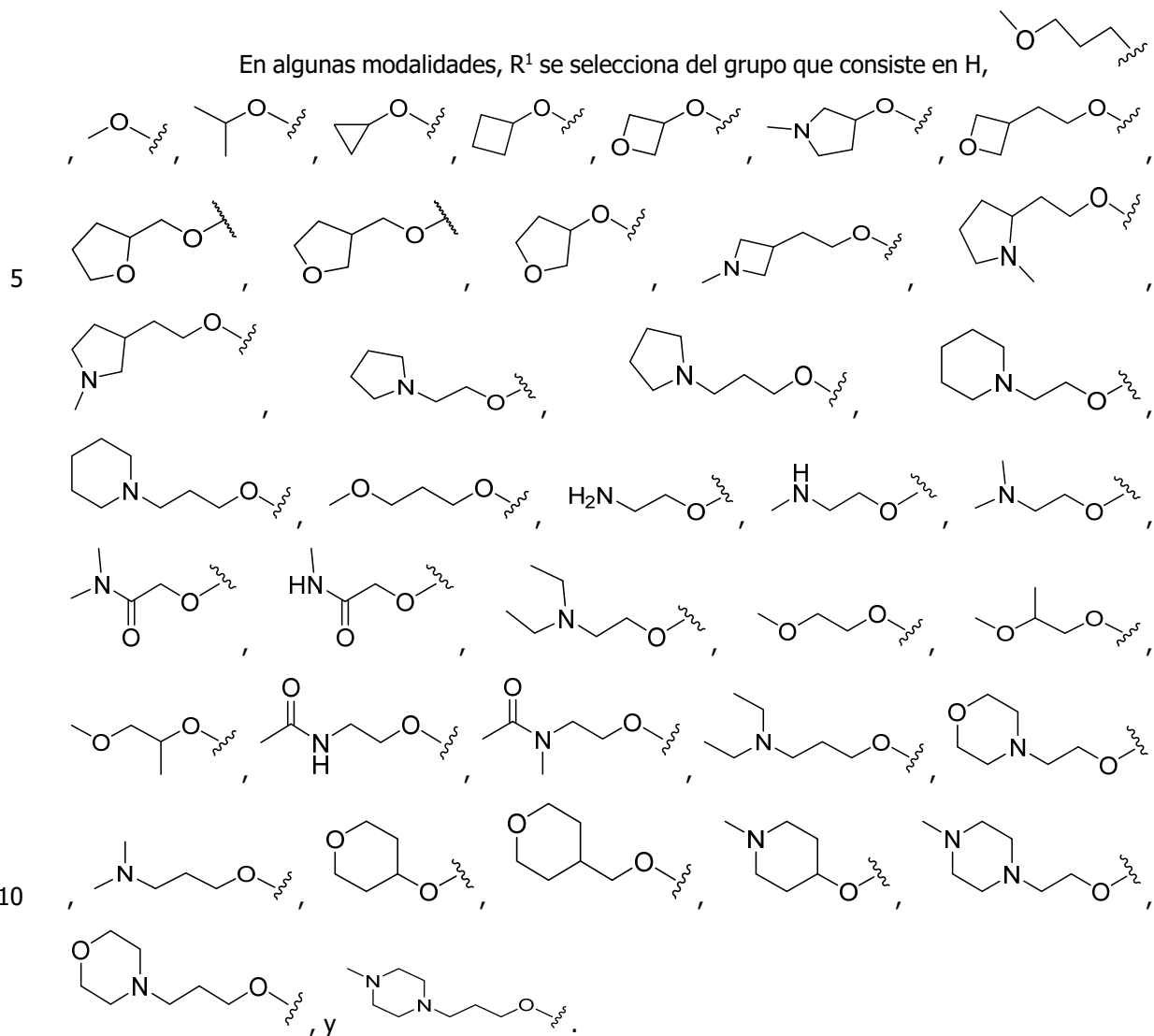
20

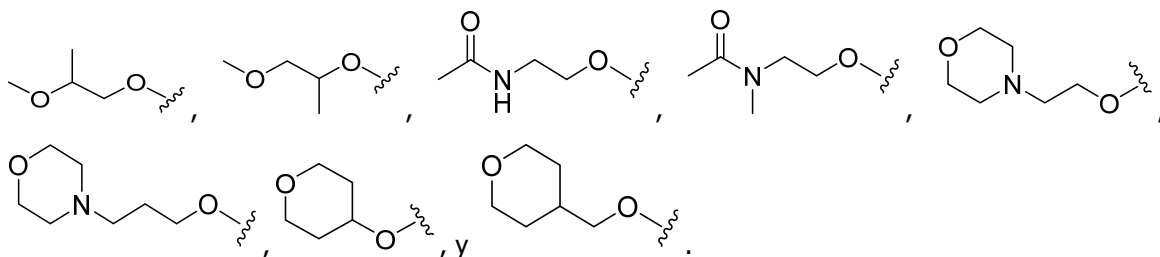


En algunas modalidades, R¹ se selecciona del grupo que consiste en H, haloalquilo, alcoxi de C₁-C₆ opcionalmente sustituido en el que el sustituyente opcionalmente sustituido, en cada aparición, se selecciona independientemente del grupo que consiste en alcoxi, acetamido, amina, haloalquilo, haloalcoxi, halógeno, hidroxilo, ciano, ácido carboxílico, amido opcionalmente sustituido y heterociclilo opcionalmente sustituido, el sustituyente del amido opcionalmente sustituido, en cada aparición, es independientemente, alquilo de C₁-C₆, el sustituyente del heterociclilo opcionalmente sustituido, en cada aparición, es independientemente, alquilo de C₁-C₆, amina, ciano, halógeno, haloalquilo de C₁-C₆, alcoxi de C₁-C₆, haloalcoxi de C₁-C₆, hidroxilo y oxo, cicloalquilo de C₄-C₆ opcionalmente sustituido en el que el sustituyente opcionalmente sustituido, en cada aparición, se selecciona independientemente del grupo que consiste independientemente en alquilo de C₁-C₆, amina, halógeno, haloalquilo de C₁-C₆, alcoxi de C₁-C₆, haloalcoxi de C₁-C₆, hidroxilo y oxo, y

35 opcionalmente alquilo de C₁-C₆ sustituido en el que el sustituyente opcionalmente sustituido, cada vez

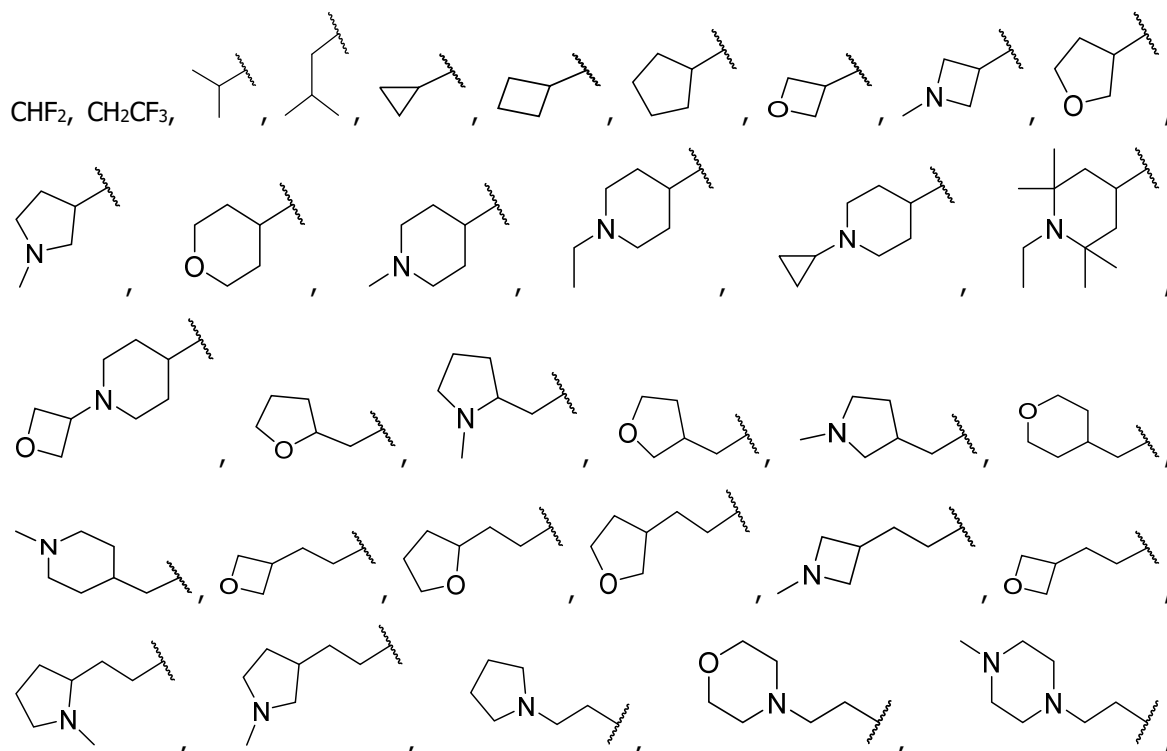
que aparece, se selecciona independientemente del grupo que consiste en alcoxi, amina, haloalcoxi e hidroxi.

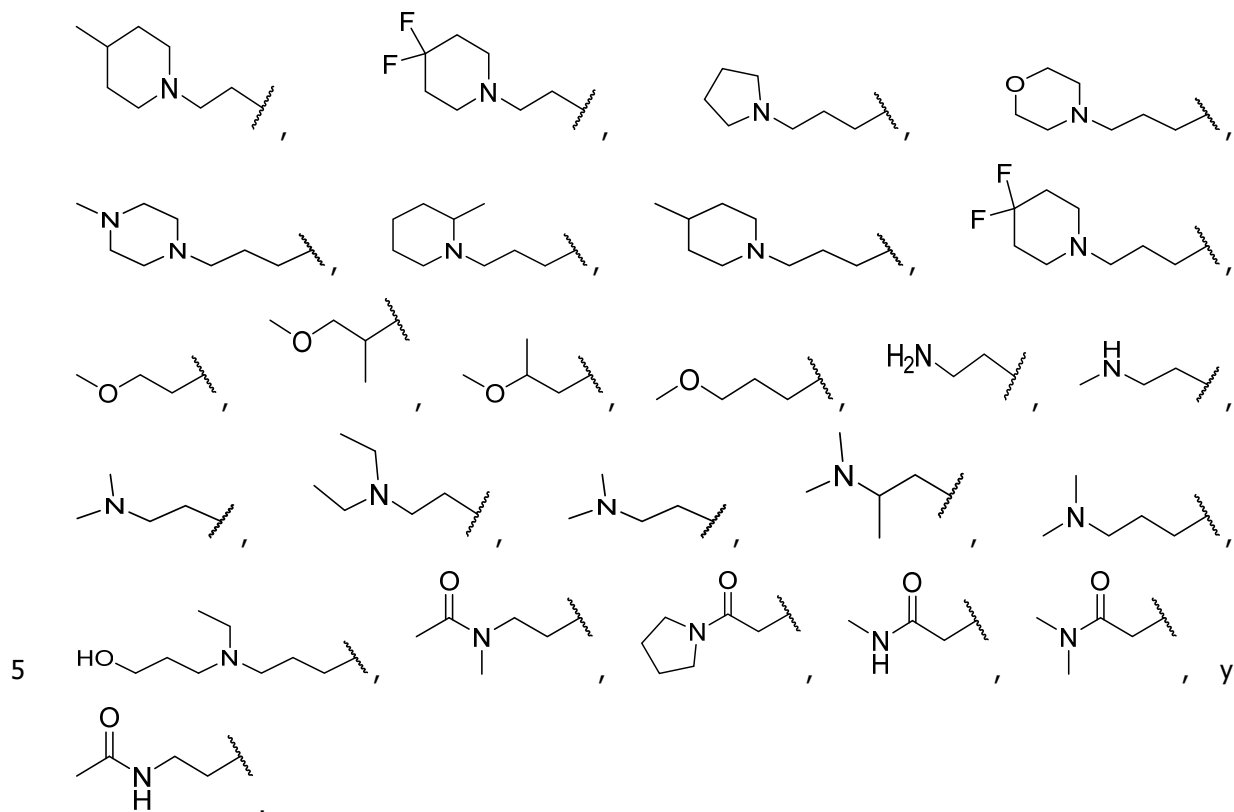




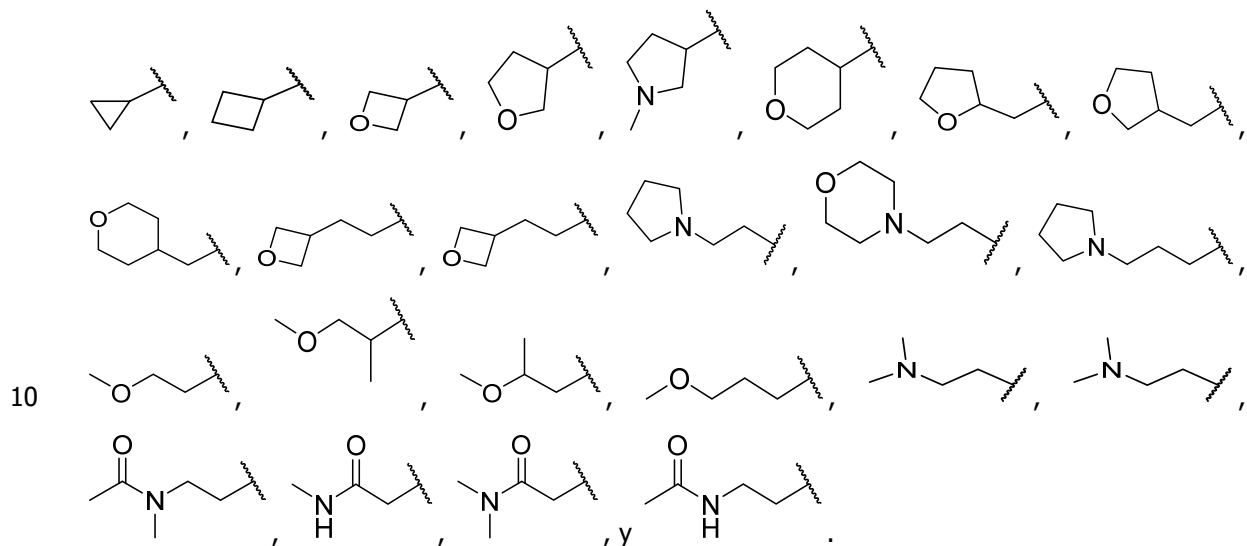
- En algunas modalidades, R⁵ se selecciona del grupo que consiste en alquilo de C₁-C₆ opcionalmente sustituido en el que el sustituyente opcionalmente sustituido, cada vez que aparece, se selecciona independientemente del grupo que consiste en alcoxi, acetamido, amina, haloalquilo, haloalcoxi, halógeno, hidroxilo, ciano, cicloalquilo, ácido carboxílico, amido opcionalmente sustituido y heterociclilo opcionalmente sustituido, el sustituyente del amido opcionalmente sustituido, en cada aparición, es independientemente alquilo de C₁-C₆, el sustituyente del heterociclilo opcionalmente sustituido, en cada aparición, se selecciona de forma independiente del grupo que consiste en alquilo de C₁-C₆, alcoxi y halógeno, heterociclilo de C₁-C₆ opcionalmente sustituido en el que el sustituyente opcionalmente sustituido, cada vez que aparece, se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo, alcoxi y halógeno; cicloalquilo de C₁-C₆ opcionalmente sustituido en el que el sustituyente opcionalmente sustituido, cada vez que aparece, se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo, alcoxi y halógeno.

- En algunas modalidades, R⁵ se selecciona del grupo que consiste en metilo, etilo, CF₃,





En algunas modalidades, R^5 se selecciona del grupo que consiste en metilo,

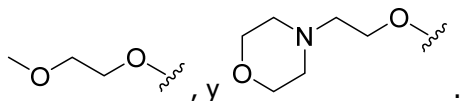


En algunas modalidades, R^2 se selecciona del grupo que consiste en H y alcoxi de C_1 - C_6 opcionalmente sustituido en el que el sustituyente opcionalmente sustituido, cada vez que aparece, es independientemente alcoxi, amina, heterociclilo, o cuando se toma junto con R^1 forman un heterociclilo opcionalmente sustituido que tiene de 5 a 6 átomos en la estructura de anillo en la que

15

el sustituyente opcionalmente sustituido, cada vez que aparece, se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo de C₁-C₆ y halógeno.

En algunas modalidades, R² se selecciona del grupo que consiste en H, ,



5 En algunas modalidades, R² es H.

En algunas modalidades, R³ es F o alcoxi.

En algunas modalidades, R³ es F.

En algunas modalidades, R⁴ se selecciona del grupo que consiste en H, F, alquilo de C₁-C₆ y alcoxi.

10 En algunas modalidades, R⁴ es H.

En algunas modalidades, X¹, X², X³, y X⁴ son independientemente CH o N, siempre que no más de uno de X³ y X⁴ sea N.

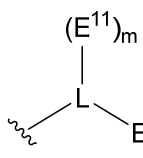
En algunas modalidades, X¹ es CH y X² es CH.

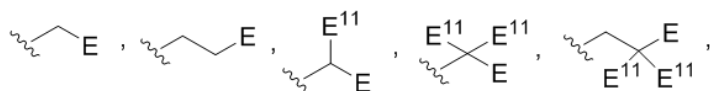
En algunas modalidades, X¹ es CH y X² es N.

15 En algunas modalidades, X³ es CH y X⁴ es N.

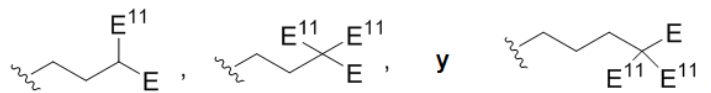
En algunas modalidades, X¹ es N, X² es CH, X³ es CH, y X⁴ es CH; X¹ es CH, X² es N, X³ es CH, y X⁴ es CH; X¹ es CH, X² es CH, X³ es N, y X⁴ es CH; X¹ es CH, X² es CH, X³ es CH, y X⁴ es N; X¹ es N, X² es N, X³ es CH, y X⁴ es CH; X¹ es N, X² es N, X³ es N, y X⁴ es CH; o X¹ es N, X² es N, X³ es CH, y X⁴ es N.

20 En algunas modalidades, L se selecciona del grupo que consiste en un enlace directo y alquilo de C₁-C₆ opcionalmente sustituido con (E¹¹)_m.

En algunas modalidades,  se selecciona del grupo que consiste en.



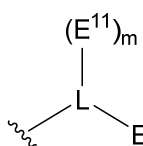
25



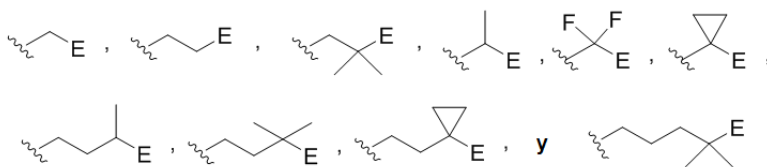
30 En algunas modalidades, E¹¹, cada vez que aparece, se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, alquilo de C₁-C₆, cicloalquilo de C₃-C₅ y halógeno.

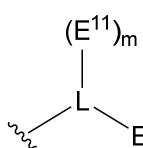
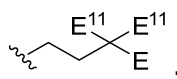
En algunas modalidades, E¹¹, cada vez que aparece, se selecciona

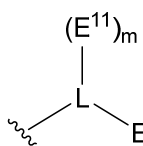
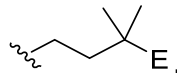
independientemente del grupo que consiste en H, metilo y fluoro.

En algunas modalidades,  se selecciona del grupo que consiste en.

5

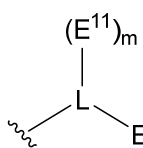


En algunas modalidades,  es .

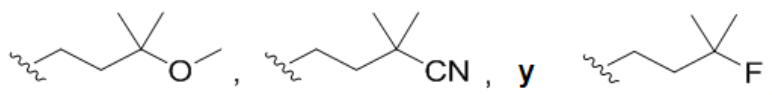
En algunas modalidades,  es .

En algunas modalidades, E se selecciona del grupo que consiste en amido opcionalmente sustituido en el que el sustituyente, en cada aparición, se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo de C₁-C₆ opcionalmente sustituido en el que el sustituyente opcionalmente sustituido, en cada aparición, se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo de C₁-C₆, alcoxi, amina, halógeno, haloalquilo, haloalcoxi, hidroxilo, y ciano, H, ciano, haloalcoxi, haloalquilo y halógeno.

En algunas modalidades, E se selecciona del grupo que consiste en H, fluoro, metoxi y ciano.

En algunas modalidades,  se selecciona del grupo que consiste en

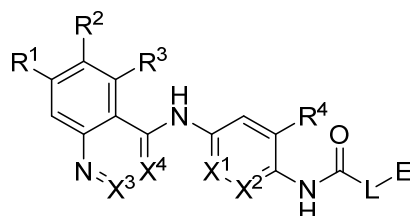
20



Compuestos de fórmula I-R, fórmula I-S, fórmula I-T y fórmula I-U

En una modalidad, descrita en este documento, es un compuesto representado por la fórmula I-R:

25



Fórmula I-R

5 una de sus sales, enantiómeros, estereoisómeros o tautómeros farmacéuticamente aceptables, en los que:

X^1 y X^2 se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consta de N, CH y CF;

10 X^3 y X^4 son cada uno independientemente CH o N, siempre que no más de uno de X^3 y X^4 sea N;

L se selecciona del grupo que consiste en un enlace directo y alquilo de C_1-C_6 opcionalmente sustituido con $(E^{11})_m$;

E se selecciona del grupo que consiste en H, alqueno, ciano, haloalcoxi, haloalquilo, halógeno,

15 alquilo opcionalmente sustituido en el que el sustituyente opcionalmente sustituido, cada vez que aparece, se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo de C_1-C_6 , alcoxi, amina, halógeno, haloalquilo, haloalcoxi, hidroxilo y ciano,

cicloalquilo opcionalmente sustituido en el que el sustituyente opcionalmente sustituido, cada vez que aparece, se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo de C_1-C_6 , alcoxi, amina, halógeno, haloalquilo, haloalcoxi, hidroxilo y ciano,

20 heterociclilo opcionalmente sustituido en el que el sustituyente opcionalmente sustituido, cada vez que aparece, se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo de C_1-C_6 , alcoxi, amida, amina, acilo, alcoxialquilo, halógeno, haloalquilo, haloalcoxi, hidroxilo, hidroxialquilo, oxo, ciano, cianoalquilo y sulfona, y

25 alcoxi opcionalmente sustituido en el que el sustituyente opcionalmente sustituido, cada vez que aparece, se selecciona independientemente del grupo que consiste en cicloalquilo y heterociclilo;

E^{11} , en cada aparición, se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, alquilo y halógeno, o dos apariciones de E^{11} cuando se toman junto con el átomo de C al que están unidos forman un cicloalquilo opcionalmente sustituido que tiene de 3 a 4 átomos en la estructura de anillo, en la que el sustituyente opcional se selecciona del grupo que consiste en alquilo de C_1-C_6 , halógeno, haloalquilo de C_1-C_6 , alcoxi de C_1-C_6 , haloalcoxi de C_1-C_6 , hidroxilo y oxo;

R^1 se selecciona del grupo que consiste en H, haloalquilo, alcoxi opcionalmente sustituido en el que el sustituyente opcionalmente sustituido, cada vez que aparece, se selecciona independientemente del grupo que consiste en alcoxi, acetamido,

35

amina, haloalquilo, haloalcoxi, halógeno, hidroxilo, ciano, ácido carboxílico, amido opcionalmente sustituido y heterociclilo opcionalmente sustituido, en el que

el sustituyente del amido opcionalmente sustituido, en cada aparición, es independientemente, alquilo de C₁-C₆, y

5 el sustituyente del heterociclilo opcionalmente sustituido, en cada aparición, es independientemente alquilo de C₁-C₆, amina, ciano, halógeno, haloalquilo de C₁-C₆, alcoxi de C₁-C₆, haloalcoxi de C₁-C₆, hidroxilo y oxo,

cicloalquilo opcionalmente sustituido en el que el sustituyente opcionalmente sustituido, cada vez que aparece, se selecciona independientemente del grupo que consiste independientemente en alquilo de C₁-C₆, amina, halógeno, haloalquilo de C₁-C₆, alcoxi de C₁-C₆, haloalcoxi de C₁-C₆, hidroxilo y oxo,

heterociclilo opcionalmente sustituido en el que el sustituyente opcionalmente sustituido, cada vez que aparece, es independientemente alquilo de C₁-C₆, amina, ciano, halógeno, haloalquilo de C₁-C₆, alcoxi de C₁-C₆, haloalcoxi de C₁-C₆, hidroxilo y oxo, y

15 alquilo opcionalmente sustituido en el que el sustituyente opcionalmente sustituido, cada vez que aparece, se selecciona independientemente del grupo que consiste en alcoxi, amina, haloalcoxi e hidroxilo;

R² se selecciona del grupo que consiste en H y alcoxi opcionalmente sustituido en el que el sustituyente opcionalmente sustituido, cada vez que aparece, es independientemente alcoxi, amina, heterociclilo, o cuando se toma junto con R¹ forma un heterociclilo opcionalmente sustituido que tiene de 5 a 6 átomos en la estructura de anillo en la que el sustituyente opcionalmente sustituido, cada vez que aparece, se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo de C₁-C₆ y halógeno;

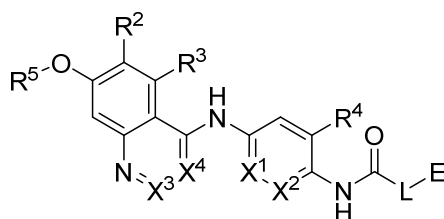
R³ se selecciona del grupo que consiste en F y alcoxi;

25 R⁴ se selecciona del grupo que consiste en H, F, alquilo y alcoxi; y cada aparición de m es independientemente 0, 1, 2, 3 ó 4.

En una modalidad, descrita en este documento, es un compuesto representado por la fórmula I-S:

30

35



Fórmula I-S

una de sus sales, enantiómeros, estereoisómeros o tautómeros farmacéuticamente aceptables, en los que:

5 X^1 y X^2 se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consta de N, CH y CF;

X^3 y X^4 son cada uno independientemente CH o N, siempre que no más de uno de X^3 y X^4 sea N;

10 L se selecciona del grupo que consiste en un enlace directo y alquilo de C_1-C_6 opcionalmente sustituido con $(E^{11})_m$;

E se selecciona del grupo que consiste en H, alquenilo, ciano, haloalcoxi, haloalquilo, halógeno,

15 alquilo opcionalmente sustituido en el que el sustituyente opcionalmente sustituido, cada vez que aparece, se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo de C_1-C_6 , alcoxi, amina, halógeno, haloalquilo, haloalcoxi, hidroxi y ciano,

cicloalquilo opcionalmente sustituido en el que el sustituyente opcionalmente sustituido, cada vez que aparece, se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo de C_1-C_6 , alcoxi, amina, halógeno, haloalquilo, haloalcoxi, hidroxi y ciano,

20 heterociclilo opcionalmente sustituido en el que el sustituyente opcionalmente sustituido, cada vez que aparece, se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo de C_1-C_6 , alcoxi, amida, amina, acilo, alcoxialquilo, halógeno, haloalquilo, haloalcoxi, hidroxi, hidroxialquilo, oxo, ciano, cianoalquilo y sulfona, y

25 alcoxi opcionalmente sustituido en el que el sustituyente opcionalmente sustituido, cada vez que aparece, se selecciona independientemente del grupo que consiste en cicloalquilo y heterociclilo;

30 E^{11} , en cada aparición, se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, alquilo y halógeno, o dos apariciones de E^{11} cuando se toman junto con el átomo de C al que están unidos forman un cicloalquilo opcionalmente sustituido que tiene de 3 a 4 átomos en la estructura de anillo, en la que el sustituyente opcional se selecciona del grupo que consiste en alquilo de C_1-C_6 , halógeno, haloalquilo de C_1-C_6 , alcoxi de C_1-C_6 , haloalcoxi de C_1-C_6 , hidroxi y oxo;

35 R^2 se selecciona del grupo que consiste en H y alcoxi opcionalmente sustituido en el que el sustituyente opcionalmente sustituido, cada vez que aparece, es independientemente alcoxi, amina, heterociclilo, o cuando se toma junto con R^1 forma un heterociclilo opcionalmente sustituido que tiene de 5 a 6 átomos en la estructura de anillo en la que el sustituyente opcionalmente sustituido, cada vez que aparece, se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo de C_1-C_6 y

halógeno;

R^3 se selecciona del grupo que consiste en F y alcoxi;

R^4 se selecciona del grupo que consiste en H, F, alquilo y alcoxi;

R^5 se selecciona del grupo que consiste en alquilo opcionalmente sustituido en el que el sustituyente opcionalmente sustituido, cada vez que aparece, se selecciona independientemente del grupo que consiste en alcoxi, acetamido, amina, haloalquilo, haloalcoxi, halógeno, hidroxilo, ciano, cicloalquilo, ácido carboxílico, amido opcionalmente sustituido y heterociclilo opcionalmente sustituido, en donde

el sustituyente del amido opcionalmente sustituido, en cada aparición, es independientemente, alquilo de C_1-C_6 , y

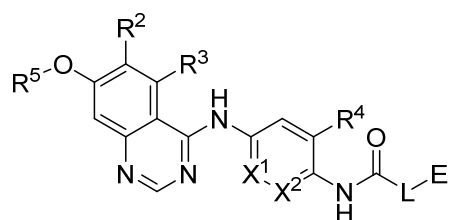
el sustituyente del heterociclilo opcionalmente sustituido, en cada aparición, se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo de C_1-C_6 , alcoxi y halógeno,

heterociclilo opcionalmente sustituido en el que el sustituyente opcionalmente sustituido, cada vez que aparece, se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo, alcoxi y halógeno, y

cicloalquilo opcionalmente sustituido en el que el sustituyente opcionalmente sustituido, cada vez que aparece, se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo, alcoxi y halógeno, y

cada aparición de m es independientemente 0, 1, 2, 3 ó 4.

En una modalidad, descrita en este documento, es un compuesto representado por la fórmula I-T:



Fórmula I-T

una de sus sales, enantiómeros, estereoisómeros o tautómeros farmacéuticamente aceptables, en los que:

X^1 y X^2 se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consta de N, CH y CF;

L se selecciona del grupo que consiste en un enlace directo y alquilo de C_1-C_6 opcionalmente sustituido con $(E^{11})_m$;

E se selecciona del grupo que consiste en H, ciano, alcoxi, haloalcoxi, haloalquilo, halógeno,

amido opcionalmente sustituido en el que el sustituyente, cada vez que aparece, se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido y cicloalquilo opcionalmente sustituido, en el que

5 el sustituyente del alquilo opcionalmente sustituido, en cada aparición, se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo de C₁-C₆, alcoxi, amina, halógeno, haloalquilo, haloalcoxi, hidroxilo, ciano, cicloalquilo y heterociclilo,

el sustituyente del heterociclilo opcionalmente sustituido, en cada aparición, se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo de C₁-C₆, alcoxi, amina, halógeno, haloalquilo, haloalcoxi, hidroxilo, oxo y ciano,

10 el sustituyente del cicloalquilo opcionalmente sustituido en cada aparición se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo de C₁-C₆, alcoxi, amina, halógeno, haloalquilo, haloalcoxi, hidroxilo y ciano,

alquilo opcionalmente sustituido en el que el sustituyente opcionalmente sustituido, cada vez que aparece, se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo de C₁-C₆, alcoxi, amina, halógeno, haloalquilo, haloalcoxi, hidroxilo y ciano,

15 cicloalquilo opcionalmente sustituido en el que el sustituyente opcionalmente sustituido, cada vez que aparece, se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo de C₁-C₆, alcoxi, amina, halógeno, haloalquilo, haloalcoxi, hidroxilo y ciano,

heterociclilo opcionalmente sustituido en el que el sustituyente opcionalmente sustituido, cada vez que aparece, se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo de C₁-C₆, alcoxi, amida, amina, acilo, alcoxialquilo, halógeno, haloalquilo, haloalcoxi, hidroxilo, hidroxialquilo, oxo, ciano, cianoalquilo y sulfona, y

20 alcoxi opcionalmente sustituido en el que el sustituyente opcionalmente sustituido, cada vez que aparece, se selecciona independientemente del grupo que consiste en cicloalquilo y heterociclilo;

25 E¹¹, en cada aparición, se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, alquilo y halógeno, o dos apariciones de E¹¹ cuando se toman junto con el átomo de C al que están unidos forman un cicloalquilo opcionalmente sustituido que tiene de 3 a 4 átomos en la estructura de anillo, en la que el sustituyente opcional se selecciona del grupo que consiste en alquilo de C₁-C₆, halógeno, haloalquilo de C₁-C₆, alcoxi de C₁-C₆, haloalcoxi de C₁-C₆, hidroxilo y oxo;

30 R² se selecciona del grupo que consiste en H y alcoxi opcionalmente sustituido en el que el sustituyente opcionalmente sustituido, cada vez que aparece, es independientemente alcoxi, amina, heterociclilo, o cuando se toma junto con R⁵ forman un heterociclilo opcionalmente sustituido que tiene de 5 a 6 átomos en la estructura de anillo en la que el sustituyente opcionalmente sustituido, cada vez que aparece, se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo de C₁-C₆ y

halógeno;

R^3 se selecciona del grupo que consiste en F y alcoxi;

R^4 se selecciona del grupo que consiste en H, F, alquilo y alcoxi;

R^5 se selecciona del grupo que consiste en

5 alquilo opcionalmente sustituido en el que el sustituyente opcionalmente sustituido, cada vez que aparece, se selecciona independientemente del grupo que consiste en alcoxi, acetamido, amina, haloalquilo, haloalcoxi, halógeno, hidroxilo, ciano, cicloalquilo, ácido carboxílico, amido opcionalmente sustituido y heterociclilo opcionalmente sustituido, en el que

10 el sustituyente del amido opcionalmente sustituido, en cada aparición, es independientemente, alquilo de C_1-C_6 ,

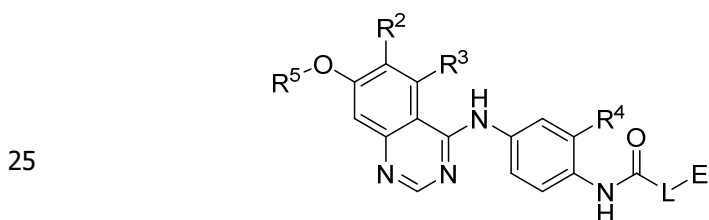
el sustituyente del heterociclilo opcionalmente sustituido, en cada aparición, se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo de C_1-C_6 , alcoxi y halógeno,

15 heterociclilo opcionalmente sustituido en el que el sustituyente opcionalmente sustituido, cada vez que aparece, se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo, alcoxi y halógeno, y

cicloalquilo opcionalmente sustituido en el que el sustituyente opcionalmente sustituido, cada vez que aparece, se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo, alcoxi y halógeno; y

cada aparición de m es independientemente 0, 1, 2, 3 ó 4.

20 En una modalidad, descrita en este documento, es un compuesto representado por la fórmula I-U



Fórmula I-U

una de sus sales, enantiómeros, estereoisómeros o tautómeros farmacéuticamente aceptables, en los que:

30 L se selecciona del grupo que consiste en un enlace directo y alquilo de C_1-C_6 opcionalmente sustituido con $(E^{11})_m$;

E se selecciona del grupo que consiste en H, ciano, alcoxi, haloalcoxi, haloalquilo, halógeno,

35 amido opcionalmente sustituido en el que el sustituyente, cada vez que aparece, se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo opcionalmente sustituido,

- heterociclilo opcionalmente sustituido y cicloalquilo opcionalmente sustituido, en el que
 el sustituyente del alquilo opcionalmente sustituido, en cada aparición, se selecciona
 independientemente del grupo que consiste en alquilo de C₁-C₆, alcoxi, amina, halógeno, haloalquilo,
 haloalcoxi, hidroxí, ciano, cicloalquilo y heterociclilo,
- 5 el sustituyente del heterociclilo opcionalmente sustituido, en cada aparición, se
 selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo de C₁-C₆, alcoxi, amina, halógeno,
 haloalquilo, haloalcoxi, hidroxí, oxo y ciano,
- el sustituyente del cicloalquilo opcionalmente sustituido en cada aparición se
 selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo de C₁-C₆, alcoxi, amina, halógeno,
 10 haloalquilo, haloalcoxi, hidroxí y ciano,
- alquilo opcionalmente sustituido en el que el sustituyente opcionalmente sustituido,
 cada vez que aparece, se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo de C₁-C₆,
 alcoxi, amina, halógeno, haloalquilo, haloalcoxi, hidroxí y ciano,
- cicloalquilo opcionalmente sustituido en el que el sustituyente opcionalmente
 15 sustituido, cada vez que aparece, se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo
 de C₁-C₆, alcoxi, amina, halógeno, haloalquilo, haloalcoxi, hidroxí y ciano,
- heterociclilo opcionalmente sustituido en el que el sustituyente opcionalmente
 sustituido, cada vez que aparece, se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo
 de C₁-C₆, alcoxi, amida, amina, acilo, alcoxialquilo, halógeno, haloalquilo, haloalcoxi, hidroxí,
 20 hidroxialquilo, oxo, ciano, cianoalquilo y sulfona, y
- alcoxi opcionalmente sustituido en el que el sustituyente opcionalmente sustituido,
 cada vez que aparece, se selecciona independientemente del grupo que consiste en cicloalquilo y
 heterociclilo;
- E¹¹, en cada aparición, se selecciona independientemente del grupo que consiste en
 25 H, alquilo y halógeno, o dos apariciones de E¹¹ cuando se toman junto con el átomo de C al que están
 unidos forman un cicloalquilo opcionalmente sustituido que tiene de 3 a 4 átomos en la estructura de
 anillo, en la que el sustituyente opcional se selecciona del grupo que consiste en alquilo de C₁-C₆ ,
 halógeno, haloalquilo de C₁-C₆ , alcoxi de C₁-C₆ , haloalcoxi de C₁-C₆ , hidroxí y oxo;
- R² se selecciona del grupo que consiste en H y alcoxi opcionalmente sustituido en el
 30 que el sustituyente opcionalmente sustituido, cada vez que aparece, es independientemente alcoxi,
 amina, heterociclilo, o cuando se toma junto con R⁵ forman un heterociclilo opcionalmente sustituido
 que tiene de 5 a 6 átomos en la estructura de anillo en la que el sustituyente opcionalmente sustituido,
 cada vez que aparece, se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo de C₁-C₆ y
 halógeno;
- 35 R³ se selecciona del grupo que consiste en F y alcoxi;

R^4 se selecciona del grupo que consiste en H, F, alquilo y alcoxi;

R^5 se selecciona del grupo que consiste en

alquilo opcionalmente sustituido en el que el sustituyente opcionalmente sustituido, cada vez que aparece, se selecciona independientemente del grupo que consiste en alcoxi, acetamido, amina, haloalquilo, haloalcoxi, halógeno, hidroxilo, ciano, cicloalquilo, ácido carboxílico, amido

opcionalmente sustituido y heterociclilo opcionalmente sustituido, en el que el sustituyente del amido opcionalmente sustituido, en cada aparición, es independientemente, alquilo de C_1-C_6 ,

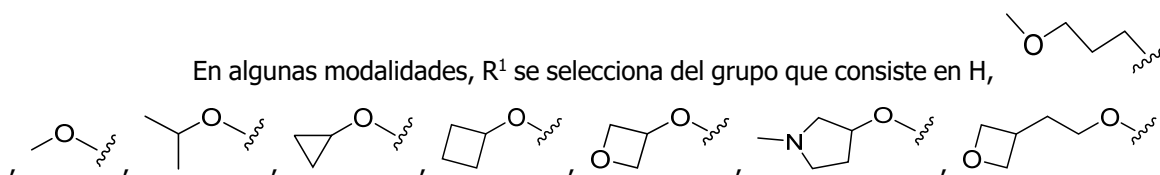
el sustituyente del heterociclilo opcionalmente sustituido, en cada aparición, se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo de C_1-C_6 , alcoxi y halógeno,

heterociclilo opcionalmente sustituido en el que el sustituyente opcionalmente sustituido, cada vez que aparece, se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo, alcoxi y halógeno, y

cicloalquilo opcionalmente sustituido en el que el sustituyente opcionalmente sustituido, cada vez que aparece, se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo, alcoxi y halógeno; y

cada aparición de m es independientemente 0, 1, 2, 3 ó 4.

En algunas modalidades, R^1 se selecciona del grupo que consiste en H, haloalquilo, alcoxi de C_1-C_6 opcionalmente sustituido en el que el sustituyente opcionalmente sustituido, en cada aparición, se selecciona independientemente del grupo que consiste en alcoxi, acetamido, amina, haloalquilo, haloalcoxi, halógeno, hidroxilo, ciano, ácido carboxílico, amido opcionalmente sustituido y heterociclilo opcionalmente sustituido, el sustituyente del amido opcionalmente sustituido, en cada aparición, es independientemente, alquilo de C_1-C_6 , el sustituyente del heterociclilo opcionalmente sustituido, en cada aparición, es independientemente, alquilo de C_1-C_6 , amina, ciano, halógeno, haloalquilo de C_1-C_6 , alcoxi de C_1-C_6 , haloalcoxi de C_1-C_6 , hidroxilo y oxo, cicloalquiloide C_4-C_6 opcionalmente sustituido en el que el sustituyente opcionalmente sustituido, en cada aparición, se selecciona independientemente del grupo que consiste independientemente en alquilo de C_1-C_6 , amina, halógeno, haloalquilo de C_1-C_6 , alcoxi de C_1-C_6 , haloalcoxi de C_1-C_6 , hidroxilo y oxo, y opcionalmente alquilo de C_1-C_6 sustituido en el que el sustituyente opcionalmente sustituido, cada vez que aparece, se selecciona independientemente del grupo que consiste en alcoxi, amina, haloalcoxi e hidroxilo.

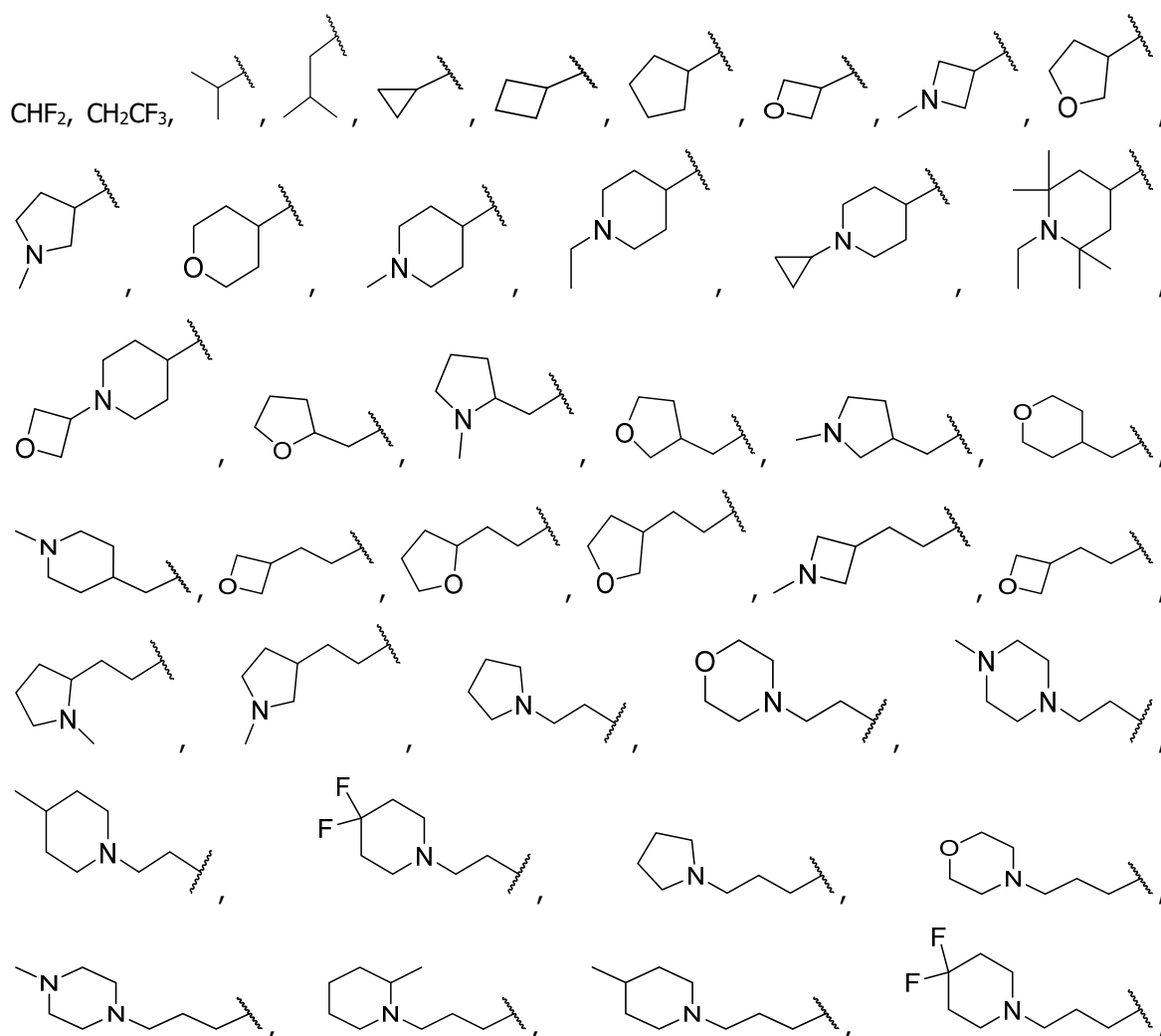


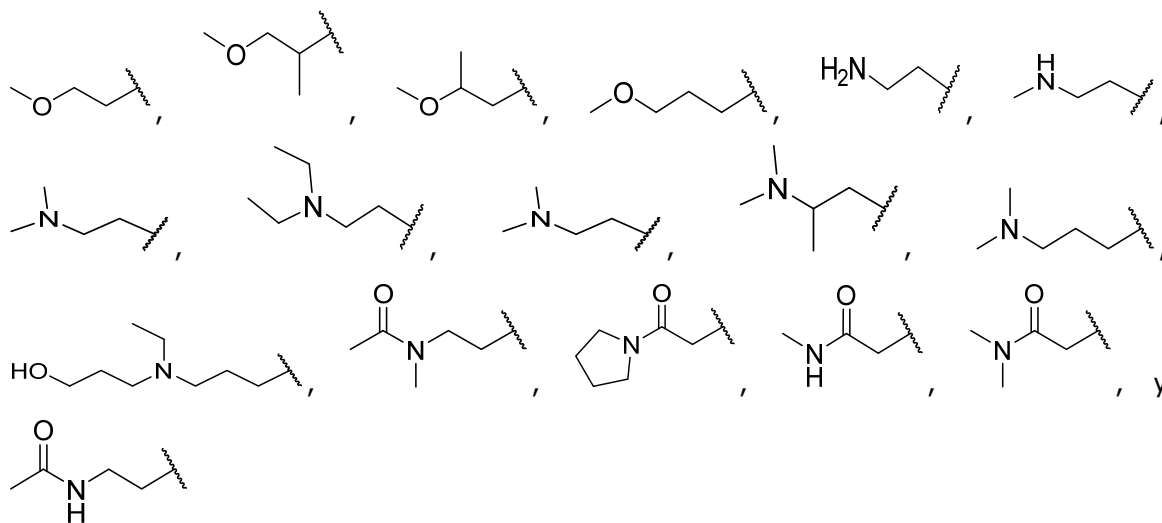


En algunas modalidades, R^1 se selecciona del grupo que consiste en H,



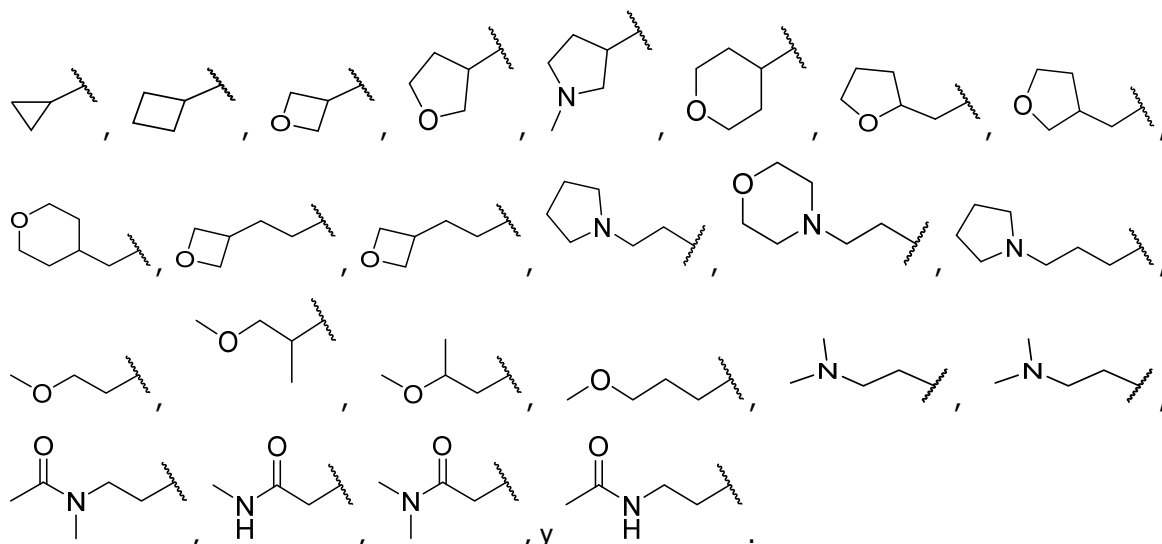
En algunas modalidades, R⁵ se selecciona del grupo que consiste en metilo, etilo, CF₃,





5

En algunas modalidades, R⁵ se selecciona del grupo que consiste en metilo,



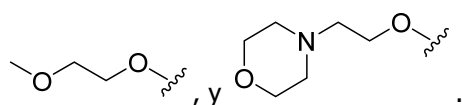
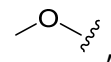
10

En algunas modalidades, R² se selecciona del grupo que consiste en H y alcoxi de C₁-C₆ opcionalmente sustituido en el que el sustituyente opcionalmente sustituido, cada vez que aparece, es independientemente alcoxi, amina, heterociclilo, o cuando se toma junto con R¹ forman un heterociclilo opcionalmente sustituido que tiene de 5 a 6 átomos en la estructura de anillo en la que el sustituyente opcionalmente sustituido, cada vez que aparece, se selecciona independientemente del

15

grupo que consiste en alquilo de C₁-C₆ y halógeno.

En algunas modalidades, R² se selecciona del grupo que consiste en H,



En algunas modalidades, R^2 es H.

En algunas modalidades, R^3 es F o alcoxi.

En algunas modalidades, R^3 es F.

En algunas modalidades, R^4 se selecciona del grupo que consiste en H, F, alquilo de

5 C_1-C_6 y alcoxi.

En algunas modalidades, R^4 es H.

En algunas modalidades, X^1 , X^2 , X^3 , y X^4 son independientemente CH o N, siempre que no más de uno de X^3 y X^4 sea N.

En algunas modalidades, X^1 es CH y X^2 es CH.

10

En algunas modalidades, X^1 es CH y X^2 es N.

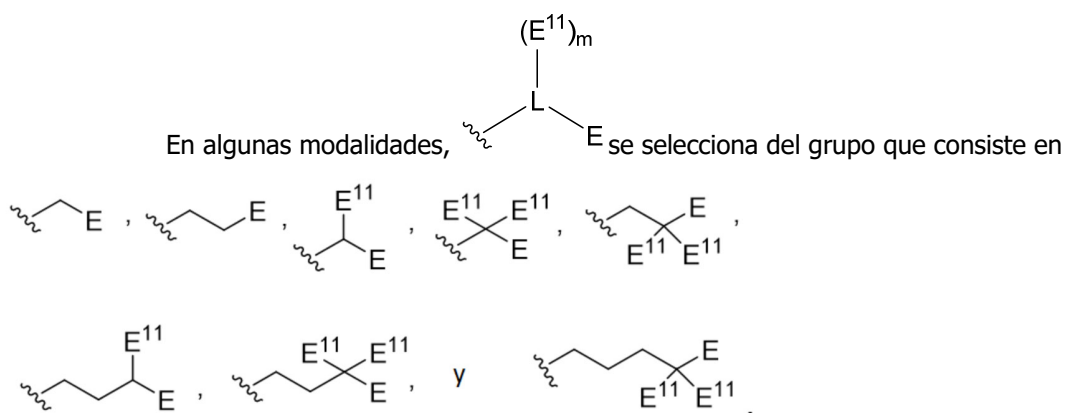
En algunas modalidades, X^3 es CH y X^4 es N.

En algunas modalidades, X^1 es N, X^2 es CH, X^3 es CH, y X^4 es CH; X^1 es CH, X^2 es N, X^3 es CH, y X^4 es CH; X^1 es CH, X^2 es CH, X^3 es N, y X^4 es CH; X^1 es CH, X^2 es CH, X^3 es CH, y X^4 es N; X^1 es N, X^2 es N, X^3 es CH, y X^4 es CH; X^1 es N, X^2 es N, X^3 es N, y X^4 es CH; o X^1 es N, X^2 es N, X^3 es CH, y X^4 es N.

15

En algunas modalidades, L se selecciona del grupo que consiste en un enlace directo y alquilo de C_1-C_6 opcionalmente sustituido con $(E^{11})_m$.

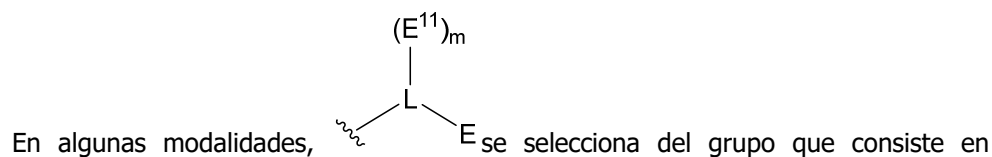
20

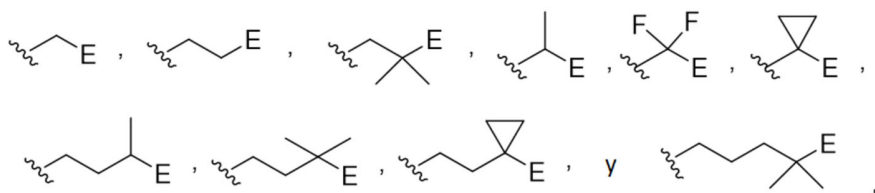


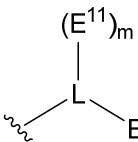
25

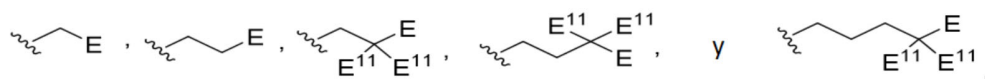
En algunas modalidades, E^{11} , cada vez que aparece, se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, alquilo de C_1-C_6 , cicloalquilo de C_3-C_5 y halógeno.

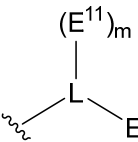
En algunas modalidades, E^{11} , cada vez que aparece, se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, metilo y fluoro.

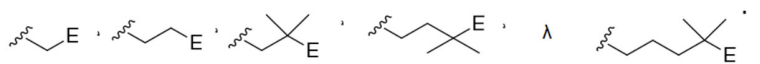




En algunas modalidades,  se selecciona del grupo que consiste en



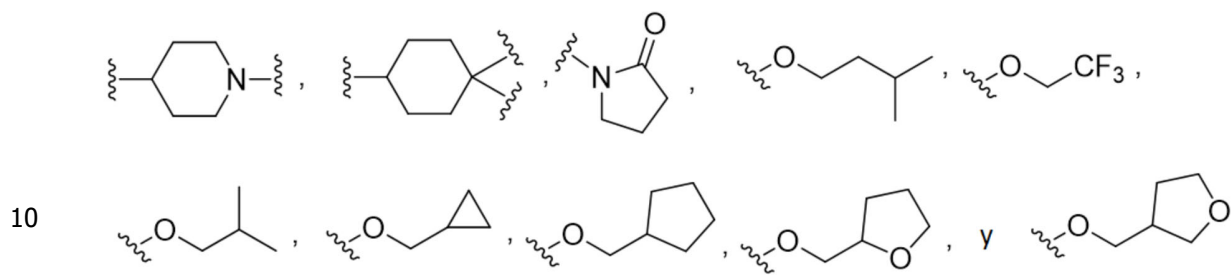
En algunas modalidades, donde  se selecciona del grupo que consiste en



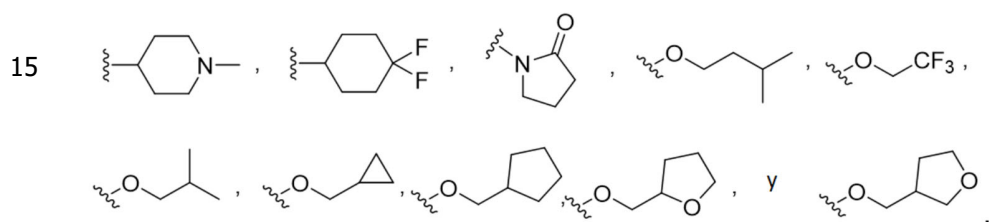
- En algunas modalidades, E se selecciona del grupo que consiste en: amido opcionalmente sustituido en el que el sustituyente, cada vez que aparece, se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo de C₁-C₆ opcionalmente sustituido, heterociclilo de C₃-C₆ opcionalmente sustituido y cicloalquilo de C₃-C₆ opcionalmente sustituido, en el que el sustituyente del alquilo de C₁-C₆ opcionalmente sustituido, en cada aparición, se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo de C₁-C₆, alcoxi, amina, halógeno, haloalquilo, haloalcoxi, hidroxilo, ciano, cicloalquilo y heterociclilo, el sustituyente del heterociclilo de C₃-C₆ opcionalmente sustituido, en cada aparición, se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo de C₁-C₆, alcoxi, amina, halógeno, haloalquilo, haloalcoxi, hidroxilo y ciano, el sustituyente del cicloalquilo opcionalmente sustituido en cada aparición, se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo de C₁-C₆, alcoxi, amina, halógeno, haloalquilo, haloalcoxi, hidroxilo y ciano, alquilo de C₁-C₆ opcionalmente sustituido en el que el sustituyente opcionalmente sustituido, en cada aparición, se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo de C₁-C₆, alcoxi, amina, halógeno, haloalquilo, haloalcoxi, hidroxilo y ciano, cicloalquilo de C₃-C₆ opcionalmente sustituido en el que el sustituyente opcionalmente sustituido, cada vez que aparece, se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo de C₁-C₆, alcoxi, amina, halógeno, haloalquilo, haloalcoxi, hidroxilo y ciano, heterociclilo opcionalmente sustituido en el que el sustituyente opcionalmente sustituido, en cada aparición, se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo de C₁-C₆, alcoxi, amida, amina, acilo, alcoxialquilo, halógeno, haloalquilo, haloalcoxi, hidroxilo, hidroxialquilo, oxo, ciano,

cianoalquilo y sulfona, alcoxi opcionalmente sustituido en el que el sustituyente opcionalmente sustituido, en cada aparición, se selecciona independientemente del grupo que consiste en cicloalquilo, heterociclilo y H, ciano, alcoxi, haloalcoxi, haloalquilo y halógeno.

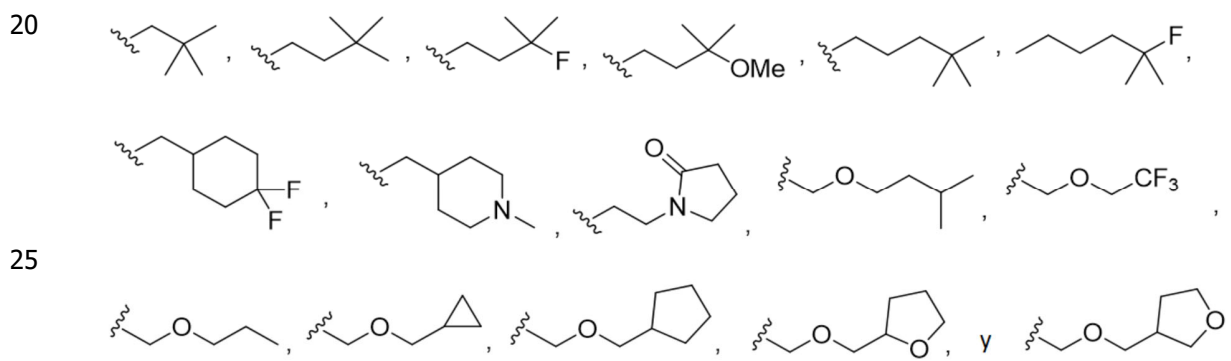
En algunas modalidades, E se selecciona del grupo que consiste en H, fluoro, metilo, trifluorometilo, metoxi, ciano,



En algunas modalidades, E se selecciona del grupo que consiste en H, fluoro, metilo, trifluorometilo, metoxi, ciano,

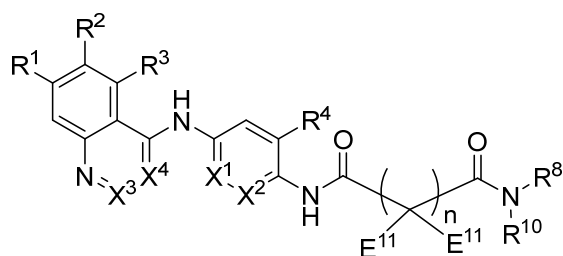


En algunas modalidades, $(E^{11})_m$ se selecciona del grupo que consiste en



30 Compuestos de fórmula I-V, fórmula I-W, fórmula I-X y fórmula I-Y

En una modalidad, descrita en este documento es un compuesto representado por la fórmula I-V



5

Fórmula I-V

una de sus sales, enantiómeros, estereoisómeros o tautómeros farmacéuticamente aceptables, en los que:

10 X^1 y X^2 se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consta de N, CH y CF;

X^3 y X^4 son cada uno independientemente CH o N, siempre que no más de uno de X^3 y X^4 sea N;

15 E^{11} , en cada aparición, se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, alquilo y halógeno, o dos apariciones de E^{11} cuando se toman junto con el átomo de C al que están unidos forman un cicloalquilo opcionalmente sustituido que tiene de 3 a 4 átomos en la estructura de anillo, en la que el sustituyente opcional se selecciona del grupo que consiste en alquilo de C_1-C_6 , halógeno, haloalquilo de C_1-C_6 , alcoxi de C_1-C_6 , haloalcoxi de C_1-C_6 , hidroxí y oxo;

20 R^1 se selecciona del grupo que consiste en H, haloalquilo, alcoxi opcionalmente sustituido en el que el sustituyente opcionalmente sustituido, cada vez que aparece, se selecciona independientemente del grupo que consiste en alcoxi, acetamido, amina, haloalquilo, haloalcoxi, halógeno, hidroxí, ciano, ácido carboxílico, amido opcionalmente sustituido y heterociclilo opcionalmente sustituido, en el que

el sustituyente del amido opcionalmente sustituido, en cada aparición, es independientemente, alquilo de C_1-C_6 , y

25 el sustituyente del heterociclilo opcionalmente sustituido, en cada aparición, es independientemente alquilo de C_1-C_6 , amina, ciano, halógeno, haloalquilo de C_1-C_6 , alcoxi de C_1-C_6 , haloalcoxi de C_1-C_6 , hidroxí y oxo,

30 cicloalquiloxi opcionalmente sustituido en el que el sustituyente opcionalmente sustituido, cada vez que aparece, se selecciona independientemente del grupo que consiste independientemente en alquilo de C_1-C_6 , amina, halógeno, haloalquilo de C_1-C_6 , alcoxi de C_1-C_6 , haloalcoxi de C_1-C_6 , hidroxí y oxo,

heterociclioxi opcionalmente sustituido en el que el sustituyente opcionalmente sustituido, cada vez que aparece, es independientemente alquilo de C_1-C_6 , amina, ciano, halógeno, haloalquilo de C_1-C_6 , alcoxi de C_1-C_6 , haloalcoxi de C_1-C_6 , hidroxí y oxo, y

35 alquilo opcionalmente sustituido en el que el sustituyente opcionalmente sustituido,

cada vez que aparece, se selecciona independientemente del grupo que consiste en alcoxi, amina, haloalcoxi e hidroxí;

R^2 se selecciona del grupo que consiste en H y alcoxi opcionalmente sustituido en el que el sustituyente opcionalmente sustituido, cada vez que aparece, es independientemente alcoxi, amina, heterociclilo, o cuando se toma junto con R^1 forma un heterociclilo opcionalmente sustituido que tiene de 5 a 6 átomos en la estructura de anillo en la que el sustituyente opcionalmente sustituido, cada vez que aparece, se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo de C_1-C_6 y halógeno;

R^3 se selecciona del grupo que consiste en H, F y alcoxi;

R^4 se selecciona del grupo que consiste en H, F, alquilo y alcoxi;

R^8 se selecciona del grupo que consiste en alquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido y cicloalquilo opcionalmente sustituido, en el que el sustituyente del alquilo opcionalmente sustituido, en cada aparición, se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo de C_1-C_6 , alcoxi, amina, halógeno, haloalquilo, haloalcoxi, hidroxí, ciano, cicloalquilo y heterociclilo,

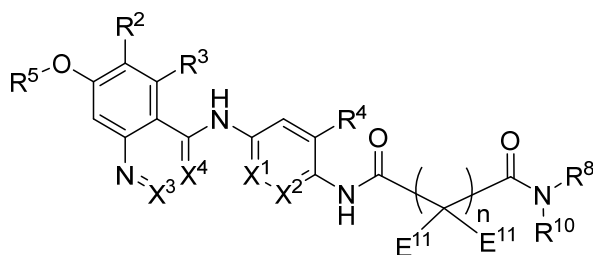
el sustituyente del heterociclilo opcionalmente sustituido, en cada aparición, se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo de C_1-C_6 , alcoxi, amina, halógeno, haloalquilo, haloalcoxi, hidroxí, oxo y ciano, y

el sustituyente del cicloalquilo opcionalmente sustituido en cada aparición se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo de C_1-C_6 , alcoxi, amina, halógeno, haloalquilo, haloalcoxi, hidroxí y ciano;

R^{10} se selecciona del grupo que consta de H y alquilo, o tomado junto con R^8 y el átomo de N al que están unidos R^8 y R^{10} forman un heterociclilo opcionalmente sustituido que tiene de 4 a 8 átomos en la estructura del anillo en el que el sustituyente opcional en cada aparición, se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo, halógeno, haloalquilo, hidroxilo, alcoxi, haloalcoxi y oxo; y

n es 0, 1, 2, 3, o 4.

En una modalidad, descrita en este documento, es un compuesto representado por la fórmula I-W



Fórmula I-W

una de sus sales, enantiómeros, estereoisómeros o tautómeros farmacéuticamente aceptables, en los que:

5 X¹ y X² se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consta de N, CH y CF;

X³ y X⁴ son cada uno independientemente CH o N, siempre que no más de uno de X³ y X⁴ sea N;

10 E¹¹, en cada aparición, se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, alquilo y halógeno, o dos apariciones de E¹¹ cuando se toman junto con el átomo de C al que están unidos forman un cicloalquilo opcionalmente sustituido que tiene de 3 a 4 átomos en la estructura de anillo, en la que el sustituyente opcional se selecciona del grupo que consiste en alquilo de C₁-C₆, halógeno, haloalquilo de C₁-C₆, alcoxi de C₁-C₆, haloalcoxi de C₁-C₆, hidroxí y oxo;

15 R² se selecciona del grupo que consiste en H y alcoxi opcionalmente sustituido en el que el sustituyente opcionalmente sustituido, cada vez que aparece, es independientemente alcoxi, amina, heterociclilo, o cuando se toma junto con R¹ forma un heterociclilo opcionalmente sustituido que tiene de 5 a 6 átomos en la estructura de anillo en la que el sustituyente opcionalmente sustituido, cada vez que aparece, se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo de C₁-C₆ y halógeno;

20 R³ se selecciona del grupo que consiste en H, F y alcoxi;

R⁴ se selecciona del grupo que consiste en H, F, alquilo y alcoxi;

25 R⁵ se selecciona del grupo que consiste en alquilo opcionalmente sustituido en el que el sustituyente opcionalmente sustituido, cada vez que aparece, se selecciona independientemente del grupo que consiste en alcoxi, acetamido, amina, haloalquilo, haloalcoxi, halógeno, hidroxí, ciano, cicloalquilo, ácido carboxílico, amido opcionalmente sustituido y heterociclilo opcionalmente sustituido, en donde

el sustituyente del amido opcionalmente sustituido, en cada aparición, es independientemente, alquilo de C₁-C₆, y

30 el sustituyente del heterociclilo opcionalmente sustituido, en cada aparición, se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo de C₁-C₆, alcoxi y halógeno,

heterociclilo opcionalmente sustituido en el que el sustituyente opcionalmente sustituido, cada vez que aparece, se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo, alcoxi y halógeno, y

35 cicloalquilo opcionalmente sustituido en el que el sustituyente opcionalmente sustituido, cada vez que aparece, se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo,

alcoxi y halógeno;

R^8 se selecciona del grupo que consiste en alquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido y cicloalquilo opcionalmente sustituido, en el que

el sustituyente del alquilo opcionalmente sustituido, en cada aparición, se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo de C_1-C_6 , alcoxi, amina, halógeno, haloalquilo, haloalcoxi, hidroxilo, ciano, cicloalquilo y heterociclilo,

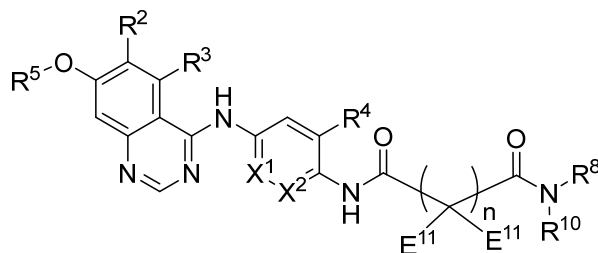
el sustituyente del heterociclilo opcionalmente sustituido, en cada aparición, se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo de C_1-C_6 , alcoxi, amina, halógeno, haloalquilo, haloalcoxi, hidroxilo, oxo y ciano, y

el sustituyente del cicloalquilo opcionalmente sustituido en cada aparición se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo de C_1-C_6 , alcoxi, amina, halógeno, haloalquilo, haloalcoxi, hidroxilo y ciano;

R^{10} se selecciona del grupo que consta de H y alquilo, o tomado junto con R^8 y el átomo de N al que están unidos R^8 y R^{10} forman un heterociclilo opcionalmente sustituido que tiene de 4 a 8 átomos en la estructura del anillo en el que el sustituyente opcional en cada aparición, se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo, halógeno, haloalquilo, hidroxilo, alcoxi, haloalcoxi y oxo; y

n es 0, 1, 2, 3, o 4.

En una modalidad, descrita en este documento, es un compuesto representado por la fórmula I-X:



Fórmula I-X

una de sus sales, enantiómeros, estereoisómeros o tautómeros farmacéuticamente aceptables, en los que:

X^1 y X^2 se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consta de N, CH y CF;

E^{11} , en cada aparición, se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, alquilo y halógeno, o dos apariciones de E^{11} cuando se toman junto con el átomo de C al que están unidos forman un cicloalquilo opcionalmente sustituido que tiene de 3 a 4 átomos en la estructura de anillo, en la que el sustituyente opcional se selecciona del grupo que consiste en alquilo de C_1-C_6 ,

halógeno, haloalquilo de C₁-C₆, alcoxi de C₁-C₆, haloalcoxi de C₁-C₆, hidroxí y oxo

R² se selecciona del grupo que consiste en H y alcoxi opcionalmente sustituido en el que el sustituyente opcionalmente sustituido, cada vez que aparece, es independientemente alcoxi, amina, heterociclilo, o cuando se toma junto con R⁵ forman un heterociclilo opcionalmente sustituido
 5 que tiene de 5 a 6 átomos en la estructura de anillo en la que el sustituyente opcionalmente sustituido, cada vez que aparece, se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo de C₁-C₆ y halógeno;

R³ se selecciona del grupo que consiste en H, F y alcoxi;

R⁴ se selecciona del grupo que consiste en H, F, alquilo y alcoxi;

10 R⁵ se selecciona del grupo que consiste en

alquilo opcionalmente sustituido en el que el sustituyente opcionalmente sustituido, cada vez que aparece, se selecciona independientemente del grupo que consiste en alcoxi, acetamido, amina, haloalquilo, haloalcoxi, halógeno, hidroxí, ciano, cicloalquilo, ácido carboxílico, amido opcionalmente sustituido y heterociclilo opcionalmente sustituido, en el que

15 el sustituyente del amido opcionalmente sustituido, en cada aparición, es independientemente, alquilo de C₁-C₆, y

el sustituyente del heterociclilo opcionalmente sustituido, en cada aparición, se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo de C₁-C₆, alcoxi y halógeno;

20 heterociclilo opcionalmente sustituido en el que el sustituyente opcionalmente sustituido, cada vez que aparece, se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo, alcoxi y halógeno, y

cicloalquilo opcionalmente sustituido en el que el sustituyente opcionalmente sustituido, cada vez que aparece, se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo, alcoxi y halógeno;

25 R⁸ se selecciona del grupo que consiste en alquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido y cicloalquilo opcionalmente sustituido, en el que

el sustituyente del alquilo opcionalmente sustituido, en cada aparición, se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo de C₁-C₆, alcoxi, amina, halógeno, haloalquilo, haloalcoxi, hidroxí, ciano, cicloalquilo y heterociclilo,

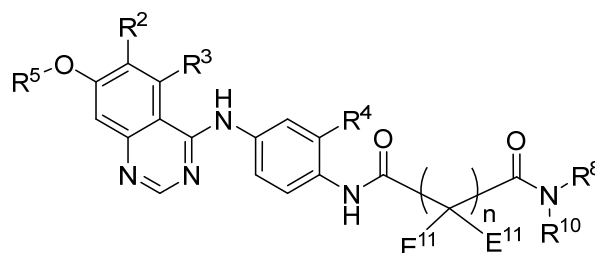
30 el sustituyente del heterociclilo opcionalmente sustituido, en cada aparición, se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo de C₁-C₆, alcoxi, amina, halógeno, haloalquilo, haloalcoxi, hidroxí, oxo y ciano, y

35 el sustituyente del cicloalquilo opcionalmente sustituido en cada aparición se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo de C₁-C₆, alcoxi, amina, halógeno, haloalquilo, haloalcoxi, hidroxí y ciano;

R^{10} se selecciona del grupo que consta de H y alquilo, o tomado junto con R^8 y el átomo de N al que están unidos R^8 y R^{10} forman un heterociclilo opcionalmente sustituido que tiene de 4 a 8 átomos en la estructura del anillo en el que el sustituyente opcional en cada aparición, se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo, halógeno, haloalquilo, hidroxilo, alcoxi, haloalcoxi y oxo; y

n es 0, 1, 2, 3, o 4.

En una modalidad, descrita en este documento, es un compuesto representado por la fórmula I-Y:



Fórmula I-Y

una de sus sales, enantiómeros, estereoisómeros o tautómeros farmacéuticamente aceptables, en los que:

E^{11} , en cada aparición, se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, alquilo y halógeno, o dos apariciones de E^{11} cuando se toman junto con el átomo de C al que están unidos forman un cicloalquilo opcionalmente sustituido que tiene de 3 a 4 átomos en la estructura de anillo, en la que el sustituyente opcional se selecciona del grupo que consiste en alquilo de C_1-C_6 , halógeno, haloalquilo de C_1-C_6 , alcoxi de C_1-C_6 , haloalcoxi de C_1-C_6 , hidroxilo y oxo

R^2 se selecciona del grupo que consiste en H y alcoxi opcionalmente sustituido en el que el sustituyente opcionalmente sustituido, cada vez que aparece, es independientemente alcoxi, amina, heterociclilo, o cuando se toma junto con R^5 forman un heterociclilo opcionalmente sustituido que tiene de 5 a 6 átomos en la estructura de anillo en la que el sustituyente opcionalmente sustituido, cada vez que aparece, se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo de C_1-C_6 y halógeno;

R^3 se selecciona del grupo que consiste en H, F y alcoxi;

R^4 se selecciona del grupo que consiste en H, F, alquilo y alcoxi;

R^5 se selecciona del grupo que consiste en

alquilo opcionalmente sustituido en el que el sustituyente opcionalmente sustituido, cada vez que aparece, se selecciona independientemente del grupo que consiste en alcoxi, acetamido, amina, haloalquilo, haloalcoxi, halógeno, hidroxilo, ciano, cicloalquilo, ácido carboxílico, amido opcionalmente sustituido y heterociclilo opcionalmente sustituido, en el que

el sustituyente del amido opcionalmente sustituido, en cada aparición, es independientemente, alquilo de C₁-C₆, y

el sustituyente del heterociclilo opcionalmente sustituido, en cada aparición, se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo de C₁-C₆, alcoxi y halógeno;

5 heterociclilo opcionalmente sustituido en el que el sustituyente opcionalmente sustituido, cada vez que aparece, se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo, alcoxi y halógeno, y

10 cicloalquilo opcionalmente sustituido en el que el sustituyente opcionalmente sustituido, cada vez que aparece, se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo, alcoxi y halógeno;

R⁸ se selecciona del grupo que consiste en alquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido y cicloalquilo opcionalmente sustituido, en el que

15 el sustituyente del alquilo opcionalmente sustituido, en cada aparición, se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo de C₁-C₆, alcoxi, amina, halógeno, haloalquilo, haloalcoxi, hidroxí, ciano, cicloalquilo y heterociclilo,

el sustituyente del heterociclilo opcionalmente sustituido, en cada aparición, se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo de C₁-C₆, alcoxi, amina, halógeno, haloalquilo, haloalcoxi, hidroxí, oxo y ciano, y

20 el sustituyente del cicloalquilo opcionalmente sustituido en cada aparición se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo de C₁-C₆, alcoxi, amina, halógeno, haloalquilo, haloalcoxi, hidroxí y ciano;

25 R¹⁰ se selecciona del grupo que consta de H y alquilo, o tomado junto con R⁸ y el átomo de N al que están unidos R⁸ y R¹⁰ forman un heterociclilo opcionalmente sustituido que tiene de 4 a 8 átomos en la estructura del anillo en el que el sustituyente opcional en cada aparición, se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo, halógeno, haloalquilo, hidroxilo, alcoxi, haloalcoxi y oxo; y

n es 0, 1, 2, 3, o 4.

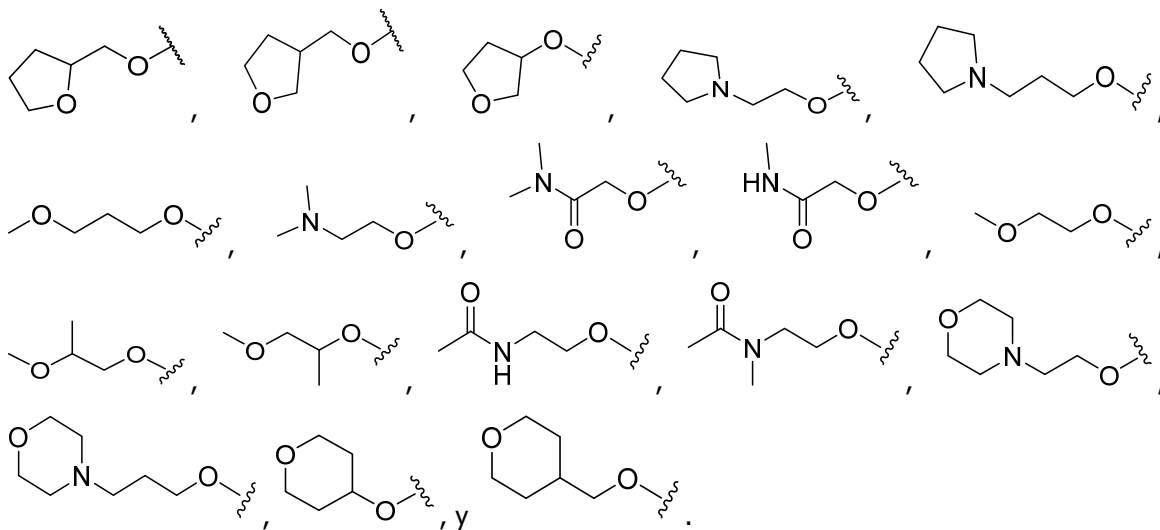
30 En algunas modalidades, R¹ se selecciona del grupo que consiste en H, haloalquilo, alcoxi de C₁-C₆ opcionalmente sustituido en el que el sustituyente opcionalmente sustituido, en cada aparición, se selecciona independientemente del grupo que consiste en alcoxi, acetamido, amina, haloalquilo, haloalcoxi, halógeno, hidroxí, ciano, ácido carboxílico, amido opcionalmente sustituido y heterociclilo opcionalmente sustituido, el sustituyente del amido opcionalmente sustituido, en cada aparición, es independientemente, alquilo de C₁-C₆, el sustituyente del heterociclilo opcionalmente sustituido, en cada aparición, es independientemente, alquilo de C₁-C₆, amina, ciano, halógeno, haloalquilo de C₁-C₆, alcoxi de C₁-C₆, haloalcoxi de C₁-C₆, hidroxí y oxo, cicloalquilo de C₄-C₆

En algunas modalidades, R¹ se selecciona del grupo que consiste en H,

10

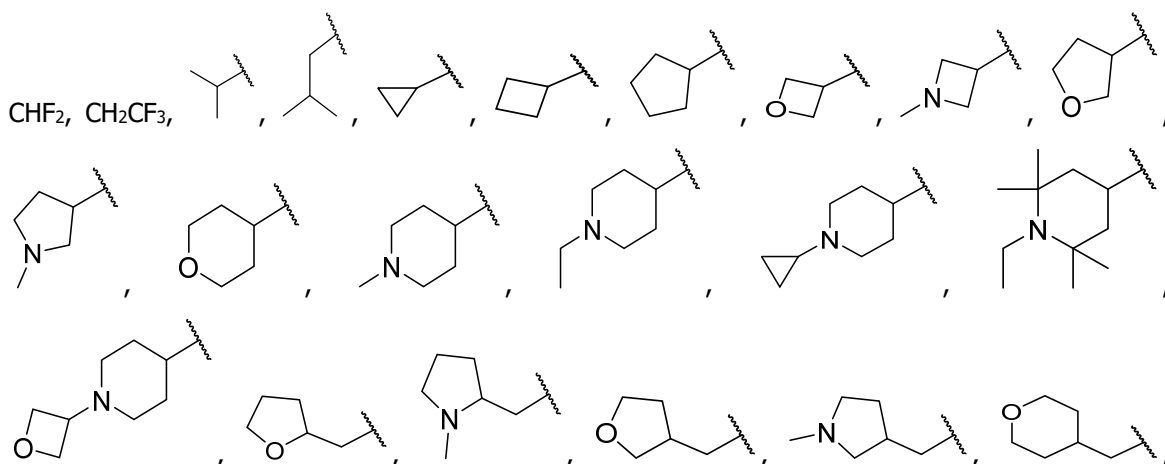
15

En algunas modalidades, R¹ se selecciona del grupo que consiste en H, 



- 5 En algunas modalidades, R⁵ se selecciona del grupo que consiste en alquilo de C₁-C₆ opcionalmente sustituido en el que el sustituyente opcionalmente sustituido, cada vez que aparece, se selecciona independientemente del grupo que consiste en alcoxi, acetamido, amina, haloalquilo, haloalcoxi, halógeno, hidroxilo, ciano, cicloalquilo, ácido carboxílico, amido opcionalmente sustituido y heterociclilo opcionalmente sustituido, el sustituyente del amido opcionalmente sustituido, en cada
- 10 aparición, es independientemente alquilo de C₁-C₆, el sustituyente del heterociclilo opcionalmente sustituido, en cada aparición, se selecciona de forma independiente del grupo que consiste en alquilo de C₁-C₆, alcoxi y halógeno, heterociclilo de C₁-C₆ opcionalmente sustituido en el que el sustituyente opcionalmente sustituido, cada vez que aparece, se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo, alcoxi y halógeno; cicloalquilo de C₁-C₆ opcionalmente sustituido en el que el
- 15 sustituyente opcionalmente sustituido, cada vez que aparece, se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo, alcoxi y halógeno.

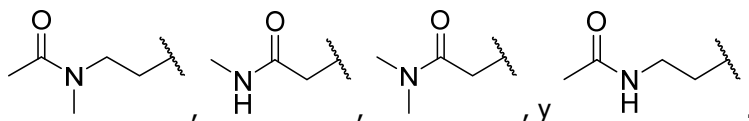
En algunas modalidades, R⁵ se selecciona del grupo que consiste en metilo, etilo, CF₃,





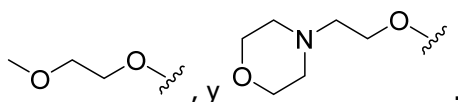
En algunas modalidades, R⁵ se selecciona del grupo que consiste en metilo,





- En algunas modalidades, R^2 se selecciona del grupo que consiste en H y alcoxi de C_1 - C_6 opcionalmente sustituido en el que el sustituyente opcionalmente sustituido, cada vez que aparece, es independientemente alcoxi, amina, heterociclilo, o cuando se toma junto con R^1 forman un
- 5 heterociclilo opcionalmente sustituido que tiene de 5 a 6 átomos en la estructura de anillo en la que el sustituyente opcionalmente sustituido, cada vez que aparece, se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo de C_1 - C_6 y halógeno.

En algunas modalidades, R^2 se selecciona del grupo que consiste en H, ,



10

En algunas modalidades, R^2 es H.

En algunas modalidades, R^3 es F, H o alcoxi.

En algunas modalidades, R^3 es F.

En algunas modalidades, R^4 se selecciona del grupo que consiste en H, F, alquilo de C_1 - C_6 y alcoxi.

15

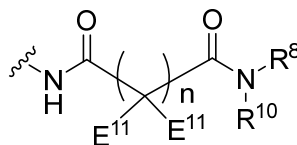
En algunas modalidades, R^4 es H.

En algunas modalidades, X^1 , y X^2 son independientemente CH o N.

En algunas modalidades, X^1 es CH y X^2 es CH.

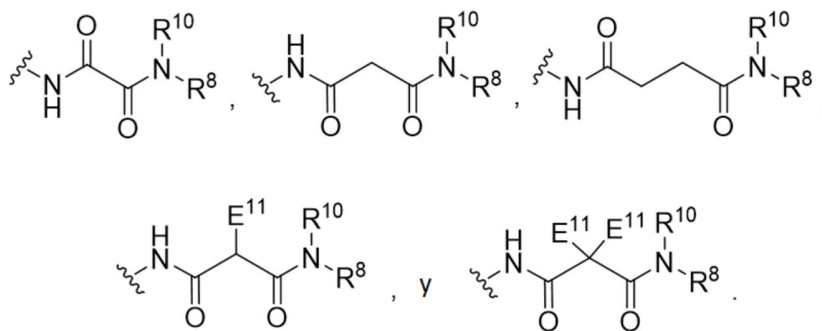
En algunas modalidades, X^1 es CH y X^2 es N.

- En algunas modalidades, L se selecciona del grupo que consiste en enlace directo y
- 20 alquilo de C_1 - C_6 opcionalmente sustituido con $(E^{11})_m$.



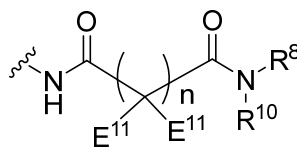
En algunas modalidades, se selecciona del grupo que consta en

25

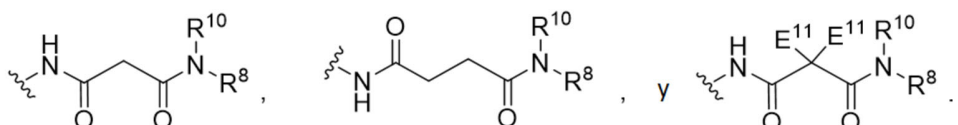


5

En algunas modalidades,



se selecciona del grupo que



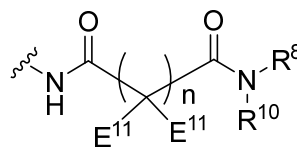
consiste en

En algunas modalidades, E¹¹, cada vez que aparece, se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, alquilo de C₁-C₆, cicloalquilo de C₃-C₅ y halógeno.

En algunas modalidades, E¹¹, cada vez que aparece, se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, metilo y fluoro.

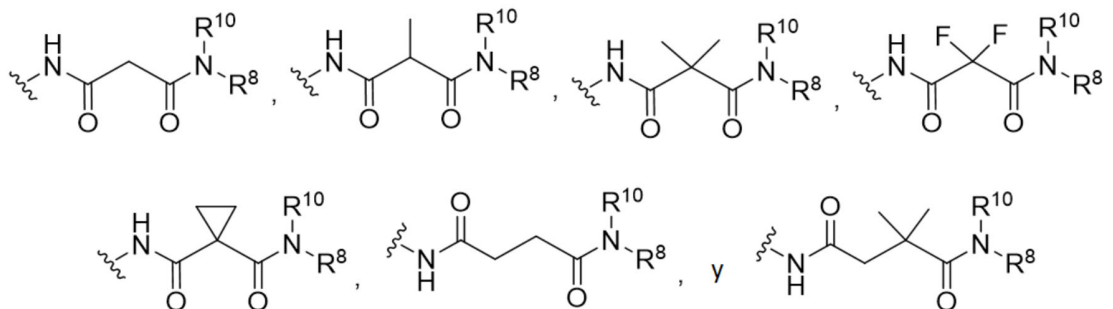
15

En algunas modalidades,



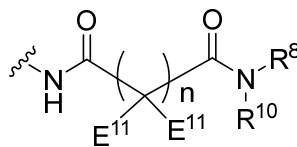
se selecciona del grupo que

consiste en



20

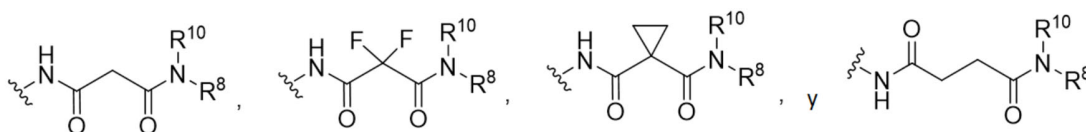
En algunas modalidades,

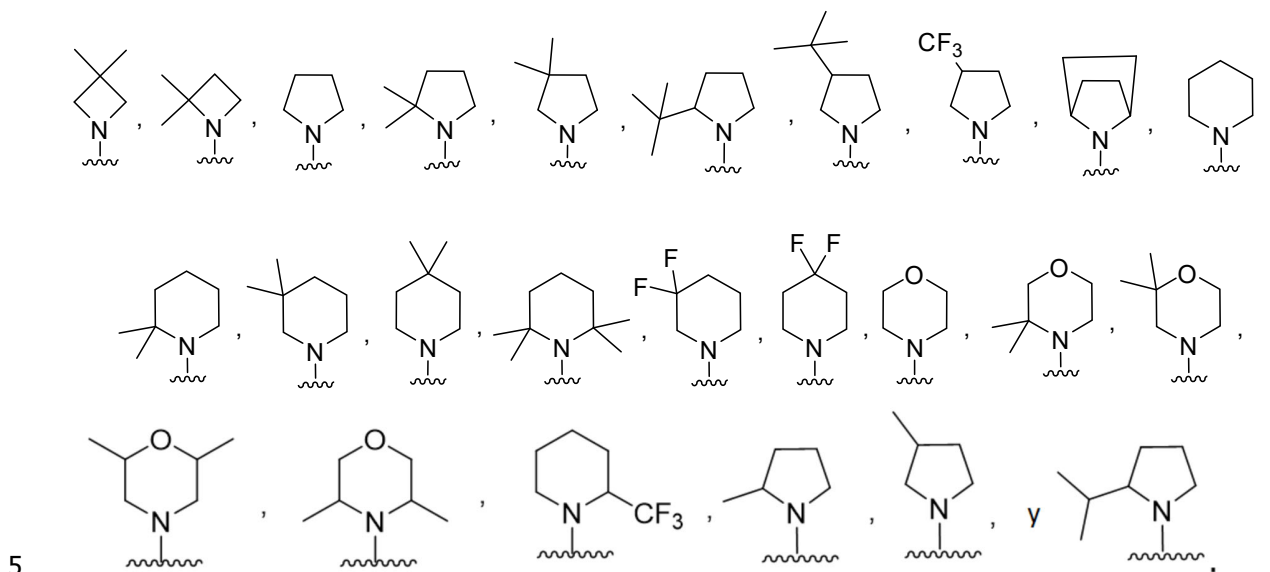


se selecciona del grupo que

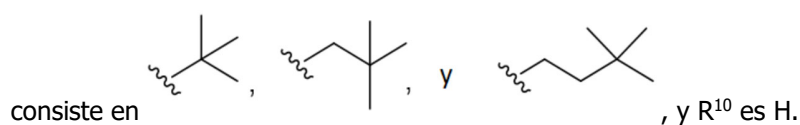
consiste en

25





En algunas modalidades, L es un enlace directo, R⁸ se selecciona del grupo que

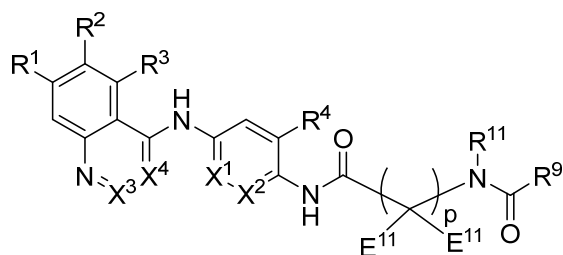


10

Compuestos de fórmula I-Z, fórmula I-AA, fórmula I-AB y fórmula IAC

En una modalidad, descrita en este documento, es un compuesto representado por la fórmula I-Z

15



Fórmula I-Z

20

una de sus sales, enantiómeros, estereoisómeros o tautómeros farmacéuticamente aceptables, en los que:

X¹ y X² se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consta de N, CH y CF;

25

X³ y X⁴ son cada uno independientemente CH o N, siempre que no más de uno de X³ y X⁴ sea N;

E¹¹, en cada aparición, se selecciona independientemente del grupo que consiste en

H, alquilo y halógeno, o dos apariciones de E¹¹ cuando se toman junto con el átomo de C al que están unidos forman un cicloalquilo opcionalmente sustituido que tiene de 3 a 4 átomos en la estructura de anillo, en la que el sustituyente opcional se selecciona del grupo que consiste en alquilo de C₁-C₆, halógeno, haloalquilo de C₁-C₆, alcoxi de C₁-C₆, haloalcoxi de C₁-C₆, hidroxí y oxo;

5 R¹ se selecciona del grupo que consiste en H, haloalquilo, alcoxi opcionalmente sustituido en el que el sustituyente opcionalmente sustituido, cada vez que aparece, se selecciona independientemente del grupo que consiste en alcoxi, acetamido, amina, haloalquilo, haloalcoxi, halógeno, hidroxí, ciano, ácido carboxílico, amido opcionalmente sustituido y heterociclilo opcionalmente sustituido, en el que

10 el sustituyente del amido opcionalmente sustituido, en cada aparición, es independientemente, alquilo de C₁-C₆, y

el sustituyente del heterociclilo opcionalmente sustituido, en cada aparición, es independientemente alquilo de C₁-C₆, amina, ciano, halógeno, haloalquilo de C₁-C₆, alcoxi de C₁-C₆, haloalcoxi de C₁-C₆, hidroxí y oxo,

15 cicloalquiloxi opcionalmente sustituido en el que el sustituyente opcionalmente sustituido, cada vez que aparece, se selecciona independientemente del grupo que consiste independientemente en alquilo de C₁-C₆, amina, halógeno, haloalquilo de C₁-C₆, alcoxi de C₁-C₆, haloalcoxi de C₁-C₆, hidroxí y oxo,

20 heterociciloxi opcionalmente sustituido en el que el sustituyente opcionalmente sustituido, cada vez que aparece, es independientemente alquilo de C₁-C₆, amina, ciano, halógeno, haloalquilo de C₁-C₆, alcoxi de C₁-C₆, haloalcoxi de C₁-C₆, hidroxí y oxo, y

alquilo opcionalmente sustituido en el que el sustituyente opcionalmente sustituido, cada vez que aparece, se selecciona independientemente del grupo que consiste en alcoxi, amina, haloalcoxi e hidroxí;

25 R² se selecciona del grupo que consiste en H y alcoxi opcionalmente sustituido en el que el sustituyente opcionalmente sustituido, cada vez que aparece, es independientemente alcoxi, amina, heterociclilo, o cuando se toma junto con R¹ forma un heterociclilo opcionalmente sustituido que tiene de 5 a 6 átomos en la estructura de anillo en la que el sustituyente opcionalmente sustituido, cada vez que aparece, se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo de C₁-C₆ y
30 halógeno;

R³ se selecciona del grupo que consiste en H, F y alcoxi;

R⁴ se selecciona del grupo que consiste en H, F, alquilo y alcoxi;

R⁹ se selecciona del grupo que consiste en alquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido y cicloalquilo opcionalmente sustituido, en el que

35 el sustituyente del alquilo opcionalmente sustituido, en cada aparición, se selecciona

independientemente del grupo que consiste en alquilo de C₁-C₆, alcoxi, amina, halógeno, haloalquilo, haloalcoxi, hidroxilo, ciano, cicloalquilo y heterociclilo,

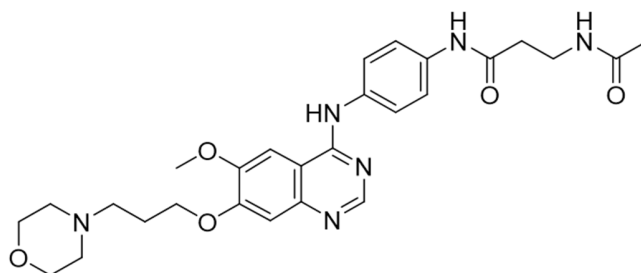
el sustituyente del heterociclilo opcionalmente sustituido, en cada aparición, se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo de C₁-C₆, alcoxi, amina, halógeno, haloalquilo, haloalcoxi, hidroxilo, oxo y ciano, y

el sustituyente del cicloalquilo opcionalmente sustituido en cada aparición se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo de C₁-C₆, alcoxi, amina, halógeno, haloalquilo, haloalcoxi, hidroxilo y ciano;

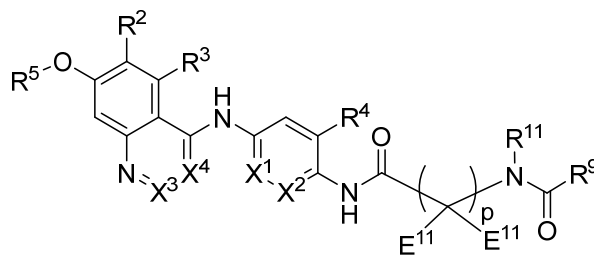
R¹¹ se selecciona del grupo que consta de H y alquilo, o tomado junto con R⁹ y los átomos a los que R⁹ y R¹¹ están unidos respectivamente forman un heterociclilo opcionalmente sustituido que tiene de 4 a 7 átomos en la estructura del anillo en el que el sustituyente opcional, en cada ocurrencia, se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo, halógeno, haloalquilo, hidroxilo, alcoxi y haloalcoxi; y

p es 1, 2 o 3,

siempre que el compuesto no sea:



En una modalidad, aquí se describe un compuesto representado por la fórmula I-AA



Fórmula I-AA

una de sus sales, enantiómeros, estereoisómeros o tautómeros farmacéuticamente aceptables, en los que:

X¹ y X² se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consta de N, CH

y CF;

X^3 y X^4 son cada uno independientemente CH o N, siempre que no más de uno de X^3 y X^4 sea N;

E^{11} , en cada aparición, se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, alquilo y halógeno, o dos apariciones de E^{11} cuando se toman junto con el átomo de C al que están
5 unidos forman un cicloalquilo opcionalmente sustituido que tiene de 3 a 4 átomos en la estructura de anillo, en la que el sustituyente opcional se selecciona del grupo que consiste en alquilo de C_1-C_6 , halógeno, haloalquilo de C_1-C_6 , alcoxi de C_1-C_6 , haloalcoxi de C_1-C_6 , hidroxí y oxo;

R^2 se selecciona del grupo que consiste en H y alcoxi opcionalmente sustituido en el que el sustituyente opcionalmente sustituido, cada vez que aparece, es independientemente alcoxi,
10 amina, heterociclilo, o cuando se toma junto con R^5 forman un heterociclilo opcionalmente sustituido que tiene de 5 a 6 átomos en la estructura de anillo en la que el sustituyente opcionalmente sustituido, cada vez que aparece, se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo de C_1-C_6 y halógeno;

R^3 se selecciona del grupo que consiste en H, F y alcoxi;

15 R^4 se selecciona del grupo que consiste en H, F, alquilo y alcoxi;

R^5 se selecciona del grupo que consiste en alquilo opcionalmente sustituido en el que el sustituyente opcionalmente sustituido, cada vez que aparece, se selecciona independientemente del grupo que consiste en alcoxi, acetamido, amina, haloalquilo, haloalcoxi, halógeno, hidroxí, ciano, cicloalquilo, ácido carboxílico, amido opcionalmente sustituido y heterociclilo opcionalmente sustituido,
20 en donde

el sustituyente del amido opcionalmente sustituido, en cada aparición, es independientemente, alquilo de C_1-C_6 , y

el sustituyente del heterociclilo opcionalmente sustituido, en cada aparición, se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo de C_1-C_6 , alcoxi y halógeno,
25 heterociclilo opcionalmente sustituido en el que el sustituyente opcionalmente sustituido, cada vez que aparece, se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo, alcoxi y halógeno, y

cicloalquilo opcionalmente sustituido en el que el sustituyente opcionalmente sustituido, cada vez que aparece, se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo, alcoxi y halógeno;
30

R^9 se selecciona del grupo que consiste en alquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido y cicloalquilo opcionalmente sustituido, en el que

el sustituyente del alquilo opcionalmente sustituido, en cada aparición, se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo de C_1-C_6 , alcoxi, amina, halógeno, haloalquilo, haloalcoxi, hidroxí, ciano, cicloalquilo y heterociclilo,
35

el sustituyente del heterociclilo opcionalmente sustituido, en cada aparición, se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo de C₁-C₆, alcoxi, amina, halógeno, haloalquilo, haloalcoxi, hidroxilo, oxo y ciano, y

el sustituyente del cicloalquilo opcionalmente sustituido en cada aparición se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo de C₁-C₆, alcoxi, amina, halógeno, haloalquilo, haloalcoxi, hidroxilo y ciano;

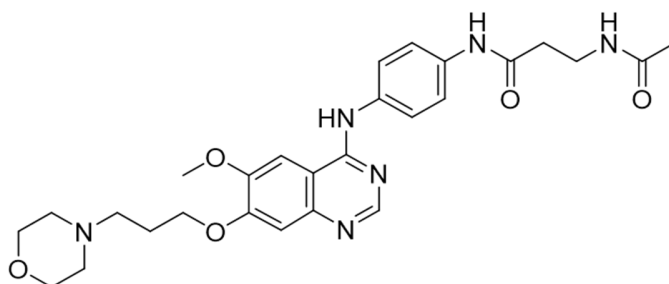
R¹¹ se selecciona del grupo que consta de H y alquilo, o tomado junto con R⁹ y los átomos a los que R⁹ y R¹¹ están unidos respectivamente forman un heterociclilo opcionalmente sustituido que tiene de 4 a 7 átomos en la estructura del anillo en el que el sustituyente opcional, en cada ocurrencia, se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo, halógeno, haloalquilo, hidroxilo, alcoxi y haloalcoxi; y

p es 1, 2 o 3,

siempre que el compuesto no sea:

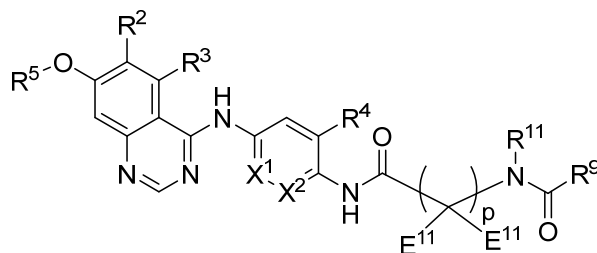
15

20



En una modalidad, aquí se describe un compuesto representado por la fórmula I-AB:

25



Fórmula I-AB

30

una de sus sales, enantiómeros, estereoisómeros o tautómeros farmacéuticamente aceptables, en los que:

X¹ y X² se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consta de N, CH y CF;

E¹¹, en cada aparición, se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, alquilo y halógeno, o dos apariciones de E¹¹ cuando se toman junto con el átomo de C al que están

35

unidos forman un cicloalquilo opcionalmente sustituido que tiene de 3 a 4 átomos en la estructura de anillo, en la que el sustituyente opcional se selecciona del grupo que consiste en alquilo de C₁-C₆, halógeno, haloalquilo de C₁-C₆, alcoxi de C₁-C₆, haloalcoxi de C₁-C₆, hidroxí y oxo;

5 R² se selecciona del grupo que consiste en H y alcoxi opcionalmente sustituido en el que el sustituyente opcionalmente sustituido, cada vez que aparece, es independientemente alcoxi, amina, heterociclilo, o cuando se toma junto con R⁵ forman un heterociclilo opcionalmente sustituido que tiene de 5 a 6 átomos en la estructura de anillo en la que el sustituyente opcionalmente sustituido, cada vez que aparece, se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo de C₁-C₆ y halógeno;

10 R³ se selecciona del grupo que consiste en H, F y alcoxi;

R⁴ se selecciona del grupo que consiste en H, F, alquilo y alcoxi;

R⁵ se selecciona del grupo que consiste en

15 alquilo opcionalmente sustituido en el que el sustituyente opcionalmente sustituido, cada vez que aparece, se selecciona independientemente del grupo que consiste en alcoxi, acetamido, amina, haloalquilo, haloalcoxi, halógeno, hidroxí, ciano, cicloalquilo, ácido carboxílico, amido opcionalmente sustituido y heterociclilo opcionalmente sustituido, en el que

el sustituyente del amido opcionalmente sustituido, en cada aparición, es independientemente, alquilo de C₁-C₆, y

20 el sustituyente del heterociclilo opcionalmente sustituido, en cada aparición, se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo de C₁-C₆, alcoxi y halógeno,

heterociclilo opcionalmente sustituido en el que el sustituyente opcionalmente sustituido, cada vez que aparece, se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo, alcoxi y halógeno, y

25 cicloalquilo opcionalmente sustituido en el que el sustituyente opcionalmente sustituido, cada vez que aparece, se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo, alcoxi y halógeno;

R⁹ se selecciona del grupo que consiste en alquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido y cicloalquilo opcionalmente sustituido, en el que

30 el sustituyente del alquilo opcionalmente sustituido, en cada aparición, se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo de C₁-C₆, alcoxi, amina, halógeno, haloalquilo, haloalcoxi, hidroxí, ciano, cicloalquilo y heterociclilo,

el sustituyente del heterociclilo opcionalmente sustituido, en cada aparición, se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo de C₁-C₆, alcoxi, amina, halógeno, haloalquilo, haloalcoxi, hidroxí, oxo y ciano, y

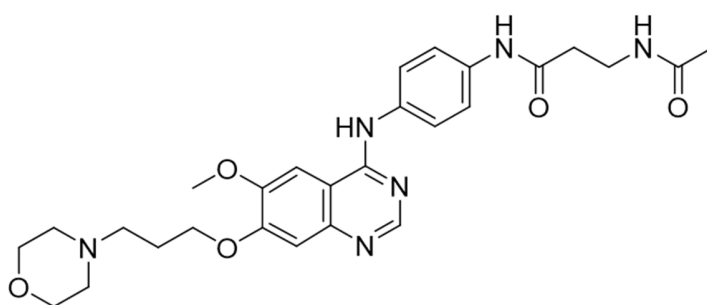
35 el sustituyente del cicloalquilo opcionalmente sustituido en cada aparición se

selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo de C₁-C₆, alcoxi, amina, halógeno, haloalquilo, haloalcoxi, hidroxilo y ciano;

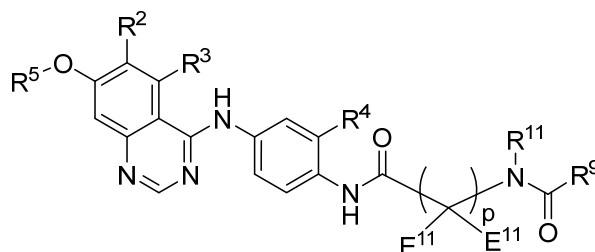
R¹¹ se selecciona del grupo que consta de H y alquilo, o tomado junto con R⁹ y los átomos a los que R⁹ y R¹¹ están unidos respectivamente forman un heterociclilo opcionalmente sustituido que tiene de 4 a 7 átomos en la estructura del anillo en el que el sustituyente opcional, en cada ocurrencia, se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo, halógeno, haloalquilo, hidroxilo, alcoxi y haloalcoxi; y

p es 1, 2 o 3,

siempre que el compuesto no sea



En una modalidad, aquí se describe un compuesto representado por la fórmula I-AC:



Fórmula I-AC

una de sus sales, enantiómeros, estereoisómeros o tautómeros farmacéuticamente aceptables, en los que:

E¹¹, en cada aparición, se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, alquilo y halógeno, o dos apariciones de E¹¹ cuando se toman junto con el átomo de C al que están unidos forman un cicloalquilo opcionalmente sustituido que tiene de 3 a 4 átomos en la estructura de anillo, en la que el sustituyente opcional se selecciona del grupo que consiste en alquilo de C₁-C₆, halógeno, haloalquilo de C₁-C₆, alcoxi de C₁-C₆, haloalcoxi de C₁-C₆, hidroxilo y oxo;

R² se selecciona del grupo que consiste en H y alcoxi opcionalmente sustituido en el que el sustituyente opcionalmente sustituido, cada vez que aparece, es independientemente alcoxi, amina, heterociclilo, o cuando se toma junto con R⁵ forman un heterociclilo opcionalmente sustituido, que tiene de 5 a 6 átomos en la estructura de anillo en la que el sustituyente opcionalmente sustituido,

cada vez que aparece, se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo de C₁-C₆ y halógeno;

R³ se selecciona del grupo que consiste en H, F y alcoxi;

R⁴ se selecciona del grupo que consiste en H, F, alquilo y alcoxi;

5 R⁵ se selecciona del grupo que consiste en

alquilo opcionalmente sustituido en el que el sustituyente opcionalmente sustituido, cada vez que aparece, se selecciona independientemente del grupo que consiste en alcoxi, acetamido, amina, haloalquilo, haloalcoxi, halógeno, hidroxilo, ciano, cicloalquilo, ácido carboxílico, amido opcionalmente sustituido y heterociclilo opcionalmente sustituido, en el que

10 el sustituyente del amido opcionalmente sustituido, en cada aparición, es independientemente, alquilo de C₁-C₆, y

el sustituyente del heterociclilo opcionalmente sustituido, en cada aparición, se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo de C₁-C₆, alcoxi y halógeno,

heterociclilo opcionalmente sustituido en el que el sustituyente opcionalmente sustituido, cada vez que aparece, se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo, alcoxi y halógeno, y

cicloalquilo opcionalmente sustituido en el que el sustituyente opcionalmente sustituido, cada vez que aparece, se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo, alcoxi y halógeno;

20 R⁹ se selecciona del grupo que consiste en alquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido y cicloalquilo opcionalmente sustituido, en el que

el sustituyente del alquilo opcionalmente sustituido, en cada aparición, se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo de C₁-C₆, alcoxi, amina, halógeno, haloalquilo, haloalcoxi, hidroxilo, ciano, cicloalquilo y heterociclilo,

25 el sustituyente del heterociclilo opcionalmente sustituido, en cada aparición, se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo de C₁-C₆, alcoxi, amina, halógeno, haloalquilo, haloalcoxi, hidroxilo, oxo y ciano, y

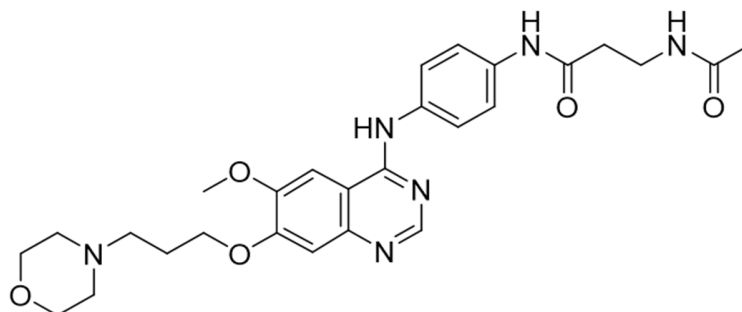
el sustituyente del cicloalquilo opcionalmente sustituido en cada aparición se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo de C₁-C₆, alcoxi, amina, halógeno, haloalquilo, haloalcoxi, hidroxilo y ciano;

30 R¹¹ se selecciona del grupo que consta de H y alquilo, o tomado junto con R⁹ y los átomos a los que R⁹ y R¹¹ están unidos respectivamente forman un heterociclilo opcionalmente sustituido que tiene de 4 a 7 átomos en la estructura del anillo en el que el sustituyente opcional, en cada ocurrencia, se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo, halógeno, haloalquilo, hidroxilo, alcoxi y haloalcoxi; y

35

p es 1, 2 o 3,
siempre que el compuesto no sea:

5

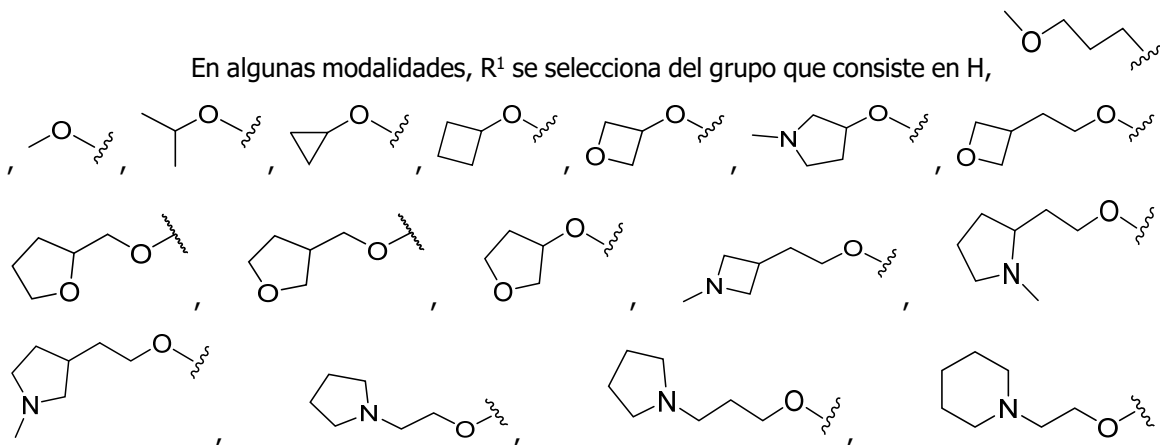


10

En algunas modalidades, R^1 se selecciona del grupo que consiste en H, haloalquilo, alcoxi de C_1-C_6 opcionalmente sustituido en el que el sustituyente opcionalmente sustituido, en cada aparición, se selecciona independientemente del grupo que consiste en alcoxi, acetamido, amina, haloalquilo, haloalcoxi, halógeno, hidroxilo, ciano, ácido carboxílico, amido opcionalmente sustituido y heterociclilo opcionalmente sustituido, el sustituyente del amido opcionalmente sustituido, en cada aparición, es independientemente, alquilo de C_1-C_6 , el sustituyente del heterociclilo opcionalmente sustituido, en cada aparición, es independientemente, alquilo de C_1-C_6 , amina, ciano, halógeno, haloalquilo de C_1-C_6 , alcoxi de C_1-C_6 , haloalcoxi de C_1-C_6 , hidroxilo y oxo, cicloalquilo, oxo de C_4-C_6 opcionalmente sustituido en el que el sustituyente opcionalmente sustituido, en cada aparición, se selecciona independientemente del grupo que consiste independientemente en alquilo de C_1-C_6 , amina, halógeno, haloalquilo de C_1-C_6 , alcoxi de C_1-C_6 , haloalcoxi de C_1-C_6 , hidroxilo y oxo, y opcionalmente alquilo de C_1-C_6 sustituido en el que el sustituyente opcionalmente sustituido, cada vez que aparece, se selecciona independientemente del grupo que consiste en alcoxi, amina, haloalcoxi e hidroxilo.

25

En algunas modalidades, R^1 se selecciona del grupo que consiste en H,

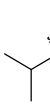
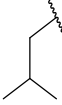
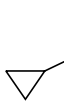
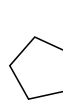
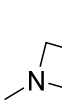
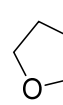
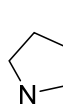
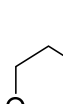
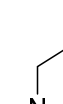
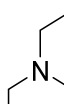
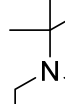
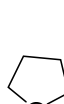
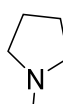
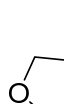
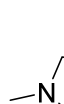
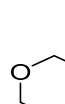
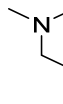
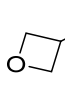
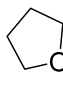
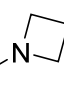
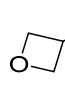
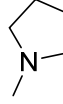
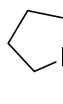
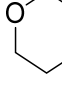
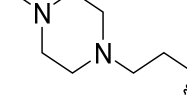
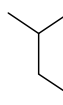
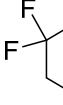
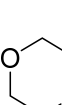
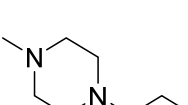
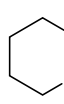
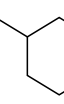
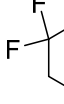
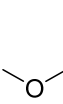
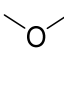
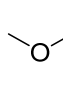
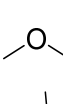
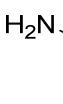
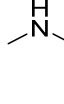
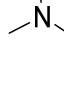
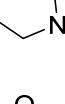


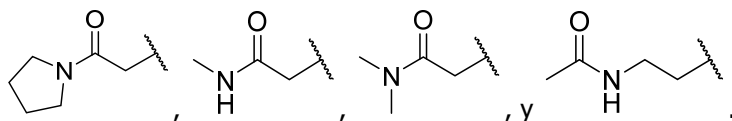


15

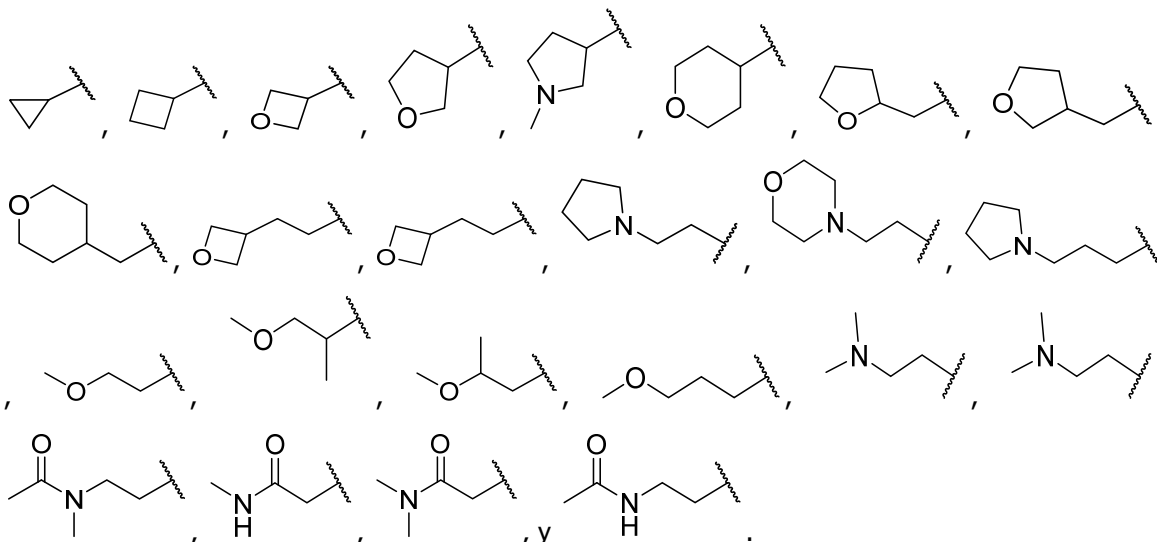


En algunas modalidades, R⁵ se selecciona del grupo que consiste en alquilo de C₁-C₆ opcionalmente sustituido en el que el sustituyente opcionalmente sustituido, cada vez que aparece, se selecciona independientemente del grupo que consiste en alcoxi, acetamido, amina, haloalquilo, haloalcoxi, halógeno, hidroxilo, ciano, cicloalquilo, ácido carboxílico, amido opcionalmente sustituido y heterociclilo opcionalmente sustituido, el sustituyente del amido opcionalmente sustituido, en cada aparición, es independientemente alquilo de C₁-C₆, el sustituyente del heterociclilo opcionalmente

CHF₂, CH₂CF₃, , , , , , , , , , , , , , , , , , , , , , , , , , , , , , , , , , , , , , , , , , , , , , , , , , , , 



En algunas modalidades, R^5 se selecciona del grupo que consiste en metilo,

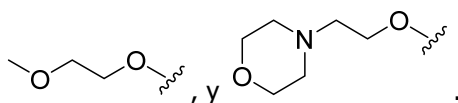
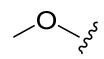


5

En algunas modalidades, R^2 se selecciona del grupo que consiste en H y alcoxi de C_1 - C_6 opcionalmente sustituido en el que el sustituyente opcionalmente sustituido, cada vez que aparece, es independientemente alcoxi, amina, heterociclilo, o cuando se toma junto con R^1 forman un heterociclilo opcionalmente sustituido que tiene de 5 a 6 átomos en la estructura de anillo en la que el sustituyente opcionalmente sustituido, cada vez que aparece, se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo de C_1 - C_6 y halógeno.

10

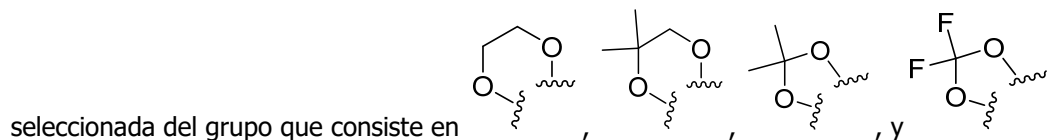
En algunas modalidades, R^2 se selecciona del grupo que consiste en H,



15

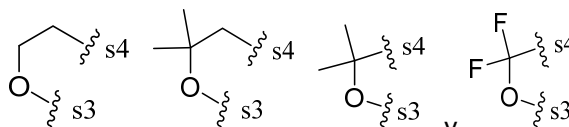
En algunas modalidades, R^2 es H.

En algunas modalidades, R^1 y R^2 tomados juntos forman una estructura de anillo



seleccionada del grupo que consiste en

En algunas modalidades, R^2 y R^5 tomados juntos forman una estructura de anillo



seleccionada del grupo que consta de , , y , donde s3 es el sitio unido covalentemente a la estructura de anillo bicíclico y s4 es el sitio unido covalentemente al átomo de oxígeno.

En algunas modalidades, R³ es H, F o alcoxi.

5 En algunas modalidades, R³ es F.

En algunas modalidades, R⁴ se selecciona del grupo que consiste en H, F, alquilo de C₁-C₆ y alcoxi.

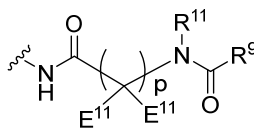
En algunas modalidades, R⁴ es H.

En algunas modalidades, X¹, y X² son independientemente CH o N.

10 En algunas modalidades, X¹ es CH y X² es CH.

En algunas modalidades, X¹ es CH y X² es N.

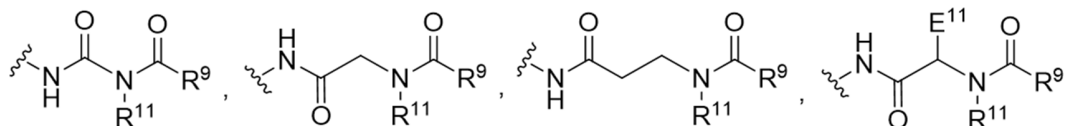
En algunas modalidades, L se selecciona del grupo que consiste en un enlace directo y alquilo de C₁-C₆ opcionalmente sustituido con (E¹¹)_m.



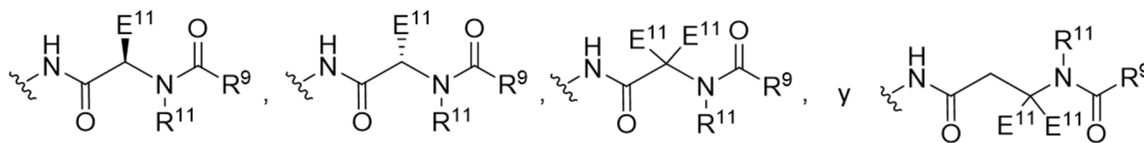
En algunas modalidades,

se selecciona del grupo que consiste

15 en



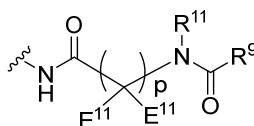
20



En algunas modalidades, E¹¹, cada vez que aparece, se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, alquilo de C₁-C₆, cicloalquilo de C₃-C₅ y halógeno.

25

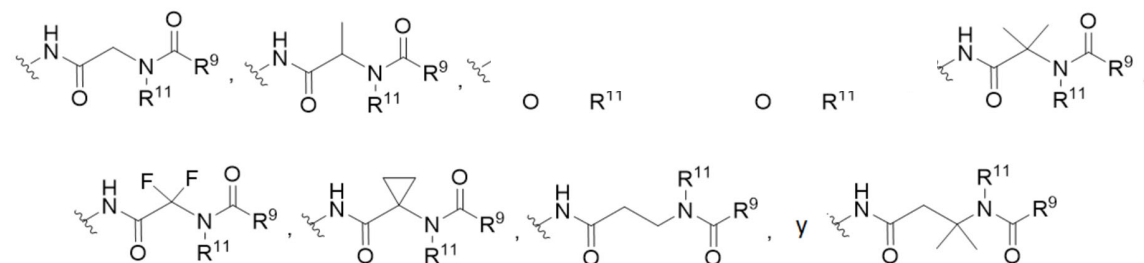
En algunas modalidades, E¹¹, cada vez que aparece, se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, metilo y fluoro.



En algunas modalidades,

se selecciona del grupo que consiste

en



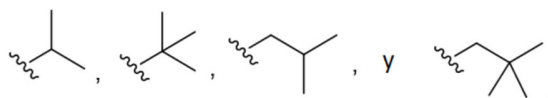
5

En algunas modalidades, R^9 es alquilo de C_1-C_6 .

En algunas modalidades, R^9 es alquilo.

En algunas modalidades, R^9 se selecciona del grupo que consiste en

10



En algunas modalidades, R^{11} se selecciona del grupo que consiste en H y alquilo.

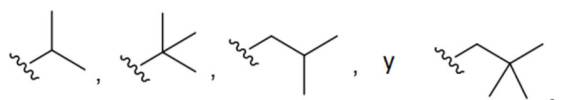
C_1-C_6 .

15

En algunas modalidades, R^9 es alquilo de C_1-C_6 y R^{11} se selecciona del grupo que consiste en H y alquilo de C_1-C_6 .

En algunas modalidades, R^9 se selecciona del grupo que consiste en

20



y R^{11} se selecciona del grupo que consiste en H y metilo.

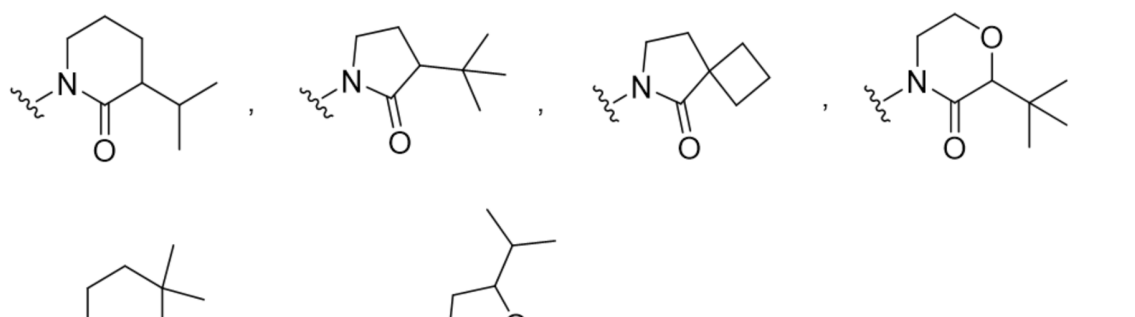
25

En algunas modalidades, R^{11} tomado junto con R^9 y los átomos a los que R^9 y R^{11} están unidos respectivamente forman una estructura de anillo opcionalmente sustituida que tiene de 4 a 7 átomos en la estructura de anillo en la que el sustituyente opcional, en cada aparición, se selecciona independientemente de la grupo que consta de alquilo, halógeno, haloalquilo, hidroxilo, alcoxi y haloalcoxi.

30

En algunas modalidades, R^{11} tomado junto con R^9 y los átomos a los que R^9 y R^{11} están unidos respectivamente forman una estructura de anillo opcionalmente sustituida seleccionada del grupo que consiste en

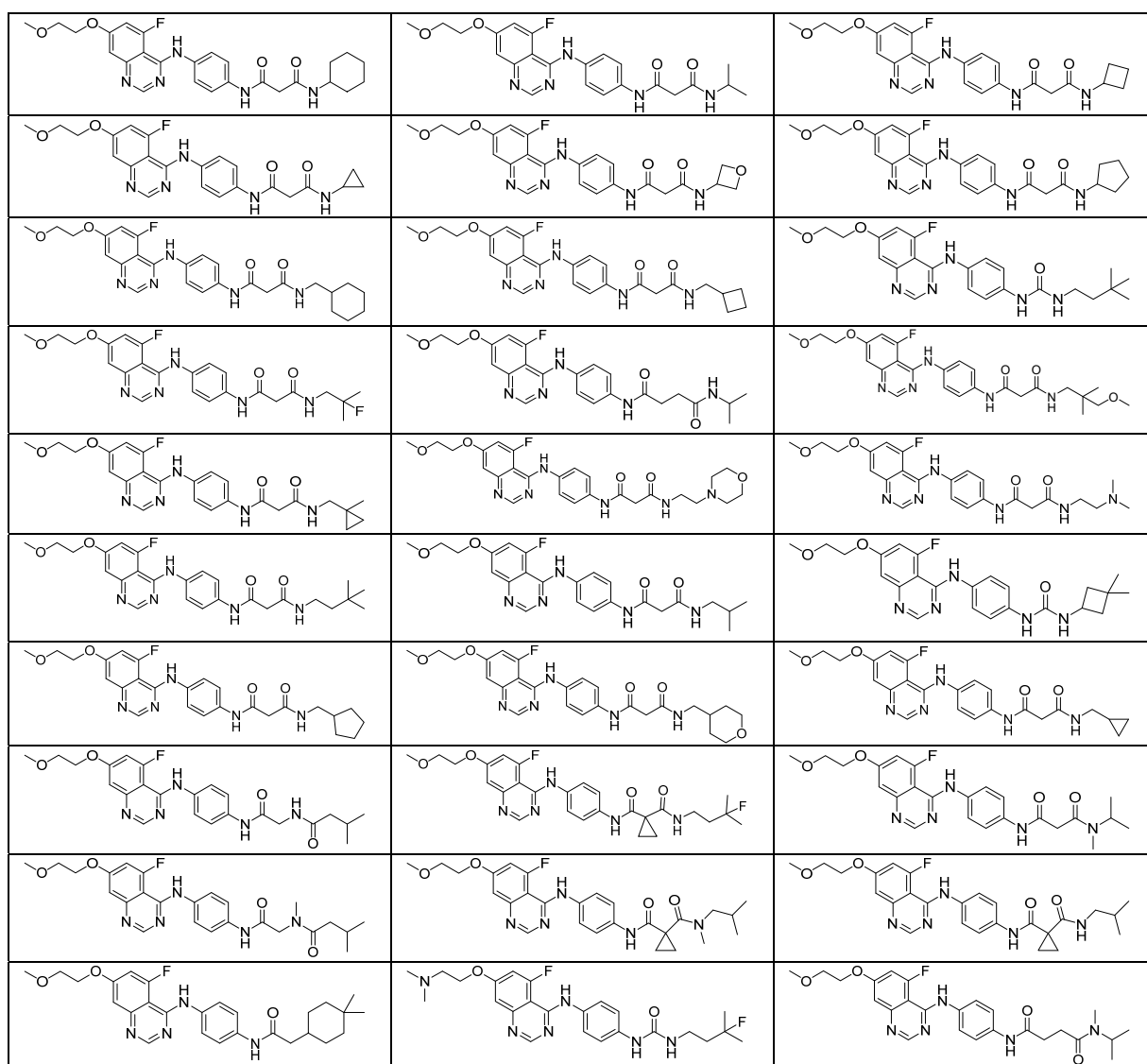
35

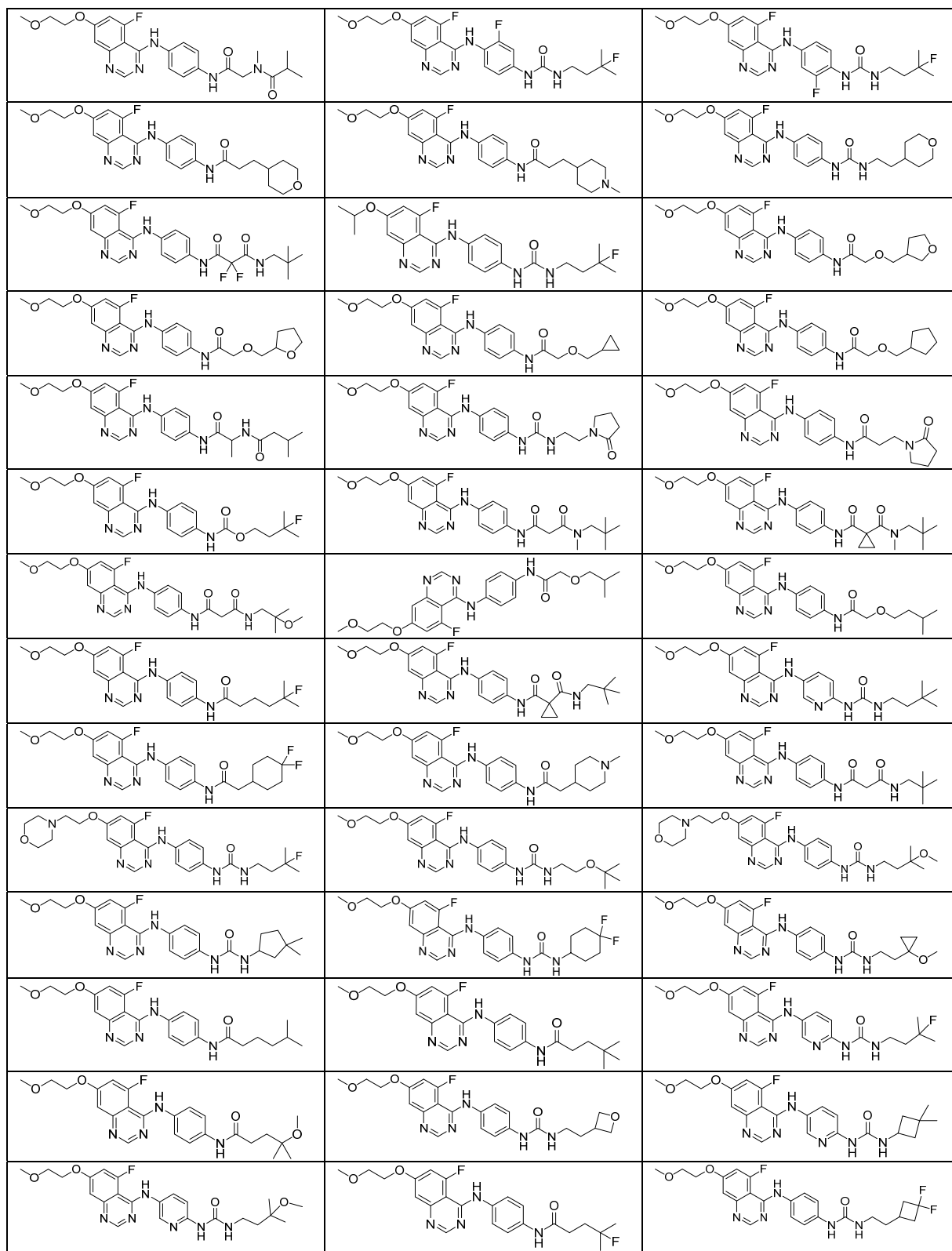


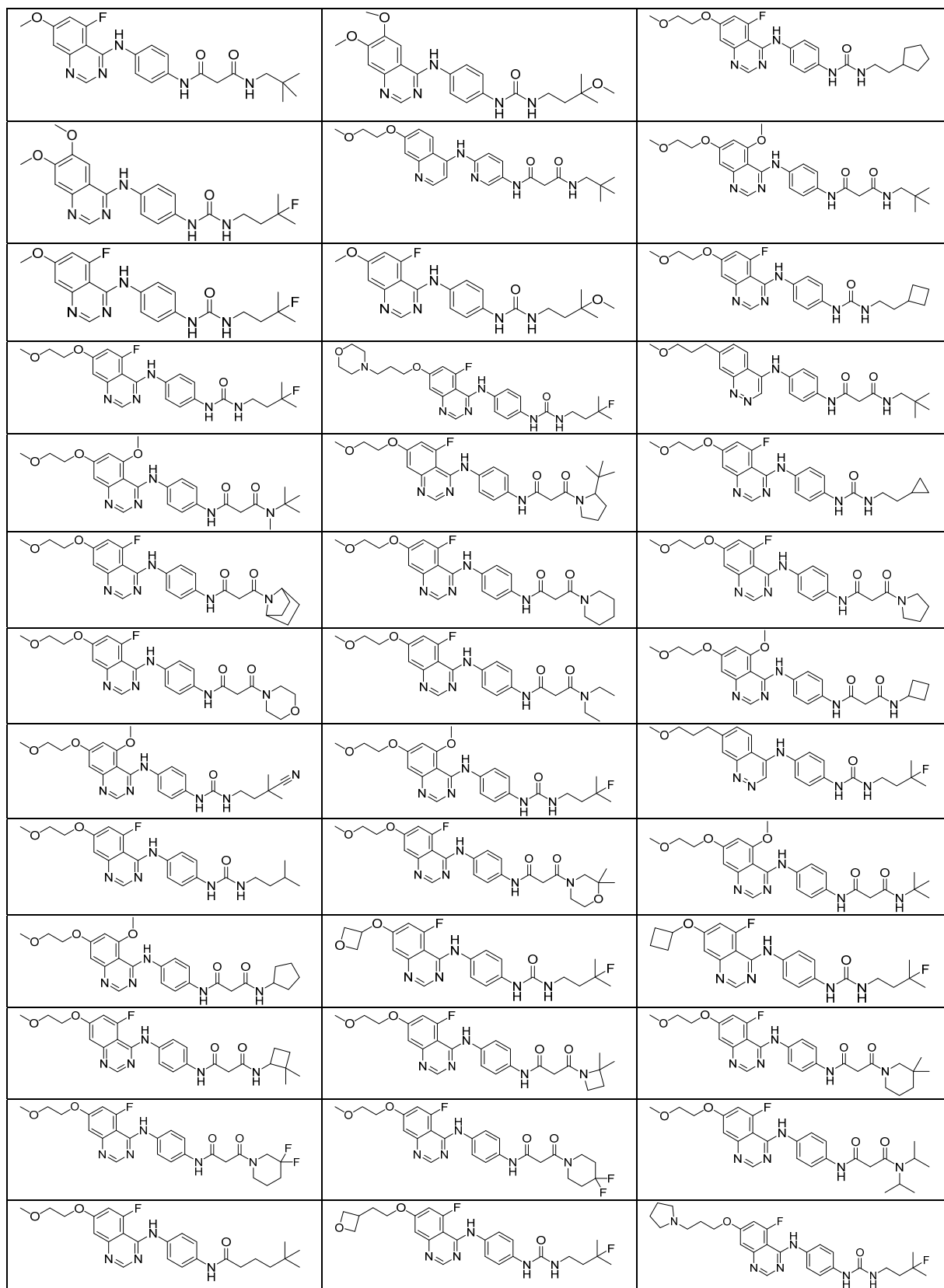
5

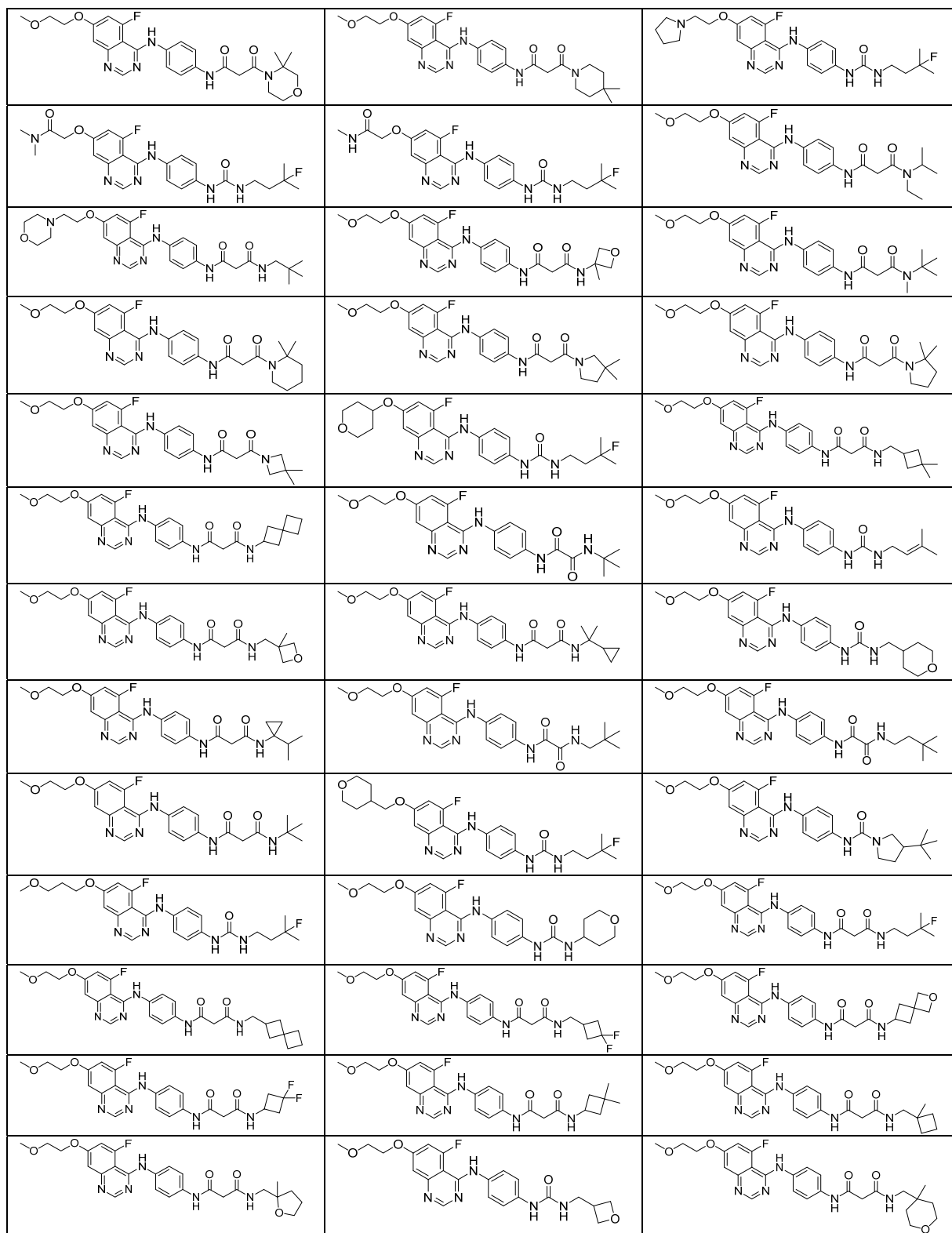
10

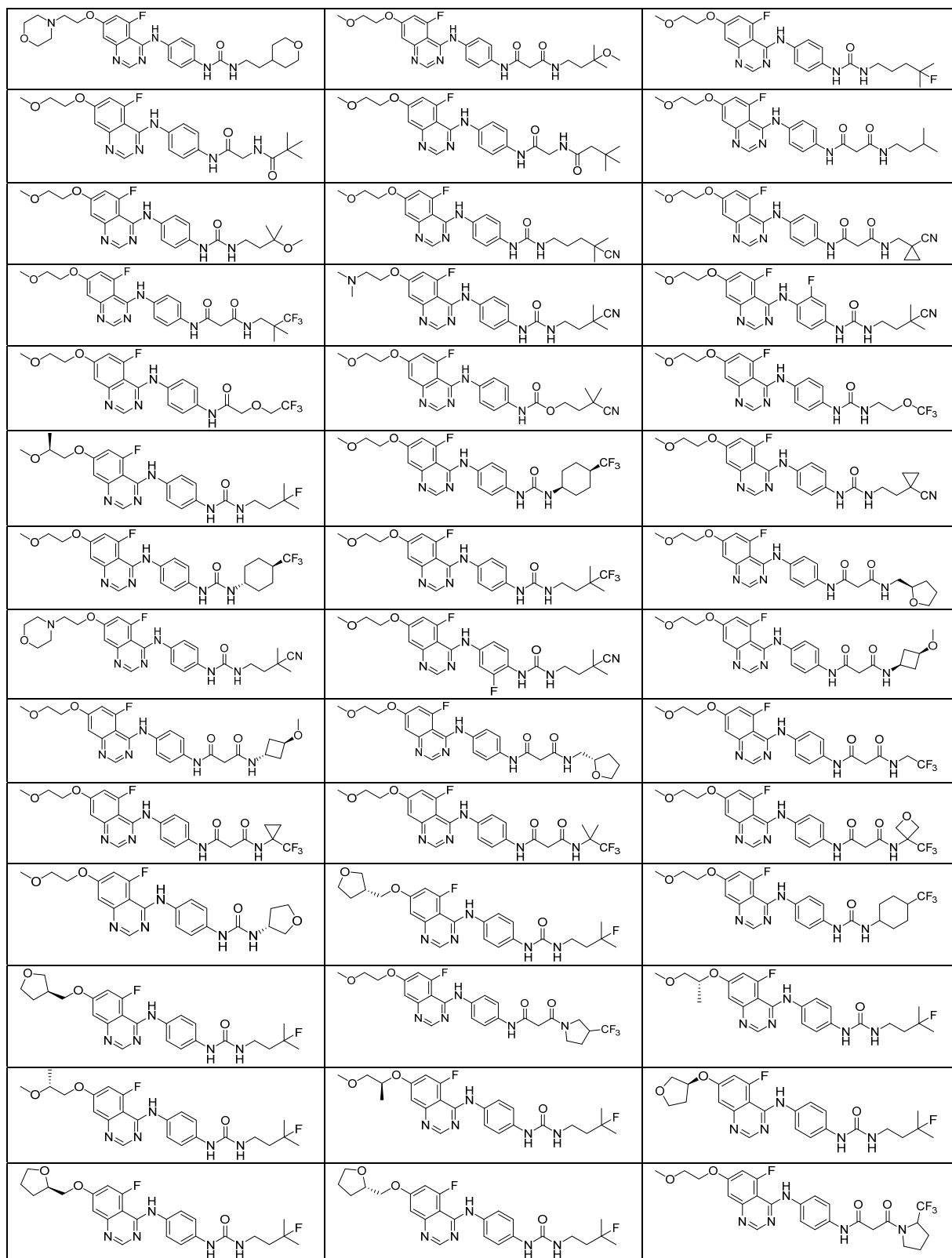
En una modalidad, se describe aquí un compuesto seleccionado de:

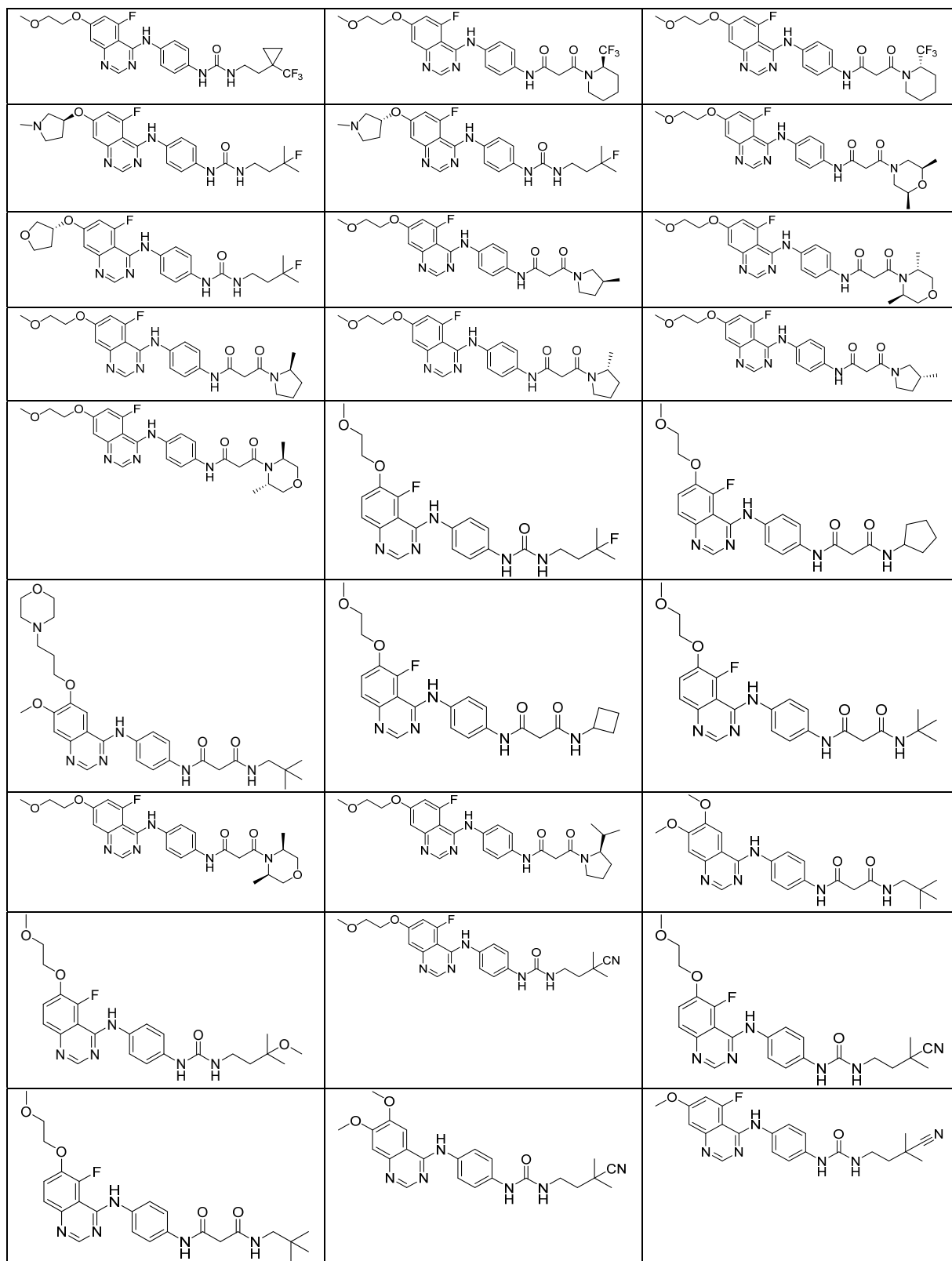


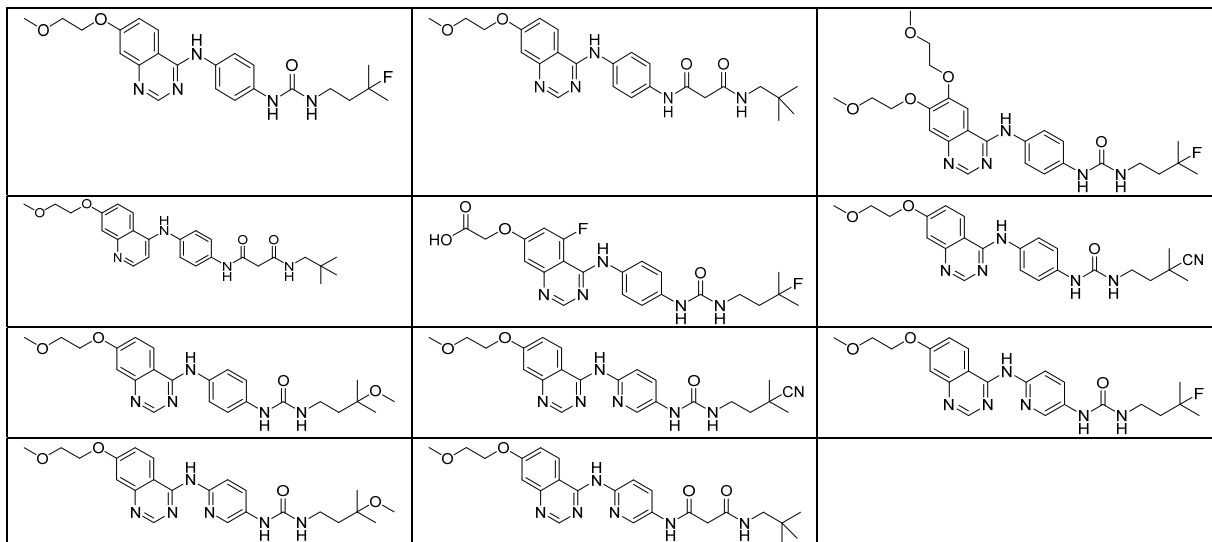












sales, enantiómeros, estereoisómeros o tautómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos.

5 Terapia de combinación

En una modalidad, descrita en el presente documento se refiere a terapias de combinación que implican los compuestos de la divulgación y uno o más agentes terapéuticos. Las terapias de combinación descritas en el presente documento se pueden usar solas o en combinación adicional con uno o más agentes terapéuticos adicionales (por ejemplo, uno o más agentes terapéuticos adicionales descritos a continuación). Por ejemplo, los compuestos de la descripción se pueden administrar junto con un agente terapéutico dirigido contra el cáncer, un agente biológico dirigido contra el cáncer, un inhibidor de puntos de control inmunitario o un agente quimioterapéutico. Los agentes terapéuticos se pueden administrar junto con o secuencialmente con otro agente terapéutico descrito en el presente documento en una terapia de combinación.

La terapia de combinación se puede lograr mediante la administración de dos o más agentes terapéuticos, cada uno de los cuales se formula y administra por separado. Alternativamente, la terapia de combinación se puede lograr mediante la administración de dos o más agentes terapéuticos en una sola formulación.

Otras combinaciones también están incluidas en la terapia de combinación. Si bien los dos o más agentes en la terapia de combinación se pueden administrar simultáneamente, no es necesario que se administren. Por ejemplo, la administración de un primer agente (o una combinación de agentes) puede preceder a la administración de un segundo agente (o una combinación de agentes) en minutos, horas, días o semanas. Por lo tanto, los dos o más agentes pueden administrarse con una diferencia de minutos entre sí o dentro de 1, 2, 3, 6, 9, 12, 15, 18 o 24 horas entre sí o dentro de 1,

2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 12 o 14 días entre sí o dentro de 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o semanas entre sí. En algunos casos son posibles incluso intervalos más largos. Aunque en muchos casos es deseable que los dos o más agentes usados en una terapia de combinación estén presentes dentro del cuerpo del paciente al mismo tiempo, no es necesario que sea así.

5 La terapia de combinación también puede incluir dos o más administraciones de uno o más de los agentes usados en la combinación usando diferentes secuencias de los agentes componentes. Por ejemplo, si el agente X y el agente Y se usan en una combinación, uno podría administrarlos secuencialmente en cualquier combinación una o más veces, por ejemplo, en el orden X-Y-X, X-X-Y, Y-X-Y, Y-Y-X, X-X-Y-Y, etc.

10 En algunas modalidades, el agente terapéutico adicional puede incluir, pero no se limita a, agentes citotóxicos, cisplatino, doxorubicina, etopósido, irinotecán, topotecán, paclitaxel, docetaxel, epotilonas, tamoxifeno, 5-fluorouracilo, metotrexato, temozolomida, ciclofosfamida, lonafarib, tipifarnib, clorhidrato de 4-((5-((4-(3-clorofenil)-3-oxopiperazin-1-il)metil)-1H-imidazol-1-il)metil)benzonitrilo, (R)-1-((1H-imidazol-5-il)metil)-3-bencil-4-(tiofen-2-ilsulfonil)-2,3,4,5-tetrahidro-
15 1H-benzo diazepin-7-carbonitrilo, cetuximab, imatinib, interferón alfa-2b, interferón alfa-2b pegilado, combinaciones de aromatasa, gemcitabina, mostaza uracilo, clormetina, ifosfamida, melfalán, clorambucilo, pipobroman, trietilenmelamina, trietilentiofosforamina, busulfán, carmustina, lomustina, estreptozocina, dacarbacina, floxuridina, citarabina, 6-mercaptopurina, 6-tioguanina, fosfato de fludarabina, leucovorina, oxaliplatino, pentostatina, vinblastina, vincristina, vindesina, bleomicina, dactinomicina, daunorrubicina, epirubicina, idarubicina, mitramicina, desoxicoformicina, mitomicina-C,
20 L-asparaginasa, tenipósido 17 α -etinilestradiol, dietilestilbestrol, testosterona, prednisolona, fluoximesterona, propionato de dromoestanolona, testolactona, acetato de megestrol, metilprednisolona, metiltestosterona, prednisolona, triamcinolona, clorotrianiseno, 17 α -hidroxiprogesterona, aminoglutetimida, estramustina, acetato de medroxiprogesterona, acetato de leuprolida, flutamida, citrato de toremifeno, acetato de goserelina, carboplatino, hidrosiurea, amsacrina, procarbicina, mitotano, mitoxantrona, levamisol, vinorelbina, anastrozola, letrozola, capecitabina, raloxifeno, droloxafina, hexametilmelamina, bevacizumab, trastuzumab, tositumomab, bortezomib, ibritumomab tiuxetán, trióxido de arsénico, porfímero sódico, cetuximab, tioTEpa, altretamina, fulvestrant, exemestano, ritusimab, alemtuzumab, dexametasona, bicalutamida,
30 clorambucilo y valrubicina.

En algunas modalidades, el agente terapéutico adicional puede incluir, sin limitación, un inhibidor de AKT, un agente alquilante, ácido retinoico todo trans, antiandrógeno, azacitidina, inhibidor de BCL2, inhibidor de BCL-XL, inhibidor de BCR-ABL, inhibidor de BTK, BTK/LCK Inhibidor de /LYN, inhibidor de CDK1/2/4/6/7/9, inhibidor de CDK4/6, inhibidor de CDK9, inhibidor de CBP/p300,
35 inhibidor de EGFR, antagonista del receptor de endotelina, inhibidor de RAF, inhibidor de MEK (proteína

quinasa quinasa activada por mitógeno), inhibidor de ERK, inhibidor de farnesiltransferasa, inhibidor de FLT3, agonista del receptor de glucocorticoides, inhibidor de HDM2, inhibidor de histona desacetilasa, inhibidor de IKK β , fármaco inmunomodulador (IMiD), ingenol, inhibidor de ITK, inhibidor de JAK1/JAK2/JAK3/TYK2, inhibidor de MTOR, inhibidor de quinasa PI3, inhibidor dual de PI3
 5 quinasa/MTOR, inhibidor del proteasoma, agonista de la proteína quinasa C, inhibidor de SUV39H1, TRAIL, inhibidor de VEGFR2, inhibidor de la señalización de Wnt/ β -catenina, decitabina y anticuerpo monoclonal anti-CD20.

En algunas modalidades, el agente terapéutico adicional es un agente inmunomodulador seleccionado del grupo que consiste en inhibidores de CTLA4 tales como, pero sin
 10 limitarse a, ipilimumab y tremelimumab; inhibidores de PD1 tales como, pero sin limitarse a, pembrolizumab y nivolumab; inhibidores de PDL1 como, entre otros, atezolizumab (anteriormente MPDL3280A), durvalumab (anteriormente MEDI4736), avelumab, PDR001; inhibidores de ligandos 4 1BB o 4 1BB tales como, pero sin limitación, urelumab y PF-05082566; agonistas del ligando OX40 tales como, pero sin limitarse a, MEDI6469; agentes GITR tales como, pero no limitado a , TRX518;
 15 inhibidores de CD27 como, entre otros, varlilumab; inhibidores de TNFRSF25 o TL1A; agonistas de CD40 tales como, pero sin limitarse a, CP-870893; inhibidores de HVEM o LIGHT o LTA o BTLA o CD160; inhibidores de LAG3 tales como, pero sin limitarse a, BMS-986016; inhibidores de TIM3; inhibidores de Siglecs; agonistas del ligando ICOS o ICOS; inhibidores de B7 H3 tales como, pero sin limitarse a, MGA271; inhibidores de B7 H4; inhibidores de VISTA; inhibidores de HHLA2 o TMIGD2;
 20 inhibidores de butirofilinas, incluidos inhibidores de BTNL2; inhibidores de CD244 o CD48; inhibidores de miembros de la familia TIGIT y PVR; inhibidores de KIR como, entre otros, lirilumab; inhibidores de ILT y LIR; inhibidores de NKG2D y NKG2A tales como, pero sin limitarse a, IPH2201; inhibidores de MICA y MICB; inhibidores de CD244; inhibidores de CSF1R como, entre otros, emactuzumab, cabiralizumab, pexidartinib, ARRY382, BLZ945; inhibidores de IDO tales como, pero sin limitarse a,
 25 INCB024360; talidomida, lenalidomida, inhibidores de TGF β tales como, pero sin limitarse a, galunisertib; inhibidores de adenosina o CD39 o CD73; inhibidores de CXCR4 o CXCL12 como, entre otros, ulocuplumab y (3S,6S,9S,12R,17R,20S,23S,26S,29S,34aS)-N-((S)-1-amino-5-guanidino-1-oxopentan-2-il)-26,29-bis(4-aminobutil)-17-((S)-2-((S)-2-((S)-2-(4-fluorobenzamido)-5-guanidinopentanamido)-5-guanidinopentanamido)-3-(naftalen-2-il)propanamido)-6-(3-
 30 guanidinopropil)-3,20-bis(4-hidroxibencil)-1,4,7,10,18,21,24,27,30-nonaixo-9,23-bis(3-ureidopropil)triacontahidro-1H,16H-pirrol[2,1-p][1,2]diti[5,8,11,14,17,20,23,26,29]nonaazaciclodotriacontin-12-carboxamida BKT140; inhibidores de fosfatidilserina tales como, pero sin limitarse a, bavixumab; inhibidores de SIRPA o CD47 como, entre otros, CC-90002; inhibidores de VEGF tales como, pero sin limitarse a, bevacizumab; e
 35 inhibidores de neuropilina tales como, MNRP1685A.

En algunas modalidades, un agente terapéutico adicional es un agente quimioterapéutico seleccionado del grupo que consiste en agentes quimioterapéuticos que incluyen, entre otros, agentes antitubulina (paclitaxel, partículas unidas a proteínas de paclitaxel para suspensión inyectable como nab-paclitaxel, eribulina, docetaxel, ixabepilona, vincristina), vinorelbina, agentes alquilantes de ADN (que incluyen, cisplatino, carboplatino, oxaliplatino, ciclofosfamida, ifosfamida, temozolomida), agentes intercaladores de ADN (que incluyen, doxorubicina, doxorubicina liposomal pegilada, daunirubicina, idarubicina y epirubicina), 5-fluorouracilo, capecitabina, citarabina, decitabina, 5-aza citadina, gemcitabina y metotrexato.

En algunas modalidades, el agente terapéutico adicional se selecciona del grupo que consiste en paclitaxel, partículas unidas a proteína de paclitaxel para suspensión inyectable, eribulina, docetaxel, ixabepilona, vincristina, vinorelbina, cisplatino, carboplatino, oxaliplatino, ciclofosfamida, ifosfamida, temozolomida, doxorubicina, doxorubicina liposomal pegilada, daunorubicina, idarubicina, epirubicina, 5-fluorouracilo, capecitabina, citarabina, decitabina, 5-azacidina, gemcitabina, metotrexato, erlotinib, gefitinib, lapatinib, everolimus, temsirolimus, LY2835219, LEE011, PD 0332991, crizotinib, cabozantinib, sunitinib, pazopanib, sorafenib, regorafenib, axitinib, dasatinib, imatinib, nilotinib, vemurafenib, dabrafenib, trametinib, idelasib, quizartinib, tamoxifeno, fulvestrant, anastrozol, letrozol, exemestano, exemestano, acetato de abiraterona, enzalutamida, nilutamida, bicalutamida, flutamida, acetato de ciproterona, prednisona, dexametasona, irinotecán, camptotecina, topotecán, etopósido, etopósido fosfato, mitoxantrona, vorinostat, romidepsina, panobinostat, ácido valproico, belinostat, DZNep 5-aza-2'-desoxicitidina, bortezomib, carfilzomib, talidomida, lenalidomida, pomalidomida, trastuzumab, pertuzumab, cetuximab, panitumumab, ipilimumab, labrolizumab, nivolumab, MPDL3280A, bevacizumab, aflibercept, brentuximab vedotin, ado-trastuzumab emtansina, radioterapia y sipuleucel T.

En algunas modalidades, el agente terapéutico adicional es un inhibidor de cinasa seleccionado del grupo que consiste en erlotinib, gefitinib, lapatinib, everolimus, temsirolimus, LY2835219, LEE011, PD 0332991, crizotinib, cabozantinib, sunitinib, pazopanib, sorafenib, regorafenib, axitinib, dasatinib, imatinib, nilotinib, vemurafenib, dabrafenib, trametinib, idelalisib y quizartinib.

En algunas modalidades, uno o más agentes terapéuticos adicionales que pueden administrarse en combinación con un compuesto proporcionado en el presente documento pueden ser un inhibidor de la vía MAPK. Dichos inhibidores de la vía MAPK incluyen, por ejemplo, inhibidores de MEK, inhibidores de ERK e inhibidores de Ras.

Los inhibidores de MEK ejemplares incluyen, pero no se limitan a, trametinib, selumetinib, cobimetinib, binimetinib y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. Los inhibidores de ERK ejemplares incluyen, pero no se limitan a, incluyen, pero no se limitan a, ulixertinib,

SCH772984, LY3214996, ravoxertinib, VX-11e, ASN-007, GDC-0994, MK-8353, ASTX-029, LTT462, KO-947, y sus sales farmacéuticamente aceptables. Los inhibidores de Ras ejemplares incluyen, pero no se limitan a, AMG-510, MRTX849, ARS-1620, ARS-3248, LY3499446 y sus sales farmacéuticamente aceptables.

5 En algunas modalidades, el agente terapéutico adicional es un tratamiento terapéutico anti-PD1. Los ejemplos de agentes terapéuticos anti-PD1 que pueden administrarse en combinación con el compuesto de la descripción o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o una composición que comprende el compuesto de la divulgación o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo descrita en el presente incluyen, entre otros, nivolumab, pidilizumab, tislelizumab, AMP-
10 224, AMP-514 y pembrolizumab.

En algunas modalidades, el agente terapéutico adicional se selecciona del grupo que consiste en agentes inmunomoduladores que incluyen, entre otros, agentes terapéuticos anti-PD-L1 que incluyen atezolizumab, durvalumab, BMS-936559 y avelumab, agentes terapéuticos anti-TIM3 que incluyen TSR -022 y MBG453, terapias anti-LAG3 que incluyen relatlimab, LAG525 y TSR-033, terapias
15 agonistas de CD40 que incluyen SGN-40, CP-870,893 y RO7009789, terapias anti-CD47 que incluyen Hu5F9-G4, terapias anti-CD20, anti-CD38 terapéuticas y otras terapias inmunomoduladoras que incluyen talidomida, lenalidomida, pomalidomida, prednisona y dexametasona. En algunas modalidades, el agente terapéutico adicional es avelumab.

En algunas modalidades, el agente terapéutico adicional es un agente
20 quimioterapéutico seleccionado del grupo que consiste en agentes antitubulina (por ejemplo, paclitaxel, partículas unidas a proteínas de paclitaxel para suspensión inyectable, eribulina, abraxano, docetaxel, ixabepilona, taxiterem, vincristina o vinorelbina), antagonistas de LHRH que incluyen, entre otros, leuprolida, goserelina, triptorelina o histrelina, agentes antiandrógenos que incluyen, entre otros, abiraterona, flutamida, bicalutamida, nilutamida, acetato de ciproterona, enzalutamida y
25 apalutamida, agentes antiestrógenos que incluyen, limitado a tamoxifeno, fulvestrant, anastrozol, letrozol y exemestano, agentes alquilantes del ADN (incluidos cisplatino, carboplatino, oxaliplatino, ciclofosfamida, ifosfamida y temozolomida), agentes intercaladores de ADN (incluidos doxorubicina, doxorubicina liposomal pegilada, daunorubicina, idarubicina y epirubicina), 5-fluorouracilo, capecitabina, citarabina, decitabina, 5-aza citadina, gemcitabina metotrexato, bortezomib y
30 carfilzomib.

En algunas modalidades, el agente terapéutico adicional se selecciona del grupo que consiste en agentes terapéuticos dirigidos que incluyen inhibidores de cinasa erlotinib, gefitinib, lapatanib, everolimus, temsirolimus, abemaciclib, LEE011, palbociclib, crizotinib, cabozantinib, sunitinib, pazopanib, sorafenib, regorafenib, axitinib, dasatinib, imatinib, nilotinib, vemurafenib,
35 dabrafenib, trametinib, cobimetinib, binimetinib, idelalisib, quizartinib, avapritinib, BLU-667, BLU-263,

Loxo 292, larotrectinib y quizartinib, agentes antiestrógenos que incluyen, entre otros, tamoxifeno , fulvestrant, anastrozol, letrozol y exemestano, agentes antiandrógenos que incluyen, entre otros, acetato de abiraterona, enzalutamida, nilutamida, bicalutamida, flutamida, acetato de ciproterona, agentes esteroides que incluyen, entre otros, prednisona y dexametasona, inhibidores de PARP
 5 incluidos, entre otros, neraparib, olaparib y rucaparib, inhibidores de la topoisomerasa I, incluidos, entre otros, irinotecan, camptotecina y topotecán, inhibidores de la topoisomerasa II, incluidos, entre otros, etopósido, fosfato de etopósido y mitoxantrona, inhibidores de histona desacetilasa (HDAC), incluidos, entre otros, vorinostat, romidepsin, panobinostat, ácido valproico, y belinostat, inhibidores de la metilación del ADN que incluyen, entre otros, DZNep y 5-aza-2'-desoxicitidina, inhibidores del
 10 proteosoma que incluyen, entre otros, bortezomib y carfilzomib, talidomida, lenalidomida, pomalidomida, agentes biológicos que incluyen, entre otros, trastuzumab, ado-trastuzumab, pertuzumab, cetuximab, panitumumab, ipilimumab, tremelimumab, vacunas que incluyen, entre otras, sipuleucel-T y radioterapia.

En algunas modalidades, el agente terapéutico adicional se selecciona del grupo que
 15 consiste en un inhibidor de la inmuquinasa TIE2 que incluye rebastinib o ARRY-614.

En algunas modalidades, el agente terapéutico adicional se selecciona del grupo que consiste en un inhibidor de la inmuquinasa TIE2 que incluye rebastinib o ARRY-614, y un agente terapéutico anti-PD1.

En algunas modalidades, el agente terapéutico adicional se selecciona del grupo que
 20 consiste en agentes antiangiogénicos que incluyen AMG386, bevacizumab y aflibercept, y conjugados de anticuerpo-fármaco (ADC) que incluyen brentuximab vedotina, trastuzumab emtansina y ADC que contienen una carga útil como un derivado de camptotecina, un dímero de pirrolobenzodiazepina (PBD), un dímero de indolinobenzodiazepina (IGN), DM1, DM4, MMAE o MMAF.

En algunas modalidades, el agente terapéutico adicional se selecciona de un análogo
 25 de la hormona liberadora de hormona luteinizante (LHRH), que incluye goserelina y leuprolida.

En algunas modalidades, el agente terapéutico adicional se selecciona del grupo que consiste en el grupo que consiste en everolimus, trabectedina, abraxano, TLK 286, AV-299, DN-101, pazopanib, GSK690693, RTA 744, ON 0910.Na, AZD 6244 (ARRY-142886), AMN-107, TKI-258, GSK461364, AZD 1152, enzastaurina, lenvatinib, vandetanib, ARQ-197, MK-0457, MLN8054, PHA-
 30 739358, R-763, AT-9263, pemetrexed, erlotinib, dasatanib, nilotinib, decatanib, panitumumab, amrubicina, oregovomab, Lep-etu, nolatrexed, azd2171, batabulina, de atumtunab, zanolimumab, edotecarina, tetrandrina, rubitecan, tesmilifeno, oblimersen, ticilimumab, ipilimumab, gossypol, Bio 111, 131-I-TM-601, ALT-110, BIO 140, CC 8490, cilengitida, gimatecán, IL13-PE38QQR, INO 1001, IPdR1 KRX-0402, lucantona, LY 317615, neuradiab, vitespan, Rta 744, Sdx 102, talampanel,
 35 atrasentan, Xr 311, romidepsin, ADS-100380, sunitinib, 5-fluorouracilo, vorinostat, etopósido,

gemcitabina, doxorubicina, irinotecan, doxorubicina liposomal, 5'-desoxi-5-fluorouridina, vincristina, temozolomida, ZK-304709, seliciclib; PD0325901, AZD-6244, capecitabina, ácido L-Glutámico, N-[4-[2-(2-amino-4,7-dihidro-4-oxo-1H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-il)-etil]benzoil]-, sal disódica, heptahidrato, camptotecina, irinotecán etiquetado con PEG, tamoxifeno, citrato de toremifeno, 5 anastrozola, exemestano, letrozola, DES(dietilstilbestrol), estradiol, estrógeno, estrógeno conjugado, bevacizumab, IMC-1C11, CHIR-258,); 3-[5-(metilsulfonilpiperadinmetil)-indolil]-quinolona, vatalanib, AG-013736, AVE-0005, la sal de acetato de [D-Ser(Bu t) 6, Azgly 10] (piro-Glu-His-Trp-Ser-Tir-D-Ser(Bu t)-Leu-Arg-Pro-Azgly-NH₂ acetato [C₅₉H₈₄N₁₈O₄-(C₂H₄O₂)_x donde x=1 a 2.4], acetato de 10 goserelina, acetato de leuprolida, pamoato de triptorelina, acetato de medroxiprogesterona, caproato de hidroxiprogesterona, acetato de megestrol, raloxifeno, bicalutamida, flutanida, nilutamida, acetato de megestrol, CP-724714; TAK-165, HKI-272, erlotinib, lapatanib, canertinib, anticuerpo ABX-EGF, erbitux, EKB-569, PKI-166, GW-572016, Ionafernib, BMS-214662, tipifarnib; amifostina, NVP-LAQ824, ácido suberoil analida hidroxámico, ácido valproico, tricotatina A, FK-228, SU11248, sorafenib, KRN951, aminoglutetimida, arnsacrina, anagrelida, L-asparaginasa, vacuna contra Bacillus Calmette- 15 Guerin (BCG), bleomicina, buserelina, busulfano, carboplatino, carmustina, clorambucilo, cisplatino, cladribina, clodronato, ciproterona, citarabina, dacarbacina, dactinomicina, daunorubicina, dietilstilbestrol, epirubicina, fludarabina, fludrocortisona, fluoximesterona, flutamida, gemcitabina, gleevac, hidroxiurea, idarubicina, ifosfamida, imatinib, leuprolida, levamisola, lomustina, mecloretamina, melfalan, 6-mercaptopurina, mesna, metotrexato, mitomicina, mitotano, 20 mitoxantrona, nilutamida, octreótido, oxaliplatino, pamidronato, pentostatina, plicamicina, porfímero, procarbazona, raltitrexed, rituximab, estreptozocina, tenipósido, testosterona, talidomida, tioguanina, tiotepa, tretinoina, vindesina, ácido 13-cis-retinoico, mostaza fenilalanina, mostaza uracilo, estramustina, altretamina, floxuridina, 5-desoxiuridina, citosina arabinosida, 6-mecaptopurina, desoxicoformicina, calcitriol, valrubicina, mitramicina, vinblastina, vinorelbina, topotecán, razoxina, 25 marimastat, COL-3, neovastat, BMS-275291, escualamina, endostatina, SU5416, SU6668, EMD121974, interleucina-12, IM862, angiostatina, vitaxina, droloxifeno, idoxifeno, espironolactona, finasterida, cimitidina, trastuzumab, denileucina difitox, gefitinib, bortezomib, irinotecán, topotecán, doxorubicina, docetaxel, vinorelbina, bevacizumab (anticuerpo monoclonal) y erbitux, paclitaxel sin cremophor, epitilona B, BMS-247550, BMS-310705, droloxifeno, 4-hidroxitamoxifeno, pipendoxifeno, ERA-923, 30 arzoxifeno, fulvestrant, acolbifeno, lasofoxifeno, idoxifeno, TSE-424, HMR-3339, ZK186619, PTK787/ZK 222584, VX-745, PD 184352, rapamicina, 40-O-(2-hidroxi-etil)-rapamicina, temsirolimus, AP-23573, RAD001, ABT-578, BC-210, LY294002, LY292223, LY292696, LY293684, LY293646, wortmannin, ZM336372, L-779,450, PEG-filgrastim, darbepoetina, ertipoyetina, factor estimulador de la colonia de granulocitos, zolendronato, prednisona, cetuximab, factor estimulador de la colonia 35 de macrófagos granulocitos, histrelinea, interferón alfa-2a pegilado, interferón alfa-2a, interferón alfa-

2b pegilado, interferón alfa-2b, azacitidina, PEG-L-asparaginasa, lenalidomida, gemtuzumab, hidrocortisona, interleucina-11, dexrazoxana, alemtuzumab, ácido todo-transretinoico, ketoconazol, interleucina-2, megestrol, inmunoglobulina, mostaza nitrógeno, metilprednisolona, ibritumomab tiuxetán, andrógenos, decitabina, hexametilmelamina, bexaroteno, tositumomab, trióxido arsénico, cortisona, editronato, mitotano, ciclosporina, daunorubicina liposomal, Edwina-asparaginasa, estroncio 89, casopitant, netupitant, un antagonista del receptor NK-1, palonosetron, aprepitant, difenhidramina, hidroxizina, metoclopramida, lorazepam, alprazolam, haloperidol, droperidol, dronabinol, dexametasona, metilprednisolona, proclorperazina, granisetron, ondansetron, dolasetron, tropisetron, pegfilgrastim, eritropoyetina, epoetina alfa y darbepoetina alfa, ipilimumab, vemurafenib, y sus mezclas.

En algunas modalidades, el agente terapéutico adicional es un inhibidor HSP90 (por ejemplo, AT13387.) En algunas modalidades, el agente adicional terapéutico es ciclofosfamida. En algunas modalidades, el agente terapéutico adicional es un inhibidor de AKT (por ejemplo, perifosina.) En algunas modalidades, el agente terapéutico adicional es un inhibidor de BCR-ABL (por ejemplo, nilotinib.) En algunas modalidades, el agente terapéutico adicional es un inhibidor de mTOR (por ejemplo, RAD001.) En algunas modalidades, el agente terapéutico adicional es un inhibidor de FGFR (por ejemplo, erdafitinib, KO947, o BGJ398). En algunas modalidades, el agente terapéutico adicional es un tratamiento terapéutico anti-PDL1. En algunas modalidades, el agente terapéutico adicional es un inhibidor de Bcl2 (por ejemplo, venetoclax.) En algunas modalidades, el agente terapéutico adicional es un inhibidor de autofagia (por ejemplo, hidroxiclороquina.) En algunas modalidades, el agente terapéutico adicional es un inhibidor de MET.

Composiciones farmacéuticas y kits

En una modalidad, aquí se describe una composición farmacéutica que comprende compuestos de la descripción formulados junto con un vehículo farmacéuticamente aceptable. En particular, la presente descripción proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden compuestos como los descritos en el presente documento formulados junto con uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables. Estas formulaciones incluyen las adecuadas para administración oral, rectal, tópica, bucal, parenteral (por ejemplo, subcutánea, intramuscular, intradérmica o intravenosa), rectal, vaginal o en aerosol, aunque la forma de administración más adecuada en un caso dado dependerá de la grado y severidad de la condición que se está tratando y de la naturaleza del compuesto particular que se está usando. Por ejemplo, las composiciones descritas pueden formularse como dosis unitaria y/o pueden formularse para administración oral o subcutánea.

Las composiciones farmacéuticas ejemplares se pueden usar en forma de una preparación farmacéutica, por ejemplo, en forma sólida, semisólida o líquida, que contiene uno o más

de los compuestos de la descripción, como ingrediente activo, mezclado con un vehículo o excipiente orgánico o inorgánico adecuado para aplicaciones externas, enterales o parenterales. El ingrediente activo puede combinarse, por ejemplo, con los vehículos farmacéuticamente aceptables no tóxicos habituales para tabletas, gránulos, cápsulas, supositorios, soluciones, emulsiones, suspensiones y cualquier otra forma adecuada para su uso. El compuesto del objeto activo se incluye en la composición farmacéutica en una cantidad suficiente para producir el efecto deseado sobre el proceso o condición de la enfermedad.

Para preparar composiciones sólidas tales como tabletas, el ingrediente activo principal se puede mezclar con un vehículo farmacéutico, por ejemplo, ingredientes de tabletas convencionales como almidón de maíz, lactosa, sacarosa, sorbitol, talco, ácido esteárico, estearato de magnesio, fosfato dicálcico o gomas, y otros diluyentes farmacéuticos, por ejemplo, agua, para formar una composición de preformulación sólida que contiene una mezcla homogénea de un compuesto de la descripción, o una sal no tóxica farmacéuticamente aceptable del mismo. Cuando se hace referencia a dichas composiciones de preformulación como homogéneas, se quiere decir que el ingrediente activo está disperso de forma uniforme a través de toda la composición de tal manera que la composición se pueda subdividir fácilmente en formas de dosis unitarias igualmente eficaces tales como tabletas, píldoras y cápsulas.

En formas de dosis sólidas para administración oral (cápsulas, tabletas, píldoras, grageas, polvos, gránulos y similares), la composición en cuestión se mezcla con uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables, como citrato de sodio o fosfato dicálcico, y/o cualquier de los siguientes: (1) rellenos o extensores, como almidones, lactosa, sacarosa, glucosa, manitol y/o ácido silícico; (2) aglutinantes, tales como, por ejemplo, carboximetilcelulosa, alginatos, gelatina, polivinilpirrolidona, sacarosa y/o acacia; (3) humectantes, como glicerol; (4) agentes disgregantes, tales como agar-agar, carbonato de calcio, almidón de patata o tapioca, ácido algínico, ciertos silicatos y carbonato de sodio; (5) agentes retardantes de la solución, como parafina; (6) aceleradores de absorción, como compuestos de amonio cuaternario; (7) agentes humectantes, tales como, por ejemplo, alcohol acetílico y monoestearato de glicerol; (8) absorbentes, como caolín y arcilla de bentonita; (9) lubricantes, tales como talco, estearato de calcio, estearato de magnesio, polietilenglicoles sólidos, laurilsulfato de sodio y mezclas de los mismos; y (10) agentes colorantes. En el caso de cápsulas, tabletas y píldoras, las composiciones también pueden comprender agentes amortiguadores. También se pueden emplear composiciones sólidas de un tipo similar como cargas en cápsulas de gelatina rellenas blandas y duras usando excipientes tales como lactosa o azúcares de la leche, así como polietilenglicoles de alto peso molecular y similares.

Una tableta puede prepararse por compresión o moldeo, opcionalmente con uno o más ingredientes accesorios. Las tabletas comprimidas pueden prepararse usando aglutinante (por

ejemplo, gelatina o hidroxibutilmetilcelulosa), lubricante, diluyente inerte, conservante, desintegrante (por ejemplo, almidón glicolato sódico o carboximetilcelulosa sódica reticulada), agente tensoactivo o dispersante. Las tabletas moldeadas pueden fabricarse moldeando en una máquina adecuada una mezcla de la composición en cuestión humedecida con un diluyente líquido inerte. Las tabletas y otras
5 formas de dosificación sólidas, tales como grageas, cápsulas, píldoras y gránulos, pueden opcionalmente ranurarse o prepararse con recubrimientos y cubiertas, tales como recubrimientos entéricos y otros recubrimientos bien conocidos en la técnica de formulación farmacéutica.

Las composiciones para inhalación o insuflación incluyen soluciones y suspensiones en disolventes orgánicos, acuosos o farmacéuticamente aceptables, o mezclas de los mismos, y polvos.
10 Las formas de dosificación líquidas para administración oral incluyen emulsiones, microemulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes y elixires farmacéuticamente aceptables. Además de la composición objeto, las formas farmacéuticas líquidas pueden contener diluyentes inertes comúnmente utilizados en la técnica, como, por ejemplo, agua u otros disolventes, agentes solubilizantes y emulsionantes, como alcohol etílico, alcohol isopropílico, carbonato de etilo, acetato de etilo, alcohol bencílico,
15 benzoato de bencilo, propilenglicol, 1,3-butilenglicol, aceites (en particular, aceites de semilla de algodón, cacahuete, maíz, germen, oliva, ricino y sésamo), glicerol, alcohol tetrahidrofurílico, polietilenglicoles y ésteres de ácidos grasos de sorbitán, ciclodextrinas y mezclas de los mismos.

Las suspensiones, además de la composición en cuestión, pueden contener agentes de suspensión como, por ejemplo, alcoholes isoestearílicos etoxilados, polioxietilen sorbitol y ésteres
20 de sorbitán, celulosa microcristalina, metahidróxido de aluminio, bentonita, agar-agar y tragacanto, y mezclas de los mismos.

Las formulaciones para la administración rectal o vaginal pueden presentarse como un supositorio, que puede prepararse mezclando una composición en cuestión con uno o más excipientes o vehículos no irritantes adecuados que comprenden, por ejemplo, manteca de cacao,
25 polietilenglicol, una cera para supositorios o un salicilato, y que es sólido a temperatura ambiente, pero líquido a temperatura corporal y, por lo tanto, se derretirá en la cavidad corporal y liberará el agente activo.

Las formas de dosificación para la administración transdérmica de una composición en cuestión incluyen polvos, aerosoles, ungüentos, pastas, cremas, lociones, geles, soluciones, parches e
30 inhalantes. El componente activo puede mezclarse en condiciones estériles con un vehículo farmacéuticamente aceptable y con cualquier conservante, regulador de pH o propulsor que pueda ser necesario.

Los ungüentos, pastas, cremas y geles pueden contener, además de una composición objeto, excipientes, tales como grasas animales y vegetales, aceites, ceras, parafinas, almidón,
35 tragacanto, derivados de celulosa, polietilenglicoles, siliconas, bentonitas, ácido silícico, talco y óxido

de zinc, o mezclas de los mismos.

Los polvos y aerosoles pueden contener, además de una composición en cuestión, excipientes tales como lactosa, talco, ácido silícico, hidróxido de aluminio, silicatos de calcio y poliamida en polvo, o mezclas de estas sustancias. Los aerosoles pueden contener además propulsores habituales, como clorofluorohidrocarburos e hidrocarburos volátiles no sustituidos, como butano y propano.

Las composiciones farmacéuticas y los compuestos de la descripción pueden administrarse alternativamente por aerosol. Esto se logra preparando un aerosol acuoso, una preparación liposomal o partículas sólidas que contengan el compuesto. Podría usarse una suspensión no acuosa (por ejemplo, propulsor de fluorocarbono). Se pueden usar nebulizadores sónicos porque minimizan la exposición del agente al cizallamiento, lo que puede dar como resultado la degradación de los compuestos contenidos en las composiciones en cuestión. Normalmente, un aerosol acuoso se prepara formulando una solución o suspensión acuosa de una composición en cuestión junto con vehículos y estabilizantes farmacéuticamente aceptables convencionales. Los vehículos y estabilizadores varían según los requisitos de la composición en particular, pero generalmente incluyen tensioactivos no iónicos (Tweens, Pluronic o polietilenglicol), proteínas inocuas como albúmina sérica, ésteres de sorbitán, ácido oleico, lecitina, aminoácidos como glicina tampones, sales, azúcares o alcoholes de azúcar. Los aerosoles generalmente se preparan a partir de soluciones isotónicas.

Las composiciones farmacéuticas de la descripción pueden ser adecuadas para la administración parenteral y comprenden una composición objeto en combinación con una o más soluciones, dispersiones, suspensiones o emulsiones acuosas o no acuosas isotónicas estériles farmacéuticamente aceptables, o polvos estériles que pueden reconstituirse en soluciones o dispersiones inyectables estériles justo antes del uso, que pueden contener antioxidantes, reguladores de pH, bacteriostáticos, solutos que hacen que la formulación sea isotónica con la sangre del receptor previsto o agentes de suspensión o espesantes.

Los ejemplos de vehículos acuosos y no acuosos adecuados que pueden emplearse en las composiciones farmacéuticas proporcionadas en este documento incluyen agua, etanol, polioles (tales como glicerol, propilenglicol, polietilenglicol y similares) y mezclas adecuadas de los mismos, aceites vegetales, tales como como aceite de oliva, y ésteres orgánicos inyectables, como oleato de etilo y ciclodextrinas. La fluidez adecuada puede mantenerse, por ejemplo, mediante el uso de materiales de revestimiento, como la lecitina, mediante el mantenimiento del tamaño de partícula requerido en el caso de las dispersiones y mediante el uso de tensioactivos.

En una modalidad, se proporcionan formulaciones farmacéuticas enterales que incluyen un compuesto de la divulgación, un material entérico y un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable del mismo. Los materiales entéricos se refieren a polímeros que son

sustancialmente insolubles en el ambiente ácido del estómago y que son predominantemente solubles en fluidos intestinales a pH específicos. El intestino delgado es la parte del tracto gastrointestinal (intestino) entre el estómago y el intestino grueso, e incluye el duodeno, el yeyuno y el íleon. El pH del duodeno es de aproximadamente 5.5, el pH del yeyuno es de aproximadamente 6.5 y el pH del íleon distal es de aproximadamente 7.5.

En consecuencia, los materiales entéricos no son solubles, por ejemplo, hasta un pH de aproximadamente 5.0, de aproximadamente 5.2, de aproximadamente 5.4, de aproximadamente 5.6, de aproximadamente 5.8, de aproximadamente 6.0, de aproximadamente 6.2, de aproximadamente 6.4, de aproximadamente 6.6, de aproximadamente 6.8, de aproximadamente 7.0, de aproximadamente 7.2, de aproximadamente 7.4, de aproximadamente 7.6, de aproximadamente 7.8, de aproximadamente 8.0, de aproximadamente 8.2, de aproximadamente 8.4, de aproximadamente 8.6, de aproximadamente 8.8, de aproximadamente 9.0, de aproximadamente 9.2, de aproximadamente 9.4, de alrededor de 9.6, de aproximadamente 9.8, o de aproximadamente 10.0. Ejemplos de materiales entéricos incluyen ftalato de acetato de celulosa (CAP), ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMCP), ftalato de polivinilo (PVAP), succinato de acetato de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMCAS), trimelitato de acetato de celulosa, succinato de hidroxipropilmetilcelulosa, succinato de acetato de celulosa, hexahidroftalato de acetato de celulosa, celulosa ftalato de propionato, maleato de acetato de celulosa, butirato de acetato de celulosa, propionato de acetato de celulosa, copolímero de ácido metilmetacrílico y metacrilato de metilo, copolímero de acrilato de metilo, metacrilato de metilo y ácido metacrílico, copolímero de éter metilvinílico y anhídrido maleico (serie Gantrez ES), metacrilato de etilo-metacrilato de metilo - copolímero de acrilato de etilo de clorotrimetilamonio, resinas naturales como zeína, goma laca y coloforio de copal, y varios sistemas de dispersión entérica disponibles comercialmente (por ejemplo, Eudragit L30D55, Eudragit FS30D, Eudragit L100, Eudragit S100, Kollicoat EMM30D, Estacryl 30D, Coateric, y Aquateric). La solubilidad de cada uno de los materiales anteriores se conoce o se puede determinar fácilmente in vitro. Lo anterior es una lista de posibles materiales, pero un experto en la técnica con el beneficio de la descripción reconocería que no es exhaustiva y que hay otros materiales entéricos que cumplirían los objetivos descritos en este documento.

Ventajosamente, en el presente documento se proporcionan kits para uso, por ejemplo, por un consumidor que necesita un tratamiento para el cáncer. Dichos kits incluyen una forma de dosificación adecuada como las descritas anteriormente e instrucciones que describen el método de uso de dicha forma de dosificación para mediar, reducir o prevenir la inflamación. Las instrucciones dirigirían al consumidor o al personal médico a administrar la forma de dosificación de acuerdo con los modos de administración conocidos por los expertos en la técnica. Dichos kits podrían empaquetarse y venderse ventajosamente en unidades de kits individuales o múltiples. Un ejemplo de

un kit de este tipo es el llamado blíster. Los envases de blíster son bien conocidos en la industria del envasado y se utilizan ampliamente para el envasado de formas farmacéuticas de dosificación unitaria (tabletas, cápsulas y similares). Los envases de blíster consisten generalmente en una lámina de material relativamente rígido cubierta con una lámina de un material plástico preferiblemente transparente. Durante el procedimiento de envasado se forman huecos en la lámina de plástico. Los huecos tienen el tamaño y la forma de las tabletas o cápsulas a envasar. A continuación, las tabletas o cápsulas se colocan en los huecos y la lámina de material relativamente rígido se sella contra la hoja de plástico en la cara de la hoja que es opuesta a la dirección en la que se formaron los huecos. Como resultado, las tabletas o cápsulas quedan selladas en los huecos entre la hoja de plástico y la lámina. Preferiblemente, la resistencia de la hoja es tal que las tabletas o cápsulas se pueden sacar del envase de burbujas aplicando presión manualmente en los rebajes, por lo que se forma una abertura en la hoja en el lugar del rebaje. A continuación, la tableta o cápsula se puede retirar a través de dicha abertura.

Puede ser deseable proporcionar una ayuda para la memoria en el kit, por ejemplo, en forma de números al lado de las tabletas o cápsulas, de manera que los números correspondan con los días del régimen en que se deben ingerir las tabletas o cápsulas así especificadas. Otro ejemplo de este tipo de ayuda para la memoria es un calendario impreso en la tarjeta, por ejemplo, como sigue "Primera semana, lunes, martes, . . . etc. . . . Segunda semana, lunes, martes, . . . etc. Otras variaciones de las ayudas para la memoria serán fácilmente evidentes. Una "dosis diaria" puede ser una sola tableta o cápsula o varias píldoras o cápsulas para tomar en un día determinado. Además, una dosis diaria de un primer compuesto puede consistir en una tableta o cápsula mientras que una dosis diaria del segundo compuesto puede consistir en varias tabletas o cápsulas y viceversa. La ayuda para la memoria debe reflejar esto.

25 Métodos y usos

Los compuestos descritos en el presente documento pueden actuar como inhibidores de KIT y, por lo tanto, son útiles en el tratamiento de enfermedades y trastornos en pacientes que los necesitan, como el cáncer. Ejemplos de enfermedades incluyen, pero no se limitan a, tumores del estroma gastrointestinal (GIST), tumores del estroma gastrointestinal deficientes en NF-1, tumores del estroma gastrointestinal deficientes en succinato deshidrogenasa (SDH), tumores del estroma gastrointestinal impulsados por KIT, tumores del estroma gastrointestinal impulsados por PDGFRA, melanoma, leucemia mieloide aguda, tumores de células germinales del seminoma o disgerminoma, mastocitosis, leucemia de mastocitos, adenocarcinoma de pulmón, cáncer de pulmón de células escamosas, glioblastoma, glioma, glioma pediátrico, astrocitomas, sarcomas, sarcoma maligno de la vaina nerviosa periférica, sarcomas de la íntima, síndrome hipereosinofílico, síndrome hipereosinofílico

idiopático, leucemia eosinofílica crónica, leucemia mieloide aguda asociada a eosinofilia, linfoma de células T linfoblásticas y cáncer de pulmón de células no pequeñas. En algunas modalidades, la enfermedad son tumores del estroma gastrointestinal (GIST). En algunas modalidades, la enfermedad es un tumor del estroma gastrointestinal (GIST) activado por KIT. En algunas modalidades, los tumores

5 del estroma gastrointestinal (GIST) activados por KIT tienen una mutación inicial seleccionada del grupo que consiste en una mutación de KIT en el exón 9, una mutación de KIT en el exón 11, una mutación de KIT en el exón 13, una mutación de KIT en el exón 17 y una mutación de KIT en el exón 17 y una mutación de KIT del exón 18. En algunas modalidades, la enfermedad es melanoma. En algunas modalidades, el melanoma es un melanoma activado por KIT. En algunas modalidades, el

10 melanoma activado por KIT tiene una mutación inicial seleccionada del grupo que consiste en una mutación en el exón 9 de KIT, una mutación en el exón 11 de KIT, una mutación en el exón 13 de KIT, una mutación en el exón 17 de KIT y una mutación en el exón 18 de KIT. En algunas modalidades, el melanoma se selecciona del grupo que consiste en melanoma cutáneo y melanoma no cutáneo. En algunas modalidades, el melanoma cutáneo se selecciona del grupo que consiste en melanoma de

15 extensión superficial, melanoma nodular, melanoma lentiginoso acral, melanoma amelanótico y melanoma desmoplásico. En algunas modalidades, el melanoma no cutáneo se selecciona de melanoma ocular y melanoma mucoso.

En una modalidad, el uso de la composición farmacéutica puede usarse para preparar un medicamento para el tratamiento de una enfermedad seleccionada del grupo que consiste en

20 tumores del estroma gastrointestinal (GIST), tumores del estroma gastrointestinal deficientes en NF-1, tumores del estroma gastrointestinal deficientes de succinato deshidrogenasa (SDH), tumores del estroma gastrointestinal impulsados por KIT, tumores del estroma gastrointestinal impulsados por PDGFRA, melanoma, leucemia mieloide aguda, tumores de células germinales del seminoma o disgerminoma, mastocitosis, leucemia de mastocitos, adenocarcinoma de pulmón, cáncer de pulmón

25 de células escamosas, glioblastoma, glioma , glioma pediátrico, astrocitomas, sarcomas, sarcoma maligno de la vaina del nervio periférico, sarcomas de la íntima, síndrome hipereosinofílico, síndrome hipereosinofílico idiopático, leucemia eosinofílica crónica, leucemia mieloide aguda asociada a eosinofilia, linfoma de células T linfoblásticas y cáncer de pulmón de células no pequeñas. En algunas modalidades, la enfermedad son tumores del estroma gastrointestinal (GIST). En algunas

30 modalidades, la enfermedad es un tumor del estroma gastrointestinal (GIST) activado por KIT. En algunas modalidades, los tumores del estroma gastrointestinal (GIST) activados por KIT tienen una mutación inicial seleccionada del grupo que consiste en una mutación de KIT en el exón 9, una mutación de KIT en el exón 11, una mutación de KIT en el exón 13, una mutación de KIT en el exón 17 y una mutación de KIT en el exón 17 y una mutación de KIT del exón 18. En algunas modalidades,

35 la enfermedad es melanoma. En algunas modalidades, el melanoma es un melanoma activado por

KIT. En algunas modalidades, el melanoma activado por KIT tiene una mutación inicial seleccionada del grupo que consiste en una mutación en el exón 9 de KIT, una mutación en el exón 11 de KIT, una mutación en el exón 13 de KIT, una mutación en el exón 17 de KIT y una mutación en el exón 18 de KIT. En algunas modalidades, el melanoma se selecciona del grupo que consiste en melanoma cutáneo y melanoma no cutáneo. En algunas modalidades, el melanoma cutáneo se selecciona del grupo que consiste en melanoma de extensión superficial, melanoma nodular, melanoma lentiginoso acral, melanoma amelanótico y melanoma desmoplásico. En algunas modalidades, el melanoma no cutáneo se selecciona de melanoma ocular y melanoma mucoso.

Los compuestos de la descripción pueden administrarse a pacientes (animales y seres humanos) que necesiten dicho tratamiento en dosis que proporcionen una eficacia farmacéutica óptima. Se apreciará que la dosis requerida para usar en cualquier aplicación particular variará de paciente a paciente, no solo con el compuesto o composición particular seleccionado, sino también con la vía de administración, la naturaleza de la condición que se trata, la edad y condición del paciente, medicación concurrente o dietas especiales seguidas por el paciente, y otros factores que reconocerán los expertos en la técnica, quedando finalmente la dosificación apropiada a discreción del médico tratante. Para tratar condiciones clínicas y enfermedades mencionadas anteriormente, un compuesto provisto en este documento puede administrarse por vía oral, subcutánea, tópica, parenteral, por inhalación en aerosol o rectalmente en formulaciones de unidades de dosificación que contienen portadores, adyuvantes y vehículos convencionales no tóxicos farmacéuticamente aceptables. La administración parenteral puede incluir inyecciones subcutáneas, inyecciones intravenosas o intramusculares o técnicas de infusión.

El tratamiento puede continuarse durante un período tan largo o tan corto como se desee. Las composiciones se pueden administrar en un régimen de, por ejemplo, una a cuatro o más veces al día. Un período de tratamiento adecuado puede ser, por ejemplo, al menos aproximadamente una semana, al menos aproximadamente dos semanas, al menos aproximadamente un mes, al menos aproximadamente seis meses, al menos aproximadamente 1 año o indefinidamente. Un período de tratamiento puede terminar cuando se logra el resultado deseado.

EJEMPLOS

Los compuestos descritos en el presente documento se pueden preparar de varias formas en base a las enseñanzas contenidas en el presente documento y las descripciones de los procedimientos sintéticos en la técnica. En la descripción de los métodos sintéticos descritos a continuación, se debe entender que todas las condiciones de reacción propuestas, incluida la elección del disolvente, la atmósfera de reacción, la temperatura de reacción, la duración del experimento y los

procedimientos de elaboración, se pueden elegir como condiciones estándar para esa reacción, a menos que se indique lo contrario. Un experto en la técnica de la síntesis orgánica entiende que la funcionalidad presente en varias porciones de la molécula debe ser compatible con los reactivos y reacciones propuestos. Los sustituyentes no compatibles con las condiciones de reacción serán evidentes para un experto en la técnica y, por lo tanto, se indican métodos alternativos. Los materiales de partida para los ejemplos están disponibles comercialmente o se preparan fácilmente mediante métodos estándar a partir de materiales conocidos.

Se usó ChemDraw versión 10 o 12 (CambridgeSoft Corporation, Cambridge, MA) para nombrar las estructuras de los compuestos intermedios y ejemplificados.

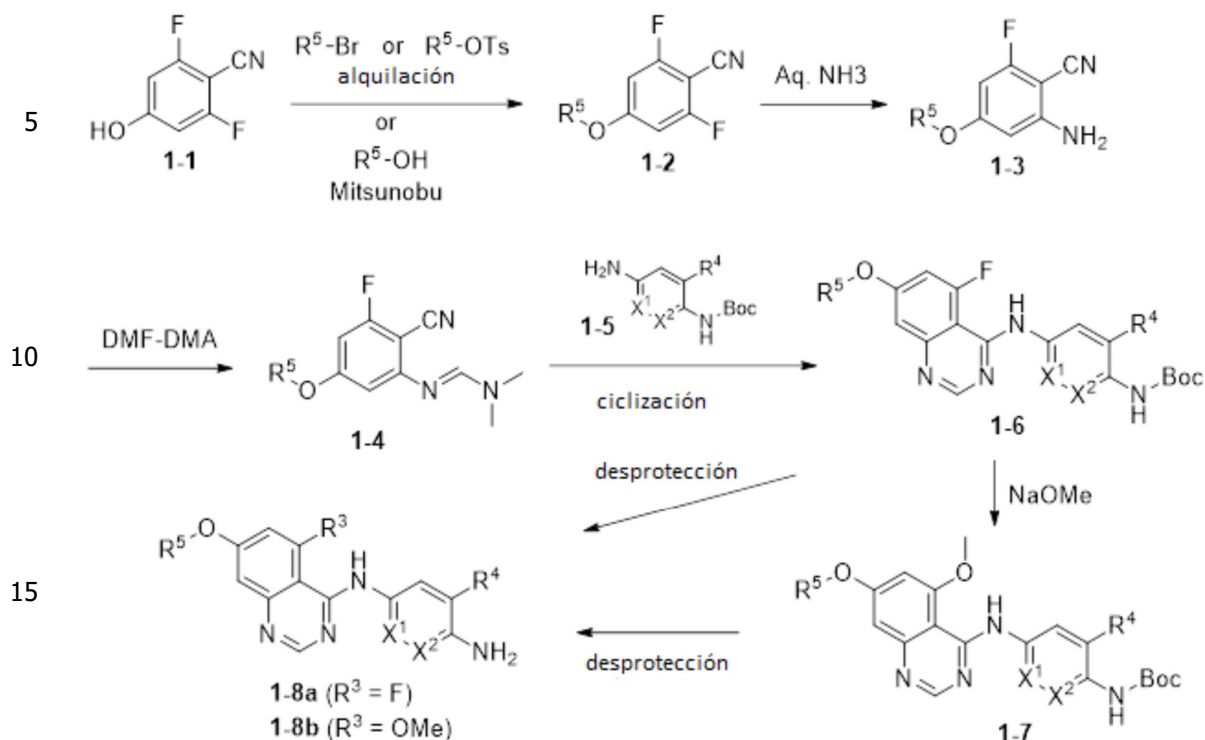
Las siguientes abreviaturas se utilizan en esta divulgación y tienen las siguientes definiciones: "ADP" es adenosina difosfato, "Aq" es acuoso, "ATP" es adenosina trifosfato, "Ar" es gas argón, "Boc" es t-butilcarbonato, "BSA" es albúmina sérica bovina, "BTFFH" es 1-(fluoropirrolidin-1-il)metileno)pirrolidin-1-ilo hexafluorofosfato(V), "conc." está concentrado, "Cs₂CO₃" es carbonato de cesio, "CuCN" es cianuro de cobre(I), "CuI" es yoduro de cobre(I), "DBU" es 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno, "DCM" es diclorometano, "DIAD" es azodicarboxilato de diisopropilo, "DIEA" es N,N-diisopropiletilamina, "DMA" es N,N-dimetilacetamida, "DMAP" es 4-(dimetilamino)piridina, "DMF" es N,N-dimetilformamida, "DMEM" es Eagle Media modificado de Dulbecco, "DMSO" es dimetilsulfóxido, "DPPA" es difenilfosforilazida, "EDC" es 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida, "ESI" es ionización por electropulverización, "Et₃N" es trietilamina, "Et₂O" es éter dietílico, "EtOAc" es acetato de etilo, "EtOH" es etanol, "GST" es glutatión S-transferasa, "h" es hora, "HATU" es hexafluorofosfato azabenzotriazol tetrametil uronio, "H₂" es hidrógeno gaseoso, "HCl" es ácido clorhídrico, "Hex" es hexano, "H₂SO₄" es ácido sulfúrico, "HOBT" es hidroxibenzotriazol, "IC₅₀" es la mitad de la concentración inhibitoria máxima, "K₂CO₃" es carbonato de potasio, "KI" es yoduro de potasio, "K₃PO₄" es fosfato de potasio, "LAH" es hidruro de litio y aluminio, "LiOH" es hidróxido de litio, "mCPBA" es ácido metacloroperoxisulfónico, "CH₃CN" es acetonitrilo, "MeOH" es metanol, "MgSO₄" es sulfato de magnesio, "MHz" es megahercios, "min" es minuto o minutos, "EM" es espectrometría de masas, "MTBE" es metil terc-butil éter, "NADH" es nicotinamida adenina dinucleótido, "NaH" es hidruro de sodio, "NaHCO₃" es bicarbonato de sodio, "NaOH" es hidróxido de sodio, "NaOMe" es metóxido de sodio, "Na₂SO₄" es sulfato de sodio, "NH₄Cl" es cloruro de amonio, "NH₄OH" es hidróxido de amonio, "RMN" es resonancia magnética nuclear, "OTs" es O-tosilato, "PBS" es solución salina tamponada con fosfato, "Pd" es paladio, "Pd-C" es paladio sobre carbono, "Ph₃P" es trifenilfosfina, "prep-HPLC" es cromatografía líquida preparativa de alta resolución, "PyAOP" es ((3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-il)oxi)tri(pirrolidin-1-il)fosfonio hexafluorofosfato(V), "ta" es la temperatura ambiente que también se conoce como "temperatura ambiente", que se entenderá que consiste en un intervalo de temperaturas de laboratorio normales que oscilan entre 15

y 25°C, "SFC" es cromatografía de fluidos supercríticos, "SM" es material de partida, "T₃P" es anhídrido de ácido n-propanofosfónico, "TBAF" es fluoruro de tertabutilamonio, "TCFH" es hexafluorofosfato de cloro-N,N,N',N'-tetrametilformamidinio, "TEA" es trietilamina, "TFA" es ácido trifluoroacético, "Tf₂O" es anhídrido trifluorometanosulfónico, "THF" es tetrahidrofurano, "TrocCl" es cloroformiato de 2,2,2-tricloroetilo y "XtalFluor-E" es tetrafluoroborato de dietilaminodifluorosulfonio.

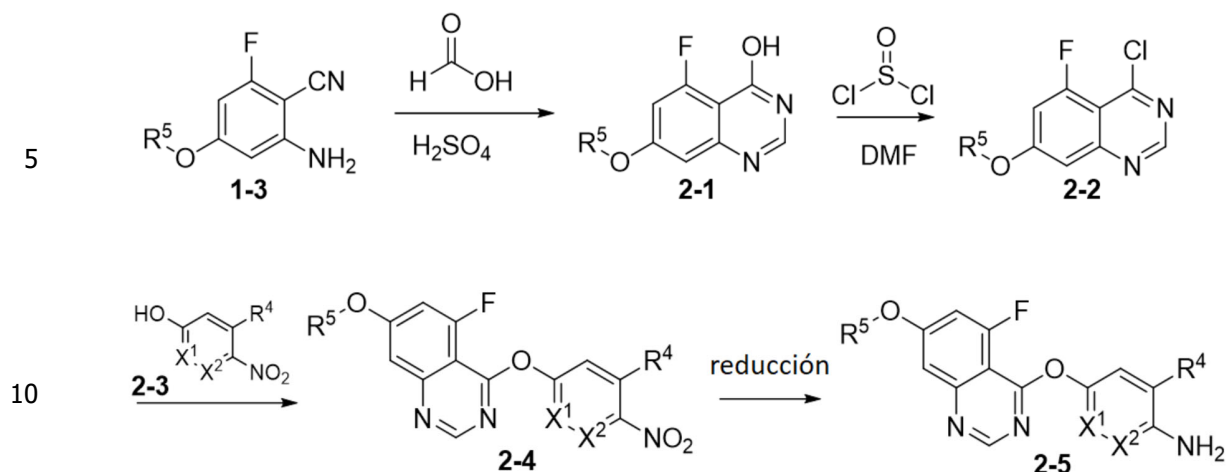
Química General

Los compuestos ejemplares descritos en el presente documento están disponibles mediante los métodos sintéticos generales ilustrados en los esquemas a continuación, las preparaciones intermedias y los ejemplos adjuntos.

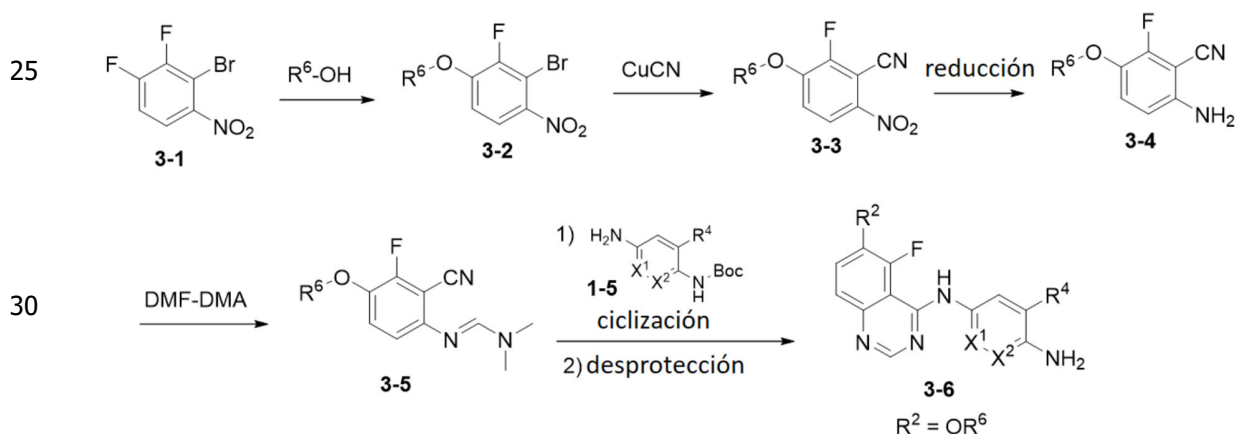
Esquemas sintéticos

ESQUEMA 1

El esquema 1 ilustra una preparación ejemplar de los intermedios de quinazolina 1-8a y 1-8b. Alquilación de 1-1 (2,6-difluoro-4-hidroxibenzonitrilo) con R⁵-Br y R⁵-OT (disponibles en el mercado o sintetizados por los expertos en la materia) en presencia de una base (por ejemplo, K₂CO₃, Cs₂CO₃ o NaH)) y un solvente aprótico polar (DMSO, DMF, THF, o similar), a temperaturas entre ambiente y 150°C da éteres 1-2. Alternativamente, los compuestos 1-1 reaccionan con alcoholes (R⁵-OH) en condiciones estándar de Mitsunobu (realizadas, por ejemplo, en presencia de Ph₃P y DIAD) para proporcionar los éteres 1-2. Los éteres 1-2 reaccionan con NH₃ acuoso para obtener las anilinas 1-3 por una reacción de sustitución aromática. Las anilinas 1-3 reaccionan con DMF-DMA a temperatura elevada para formar formamidinas 1-4. La ciclación entre 1-4 y las anilinas/aminopiridinas 1-5 (disponibles comercialmente o sintetizadas por los expertos en la técnica) en ácido acético a temperatura elevada obtiene las quinazolininas 1-6. Los intermedios 1-6 reaccionan con NaOMe en disolventes apróticos secos como THF a temperatura elevada para obtener 1-7. Finalmente, la desprotección con boc de 1-6 y 1-7 en condiciones ácidas como HCl y TFA en un disolvente aprótico como DCM forma 1-8a (R³ = F) y 1-8b (R³ = OMe) respectivamente.

ESQUEMA 2

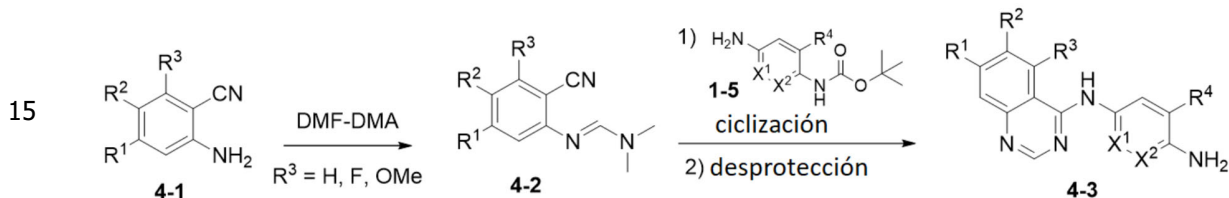
El esquema 2 ilustra una preparación ejemplar de los intermedios de quinazolina 2-5. La ciclación de los compuestos 1-3 (ver esquema 1) con ácido fórmico en condiciones ácidas como H_2SO_4 a temperatura elevada produce los quinazolinoles 2-1. Los quinazolinoles 2-1 reaccionan con el cloruro de tionilo en presencia del catalizador DMF para producir los cloruros 2-2. La reacción de sustitución nucleofílica aromática de los cloruros 2-2 con los nucleófilos 2-3 en presencia del catalizador DMAP y en presencia de una base como NaH, Et_3N , Cs_2CO_3 en un solvente polar como DMSO, DMF, DMA, DCM, THF a 0°C a temperatura elevada proporciona 2-4. La nitro reducción de 2-4 en presencia de un catalizador de hidrogenación, como paladio o níquel, o condiciones reductoras suaves como zinc o hierro y NH_4Cl proporciona las correspondientes anilinas 2-5.

ESQUEMA 3

El esquema 3 ilustra una preparación ejemplar de los intermedios de quinazolina 3-6. Sustitución nucleofílica promovida por base de 3-1 (2-bromo-3,4-difluoro-1-nitrobenzene) con $\text{R}^6\text{-OH}$

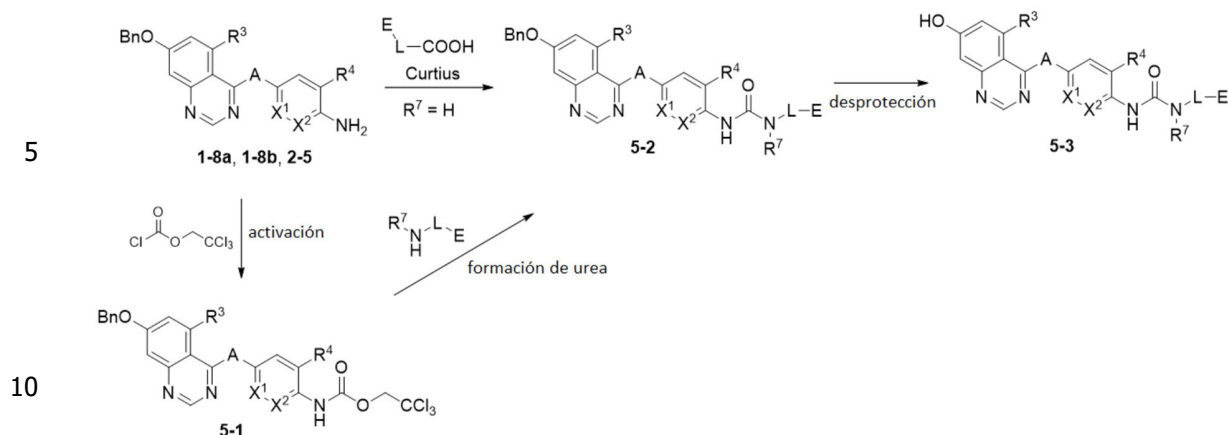
(disponible comercialmente o sintetizado por los expertos en la técnica) en un solvente aprótico polar (DCM, DMSO, DMF, THF o similares) a temperaturas entre ambiente y 70°C proporciona éteres 3-2 que pueden purificarse mediante purificación SFC, cristalización o cromatografía. La cianación del bromuro de arilo 3-2 con CuCN a temperatura elevada en solventes polares como DMA, DMF o DMSO produce 3-3. La nitro reducción de 3-3 en presencia de un catalizador de hidrogenación, como Pd o níquel, o condiciones reductoras suaves como SnCl₂, zinc o hierro y NH₄Cl proporciona las anilinas 3-4 correspondientes. De manera similar en el esquema 1, las anilinas 3-4 reaccionan con DMF-DMA a temperatura elevada para formar formamidinas 3-5. La ciclación entre 3-5 y anilinas/aminopiridinas 1-5 (disponibles comercialmente o sintetizadas por los expertos en la materia) en ácido acético a temperatura elevada obtiene boc-quinazolinas que pueden desprotegerse en condiciones ácidas como HCl y TFA en un disolvente aprótico. como DCM para obtener 3-6 (R² = OR⁶).

ESQUEMA 4

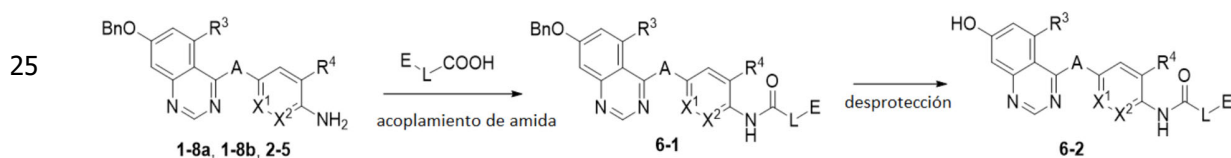


El esquema 4 ilustra una preparación ejemplar de los intermedios de quinazolina 4-3. De manera similar en el esquema 1, las anilinas 4-1 (disponibles comercialmente o sintetizadas por los expertos en la técnica) reaccionan con DMF-DMA a temperatura elevada para formar formamidinas 4-2. La ciclación entre 4-2 y las anilinas/aminopiridinas 1-5 (disponibles comercialmente o sintetizadas por los expertos en la materia) en ácido acético a temperatura elevada obtiene boc-quinazolinas que pueden desprotegerse en condiciones ácidas como HCl y TFA en un solvente aprótico. como DCM para obtener 4-3.

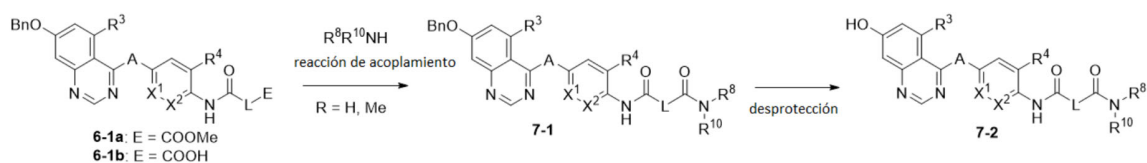
25

ESQUEMA 5

El esquema 5 ilustra una preparación ejemplar de los intermedios 5-3. La activación de 1-8a, 1-8b y 2-5 con cloroformiato de 2,2,2-tricloroetilo (o cloroformiato de isopropenilo) en condiciones de Schotten-Baumann (por ejemplo, en una mezcla de NaHCO_3 acuoso saturado y EtOAc) produce 5-1 que se hace reaccionar adicionalmente con aminas $\text{NHR}^7\text{-L-E}$ (disponibles comercialmente o sintetizadas por los expertos en la técnica) para proporcionar urea 5-2. Alternativamente, la urea 5-2 se puede preparar por reacción de 1-8a, 1-8b y 2-5 con ácidos carboxílicos E-L-COOH (disponibles comercialmente o sintetizados por los expertos en la técnica) bajo el reordenamiento de Curtius (generación in situ de isocianato) (DPPA y una base $[\text{Et}_3\text{N}]$ en un disolvente adecuado como 1,4-dioxano a temperatura elevada). Finalmente, la desprotección catalizada por Pd-C de 5-2 bajo hidrógeno obtiene los intermedios 5-3.

ESQUEMA 6

El esquema 6 ilustra una preparación ejemplar de los intermedios 6-2. Las amidas 6-1 se pueden preparar mediante la reacción de acoplamiento de amida de 1-8a, 1-8b y 2-5 con ácidos E-L-COOH (disponibles comercialmente o sintetizados por los expertos en la materia) en presencia de reactivos de acoplamiento como T3P, TCFH, HATU, EDC y XtalFluor-E. De manera similar al esquema 4, la desprotección catalizada por Pd-C de 6-1 bajo hidrógeno obtiene los intermedios 6-2.

ESQUEMA 7

5

El esquema 7 ilustra una preparación ejemplar de los intermedios 7-2. Los intermedios 6-1a reaccionan con las aminas $\text{NHR}^8\text{R}^{10}$ (disponibles comercialmente o sintetizadas por los expertos en la materia) en un solvente adecuado tal como 1,4-dioxano o THF a temperatura elevada para producir 7-1. Alternativamente, la reacción de acoplamiento de amida de 6-1b con aminas $\text{NR}^8\text{R}^{10}\text{H}$ (disponibles comercialmente o sintetizadas por los expertos en la técnica) en presencia de reactivos de acoplamiento como T3P, TCFH, HATU y EDC, y XtalFluor-E para producir 7-1. De manera similar al esquema 4, la desprotección catalizada por Pd-C de 7-1 bajo hidrógeno obtiene los intermedios 7-2.

10

ESQUEMA 8

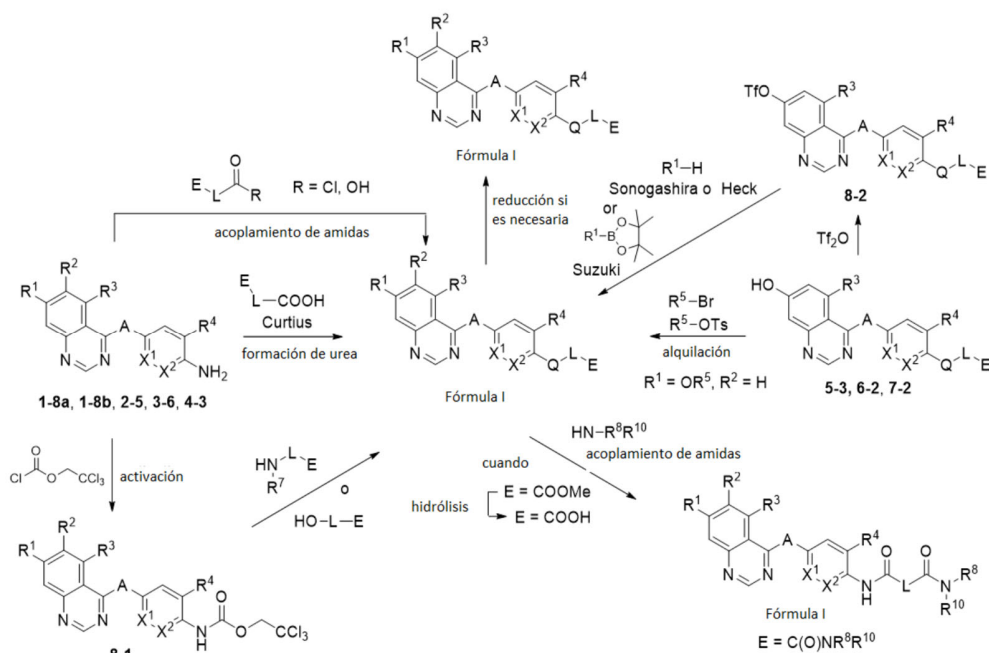
15

20

25

30

35



El esquema 8 ilustra una preparación ejemplar de compuestos de fórmula I. Activación de 1-8a, 1-8b, 2-5, 3-6 y 4-3 con cloroformiato de 2,2,2-tricloroetilo (o cloroformiato de isopropenilo) bajo las condiciones de Schotten Baumann (por ejemplo, en una mezcla de NaHCO_3 acuoso saturado y EtOAc) produce 8-1 que luego reacciona con aminas $\text{HNR}^7\text{-L-E}$ o alcoholes HO-L-E (disponibles comercialmente o sintetizados por los expertos en la técnica) para proporcionar la fórmula I como urea. Alternativamente, la fórmula I como urea se puede preparar mediante la reacción de 1-8a, 1-

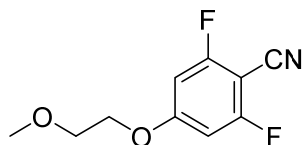
8b, 2-5, 3-6 y 4-3 con ácidos carboxílicos E-L-COOH (disponibles comercialmente o sintetizados por los expertos en la técnica).) en condiciones de transposición de Curtius (generación in situ de isocianato) (DPPA y una base [Et₃N] en un solvente adecuado tal como 1,4-dioxano a temperatura elevada). La fórmula I como amida se puede preparar por reacción de acoplamiento de amida de 1-8a, 1-8b, 2-5, 3-6 y 4-3 con ácidos E-L-COOH (disponible comercialmente o sintetizado por los expertos en la técnica) en presencia de reactivos de acoplamiento como T3P, TCFH, HATU, EDC y XtalFluor-E o con cloruros de acilo E-L-COCl (disponibles comercialmente o sintetizados por los expertos en la materia) en presencia de una base como Et₃N y DIEA . La activación de 5-3, 6-2 y 7-2 con Tf₂O, en presencia de una base como Et₃N, DIEA, piridina o DBU como base en un disolvente orgánico como CH₃CN, DCM o EtOAc produce los intermedios 8-2. Reacción de acoplamiento de Sonogashira o Heck de 8-2 seguida de una reducción adecuada para proporcionar la fórmula I con enlaces C-C. Alternativamente, la fórmula I con enlaces C-C se puede preparar a partir de 8-2 con boronatos o ácido borónico en condiciones de Suzuki, seguido de una reducción adecuada si es necesario. En otra modalidad, la alquilación de 5-3, 6-2 y 7-2 con R⁵-Br y R⁵-OT (disponibles comercialmente o sintetizados por los expertos en la técnica) en presencia de una base (por ejemplo, K₂CO₃, Cs₂CO₃ o NaH) y un solvente aprótico polar (DMSO, DMF, THF o similar), a temperaturas entre ambiente y 150°C da compuestos de fórmula I (R¹ = OR⁵, R² = H). Finalmente, los compuestos de fórmula I que contienen una funcionalidad éster pueden hidrolizarse en condiciones básicas tales como LiOH o NaOH en una mezcla de agua/THF o 1,4-dioxano para proporcionar los ácidos correspondientes. De manera similar al esquema 6, la fórmula I como un éster reacciona con aminas NR⁸R¹⁰H (disponibles comercialmente o sintetizadas por los expertos en la técnica) en un solvente adecuado tal como 1,4-dioxano, THF a temperatura elevada para proporcionar la fórmula I (E = C(O)NR⁸R¹⁰). Alternativamente, la reacción de acoplamiento de amida de los ácidos correspondientes con aminas NR⁸R¹⁰H (disponibles comercialmente o sintetizadas por los expertos en la técnica) en presencia de reactivos de acoplamiento como T3P, TCFH, HATU, EDC y XtalFluor-E para producir la fórmula I (E = C(O)NR⁸R¹⁰).

Preparación de intermedios.

Usando los procedimientos y métodos sintéticos descritos en este documento y métodos conocidos por los expertos en la técnica, se prepararon los siguientes compuestos:

MÉTODO GENERAL A**Alquilación con haluro de alquilo****Intermedio A1: 2,6-Difluoro-4-(2-metoxietoxi)benzonitrilo**

5



Una suspensión de 2,6-difluoro-4-hidroxibenzonitrilo (50 g, 322 mmol) y 1-bromo-2-metoxietano (50 g, 360 mmol) en DMF (300 ml se trató con K₂CO₃ (100 g, 724 mmol). La mezcla de reacción resultante se calentó a 80°C durante 5 h. La mezcla de reacción diluida con agua (700 ml) se extrajo con diclorometano (3x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto bruto se recristalizó en hexano y MTBE para proporcionar 2,6-difluoro-4-(2-metoxietoxi)benzonitrilo (50 g, 73%) como un sólido blanco. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆): δ 6.38 (s, 1H), 6.15 (m, 1H), 4.06 (m, 2H), 3.63 (m, 2H), 3.29 (s, 3H); EM (ESI) m/z: 214.0 (M+H⁺).

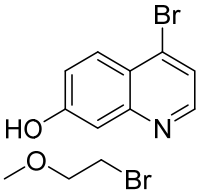
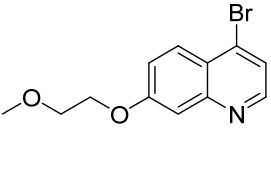
15

Usando el Método General A anterior, se prepararon los siguientes Intermedios del cuadro A.

CUADRO A

20

EJ. No	SM	Producto	Rendimiento (%)	¹ H RMN (400 o 500 MHz, DMSO-d ₆): δ	EM (m/z: M+H ⁺)
A2			89	7.37-7.47 (m, 5H), 7.19 (d, J = 10.4 Hz, 2H), 5.23 (s, 2H).	No hay datos
A3			12.2	7.13 (d, J = 21.2 Hz, 2H), 4.23 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.55 (m, 4H), 2.69 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.45 (m, 4H).	268.9
A4			24.9	7.11 (d, J = 10.4 Hz, 2H), 4.19 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.64 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.20 (s, 6H).	226.9

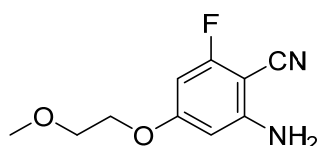
A5			crudo	8.64 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 8.05 (dd, J = 9.3 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.31 (m, 2H), 3.75 (m, 2H), 3.34 (s, 3H)	282.0 284.0
----	---	---	-------	---	----------------

MÉTODO GENERAL B

Sustitución con NH₄OH

5

Intermedio B1: 2-Amino-6-fluoro-4-(2-metoxietoxi)benzonitrilo



10

Una suspensión de 2,6-difluoro-4-(2-metoxietoxi)benzonitrilo (50 g, 235 mmol) en isopropanol (25 ml) se trató con hidróxido de amonio (100 ml, 856 mmol). La mezcla de reacción resultante se calentó a 70°C durante 10 días. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se agitó. El sólido cristalizado se filtró, se lavó con agua fría, se secó a alto vacío para proporcionar 2-amino-6-fluoro-4-(2-metoxietoxi)benzonitrilo (45 g, 91%) como un sólido blanco. EM (ESI) m/z:

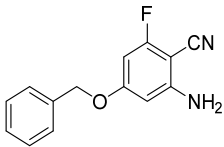
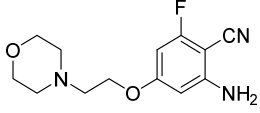
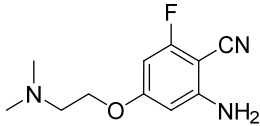
15

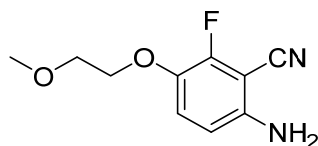
211.0 (M+H⁺).

Usando el método general B anterior, se prepararon los siguientes intermedios del cuadro B.

CUADRO B

20

Ej. No	SM	Producto	Rendimiento (%)	¹ H RMN (400 o 500 MHz, DMSO-d ₆): δ	EM (m/z: M+H ⁺)
B2	A2		90	7.34-7.47 (m, 5H), 6.40 (br s, 2H), 6.25 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 6.20 (br s, 1H), 5.07 (s, 2H).	241.1
B3	A3		72	6.36 (br s, 2H), 6.18 (dd, J = 11.6, 2.0 Hz, 1H), 6.11 (br s, 1H), 4.04 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.55 (m, 4H), 2.64 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.43 (m, 4H).	266.1
B4	A4		66	6.37 (br s, 2H), 6.18 (dd, J = 12.0, 2.0 Hz, 1H), 6.12 (br s, 1H), 4.05 (m, 2H), 2.72 (m, 2H), 2.28 (s, 6H).	224.0

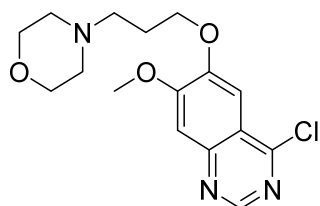
Intermedio B5: 6-amino-2-fluoro-3-(2-metoxietoxi)benzonitrilo

5

Una solución agitada de 2-bromo-3,4-difluoro-1-nitrobenceno (5.0 g, 22.5 mmol) en DCM (100 ml) se trató con hidrogenosulfato de tetra butil amonio (0.07 g, 0.22 mmol). Se añadió 2-metoxietan-1-ol (1.75 g, 22.5 mmol) a temperatura ambiente y luego se añadió gota a gota solución de NaOH 1.0 M (30 ml) a la misma temperatura. Esta mezcla de reacción se agitó adicionalmente a temperatura ambiente durante 3 h. Después del consumo completo del material de partida, la masa de reacción se diluyó con agua (100 ml) y la fase acuosa se extrajo con DCM (2x). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El material bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/hexanos del 15 al 20%) para proporcionar 2-bromo-3-fluoro-4-(2-metoxietoxi)-1-nitrobenceno (3.4 g, 55%) como un sólido blancuzco. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.01 (dd, *J* = 9.2, 1.6 Hz, 1H), 7.43 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 4.35 (m, 2H), 3.71 (m, 2H), 3.31 (s, 3H).

Una solución agitada de 2-bromo-3-fluoro-4-(2-metoxietoxi)-1-nitrobenceno (3.4 g, 11.5 mmol) en DMF (75 ml) se trató con cianuro de cobre (I) (2.1 g, 23.5 mmol) a temperatura ambiente. Esta suspensión se volvió a calentar a 130°C durante 2 h. Después del consumo completo del material de partida, la masa de reacción se enfrió a temperatura ambiente y luego se vertió en agua helada (~75 ml) lentamente (los sólidos precipitaron durante este procedimiento de adición). El sólido se filtró, se lavó con agua y se secó a alto vacío para obtener 2-fluoro-3-(2-metoxietoxi)-6-nitrobenzonitrilo (2.2 g, 80%) como un sólido amarillo. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.29 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.73 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.42 (m, 2H), 3.72 (m, 2H), 3.31 (s, 3H).

Una solución agitada de 2-fluoro-3-(2-metoxietoxi)-6-nitrobenzonitrilo (2.2 g, 8.9 mmol) en agua (30 ml) se trató con ditionito de sodio (3.2 g, 18.5 mmol) a temperatura ambiente. Esta suspensión se volvió a calentar a 100°C durante 16 h. Después de consumir el material de partida, la reacción se diluyó con agua (10 ml) y la capa acuosa se extrajo con MeOH al 10%/DCM (2x). Los extractos orgánicos se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El material bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para proporcionar 6-amino-2-fluoro-3-(2-metoxietoxi)benzonitrilo (0.5 g, 25%) como un sólido amarillo. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7.25 (t, *J* = 9.6 Hz, 1H), 6.52 (dd, *J* = 9.2, 1.6 Hz, 1H), 5.98 (br s, 2H), 4.03 (m, 2H), 3.58 (m, 2H), 3.29 (s, 3H); EM (ESI) *m/z*: 211.1 (M+H⁺).

Intermedio B6: 4-(3-((4-cloro-7-metoxiquinazolin-6-il)oxi)propil)morfolina

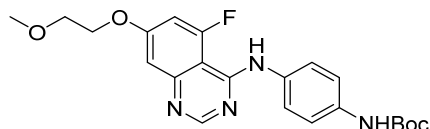
5

Una solución de 7-metoxi-6-(3-morfolinopropoxi)quinazolin-4-ol (1.0 g, 3.1 mmol) CHCl₃ (25 ml) se trató con DMF (1-2 gotas). Se añadió gota a gota cloruro de oxalilo (exceso) a la solución. La mezcla se calentó a reflujo durante la noche. La mezcla se concentró a presión reducida hasta sequedad. El residuo se trató con CHCl₃ (10 ml) y se evaporó hasta sequedad. El residuo se trituró con DCM (25 ml) y se filtró para obtener 4-(3-((4-cloro-7-metoxiquinazolin-6-il)oxi)propil)morfolina (1.0 g, 57%) como un sólido blanquecino. EM (ESI) m/z: 320.2 (M+H⁺).

10

MÉTODO GENERAL C

15

Formación de formamidinas y ciclación**Intermedio C1: (4-((5-fluoro-7-(2-metoxietoxi)quinazolin-4-il)amino)fenil)carbamato de terc-butilo**

20

Se calentó a 70°C una suspensión de 2-amino-6-fluoro-4-(2-metoxietoxi)benzonitrilo (13 g, 62 mmol) y 1,1-dimetoxi-N,N-dimetilmetanamina (30 g, 250 mmol) durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y luego la solución se concentró para proporcionar un intermedio viscoso incoloro. El residuo se trató con (4-aminofenil)carbamato de terc-butilo (13 g, 62 mmol) y ácido acético (100 ml). La mezcla de reacción resultante se calentó a 70°C durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se trató con agua (100 ml) y se agitó a temperatura ambiente. Los sólidos se filtraron, se lavaron con agua y se secaron a alto vacío para proporcionar (4-((5-fluoro-7-(2-metoxietoxi)quinazolin-4-il)amino)fenil)carbamato de terc-butilo (18.6 g, 70%) como un sólido marrón. EM (ESI) m/z: 429.2 (M+H⁺).

25

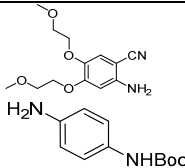
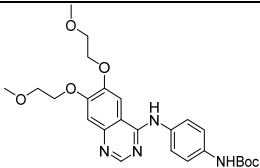
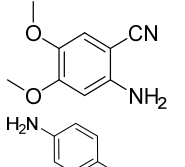
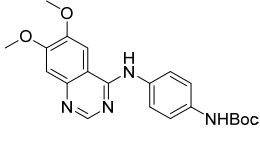
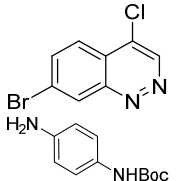
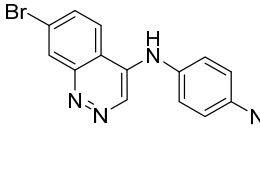
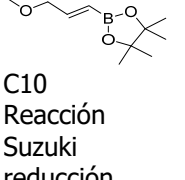
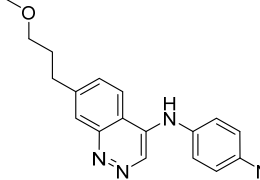
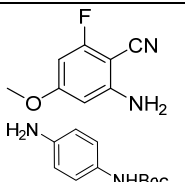
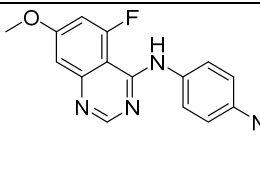
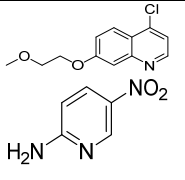
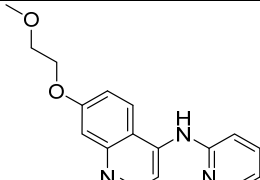
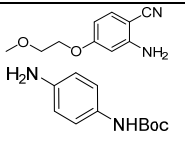
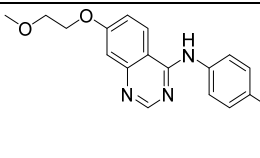
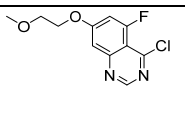
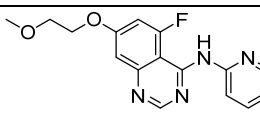
30

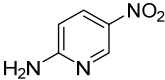
Usando el método general C anterior, se prepararon los siguientes intermedios del cuadro C.

35

CUADRO C

Ej. No	SM	Producto	Rendimiento (%)	¹ H RMN (400 o 500 MHz, DMSO-d ₆): δ	EM (m/z: M+H ⁺)
C2	B2 		78	9.31 (s, 1H), 8.89 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.55 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.50 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.34-7.45 (m, 5H), 7.18 (dd, J = 14.0, 2.4 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 5.29 (s, 2H), 1.48 (s, 9H).	461.3
C3	B1 		89	No hay datos	430.2
C4	B3 		50	9.33 (s, 1H), 8.90 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.54 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.44 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.11 (dd, J = 14.0, 2.4 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 4.27 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.59 (m, 4H), 2.74 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 2.49 (m, 4H). 1.48 (s, 9H).	484.0
C5	B1 		62	9.60 (s, 1H), 8.87 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.54 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.13 (dd, J = 13.6, 2.0 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 4.28 (m, 2H), 3.71 (m, 2H), 3.32 (s, 3H), 1.49 (s, 9H).	447.3
C6	B4 		57	9.34 (s, 1H), 8.89 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.54 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 7.44 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.11 (dd, J = 12.0, 2.4 Hz, 1H), 7.06 (m, 1H), 4.22 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.67 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.23 (s, 6H), 1.48 (s, 9H).	442.3
C7	B5 		50	9.32 (s, 1H), 8.97 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.83 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.60 (s, 1H), 7.44 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.32 (m, 2H), 3.71 (m, 2H), 3.31 (s, 3H), 1.47 (s, 9H).	429.1

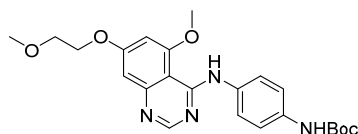
C8			44	9.60 (s, 1H), 8.30 (br s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.61 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.34 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.01 (s, 1H), 4.21 (m, 2H), 4.18 (m, 2H), 3.70 (m, 4H), 3.31 (s, 6H), 1.49 (s, 9H).	485.1
C9			36	9.42 (br s, 1H), 9.30 (br s, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.61 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.44 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.15 (s, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 1.48 (s, 9H).	397.3
C10			crudo	No hay datos	415.0 417.0
C11	 C10 Reacción Suzuki reducción		60	No hay datos	409.2
C12			50	9.31 (br s, 1H), 8.88 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.54 (br m, 2H), 7.44 (br m, 2H), 7.09 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 1.47 (s, 9H).	385.1
C13		 Reducción	77	8.94 (s, 1H), 8.38 (m, 1H), 8.28 (m, 1H), 7.77 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 7.25 (m, 1H), 7.16 (m, 1H), 7.06 (m, 2H), 5.06 (s, 2H), 4.21-4.32 (m, 2H), 3.74 (m, 2H), 3.35 (s, 3H).	311.2
C14			40	9.57 (s, 1H), 9.31 (br s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.42 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 7.44 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.22 (dd, J = 9.2, 2.4 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 4.26 (m, 2H), 3.72 (m, 2H), 1.48 (s, 9H). 3Hs están bajo un solvente	411.5
C15		 Reducción	50	No hay datos	330.2

					
--	---	--	--	--	--

MÉTODO GENERAL D

Sustitución con NaOMe

5 Intermedio D1: (4-((5-metoxi-7-(2-metoxietoxi)quinazolin-4-il)amino)fenil)carbamato de terc-butilo



10 Se trató una solución agitada de (4-((5-fluoro-7-(2-metoxietoxi)quinazolin-4-il)amino)fenil)carbamato de terc-butilo (5,0 g, 11,7 mmol) en THF seco (100 ml) con NaOMe (25% en MeOH, 5.0 ml, 23.4 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a 50°C durante 20 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y luego se vertió en agua helada (500 ml) lentamente. Los sólidos precipitados se filtraron, se lavaron a fondo con agua y se secaron a alto vacío. Los sólidos se purificaron adicionalmente en cromatografía en columna de gel de sílice (6-8% MeOH/DCM) para proporcionar terc-butilo (4-((5-metoxi-7-(2-metoxietoxi)quinazolin-4-il)amino)fenil)carbamato (3.0 g, 58%) como un sólido blanquecino. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆): δ 9.67 (s, 1H), 9.29 (br s, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.64 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.44 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.76 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.69 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.23 (m, 2H), 4.07 (s, 3H), 3.71 (m, 2H), 3.30 (s, 3H), 1.48 (s, 9H); EM (ESI) m/z: 441.1 (M+H⁺).

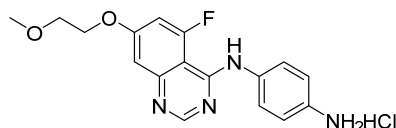
15

20

MÉTODO GENERAL E

Desprotección

25 Intermedio E1: Clorhidrato de N1-(5-fluoro-7-(2-metoxietoxi)quinazolin-4-il)benceno-1,4-diamina



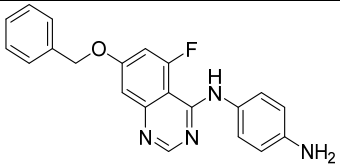
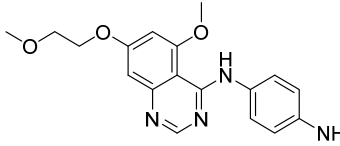
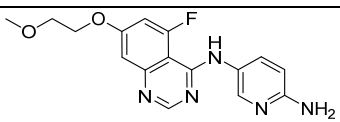
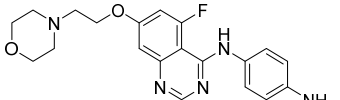
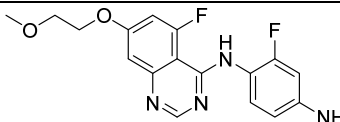
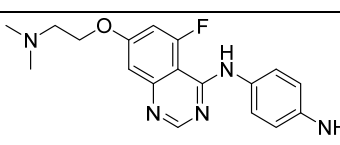
30 Una suspensión de (4-((5-fluoro-7-(2-metoxietoxi)quinazolin-4-il)amino)fenil)carbamato de terc-butilo (12.0 g, 28 mmol) en dioxano (24 ml), HCl 4.0 M en 1,4-dioxano (24 ml, 96 mmol) se agitó a temperatura ambiente durante 6 h se añadió MTBE y la solución se agitó a temperatura ambiente. Los sólidos se filtraron, se lavaron con MTBE y acetonitrilo para proporcionar clorhidrato de N1-(5-fluoro-7-(2-metoxietoxi)quinazolin-4-il)benceno-1,4-diamina (9.4 g, 92%) como

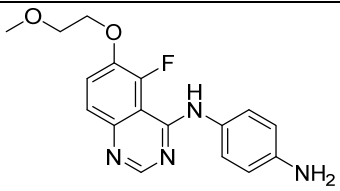
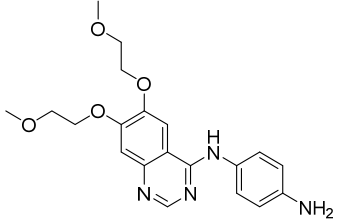
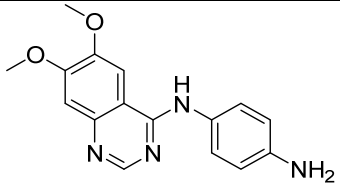
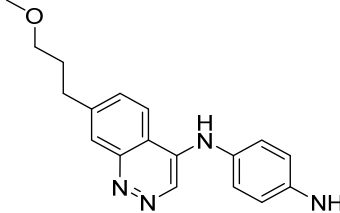
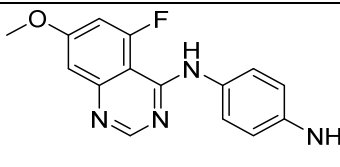
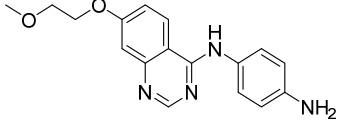
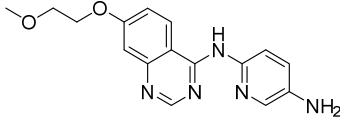
un sólido de color gris. ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6): δ 10.4 (br s, 1H), 8.75 (s, 1H), 7.56 (br d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.46 (dd, J = 14.4, 2.0 Hz, 1H), 7.27 (br d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.20 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 4.34 (m, 2H), 3.73 (m, 2H), 3.40-4.10 (br s, 3H), 3.33 (s, 3H); EM (ESI) m/z : 329.2 ($M+H^+$).

Usando los métodos generales D y E anteriores, se prepararon los siguientes

5 Intermedios del cuadro D.

CUADRO D

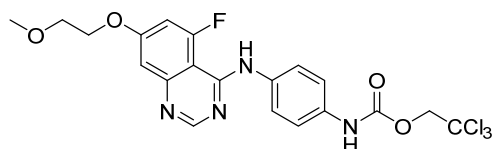
Ej. No	SM	Producto	Rendimiento (%)	^1H RMN (400 o 500 MHz, DMSO- d_6): δ	EM (m/z : $M+H^+$)
E2	C2	 sal HCl	98	10.6 (br s, 1H), 8.81 (s, 1H), 7.64 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.57 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.53 (m, 3H), 7.49 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.40-7.46 (m, 5H), 5.36 (s, 2H).	361.1
E3	D1	 sal HCl	93	10.7 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 7.51 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.20 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.95 (br s, 1H), 6.91 (br s, 1H), 4.31 (m, 2H), 4.12 (s, 3H), 3.74 (m, 2H), 3.34 (s, 3H). (protones NH ₂ no son visibles)	341.0
E4	C3	 sal HCl	99	No hay datos	330.2
E5	C4	 sal HCl	98	10.5 (br s, 1H), 8.80 (s, 1H), 7.63 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.52 (dd, J = 13.6, 2.0 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.36 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 4.70 (t, J = 4.0 Hz, 2H), 3.94 (m, 4H), 3.63 (t, J = 4.4 Hz, 2H), 3.50 (m, 2H), 3.36 (m, 2H). protones NH ₂ faltantes	384.0
E6	C5	 sal HCl	96	10.3 (br s, 1H), 8.78 (s, 1H), 7.47 (dd, J = 13.6, 2.0 Hz, 1H), 7.23 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.65 (m, 2H), 4.34 (m, 2H), 3.73 (m, 2H), 3.32 (s, 3H). protones NH ₂ faltantes	347.4
E7	C6	 sal HCl	98	10.9 (br s, 1H), 10.4 (br s, 1H), 8.77 (s, 1H), 7.61 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.49 (d, J = 13.6, 1H), 7.34 (m, 3H), 4.61 (m, 2H), 3.59 (m, 2H), 2.85 (s, 6H). protones NH ₂ faltantes	342.3

E8	C7	 sal HCl	98	10.9 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.11 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 7.81 (dd, J = 10.0, 1.6 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.44 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 4.41 (m, 2H), 3.68 (m, 2H), 3.39 (s, 3H). protones NH ₂ faltantes	329.3
E9	C8	 sal HCl	99	10.2 (s, 1H), 8.56 (br s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.54 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.43 (s, 1H), 7.21 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 4.38 (m, 2H), 4.31 (m, 2H), 3.75 (m, 4H), 3.34 (s, 6H).). protones NH ₂ faltantes	385.3
E10	C9	 sal HCl	98	11.5 (s, 1H), 8.81 (d, J = 2.4 Hz 1H), 8.33 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 7.72 (dd, J = 8.8, 2.8 Hz, 2H), 7.34 (m, 3H), 4.01 (s, 3H), 3.99 (s, 3H). protones NH ₂ faltantes	297.3
E11	C11	 sal HCl	83	11.70 (s, 1H), 8.71 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.80 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.37 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.03 (s, 1H), 4.32 (s, 2H), 3.38 (m, 2H), 3.27 (s, 3H), 2.92 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 1.88-1.97 (m, 2H).	309.2
E12	C12		95	10.50 (br s, 1H), 8.79 (s, 1H), 7.61 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.45 (dd, J = 13.6, 2.4 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.28 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 3.98 (s, 3H). NH ₂ faltante.	284.9
E13	C14	 sal HCl	95	11.64 (s, 1H), 8.85 (t, J = 4.4 Hz, 2H), 7.71 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.51 (dd, J = 9.2, 2.4 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.31 (s, 1H), 4.33 (t, J = 4.0 Hz, 2H), 3.75 (t, J = 4.4 Hz, 2H), 3.33 (s, 3H). 2Hs faltantes	311.0
E14	C15		59	9.84 (s, 1H), 8.49 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 8.46 (s, 1H), 7.85 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.15 (m, 2H), 7.04 (dd, J = 8.8, 2.8 Hz, 1H), 5.18 (br s, 2H), 4.25 (m, 2H), 3.71 (m, 2H). 3Hs están bajo solventes.	311.9

MÉTODO GENERAL F**Activación de amina con TrocCl**

Ejemplo F1: (4-((5-fluoro-7-(2-metoxietoxi)quinazolin-4-il)amino)fenil)carbamato de

5 2,2,2-tricloroetilo



10 Una suspensión de clorhidrato de N1-(5-fluoro-7-(2-metoxietoxi)quinazolin-4-il)benceno-1,4-diamina (5.0 g, 14 mmol) en DCM (10 ml) se trató con TEA (4.0 g, 40 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente y se añadió TrocCl (5.0 g, 24 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y se añadió agua (100 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo

15 se trató con MTBE (60 ml) y los sólidos se filtraron para proporcionar 2,2,2-tricloroetilo (4-((5-fluoro-7-(2-metoxietoxi)quinazolin-4-il)amino)fenilo)carbamato (5.8 g, 84%) como un sólido verdoso claro. EM (ESI) m/z: 503.0 (M+H⁺) y 505.0.

Usando el método general F anterior, se prepararon los siguientes intermedios del cuadro E.

20

CUADRO E

Ej. No	SM	Producto	Rendimiento (%)	¹ H RMN (400 o 500 MHz, DMSO-d ₆): δ	EM (m/z: M+H ⁺)
F2	E4		crudo	No hay datos	504.0 506.0
F3	E5		61	10.12 (br s, 1H), 8.95 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.63 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.50 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.13 (dd, J = 14.0, 2.4 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 4.95 (s, 2H), 4.27 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.58 (m, 4H), 2.74 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.49 (m, 4H).	557.9 559.9
F4	E6		82	10.4 (s, 1H), 8.93 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.63 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.14 (dd, J = 13.6, 2.0 Hz, 1H), 7.07 (d, J =	521.1 523.1

				2.4 Hz, 1H), 4.97 (s, 2H), 4.28 (m, 2H), 3.71 (m, 2H), 3.31 (s, 3H).	
F5	E7		20	10.1 (br s, 1H), 8.95 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.62 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.50 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.11 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 7.05 (br s, 1H), 4.95 (s, 2H), 4.23 (m, 2H), 2.60 (m, 2H), 2.20 (s, 6H).	516.2 518.2
F6	E9		37	10.5 (br s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.73 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.65 (s, 1H), 7.51 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.19 (m, 1H), 4.98 (s, 2H), 4.23 (m, 2H), 4.20 (m, 2H), 3.72 (m, 4H), 3.32 (s, 6H).	560.8
F7	E3		25	10.1 (br s, 1H), 9.80 (br s, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.62 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.50 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 6.77 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.71 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.98 (s, 2H), 4.23 (m, 2H), 4.07 (s, 3H), 3.70 (m, 2H), 3.31 (s, 3H).	516.8
F8	E12		31	10.45 (br s, 1H), 10.32 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 7.58 (m, 2H), 7.49 (m, 2H), 7.43 (br d, J = 13.2 Hz, 1H), 7.17 (br s, 1H), 4.96 (s, 2H), 3.98 (s, 3H).	460.8
F9	E10		35	11.3 (br s, 1H), 10.3 (br s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.61 (m, 4H), 7.33 (s, 1H), 5.02 (s, 2H), 4.01 (s, 3H), 3.99 (s, 3H).	471.1
F10	E8		40	10.17 (s, 1H), 9.04 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.86 (m, 1H), 7.70 (m, 2H), 7.62 (m, 1H), 7.50 (m, 2H), 4.97 (s, 2H), 4.34 (t, J = 4.4 Hz, 2H), 3.71 (t, J = 4.4 Hz, 2H), 3.32 (s, 3H).	505.0
F11	E14		crudo	No hay datos	486.0

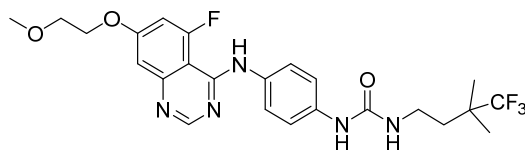
MÉTODO GENERAL G

Reacción de acoplamiento

5

EJEMPLO 1

1-(4-((5-fluoro-7-(2-metoxietoxi)quinazolin-4-il)amino)fenil)-3-(4,4,4-trifluoro-3,3-

dimetilbutil)urea

5

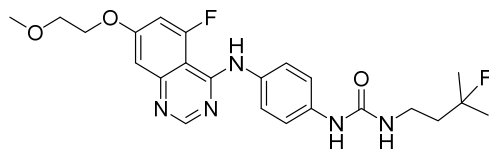
Una suspensión de (4-((5-fluoro-7-(2-metoxietoxi)quinazolin-4-il)amino)fenil)carbamato de 2,2,2-tricloroetilo (F1, 0.30 g, 0.60 mmol) en CH₃CN (10 ml) se trató seguido de TEA (0.150 g, 0.0015 mol). Se añadió clorhidrato de 4,4,4-trifluoro-3,3-dimetilbutan-1-amina (0.10 g, 0.52 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 60°C durante 14 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en DCM (10 ml). La solución se filtró a través de una capa de gel de sílice y se lavó con EtOAc (20 ml). El filtrado se concentró a presión reducida y se cristalizó en CH₃CN para proporcionar 1-(4-((5-fluoro-7-(2-metoxietoxi)quinazolin-4-il)amino)fenil)-3-(4,4,4 -trifluoro-3,3-dimetilbutil)urea (0.14 g, 46%) como un sólido blanco. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆): δ 8.86 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.50 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.38 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.11 (dd, J = 13.8, 2.4 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.13 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 4.27 (t, J = 4.3 Hz, 2H), 3.70 (t, J = 4.3 Hz, 2H), 3.33(s, 3H), 3.19 (m, 2H), 1.62 (m, 2 H), 1.12 (s, 6H); EM (ESI) m/z: 510.2 (M+H⁺).

10

15

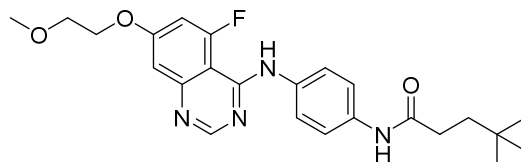
MÉTODO GENERAL H**Reacción Curtius**

20

EJEMPLO 2**1-(3-fluoro-3-metilbutil)-3-(4-((5-fluoro-7-(2-metoxietoxi)quinazolin-4-il)amino)fenil)urea**

Una suspensión de ácido 5-fluoro-5-metilhexanoico (0.25 g, 1.7 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml) se trató con TEA (0.5 ml). La mezcla de reacción se enfrió a 0°C en un baño de hielo y se añadió azida de difenilfosforilo (0.50 g, 1.8 mmol) en las mismas condiciones. La mezcla de reacción se calentó lentamente a temperatura ambiente y luego se agitó a ta durante 30 min. Clorhidrato de N1-(5-fluoro-7-(2-metoxietoxi)quinazolin-4-il)benceno-1,4-diamina (E1, 0.30 g, 0.82 mmol) seguido de TEA (0.5 ml) y agitado a 100°C durante 2 horas La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se formó un precipitado. Los sólidos precipitados se filtraron y lavaron con acetonitrilo. El filtrado se concentró a presión reducida y se repartió entre DCM (30 ml) y agua (20 ml). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para obtener un residuo oscuro. El sólido resultante se disolvió en DCM (10 ml) y se filtró a través de una capa de gel de sílice. El filtrado se trató con CH₃CN y el sólido se filtró para proporcionar 1-(3-fluoro-3-metilbutil)-3-(4-((5-fluoro-7-(2-metoxietoxi)quinazolin-4-il) amino)fenil)urea (0.14 g, 37%) como sólidos blancos.

¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆): δ 8.86 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 8.50 (s,1H), 8.40 (s,1H), 7.50 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.38 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.11 (dd, J = 13.8, 2.4 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.07 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 4.27 (t, J = 4.3 Hz, 2H), 3.70 (t, J = 4.2 Hz, 2H), 3.33 (s, 3H), 3.21 (m, 2H), 1.78 (m, 2H); 1.36 (s, 3 H), 1.32 (s, 3H); EM (ESI) m/z: 460.2 (M+H⁺).

MÉTODO GENERAL I**Formación de amida con HATU****EJEMPLO 3****N-(4-((5-fluoro-7-(2-metoxietoxi)quinazolin-4-il)amino)fenil)-4,4-dimetilpentanamida**

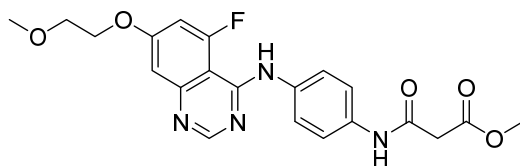
Una suspensión de clorhidrato de N1-(5-fluoro-7-(2-metoxietoxi)quinazolin-4-il)benceno-1,4-diamina (E1, 0.20 g, 0.55 mmol) en CH₃CN (10 ml) se trató con HATU (0.25 g, 0.66

mmol), DIEA (0.25 g, 1.9 mmol) y ácido 4,4-dimetilpentanoico (0.10 g, 0.77 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 70°C durante 30 min. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y los sólidos resultantes se filtraron, se lavaron con CH₃CN para proporcionar N-(4-((5-fluoro-7-(2-metoxietoxi)quinazolin-4-il)amino)fenil)-4, 4-dimetilpentanamida (0.15 g, 62%) como un sólido blanco. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆): δ 9.90 (s, 1H), 8.92 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.58 (s, 4H), 7.12 (dd, J = 13.8, 2.4 Hz, 1H), 7.04 (s, 1H), 4.27 (t, J = 4.2 Hz, 2H), 3.70 (t, J = 4.2 Hz, 2H), 3.32 (s, 3H), 2.27 (t, J = 8.2 Hz, 2H), 1.51 (t, J = 8.3 Hz, 2H), 0.90 (s, 9H); EM (ESI) m/z: 441.2 (M+H⁺).

MÉTODO GENERAL J

Formación de amida con cloruro de acilo

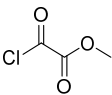
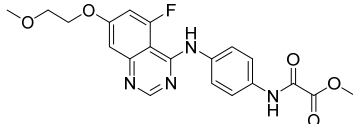
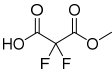
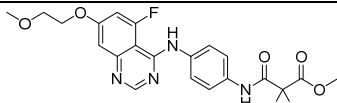
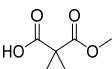
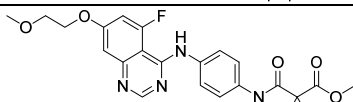
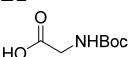
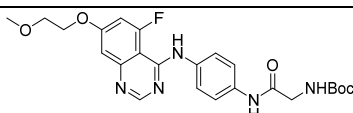
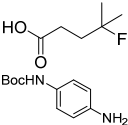
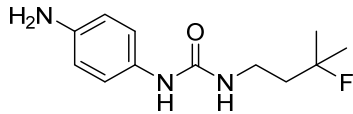
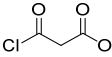
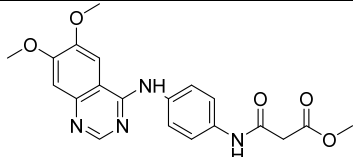
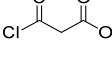
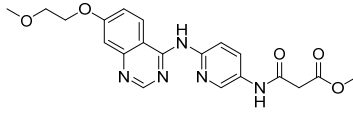
Ejemplo G1: 3-((4-((5-fluoro-7-(2-metoxietoxi)quinazolin-4-il)amino)fenil)amino)-3-oxopropanoato de metilo



Una suspensión de clorhidrato de N1-(5-fluoro-7-(2-metoxietoxi)quinazolin-4-il)benceno-1,4-diamina (E1, 0.60 g, 1.6 mmol) en DCM (10 ml) se trató con TEA (0.17 g, 1.6 mmol) a temperatura ambiente. Se añadió lentamente 3-cloro-3-oxopropanoato de metilo (0.60 g, 4.4 mmol) a la mezcla de reacción y la mezcla de reacción resultante se agitó a ta durante 1 h. La mezcla se concentró y se añadió agua. La solución se agitó y los sólidos se filtraron, se lavaron con agua y se secaron a alto vacío para proporcionar metil 3-((4-((5-fluoro-7-(2-metoxietoxi)quinazolin-4-il)amino)fenilo)amino)-3-oxopropanoato (0.48 g, 68%) como un sólido blanquecino. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆): δ 10.22 (s, 1H), 8.97 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 8.46 (s, 1H), 7.63 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 7.59 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 7.15 (dd, J = 13.9, 2.4 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.28 (m, 2H), 3.71 (m, 2H), 3.67 (s, 3H), 3.49 (s, 2H), 3.33 (s, 3H). EM (ESI) m/z: 429.0 (M+H⁺).

Usando los métodos generales G, H, I y J anteriores, se prepararon los siguientes intermedios del cuadro F.

CUADRO F

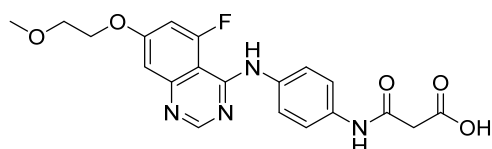
Ej. No	SM	Producto	Método	Rendimiento (%)	¹ H RMN (400 o 500 MHz, DMSO-d ₆): δ	EM (m/z: M+H ⁺)
G2	E1 		J	85	10.82 (s, 1H), 8.99 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 8.45 (s, 1H), 7.71 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.65 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.14 (dd, J = 13.9, 2.4 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.28 (m, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.64 (m, 2H), 3.31 (s, 3H).	415.2
G3	E1 		I	66	No hay datos	451.2
G4	E1 		I	58	10.35 (s, 1H), 8.96 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 8.45 (s, 1H), 7.58-7.68 (m, 4H), 7.15 (dd, J = 13.9, 2.4 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.29 (m, 2H), 3.71 (m, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.34 (s, 3H), 1.37-1.48 (m, 4H).	465.2
G5	E1 		I	50	9.93 (s, 1H), 8.95 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 8.44 (s, 1H), 7.62 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 7.57 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.11 (dd, J = 14.0, 2.4 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 4.28 (m, 2H), 3.71 (m, 4H), 3.32 (s, 3H), 1.44 (s, 9H).	486.5
G6		 sal HCl	H & E	90	No hay datos	340.2
G7	E10 		J	61	No hay datos	397.2
G8	E14 		J	50	10.50 (s, 1H), 9.60 (br s, 1H), 8.67 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.60 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 8.26 (br s, 1H), 7.99 (dd, J = 6.0, 2.8 Hz, 1H), 7.24 (m, 2H), 4.28 (m, 2H), 3.72 (m,	411.9

					2H), 3.64 (s, 3H), 3.53 (s, 2H), 3.33 (s, 3H).	
--	--	--	--	--	--	--

MÉTODO GENERAL K

Hidrólisis

5 Intermedio **H1:** Ácido 3-((4-((5-fluoro-7-(2-metoxietoxi)quinazolin-4-il)amino)fenil)amino)-3-oxopropanoico



10

Una suspensión de 3-((4-((5-fluoro-7-(2-metoxietoxi)quinazolin-4-il)amino)fenil)amino)-3-oxopropanoato de metilo (G1, 1.0 g, 2.3 mmol), hidrato de hidróxido de litio (2.5 g, 60 mmol) en agua (60 ml) se agitó a 50°C durante 5 horas y luego a ta durante 2 días. Los sólidos resultantes se filtraron, se lavaron con agua y se secaron a alto vacío para proporcionar ácido 3-((4-((5-fluoro-7-(2-metoxietoxi)quinazolin-4-il)amino)fenil)amino)-3-oxopropanoico (0.62 g, 64%) como un sólido blanco. EM (ESI) m/z: 415.2 (M+H⁺).

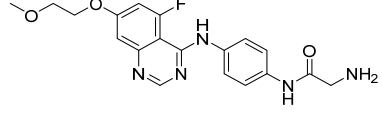
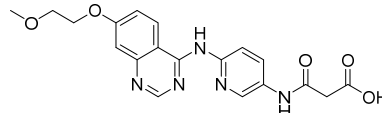
15

Usando el método general E, y K anteriores, los siguientes intermedios del cuadro G se prepararon.

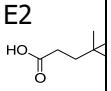
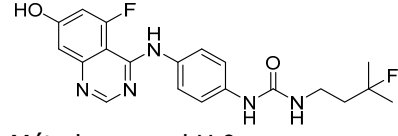
CUADRO G

20

Ej. No	SM	Producto	Rendimiento (%)	¹ H RMN (400 o 500 MHz, DMSO-d ₆): δ	EM (m/z: M+H ⁺)
H2	G2		76	10.73 (s, 1H), 9.11 (br s, 1H), 8.47 (s, 1H), 7.72 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.65 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.16 (dd, J = 13.9, 2.4 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.27 (m, 2H), 3.69 (m, 2H), 3.31 (s, 3H). Ácido H faltante	415.2
H3	G3		56	11.05 (s, 1H), 10.55 (br s, 1H), 8.80 (s, 1H), 7.71 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.62 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.51 (dd, J = 14.0, 5.0 Hz, 1H), 7.01 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.30 (m, 2H), 3.71 (m, 2H), 3.31 (s, 3H). Ácido H faltante	451.2
H4	G4		86	13.15 (s, 1H), 10.64 (s, 1H), 9.35 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 7.57-7.66 (m, 4H), 7.23 (dd, J = 13.8, 2.4 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.30 (m, 2H), 3.72 (m, 2H), 3.34 (s, 3H), 1.45 (s, 4H).	441.2

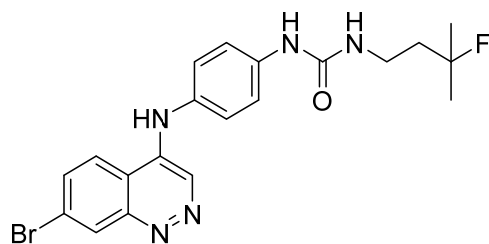
H5	G5	 sal HCl	99	8.72 (s, 1H), 8.24 (m, 3H), 7.70 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 7.57 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.42 (dd, J = 13.6, 2.0 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 4.33 (m, 2H), 3.81 (m, 2H), 3.71 (m, 2H), 3.31 (s, 3H). protones NH ₂ faltantes	386.4
H6	G8	 sal Li	60	No hay datos	398.0

Preparación de 1-(3-fluoro-3-metilbutil)-3-(4-((5-fluoro-7-hidroxiquinazolin-4-il)amino)fenil)urea

Ej. No	SM	Producto	Rendimiento (%)	¹ H RMN (400 o 500 MHz, DMSO-d ₆): δ	EM (m/z: M+H ⁺)
I1	E2 	 Método general H & H ₂ , Pd-C	65	10.9 (br s, 1H), 8.77 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.56 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 7.37 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.89 (dd, J = 13.6, 2.0 Hz, 1H), 6.85 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.07 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 3.23 (m, 2H), 1.79 (m, 2H), 1.35 (d, J = 21.6 Hz, 6H).	402.3

5 Preparación del intermedio J1: 1-(4-((7-bromocinnolin-4-il)amino)fenil)-3-(3-fluoro-3-metilbutil)urea

10



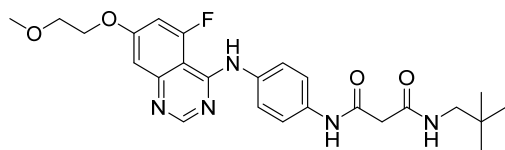
Una solución de clorhidrato de 1-(4-aminofenil)-3-(3-fluoro-3-metilbutil)urea (G6, 0.27 g, 0.99 mmol) en tolueno (8 ml) se trató con DIEA (0.32 g, 2.5 mmol). Se añadió 7-bromo-4-clorocinnolina (0.20, 0.82 mmol) y luego se agitó durante 15 min. Se añadió n-BuOH (2 ml) y luego la mezcla de reacción se calentó a 90°C durante 3 h. La mezcla de reacción se enfrió a ta y luego se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (0-15% (5% NH₄OH/MeOH)/DCM) para obtener 1-(4-((7-bromocinnolin-4-il)amino)fenil)-3-(3-fluoro-3-metilbutil)urea (0.24 g, 64%). EM (ESI) m/z: 116.0 (M+H⁺) 448.0.

MÉTODO GENERAL L**Acoplamiento de amida con HATU**

5

EJEMPLO 4**N1-(4-((5-fluoro-7-(2-metoxietoxi)quinazolin-4-il)amino)fenil)-N3-neopentilmalonamida**

10



15

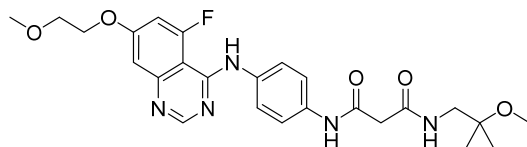
20

Una solución de ácido 3-((4-((5-fluoro-7-(2-metoxietoxi)quinazolin-4-il)amino)fenil)amino)-3-oxopropanoico (H1, 0.10 g, 0.025 mmol) en DMF (1 ml) se trató con DIEA (0.10 g, 0.076 mmol). Se añadieron 2,2-dimetilpropan-1-amina (0.03 g, 0.033 mmol) y HATU (0.013 g, 0.033 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 50°C durante 2 h. La mezcla se enfrió a ta, se diluyó con agua (1 ml) y se agitó para precipitar. Los sólidos resultantes se filtraron, se lavaron con agua y se secaron a alto vacío. Los sólidos se trituraron con CH₃CN (3 ml) y se agitaron a ta. Los sólidos resultantes se filtraron y secaron en estufa de alto vacío a 80°C para obtener N1-(4-((5-fluoro-7-(2-metoxietoxi)quinazolin-4-il)amino)fenil)-N3-neopentilmalonamida (0.10 g, 80%). ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆): δ 10.14 (s, 1H), 8.98 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.00 (t, J = 6.3 Hz, 1H), 7.56-7.67 (m, 4H), 7.15 (dd, J = 13.8, 2.4 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 4.26-4.32 (m, 2H), 3.69-3.75 (m, 2H), 3.33 (s, 3H), 3.31 (s, 2H), 2.94 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 0.87 (s, 9H); EM (ESI) m/z: 484.2 (M+H⁺).

MÉTODO GENERAL M

25

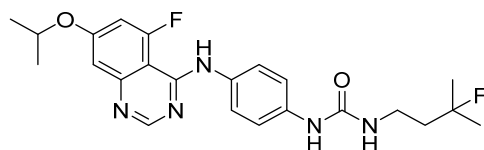
Acoplamiento de amida bajo calentamiento

EJEMPLO 5**N1-(4-((5-fluoro-7-(2-metoxietoxi)quinazolin-4-il)amino)fenil)-N3-(2-metoxi-2-metilpropil)malonamida**

5

Una suspensión de 3-((4-((5-fluoro-7-(2-metoxietoxi)quinazolin-4-il)amino)fenil)amino)-3-oxopropanoato de metilo (G1, 0.40 g, 0.93 mmol), 2-metoxi-2-metilpropan-1-amina (0.25 g, 2.4 mol) en CH₃CN (6 ml) se agitó a 90°C durante 13 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y luego la solución se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en DCM (30 ml), se pasó a través de una capa de gel de sílice y se lavó con EtOAc (100 ml) y acetona (100 ml). La fracción de acetona contenía compuesto puro. La fracción se concentró a presión reducida. El residuo se recrystalizó en CH₃CN para proporcionar N1-(4-((5-fluoro-7-(2-metoxietoxi)quinazolin-4-il)amino)fenil)-N3-(2-metoxi-2-metilpropil)malonamida (0.12 g, 24%) como un sólido amarillo pálido. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆): δ 10.12 (s, 1H), 8.97 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 8.45 (s, 1H), 7.96 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 7.62 (m, 4H), 7.15 (dd, J = 13.8, 2.4 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.29 (m, 2H), 3.72 (m, 2H), 3.34 (s, 3H), 3.30 (s, 2H), 3.17 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 3.13 (s, 3H), 1.09 (s, 6H); EM (ESI) m/z: 500.2 (M+H⁺).

20

MÉTODO GENERAL N**Alquilación con bromuro de alquilo****EJEMPLO 6****1-(3-fluoro-3-metilbutil)-3-(4-((5-fluoro-7-isopropoxiquinazolin-4-il)amino)fenil)urea**

30

Una solución agitada de 1-(3-fluoro-3-metilbutil)-3-(4-((5-fluoro-7-hidroxi)quinazolin-4-il)amino)fenil)urea (I1, 0.20 g, 0.50 mmol) en CH₃CN (4 ml) se trató con Cs₂CO₃ (0.49 g, 1.49 mmol), KI (0.008 g, 0.05 mmol) y 2-bromopropano (0.12 g, 0.10 mmol) a temperatura ambiente. Esta suspensión se volvió a calentar a 90°C durante 16 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua helada (10 ml) y luego la solución se extrajo con MeOH al 10% en DCM (3x). Los extractos orgánicos se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El crudo se purificó

35

por cromatografía en columna de gel de sílice (MeOH al 6-8%/DCM) para producir 1-(3-fluoro-3-metilbutil)-3-(4-((5-fluoro-7-isopropoxiquinazolin-4-il)amino)fenil)urea (0.055 g, 25%) como un sólido blanquecino. ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6): δ 8.84 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.51 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 7.38 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.05 (dd, J = 14.0, 2.4 Hz, 1H), 7.00 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.08 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.85 (m, 1H), 3.20 (m, 2H), 1.79 (dt, J = 20.0, 7.6 Hz, 2H), 1.35 (d, J = 21.6 Hz, 6H), 1.33 (d, J = 6.0 Hz, 6H); EM (ESI) m/z: 444.3 (M+H $^+$).

MÉTODO GENERAL O

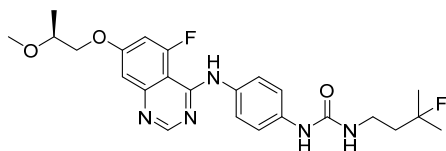
Alquilación con bencenosulfonato de alquilo

10

EJEMPLO 7

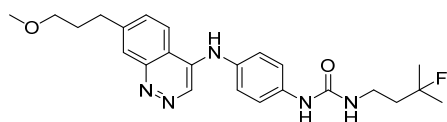
(S)-1-(3-fluoro-3-metilbutil)-3-(4-((5-fluoro-7-(2-metoxipropoxi)quinazolin-4-il)amino)fenil)urea

15



Una solución agitada de 1-(3-fluoro-3-metilbutil)-3-(4-((5-fluoro-7-hidroxiquinazolin-4-il)amino)fenil)urea (I1, 0.25 g, 0.62 mmol) en CH_3CN (4 ml) se trató con Cs_2CO_3 (0.6 g, 1.87 mmol), KI (0.001 g, 0.062 mmol) y 4-metilbencenosulfonato de (S)-2-metoxipropilo (0.23 g, 0.93 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó adicionalmente a 90°C durante 16 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua helada (10 ml) y luego la solución se extrajo con MeOH al 10% en DCM (3x). Los extractos orgánicos se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (6-8% MeOH/DCM) para proporcionar el compuesto deseado de (S)-1-(3-fluoro-3-metilbutil)-3-(4-((5-fluoro-7-(2-metoxipropoxi)quinazolin-4-il)amino)fenil)urea (0.021 g, 7%) como un sólido amarillo. ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6): δ 8.88 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.51 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 7.38 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.12 (dd, J = 13.6, 2.0 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.08 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.10 (m, 2H), 3.71 (m, 1H), 3.21 (m, 2H), 1.81 (m, 1H), 1.76 (m, 1H), 1.35 (d, J = 21.6 Hz, 6H), 1.20 (d, J = 6.4 Hz, 3H). 3Hs están bajo solventes; EM (ESI) m/z: 474.4 (M+H $^+$).

30

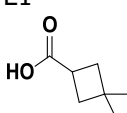
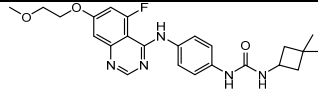
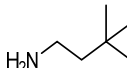
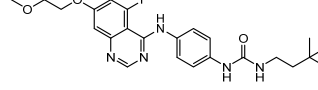
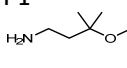
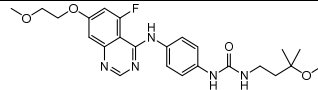
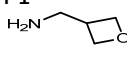
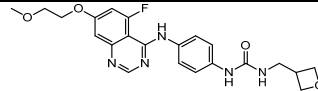
MÉTODO GENERAL P**Reacción y reducción Suzuki****EJEMPLO 190****5 1-(3-fluoro-3-metilbutil)-3-(4-((7-(3-metoxipropil)cinolin-4-il)amino)fenil)urea**

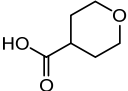
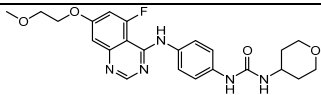
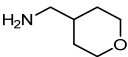
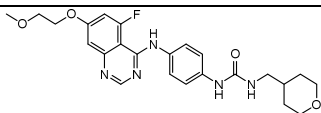
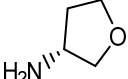
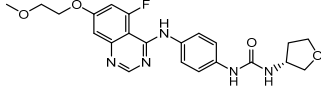
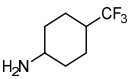
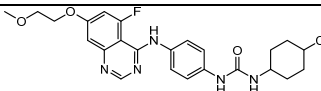
Una mezcla de (E)-2-(3-metoxiprop-1-en-1-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (0.16 g, 0.79 mmol) y 1- (4-((7-bromocinnolin-4-il)amino)fenil)-3-(3-fluoro-3-metilbutil)urea (J1, 0.12 g, 0.26 mmol) en 1,4-dioxano/agua (3 ml, 2:1) se trató con K₂CO₃ (0.11 g, 0.79 mmol). La mezcla se degasificó con Ar y se trató con aducto de PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (11 mg, 0.013 mmol). La mezcla se calentó a 80°C durante 1 h y luego se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con agua (10 ml) y se extrajo con MeOH al 10%/DCM (3x). Las fases orgánicas se lavaron con salmuera (40 ml) y se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para obtener (E)-1-(3-fluoro-3-metilbutil)-3-(4-((7-(3-metoxiprop-1-en-1-il)cinolin-4-il)amino)fenil)urea. EM (ESI) m/z 438.2 (M+H⁺).

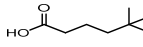
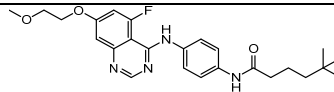
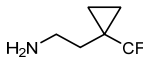
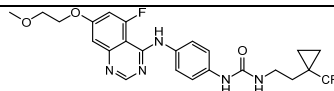
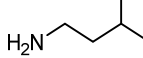
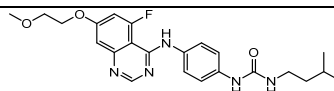
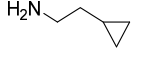
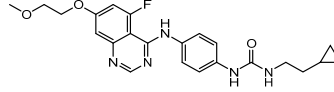
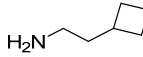
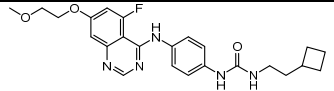
Una solución de (E)-1-(3-fluoro-3-metilbutil)-3-(4-((7-(3-metoxiprop-1-en-1-il)cinolin-4-il)amino)fenil)urea (135 mg, 0.31 mmol) en MeOH (8 ml) se trató con Pd/C al 10% (33 mg). La mezcla se agitó en atmósfera de H₂ (globo) (lavado 3 veces) y se agitó a ta durante 8 h. La mezcla se filtró a través de una capa de celite y se enjuagó bien con MeOH (15 ml). Los filtrados se concentraron y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de fase inversa (20-60 % CH₃CN/H₂O (0.1% ácido fórmico)). Las fracciones puras combinadas se neutralizaron con K₂CO₃ sólido. La solución se extrajo con MeOH al 10%/DCM (2x) y las capas orgánicas se lavaron con salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para obtener 1-(3-fluoro-3-metilbutil)-3-(4-((7-(3-metoxipropil)cinolin-4-il) amino)fenil)urea (0.013 g, 9%). ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆): d 9.05 (s, 1H), 8.57 (m, 2H), 8.26 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.53 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.19 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 6.07 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 3.31 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.18 (d, J = 12.9 Hz, 3H), 3.03-3.17 (m, 2H), 2.80 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 1.87 (m, 2H), 1.74 (m, 2H), 1.29 (d, J = 21.6 Hz, 6H); EM (ESI) m/z: 440.2 (M+H⁺).

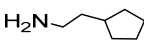
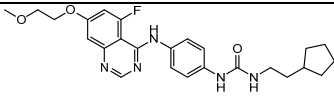
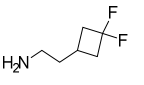
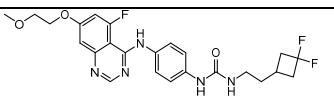
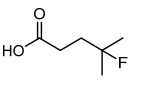
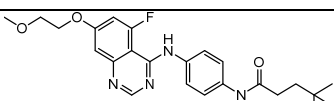
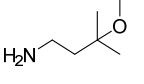
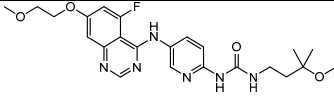
Usando los métodos generales L, M, N y O anteriores, se prepararon los siguientes intermedios del cuadro H.

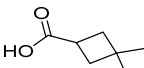
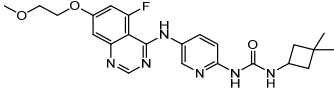
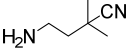
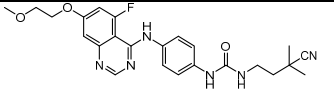
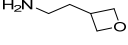
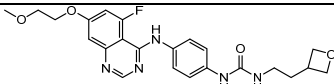
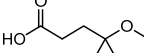
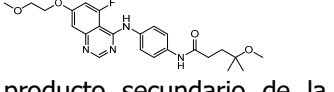
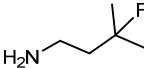
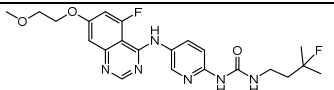
CUADRO H

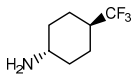
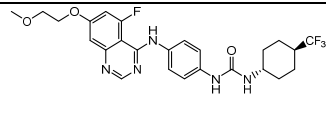
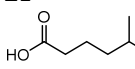
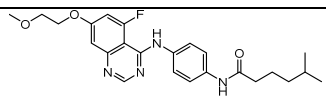
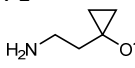
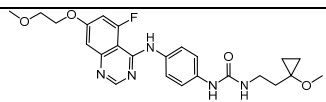
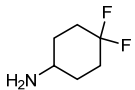
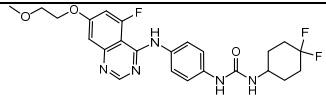
Ej. No	SM	Producto	Método	Rendimiento (%)	¹ H RMN (400 o 500 MHz, DMSO-d ₆): δ	EM (m/z: M+H ⁺)
8	E1 		H	32	8.86 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.49 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.35 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.11 (dd, J = 13.8, 2.4 Hz, 1H), 7.03 (s, 1H), 6.33 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 4.27 (t, J = 4.2 Hz, 2H), 4.12 (m, 1H), 3.70 (t, J = 4.2 Hz, 2H), 2.07 (t, J = 9.2 Hz, 2H), 1.64 (t, J = 9.6 Hz, 2H), 1.20 (s, 3H) 1.00 (s, 3H). 3Hs están bajo un solvente	454.2
9	F1 		G	24	8.86 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 8.40 (s, 2H), 7.49 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.37 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.11 (dd, J = 13.8, 2.4 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 5.99 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.27 (t, J = 4.3 Hz, 2H), 3.70 (t, J = 4.2 Hz, 2H), 3.32 (s, 3H), 3.07-3.11 (m, 2H), 1.33-1.36 (m, 2H), 0.90 (s, 9H).	456.2
10	F1 		G	18	8.86 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.49 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.37 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.11 (d, J = 13.8 Hz, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.03 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.27 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 3.70 (m, 2H), 3.31 (s, 3H), 3.13 (m, 5H), 1.60 (m, 2H), 1.10 (s, 6H).	472.2
11	F1 		G	12	8.86 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.49 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.35 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.11 (dd, J = 13.8, 2.4 Hz, 1H), 7.03 (s, 1H), 6.33 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 4.27 (t, J = 4.2 Hz, 2H), 4.12 (m, 1H), 3.70 (t, J = 4.2 Hz, 2H), 2.07 (t, J = 9.2 Hz, 2H), 1.64 (t, J = 9.6 Hz, 2H), 1.20 (s, 3H) 1.00 (s,	442.2

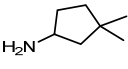
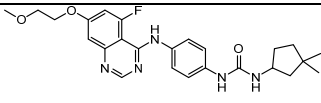
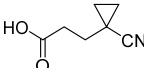
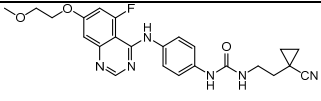
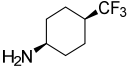
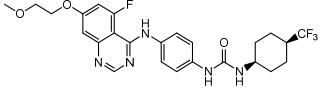
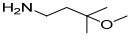
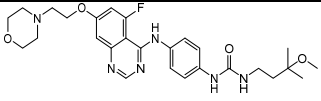
					3H). 3Hs están bajo un solvente	
12	E1 		H	33	8.86 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.50 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.37 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.11 (dd, J = 13.8, 2.4 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.16 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.27 (t, J = 4.2 Hz, 2H), 3.80 (m, 2H), 3.70 (m, 3H), 3.37 (m, 2H), 3.33 (s, 3H), 1.79 (m, 2H), 1.37 (m, 2H).	456.2
13	F1 		G	56	8.86 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 8.40 (d, J = 3.9 Hz, 2H), 7.50 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.37 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.11 (dd, J = 13.8, 2.4 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.18 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 4.27 (t, J = 4.3 Hz, 2H), 3.84 (dd, J = 11.3, 4.1 Hz, 2H), 3.70 (t, J = 4.3 Hz, 2H), 3.32 (s, 3H), 3.26 (m, 2H), 2.99 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 1.66 (m, 1H), 1.51-1.63 (m, 2H), 1.17 (m, 2H).	470.2
14	F1 		G	45	8.87 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.51 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.37 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.11 (d, J = 13.8 Hz, 1H), 7.03 (s, 1H), 6.39 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 4.27 (m, 2H), 4.20 (m, 1H), 3.72 (m, 5H), 3.48 (dd, J = 8.9, 3.5 Hz, 1H), 3.32 (s, 3H), 2.10 (m, 1H), 1.70 (m, 1H).	442.2
15	F1 		G	51	8.86 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.51 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.37 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.11 (d, J = 13.7 Hz, 1H), 7.03 (s, 1H), 6.41 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 4.27 (m, 2H), 3.87 (m, 1H), 3.70 (m, 2H), 3.32 (s, 3H), 2.49 (br s, 1H), 1.97-1.88 (m, 1H), 1.72 (t, J = 13.1 Hz, 3H), 1.57-1.45 (m, 3H), 1.30-1.66 (m, 1H).	522.2

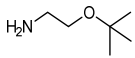
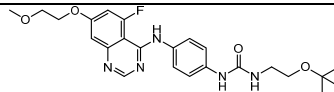
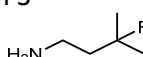
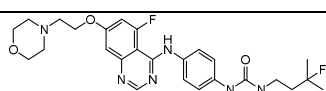
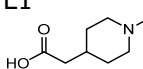
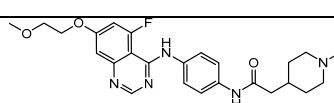
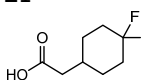
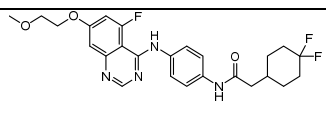
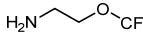
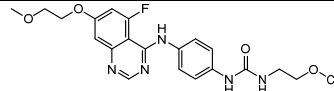
16	E1 		I	34	9.87 (s, 1H), 8.92 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.58 (s, 4H), 7.12 (dd, J = 13.8, 2.4 Hz, 1H), 7.04 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.27 (t, J = 4.3 Hz, 2H), 3.70 (t, J = 4.2 Hz, 2H), 3.32 (s, 3H), 2.24 (m, 2H), 1.55 (m, 2H), 1.18 (m, 2H), 0.87 (s, 9H).	455.2
17	F1 		G	5	8.86 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.50 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.37 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.11 (dd, J = 13.8, 2.4 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.12 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 4.27 (t, J = 4.3 Hz, 2H), 3.70 (t, J = 4.3 Hz, 2H), 3.32 (s, 3H), 3.19 (t, J = 4.3 Hz, 2H), 1.72 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 0.91 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 0.77 (t, J = 5.6 Hz, 2H).	508.2
18	F1 		G	58	8.87 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 8.42 (t, J = 9.8 Hz, 2H), 7.51 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.39 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.13 (dd, J = 13.8, 2.4 Hz, 1H), 7.04 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.07 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.29 (t, J = 4.3 Hz, 2H), 3.72 (t, J = 4.2 Hz, 2H), 3.33 (s, 3H), 3.11 (q, J = 6.7 Hz, 2H), 1.62 (m, 1H), 1.34 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 0.91 (d, J = 6.6 Hz, 6H).	442.2
19	F1 		G	24	8.80 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 8.35-8.39 (m, 2H), 7.42 (dd, J = 16.9, 8.6 Hz, 2H), 7.32 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.03-7.08 (m, 1H), 6.97 (m, 1H), 6.04 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.21 (t, J = 4.3 Hz, 2H), 3.66 (t, J = 4.3 Hz, 2H), 3.33 (s, 3H), 3.09 (q, J = 6.6 Hz, 2H), 1.28 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 0.63 (m, 1H), 0.35 (m, 2H), 0.012 (m, 2H).	440.2
20	F1 		G	36	8.87 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 8.41 (d, J = 10.7 Hz, 2H), 7.51 (d, J = 8.6 Hz, 2H),	454.2

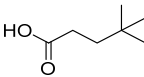
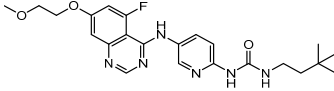
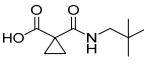
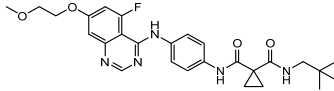
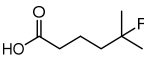
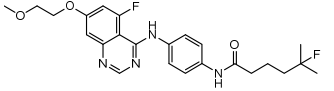
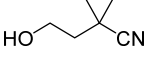
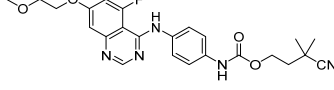
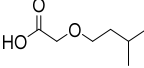
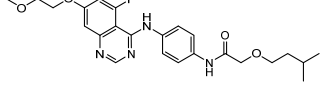
					7.39 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.13 (dd, J = 13.8, 2.4 Hz, 1H), 7.04 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.03 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.29 (t, J = 4.3 Hz, 2H), 3.73 (m, 2H), 3.34 (s, 3H), 3.01 (q, J = 6.6 Hz, 2H), 2.30 (m, 1H), 2.00-2.08 (m, 2H), 1.75-1.89 (m, 2H), 1.52-1.66 (m, 4H).	
21	F1 		G	26	8.87 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 8.42 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 7.51 (t, J = 8.6 Hz, 2H), 7.39 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.12 (m, 1H), 7.05 (m, 1H), 6.09 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.28 (t, J = 4.3 Hz, 2H), 3.70 (m, 2H), 3.34 (s, 3H), 3.10 (q, J = 6.7 Hz, 2H), 1.70-1.80 (m, 3H), 1.53-1.58 (m, 2H), 1.41-1.53 (m, 4H), 1.00-1.10 (m, 2H).	468.2
22	F1 		G	11	8.89 (t, J = 12.5 Hz, 1H), 8.42 (m, 2H), 7.52 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.39 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.13 (d, J = 13.8 Hz, 1H), 7.03 (s, 1H), 6.12 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 4.29 (m, 2H), 3.70 (m, 2H), 3.34 (s, 3H), 3.07 (q, J = 6.4 Hz, 2H), 2.68 (m, 2H), 2.25 (m, 2H), 2.11 (br m, 1H), 1.64 (q, J = 7.1 Hz, 2H).	490.2
23	E1 	 producto secundario de la reacción de Curtius	H	2	9.99 (s, 1H), 8.94 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 8.45 (s, 1H); 7.60 (m, 4H), 7.14 (dd, J = 13.8, 2.4 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.29 (t, J = 4.3 Hz, 2H), 3.72 (t, J = 4.3 Hz, 2H), 3.34 (s, 3H), 2.42 (m, 2H), 1.94 (m, 2H), 1.37 (s, 3H), 1.33 (s, 3H).	445.2
24	F2 		G	3	9.20 (s, 1H), 9.03 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 8.43 (s, 2H), 8.04 (s, 1H), 7.90 (dd, J = 8.8, 2.7 Hz, 1H), 7.39 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.16 (dd, J = 13.6, 2.4 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.29 (t, J = 4.3 Hz, 2H), 3.72 (t, J	473.2

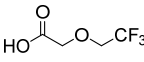
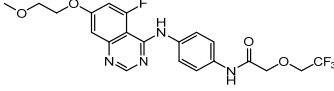
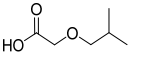
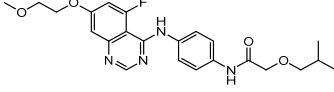
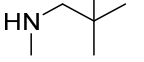
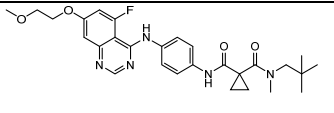
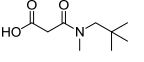
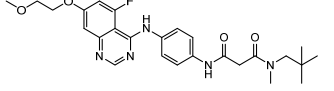
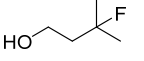
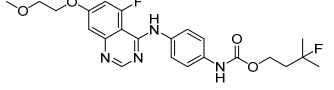
					= 4.2 Hz, 2H), 3.35 (s, 3H), 3.21 (m, 2H), 3.13 (s, 3H), 1.67 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 1.14 (s, 6H).	
25	E4 		H	30	9.08 (s, 1H), 9.02 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.90 (dd, J = 8.9, 2.6 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.17 (dd, J = 13.7, 2.4 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.29 (m, 2H), 4.20 (m, 1H), 3.71 (m, 2H), 2.13 (m, 2H), 1.69 (m, 2H), 1.14 (s, 3H), 1.12 (s, 3H).	455.2
26	F1 		G	26	8.93 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.43 (m, 1H), 7.50 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.40 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.13 (dd, J = 13.0, 2.5 Hz, 1H), 7.04 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 6.21 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 4.28 (m, 2H), 3.72 (m, 2H), 3.30 (s, 3H), 3.25 (m, 2H), 1.73 (m, 2H), 1.35 (s, 6H).	467.2
12.2	F1 		G	66	8.85 (d, J = 13.0 Hz, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.46 (s, 4H), 7.08 (dd, J = 13.5, 2.5 Hz, 1H), 6.99 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 4.69 (t, J = 5.0 Hz, 1H), 4.23 (m, 2H), 3.66 (m, 2H), 3.51 (m, 1H), 1.74 (m, 2H), 1.80 (m, 2H), 3.30 (s, 3H), 3.12 (m, 1H), 1.24 (m, 1H), 1.15 (m, 1H), 1.17 (m, 1H).	456.2
28	E1 	 producto secundario de la reacción de Curtius	H	2	9.96 (s, 1H), 8.96 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 8.44 (s, 1H), 7.59 (s, 4H), 7.15 (dd, J = 13.8, 2.4 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.30 (m, 2H), 3.70 (m, 2H), 3.33 (s, 3H), 3.10 (s, 3H), 2.30 (m, 2H), 1.75 (m, 2H), 1.12 (s, 6H).	457.2
29	F1 		G	13	9.26 (s, 1H), 9.05 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 8.45 (m, 2H), 8.11 (s, 1H), 7.91 (dd, J = 9.0, 2.7 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.16 (dd, J = 13.7, 2.4 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.30	461.2

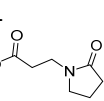
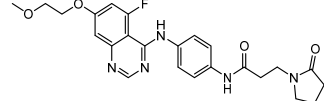
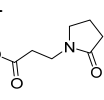
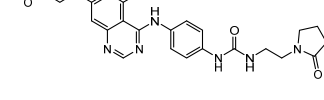
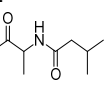
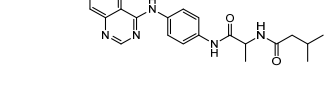
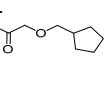
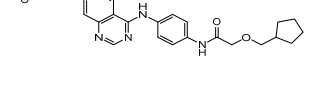
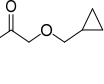
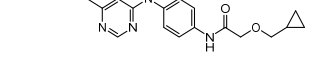
					(m, 2H), 3.72 (m, 2H), 3.33 (s, 3H), 3.30 (m, 2H), 1.85 (m, 2H), 1.35 (d, J = 21.5 Hz, 6H).	
30	F1 		G	22	8.87 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.51 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.36 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.12 (dd, J = 13.6, 2.0 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 6.06 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.28 (m, 2H), 3.71 (m, 2H), 3.41 (m, 1H), 3.32 (s, 3H), 2.27 (m, 1H), 1.97 (m, 2H), 1.88 (m, 2H), 1.30-1.39 (m, 2H), 1.16-1.25 (m, 2H).	522.4
31	E1 		I (EDC+H OBT)	51	9.91 (s, 1H), 8.96 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 8.44 (s, 1H), 7.60 (s, 4H), 7.15 (dd, J = 13.8, 2.5 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.29 (m, 2H), 3.72 (m, 2H), 3.33 (s, 3H), 2.29 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 1.61 (m, 2H), 1.55 (m, 1H), 1.20 (m, 2H), 0.88 (d, J = 6.6 Hz, 6H).	441.2
32	F1 		G	14	8.88 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.50 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.38 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.12 (dd, J = 13.6, 2.0 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.07 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.27 (m, 2H), 3.70 (m, 2H), 3.32 (s, 3H), 3.22 (m, 2H), 3.18 (s, 3H), 1.70 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 0.66 (m, 2H), 0.42 (m, 2H).	470.4
33	F1 		G	6	8.87 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.51 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.37 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.12 (dd, J = 14.0, 2.4 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.24 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.28 (m, 2H), 3.71 (m, 2H), 3.66 (m, 1H), 3.32 (s, 3H), 1.93-2.01 (m, 3H), 1.85-1.93 (m, 3H), 1.44-1.54 (m, 2H).	490.2

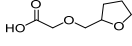
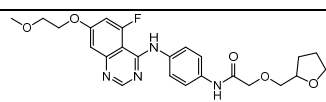
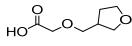
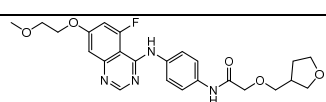
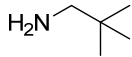
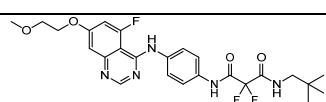
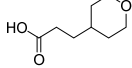
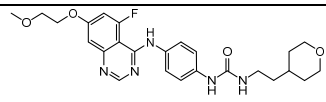
34	F1 		G	24	8.88 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.50 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.36 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.12 (dd, J = 13.6, 2.4 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.15 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.28 (m, 2H), 4.08 (m, 1H), 3.71 (m, 2H), 3.32 (s, 3H), 1.97-2.04 (m, 1H), 1.75-1.80 (m, 1H), 1.41-1.53 (m, 2H), 1.34-1.39 (m, 1H), 1.18-1.23 (m, 1H), 1.06 (s, 3H), 0.98 (s, 3H).	468.3
35	E1 		H	12	8.87 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.51 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.39 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.12 (dd, J = 14.0, 2.4 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.21 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.28 (m, 2H), 3.71 (m, 2H), 3.32 (s, 3H), 3.25-3.31 (m, 2H), 1.63 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 1.19 (m, 2H), 0.92 (m, 2H).	465.3
36	F1 		G	27	8.88 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.52 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.38 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.12 (dd, J = 14.0, 2.0 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.42 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.28 (m, 2H), 3.88 (m, 1H), 3.71 (m, 2H), 3.32 (s, 3H), 2.32 (m, 1H), 1.70-1.76 (m, 4H), 1.55-1.61 (m, 2H), 1.42-1.51 (m, 2H).	522.3
37	F3 		G	46	8.86 (br d, J = 10.4 Hz, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.50 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.38 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.11 (dd, J = 13.6, 2.0 Hz, 1H), 7.04 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.07 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 4.27 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.58 (m, 4H), 3.11 (s, 3H), 3.09-3.14 (m, 2H), 2.74 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 2.50 (br m, 4H), 1.61 (m, 2H), 1.12 (s, 6H).	527.4

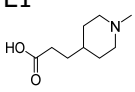
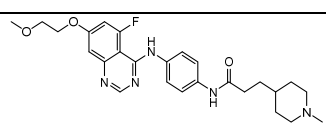
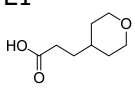
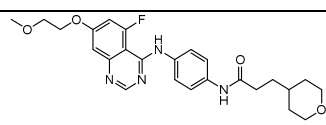
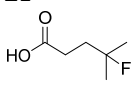
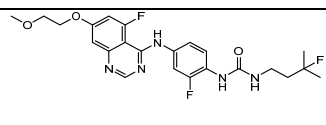
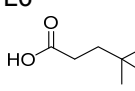
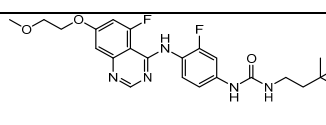
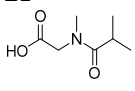
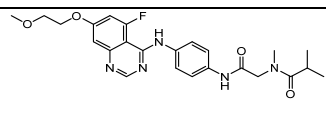
17.2	F1 		G	64	8.87 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.51 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.38 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.12 (dd, J = 13.6, 2.4 Hz, 1H), 7.04 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.07 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.28 (m, 2H), 3.71 (m, 2H), 3.35 (m, 2H), 3.32 (s, 3H), 3.18 (m, 2H), 1.16 (s, 9H).	472.4
39	F3 		G	21	8.86 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.51 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.38 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.11 (dd, J = 13.6, 2.0 Hz, 1H), 7.04 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.08 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.26 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.58 (br m, 4H), 3.31 (br m, 4H), 3.18-3.23 (m, 2H), 2.74 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 1.74-1.83 (m, 2H), 1.34 (d, J = 21.6 Hz, 6H).	515.5
18.1	E1 		I	48	9.91 (s, 1H), 8.95 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 8.44 (s, 1H), 7.60 (s, 4H), 7.14 (dd, J = 13.8, 2.4 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.29 (m, 2H), 3.72 (m, 2H), 3.33 (s, 3H), 2.73 (dd, J = 11.8, 3.4 Hz, 2H), 2.23 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 2.13 (s, 3H), 1.83 (td, J = 11.6, 2.4 Hz, 2H), 1.70 (m, 1H), 1.64 (m, 2H), 1.23 (qd, J = 12.0, 3.8 Hz, 2H).	468.2
41	E1 		I	61	9.94 (s, 1H), 8.95 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 8.44 (s, 1H), 7.59 (m, 4H), 7.14 (dd, J = 13.8, 2.4 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 4.29 (m, 2H), 3.72 (m, 2H), 3.33 (s, 3H), 2.28 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 1.95 (m, 4H), 1.80 (m, 3H), 1.27 (m, 2H).	489.2
42	F1 		G	8	8484.3.88 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.52 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.39 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.12 (dd, J = 14.0, 2.4 Hz, 1H), 7.04 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.36 (t, J = 5.6 Hz,	

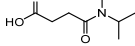
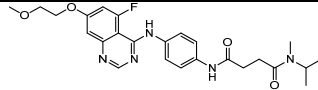
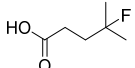
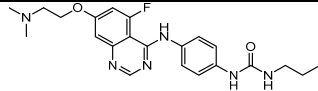
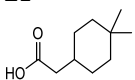
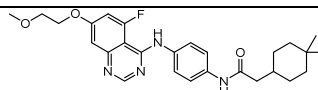
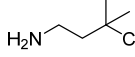
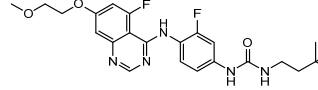
					1H), 4.28 (m, 2H), 4.12 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.71 (m, 2H), 3.42 (q, J = 5.2 Hz, 2H), 3.32 (s, 3H).	
43	E1 		H	10	9.17 (s, 1H), 9.02 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 8.41 (d, J = 2.4 Hz, 2H), 7.96 (br m, 1H), 7.89 (dd, J = 8.8 Hz, 2.4 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.15 (dd, J = 13.6, 2.4 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 4.28 (m, 2H), 3.71 (m, 2H), 3.32 (s, 3H), 3.19 (m, 2H), 1.41 (m, 2H), 0.92 (s, 9H).	457.4
44	E1 		I	57	10.47 (s, 1H), 9.05 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.02 (t, J = 6.3 Hz, 1H), 7.63 (m, 2H), 7.58 (m, 2H), 7.17 (dd, J = 13.8, 2.5 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.26-4.33 (m, 2H), 3.69-3.75 (m, 2H), 3.33 (s, 3H), 2.97 (s, 2H), 1.33-1.49 (m, 4H), 0.85 (s, 9H).	510.2
20.4	E1 		I (EDC+H OBT)	60	9.91 (s, 1H), 8.93 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.59 (m, 4H), 7.13 (dd, J = 14.0, 2.2 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 4.28 (m, 2H), 3.71 (m, 2H), 3.32 (s, 3H), 2.31 (m, 2H), 1.58-1.68 (m, 4H), 1.32 (d, J = 21.2 Hz, 6H)	459.4
46	F1 		G	9	9.66 (s, 1H), 8.93 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.57 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.46 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.13 (dd, J = 14.0 Hz, 2.4 Hz, 1H), 7.04 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.22-4.30 (m, 4H), 3.71 (m, 2H), 3.32 (s, 3H), 1.94 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 1.38 (s, 6H).	468.3
47	E1 		I	63	9.69 (s, 1H), 8.98 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 8.46 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.60-7.68 (m, 4H), 7.16 (dd, J = 13.9, 2.5 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.27-4.32 (m, 2H), 4.02 (d, J = 16.4 Hz, 2H), 3.69-3.75 (m, 2H), 3.55 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 3.34 (s,	457.2

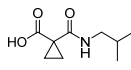
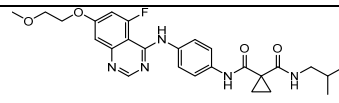
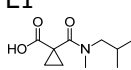
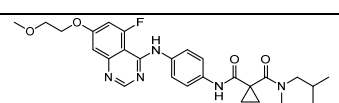
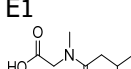
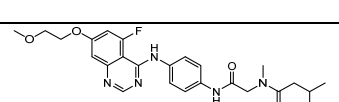
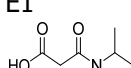
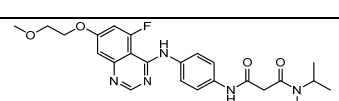
					3H), 1.72 (m, 1H), 1.50 (m, 2H), 0.91 (d, J = 6.7 Hz, 6H).	
48	E1 		I	75	9.98 (s, 1H), 9.57 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 7.66 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.60 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.28 (dd, J = 13.8, 2.4 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.33 (m, 2H), 4.31 (s, 2H), 4.22- (q, J = 4.0 Hz, 2H), 3.73 (m, 2H), 3.34 (s, 3H).	469.2
49	E1 		I	74	9.68 (s, 1H), 8.98 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 8.46 (s, 1H), 7.59-7.68 (m, 4H), 7.15 (dd, J = 13.9, 2.4 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.28 (m, 2H), 4.05 (s, 2H), 3.72 (m, 2H), 3.34 (s, 3H), 3.30 (m, 2H), 1.91 (m, 1H), 0.92 (d, J = 6.7 Hz, 6H).	443.2
22.6	H4 		L	72	9.35 (s, 1H), 8.96 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 8.45 (s, 1H), 7.54-7.66 (m, 4H), 7.15 (dd, J = 13.8, 2.4 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.29 (m, 2H), 3.71 (m, 2H), 3.33 (s, 3H), 3.21 (s, 2H), 3.10 (s, 3H), 1.45 (m, 2H), 1.21 (m, 2H), 0.91 (s, 9H).	524.2
51	E1 		I	46	10.13 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.96 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 8.45 (s, 1H), 7.56-7.67 (m, 4H), 7.15 (dd, J = 13.8, 2.5 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.29 (m, 2H), 3.71 (m, 2H), 3.53 (d, J = 2.7 Hz, 2H), 3.34 (s, 3H), 3.32 (s, 2H), 3.10 (s, 3H), 0.91 (s, 9H).	498.2
52	F1 		G	8	9.64 (s, 1H), 9.02 (br d, J = 12.0 Hz, 1H), 8.44 (s, 1H), 7.56 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 7.46 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.14 (dd, J = 12.0, 2.4 Hz, 1H), 7.04 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.28 (m, 2H), 4.21 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.71 (m, 2H), 3.32 (s, 3H), 2.02 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 1.97 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 1.38 (d, J = 21.6 Hz, 6H).	461.3

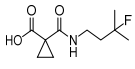
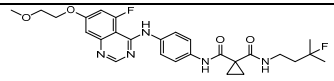
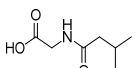
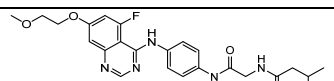
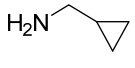
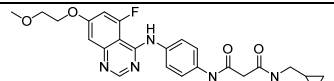
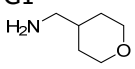
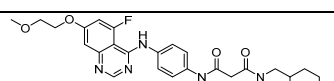
53	E1 		I	55	11.02 (br s, 1H), 9.08 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.12 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 8.02 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.40 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.03 (dd, J = 14.0, 2.0 Hz, 1H), 4.27 (m, 2H), 3.84 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.72 (m, 2H), 3.34 (s, 3H), 3.30 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.83 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.21 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 1.62-1.70 (m, 2H). En piridina-d5.	468.3
54	E1 		H	19	8.87 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.50 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.38 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.12 (dd, J = 14.0, 2.4 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.09 (br t, J = 4.8 Hz, 1H), 4.27 (m, 2H), 3.71 (m, 2H), 3.39 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 3.32 (s, 3H), 3.22-3.30 (m, 4H), 2.20 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 1.87-1.97 (m, 2H).	483.4
24.9	E1 		I	36	9.70 (s, 1H), 8.76 (br d, J = 13.2 Hz, 1H), 8.45 (s, 1H), 7.78 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 7.57 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.08 (m, 2H), 4.46 (m, 1H), 4.30 (m, 2H), 3.73 (m, 2H), 3.35 (s, 3H), 1.98-2.06 (m, 3H), 1.32 (d, J = 7.2 Hz, 3H), 0.91 (d, J = 6.4 Hz, 6H). A temperatura alta	484.4
56	E1 		I	64	9.61 (s, 1H), 8.89 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.56 (m, 4H), 7.07 (dd, J = 13.9, 2.4 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.21 (m, 2H), 3.97 (s, 2H), 3.64 (m, 2H), 3.31 (dd, J = 10.9, 7.1 Hz, 2H), 3.26 (s, 3H), 2.13 (m, 1H), 1.64 (m, 2H), 1.38-1.55 (m, 4H), 1.19 (m, 2H).	469.2
57	E1 		I	62	9.47 (s, 1H), 8.72 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.42 (d, J = 9.1 Hz, 2H), 7.38 (d, J = 9.1 Hz, 2H),	441.2

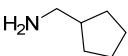
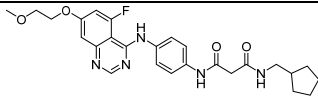
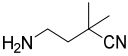
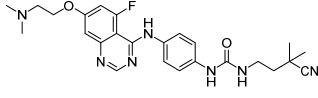
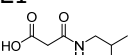
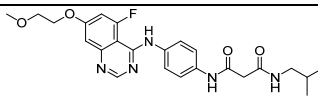
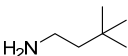
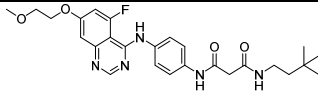
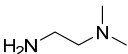
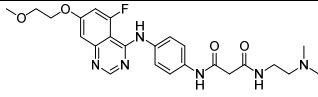
					6.90 (dd, J = 13.8, 2.5 Hz, 1H), 6.82 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.04 (m, 2H), 3.83 (s, 2H), 3.48 (m, 2H), 3.15 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 3.09 (s, 3H), 0.85 (m, 1H), 0.27 (m, 2H).	
58	E1 		I	63	9.63 (s, 1H), 8.89 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.57 (s, 4H), 7.07 (dd, J = 13.9, 2.4 Hz, 1H), 6.99 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.24 – 4.19 (m, 2H), 4.03 (s, 2H), 4.02 – 3.94 (m, 1H), 3.72 (dt, J = 8.2, 6.7 Hz, 1H), 3.67 – 3.59 (m, 3H), 3.53 (dd, J = 10.6, 3.7 Hz, 1H), 3.43 (dd, J = 10.6, 6.6 Hz, 1H), 3.30 (s, 3H), 1.86 (m, 1H), 1.76 (m, 2H), 1.51 (m, 1H).	471.2
59	E1 		I	38	9.73 (s, 1H), 8.96 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 8.45 (s, 1H), 7.64 (s, 4H), 7.15 (dd, J = 13.8, 2.5 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.29 (m, 2H), 4.07 (s, 2H), 3.63 (m, 4H), 3.62 (m, 1H), 3.47-3.57 (m, 2H), 3.44 (m, 1H), 3.34 (s, 3H), 2.57 (m, 1H), 1.96 (m, 1H), 1.58 (m, 1H).	471.2
27.2	H3 		L	5	10.81 (s, 1H), 9.03 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 8.96 (t, J = 6.6 Hz, 1H), 8.48 (s, 1H), 7.71 (m, 4H), 7.17 (dd, J = 13.8, 2.4 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.30 (m, 2H), 3.73 (m, 2H), 3.34 (s, 3H), 3.01 (m, 2H), 0.89 (d, J = 11.1 Hz, 9H).	520.2
61	E1 		H	19	8.86 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.50 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.38 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.12 (dd, J = 13.6, 2.0 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.08 (br t, J = 5.2 Hz, 1H), 4.28 (m, 2H), 3.83 (dd, J = 10.8, 3.2 Hz, 2H), 3.71 (m, 2H), 3.32 (s, 3H), 3.27 (m, 2H), 3.13 (q, J = 6.4 Hz, 2H), 1.57-1.63 (m, 2H), 1.49-1.56 (m, 1H), 1.38 (q, J = 6.8 Hz, 2H).	484.4

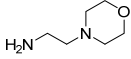
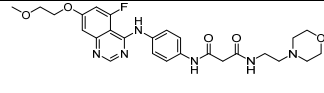
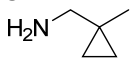
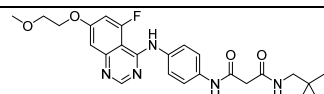
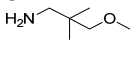
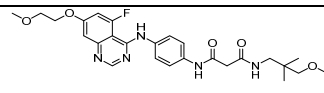
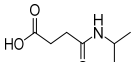
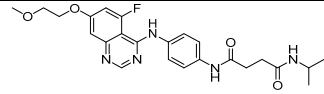
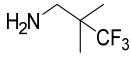
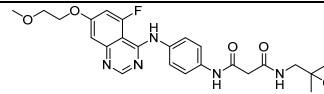
62	E1 		I	63	1.11-1.21 (m, 2H). 8.40 (s, 1H), 7.64 (AB d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.60 (AB d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.04 (s, 1H), 7.01 (m, 1H), 4.29 (m, 2H), 3.81 (m, 2H), 3.44 (s, 3H), 3.42 (m, 2H), 2.91 (m, 2H), 2.80 (s, 3H), 2.44 (m, 2H), 2.03 (m, 2H), 1.72 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.57-1.70 (m, 1H), 1.45 (m, 2H) en MeOD. dos NHs faltantes	482.2
63	E1 		I	55	8.41 (s, 1H), 7.64 (AB d, J = 9.6 Hz, 2H), 7.61 (AB d, J = 9.6 Hz, 2H), 7.04 (s, 1H), 7.01 (m, 1H), 4.30 (m, 2H), 3.95 (dd, J = 10.8, 3.63 Hz, 2H), 3.82 (m, 2H), 3.45 (s, 3H), 3.41 (m, 2H), 2.44 (m, 2H), 1.68 (m, 4H), 1.56-1.68 (m, 1H), 1.33 (m, 2H) in MeOD. dos NHs faltantes	469.4
64	E1 		H	6	8.98 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.04 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 7.74 (dd, J = 13.6, 2.0 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.16 (dd, J = 13.6, 2.0 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.53 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.29 (m, 2H), 3.71 (m, 2H), 3.32 (s, 3H), 3.22 (dd, J = 14.8, 6.0 Hz, 2H), 1.75-1.83 (m, 2H), 1.35 (d, J = 21.6 Hz, 6H).	478.3
65	E6 		H	11	8.84 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.55 (dd, J = 13.2, 2.0 Hz, 1H), 7.49 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 7.13 (dd, J = 14.0, 2.4 Hz, 1H), 7.05 (br m, 2H), 6.19 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.28 (m, 2H), 3.71 (m, 2H), 3.32 (s, 3H), 3.21 (m, 2H), 1.80 (dt, J = 20.0, 8.0 Hz, 2H), 1.35 (d, J = 21.6 Hz, 6H).	478.3
66	E1 		I	39	9.70-9.90 (br s, 1H), 8.76 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 8.46 (s, 1H), 7.66 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.57 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.11 (m, 1H), 7.06 (s,	470.4

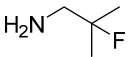
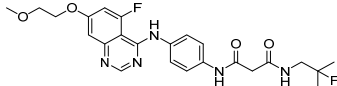
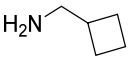
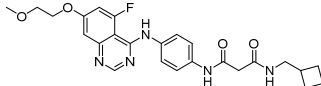
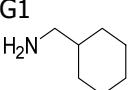
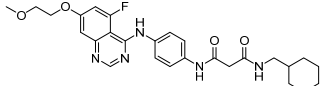
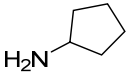
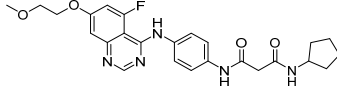
					1H), 4.31 (m, 2H), 4.03-4.30 (br m, 2H), 3.73 (m, 2H), 3.35 (s, 3H), 3.07 (s, 3H), 2.85-3.00 (br m, 1H), 1.05 (d, J = 6.4 Hz, 6H). A temperatura alta	
67	E1 		I	27	9.72 (s, 1H), 8.74 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 8.45 (s, 1H), 7.63 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.57 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.01-7.09 (m, 2H), 4.66 (br m, 1H), 4.31 (m, 2H), 3.73 (m, 2H), 3.35 (s, 3H), 2.71-2.85 (br m, 3H), 2.57-2.63 (m, 4H), 0.96-1.20 (br m, 6H). A temperatura alta	484.4
68	E7 		H	6	8.86 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.51 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.38 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.12 (dd, J = 13.6, 2.0 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.08 (br t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.25 (m, 2H), 3.20 (m, 2H), 2.76 (br m, 2H), 2.29 (s, 6H), 1.79 (dt, J = 20, 7.6 Hz, 2H), 1.35 (d, J = 21.6 Hz, 6H).	473.5
69	E1 		I	40	9.87 (s, 1H), 8.94 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 8.44 (s, 1H), 7.60 (s, 4H), 7.14 (dd, J = 13.8, 2.4 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.29 (m, 2H), 3.72 (m, 2H), 3.35 (s, 3H), 2.22 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 1.54 (m, 2H), 1.36 (m, 2H), 1.18 (m, 5H), 0.87 (s, 3H), 0.90 (s, 3H).	481.2
70	F4 		G	21	9.40 (br s, 1H), 9.37 (s, 1H), 8.84 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.74 (br d, J = 11.7 Hz, 1H), 7.49 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 7.39 (br d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.13 (dd, J = 13.7, 2.3 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 4.28 (m, 2H), 3.71 (m, 2H), 3.44 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 3.32 (s, 3H), 1.80 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 1.17 (s, 6H).	485.4

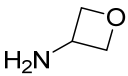
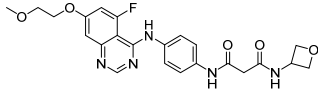
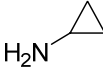
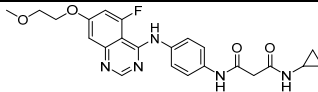
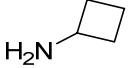
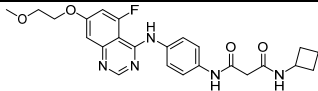
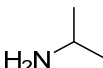
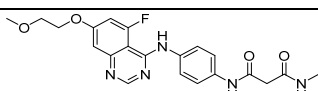
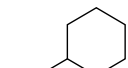
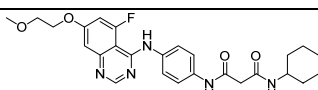
71	E1 		I	42	10.47 (br s, 1H), 8.77 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 8.46 (s, 1H), 7.79 (br s, 1H), 7.66 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.56 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 7.08 (m, 2H), 4.31 (m, 2H), 3.73 (m, 2H), 3.35 (s, 3H), 2.98 (m, 2H), 1.80 (m, 1H), 1.43 (m, 2H), 1.38 (m, 2H), 0.86 (d, J = 6.8 Hz, 6H). A temperatura alta	496.4	
72	E1 		I	34	9.18 (br s, 1H), 8.76 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 8.45 (s, 1H), 7.63 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.56 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 7.08 (m, 2H), 4.31 (m, 2H), 3.73 (m, 2H), 3.35 (s, 3H), 3.19 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 2.99 (br s, 3H), 1.98 (m, 1H), 1.41 (m, 2H), 1.20 (m, 2H), 0.85 (d, J = 6.8 Hz, 6H). A temperatura alta	510.5	
73	E1 		I	34	9.87 (br s, 0.3H), 9.72 (br s, 0.7H), 8.77 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 8.46 (s, 1H), 7.66 (br d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.57 (br d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.08 (m, 2H), 4.31 (m, 2H), 4.12 (br m, 2H), 3.73 (m, 2H), 3.35 (s, 3H), 2.88 (br s, 3H), 2.17-2.25 (br m, 2H), 2.06 (m, 1H), 0.94 (br d, J = 6.8 Hz, 6H). A temperatura alta	485.5	
74	E1 		I (EDC+H OBT)	27	10.12 (s, 1H), 8.95 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 8.44 (s, 1H), 7.62 (d, 8.8 Hz, 2H), 7.58 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 7.14 (dd, J = 16.0, 2.0 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 4.64 (m, 0.5H, rotámero 1), 4.28 (m, 2H), 4.14 (m, 0.5H, rotámero 2), 3.72 (m, 2H), 3.51 (s, 1H, rotámero 1), 3.45 (s, 1H, rotámero 2), 2.82 (s, 1.5H, rotámero 1), 2.69 (s, 1.5H, rotámero 2), 2.40-2.45 (m, 3H), 1.15 (d, J = 6.2 Hz, 3H, rotámero 1), 1.04 (d, J = 6.2 Hz, 3H, rotámero 2). 1:1 rotámeros	470.4	

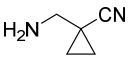
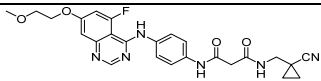
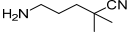
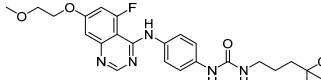
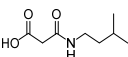
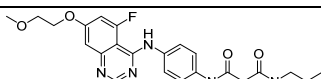
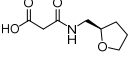
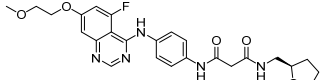
75	E1 		I	14	10.72 (s, 1H), 8.97 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 8.45 (s, 1H), 7.93 (br t, J = 5.6 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 7.58 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.14 (dd, J = 14.0, 2.0 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 4.28 (m, 2H), 3.71 (m, 2H), 3.32 (s, 3H), 3.23 (m, 2H), 1.78 (dt, J = 20.0, 7.2 Hz, 2H), 1.38 (m, 2H), 1.34 (m, 2H), 1.32 (d, J = 24.0 Hz, 6H).	528.5
76	E1 		I	31	9.99 (s, 1H), 8.97 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.14 (br t, J = 6.0 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 7.57 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 7.14 (dd, J = 14.0, 2.0 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 4.28 (m, 2H), 3.87 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 3.71 (m, 2H), 3.32 (s, 3H), 2.03 (m, 2H), 1.98 (m, 1H), 0.90 (d, J = 6.4 Hz, 6H).	470.5
77	G1 		M	55	10.13 (s, 1H), 8.95 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.15 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 7.60 (m, 4H), 7.14 (dd, J = 13.8, 2.5 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.28 (m, 2H), 3.71 (m, 2H), 3.32 (m, 3H), 3.26 (s, 2H), 2.99 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 0.91 (m, 1H), 0.42 (m, 2H), 0.18 (m, 2H).	468.2
78	G1 		M	67	δ 10.13 (s, 1H), 8.96 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.10 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 7.62 (m, 4H), 7.15 (dd, J = 13.8, 2.4 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.29 (m, 2H), 3.85 (ddd, J = 11.4, 4.5, 1.9 Hz, 2H), 3.72 (m, 2H), 3.34 (s, 3H), 3.27 (m, 4H), 3.01 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 1.66 (dqt, J = 10.7, 6.7, 3.5 Hz, 1H), 1.58 (ddd, J = 13.0, 4.1, 1.9 Hz, 2H), 1.17 (qd, J = 12.0, 4.5 Hz, 2H).	512.2

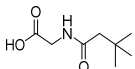
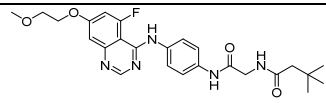
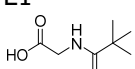
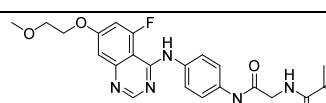
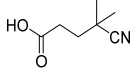
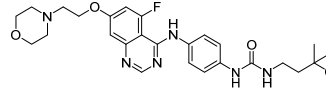
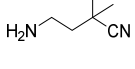
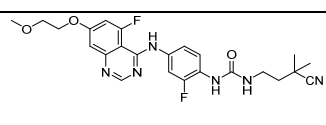
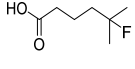
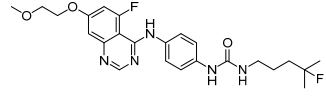
79	G1 		M	16	10.12 (s, 1H), 8.97 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.07 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 7.62 (m, 4H), 7.15 (dd, J = 13.8, 2.4 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.29 (m, 2H), 3.72 (m, 2H), 3.34 (s, 3H), 3.25 (s, 2H), 3.04 (dd, J = 7.2, 5.7 Hz, 2H), 2.00 (m, 1H), 1.67 (m, 2H), 1.57 (m, 2H), 1.50 (m, 2H), 1.20 (m, 2H).	496.2
80	F5 		G	8	9.33 (br s, 1H), 9.12 (br s, 1H), 8.87 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.64 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 7.50 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 7.10 (dd, J = 14.0, 2.4 Hz, 1H), 7.04 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 4.22 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.43 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.66 (m, 2H), 2.23 (s, 6H), 1.79 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 1.16 (s, 6H).	480.5
81	E1 		I	31	10.1 (s, 1H), 8.95 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.04 (br t, J = 5.6 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.58 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 7.14 (dd, J = 14.0, 2.4 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.28 (m, 2H), 3.71 (m, 2H), 3.32 (s, 3H), 3.26 (s, 2H), 2.92 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 1.70 (m, 1H), 0.86 (d, J = 6.8 Hz, 6H).	470.5
82	G1 		M	79	10.12 (s, 1H), 8.96 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.01 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 7.61 (m, 4H), 7.14 (dd, J = 13.8, 2.4 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.29 (m, 2H), 3.72 (m, 2H), 3.33 (s, 3H), 3.23 (s, 2H), 3.11 (m, 2H), 1.37 (m, 2H), 0.90 (s, 9H).	498.2
83	G1 		M	82	10.12 (s, 1H), 8.96 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 8.45 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 8.02 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 7.61 (m, 4H), 7.14 (dt, J = 13.8, 2.0 Hz, 1H), 7.05 (m, 1H), 4.29 (m, 2H), 3.72 (m, 2H), 3.34 (m, 3H), 3.27 (s, 2H), 3.19 (q, J =	485.2

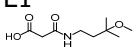
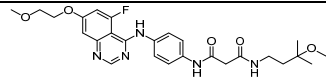
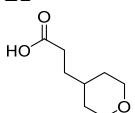
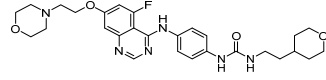
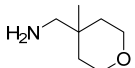
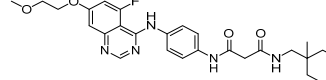
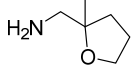
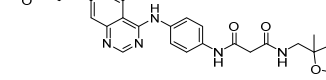
					6.3 Hz, 2H), 2.31 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.16 (s, 6H).	
84	G1 		M	34	10.13 (s, 1H), 8.96 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.04 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 7.62 (m, 4H), 7.15 (dd, J = 13.7, 2.5 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.29 (m, 2H), 3.72 (m, 2H), 3.57 (t, J = 4.6 Hz, 4H), 3.33 (s, 3H), 3.26 (s, 2H), 3.22 (m, 2H), 2.38 (m, 6H).	527.2
85	G1 		M	51	10.12 (s, 1H), 8.96 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.08 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 7.60 (m, 4H), 7.14 (dd, J = 13.7, 2.4 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.28 (m, 2H), 3.71 (m, 2H), 3.33 (s, 3H), 3.28 (s, 2H), 3.01 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 1.03 (s, 3H), 0.40 (t, J = 2.9 Hz, 2H), 0.23 (t, J = 2.9 Hz, 2H).	482.2
86	G1 		M	36	10.13 (s, 1H), 8.96 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 8.45 (s, 1H), 7.91 (t, J = 6.2 Hz, 1H), 7.61 (m, 4H), 7.15 (dd, J = 13.8, 2.4 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.29 (m, 2H), 3.72 (m, 2H), 3.33 (s, 3H), 3.31 (s, 2H), 3.26 (s, 3H), 3.06 (s, 2H), 3.02 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 0.84 (s, 6H).	514.2
87	E1 		I	9	9.95 (s, 1H), 8.93 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.73 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 9.6 Hz, 2H), 7.57 (d, J = 10.2 Hz, 2H), 7.14 (dd, J = 14.0, 2.4 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 4.28 (m, 2H), 3.82 (m, 1H), 3.71 (m, 2H), 3.31 (s, 3H), 2.36 (m, 2H), 1.03 (d, J = 6.8 Hz, 6H). 2Hs están bajo solvente.	470.2
88	H1 		L	97	10.11 (s, 1H), 8.96 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.19 (t, J = 6.5 Hz, 1H), 7.65 – 7.53 (m, 4H), 7.13 (dd, J = 13.8, 2.4 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 2.4 Hz, 1H),	538.2

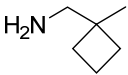
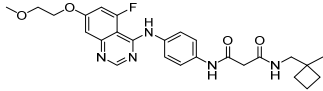
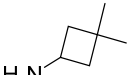
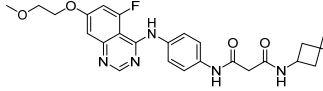
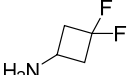
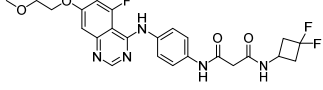
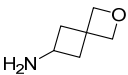
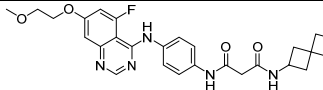
					4.30 – 4.23 (m, 2H), 3.73 – 3.66 (m, 2H), 3.31 (s, 3H), 3.28 (s, 2H), 3.26 (s, 2H), 1.06 (s, 6H).	
89	H1 		L	100	10.12 (s, 1H), 9.08 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.25 (t, J = 6.3 Hz, 1H), 7.64 – 7.46 (m, 4H), 7.15 (dd, J = 13.8, 2.4 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.31 – 4.24 (m, 2H), 3.73 – 3.66 (m, 2H), 3.32 (s, 3H), 3.28 (s, 2H), 3.26 (s, 2H), 1.31 (s, 3H), 1.26 (s, 3H).	488.2
90	G1 		M	95	10.09 (s, 1H), 8.94 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.02 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 7.64 – 7.53 (m, 4H), 7.12 (dd, J = 13.9, 2.5 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.30 – 4.23 (m, 2H), 3.73 – 3.66 (m, 2H), 3.31 (s, 3H), 3.23 (s, 2H), 3.11 (dd, J = 7.0, 5.7 Hz, 2H), 2.39 (dt, J = 14.9, 7.5 Hz, 1H), 2.01 – 1.89 (m, 2H), 1.78 (ddd, J = 10.3, 7.6, 5.2 Hz, 2H), 1.66 (td, J = 9.4, 7.2 Hz, 2H).	482.2
91	G1 		M	76	10.14 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.05 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 7.61 (m, 4H), 7.14 (dd, J = 13.8, 2.4 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.29 (m, 2H), 3.72 (m, 2H), 3.33 (s, 3H), 3.26 (s, 2H), 2.95 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 1.68 (m, 5H), 1.41 (m, 1H), 1.16 (m, 3H), 0.89 (m, 2H).	510.2
92	G1 		M	76	10.11 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.06 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.61 (m, 4H), 7.15 (dd, J = 13.8, 2.5 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.29 (m, 2H), 4.02 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 3.72 (m, 2H), 3.33 (s, 3H), 3.22 (s, 2H), 1.82 (m, 2H), 1.65 (m, 2H), 1.52 (m, 2H), 1.41 (m, 2H).	482.2

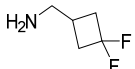
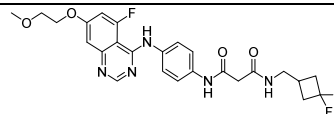
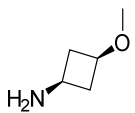
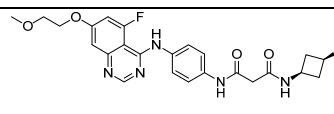
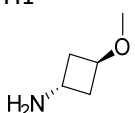
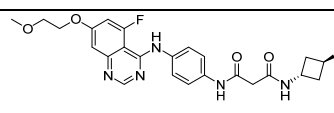
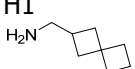
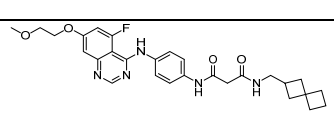
93	G1 		M	50	10.12 (s, 1H), 8.96 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 8.87 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 8.45 (s, 1H), 7.62 (m, 4H), 7.15 (dd, J = 13.8, 2.4 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.82 (m, 1H), 4.74 (dd, J = 7.5, 6.1 Hz, 2H), 4.45 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 4.29 (m, 2H), 3.72 (m, 2H), 3.33 (s, 3H), 3.28 (s, 2H).	470.2
94	G1 		M	59	10.11 (s, 1H), 8.96 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.16 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 7.61 (m, 4H), 7.15 (dd, J = 13.8, 2.4 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.29 (m, 2H), 3.72 (m, 2H), 3.34 (s, 3H), 3.19 (s, 2H), 2.67 (m, 1H), 0.64 (td, J = 6.9, 4.7 Hz, 2H), 0.43 (m, 2H).	454.2
95	G1 		M	66	δ 10.11 (s, 1H), 8.96 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.33 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.61 (m, 4H), 7.15 (dd, J = 13.8, 2.5 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.29 (m, 2H), 4.21 (q, J = 8.1 Hz, 1H), 3.72 (m, 2H), 3.33 (s, 3H), 3.20 (s, 2H), 2.17 (m, 2H), 1.91 (m, 2H), 1.63 (m, 2H).	468.2
96	G1 		M	86	10.11 (s, 1H), 8.96 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 8.45 (s, 1H), 7.96 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.61 (m, 4H), 7.15 (dd, J = 13.8, 2.4 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.29 (m, 2H), 3.86 (dq, J = 13.5, 6.7 Hz, 1H), 3.72 (m, 2H), 3.33 (s, 3H), 3.21 (s, 2H), 1.09 (d, J = 6.6 Hz, 6H).	456.2
97	G1 		M	77	10.11 (s, 1H), 8.96 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 8.45 (s, 1H), 7.97 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.61 (m, 4H), 7.15 (dd, J = 13.8, 2.4 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.29 (m, 2H), 3.72 (m, 2H), 3.56 (m, 1H), 3.33 (s, 3H), 3.23 (s, 2H), 1.76 (m, 2H), 1.69 (m, 2H), 1.56 (m, 1H), 1.22 (m, 5H).	496.2

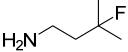
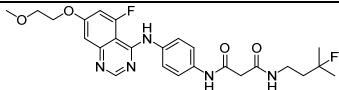
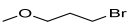
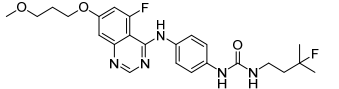
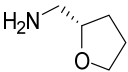
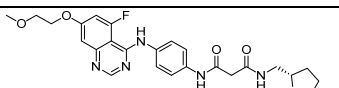
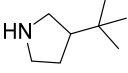
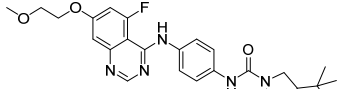
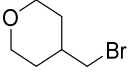
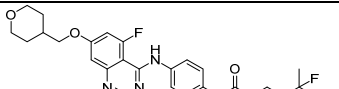
98	G1 		L	71	10.11 (s, 1H), 8.94 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 8.49 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.65 – 7.53 (m, 4H), 7.12 (dd, J = 13.9, 2.4 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 4.30 – 4.23 (m, 2H), 3.73 – 3.66 (m, 2H), 3.31 (s, 3H), 3.29 (s, 2H), 3.28 – 3.25 (m, 2H), 1.17 (q, J = 4.6 Hz, 2H), 1.07 – 1.00 (m, 2H).	493.2
99	F1 		G	67	8.87 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.51 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.39 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 7.12 (dd, J = 13.6, 2.0 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.19 (br t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.28 (m, 2H), 3.71 (m, 2H), 3.12 (br m, 2H), 1.54–1.60 (m, 4H), 1.30 (s, 6H). 3Hs están bajo solventes	481.2
100	E1 		I	26	10.1 (s, 1H), 8.96 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.01 (br t, J = 5.2 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 7.58 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 7.14 (dd, J = 14.0, 2.4 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.28 (m, 2H), 3.71 (m, 2H), 3.22 (s, 2H), 3.10 (q, J = 6.8 Hz, 2H), 1.59 (m, 1H), 1.32 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 0.87 (d, J = 6.8 Hz, 6H). 3Hs están bajo solventes.	484.2
101	E1 		I	9	10.1 (s, 1H), 8.99 (br d, J = 12.0 Hz, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.13 (br t, J = 5.6 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.58 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.14 (dd, J = 13.6, 2.0 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.28 (m, 2H), 3.85 (m, 1H), 3.77 (m, 1H), 3.71 (m, 2H), 3.63 (m, 1H), 3.28 (s, 2H), 3.11–3.22 (m, 2H), 1.78–1.92 (m, 3H), 1.50–1.56 (m, 1H). 3Hs están bajo solventes	498.1

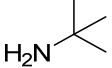
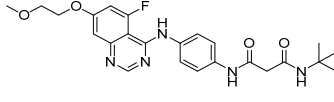
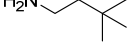
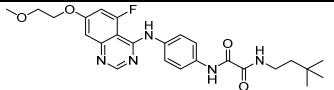
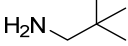
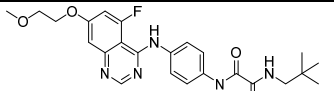
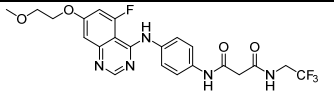
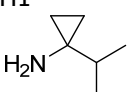
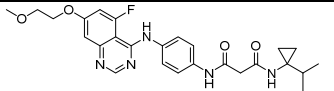
102	E1 		I	9	9.98 (s, 1H), 8.95 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.06 (br t, J = 6.4 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.57 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.14 (br d, J = 13.6 Hz, 1H), 7.05 (s, 1H), 4.28 (br m, 2H), 3.86 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 3.71 (br m, 2H), 2.05 (s, 2H), 0.98 (s, 9H). 3Hs están bajo solventes.	484.3
103	E1 		I	8	9.95 (s, 1H), 8.95 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 8.44 (s, 1H), 7.76 (br t, J = 6.0 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 7.57 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 7.14 (dd, J = 13.6, 1.6 Hz, 1H), 7.05 (s, 1H), 4.28 (m, 2H), 3.84 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 3.71 (m, 2H), 1.13 (s, 9H). 3Hs están bajo solventes.	470.2
104	E5 		H	33	8.38 (s, 1H), 7.55 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.41 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.97-7.20 (m, 2H), 4.31 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 4.09 (m, 4H), 3.41 (m, 2H), 2.88 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 2.62 (m, 4H), 1.82 (m, 2H), 1.41 (s, 6H) en MeOD. 3NHs faltantes	522.5
105	F1 		G	19	8.84 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.55 (dd, J = 13.2, 2.0 Hz, 1H), 7.50 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 7.13 (dd, J = 13.6, 2.0 Hz, 1H), 7.07 (m, 2H), 6.30 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.28 (m, 2H), 3.71 (m, 2H), 3.25 (m, 2H), 1.73 (m, 2H), 1.34 (s, 6H); 3Hs están bajo solventes.	485.4
106	E1 		H	3	8.87 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.50 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.38 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.12 (dd, J = 13.6, 2.4 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.15 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.28 (m, 2H), 3.71 (m, 2H), 3.09 (m, 2H), 1.48-1.64 (m, 4H), 1.31 (d, J = 21.1 Hz, 6H); 3Hs están	474.4

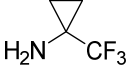
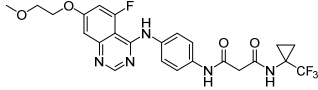
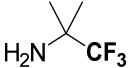
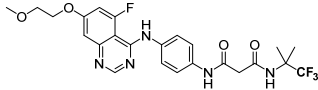
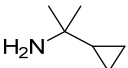
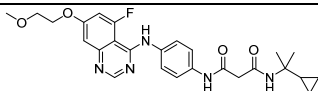
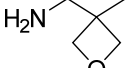
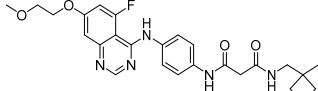
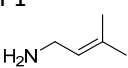
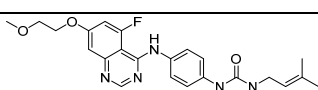
					bajo solventes.	
107	E1 		I	5	10.1 (s, 1H), 8.95 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.02 (br t, J = 4.8 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 7.58 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 7.14 (dd, J = 14.0, 2.0 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 4.28 (m, 2H), 3.71 (m, 2H), 3.22 (s, 2H), 3.12 (m, 2H), 3.08 (s, 3H), 1.60 (m, 2H), 1.10 (s, 6H). 3Hs están bajo solventes.	514.5
108	E1 		H	29	8.86 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 8.40 (s, 2H), 7.50 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.38 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.11 (dd, J = 14.0, 2.4 Hz, 1H), 7.04 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.09 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 4.26 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.83 (dd, J = 11.2, 3.2 Hz, 2H), 3.58 (m, 4H), 3.30 (m, 4H), 3.25 (m, 2H), 3.12 (q, J = 6.8 Hz, 2H), 2.74 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 1.59 (br d, J = 13.2 Hz, 2H), 1.52 (m, 1H), 1.37 (q, J = 6.8 Hz, 2H), 1.11-1.21 (m, 2H).	539.4
109	G1 		M	6	10.1 (s, 1H), 8.97 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.02 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 10.8 Hz, 2H), 7.60 (d, J = 10.4 Hz, 2H), 7.14 (dd, J = 13.6, 2.0 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 4.28 (m, 2H), 3.71 (m, 2H), 3.58-3.65 (m, 2H), 3.46-3.52 (m, 2H), 3.30 (s, 2H), 3.06 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 1.39-1.45 (m, 2H), 1.21 (m, 2H), 0.93 (s, 3H). 3Hs están bajo solventes.	526.5
110	G1 		M	10	10.1 (s, 1H), 8.96 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.03 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 7.58 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 7.14 (dd, J = 13.6, 2.4 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.28 (m, 2H), 3.73 (m, 4H), 3.28 (s, 2H), 3.16 (d,	512.4

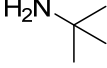
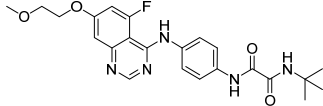
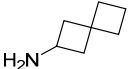
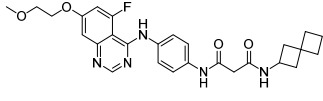
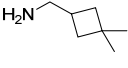
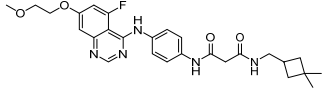
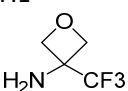
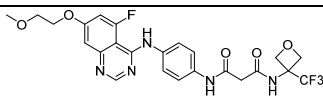
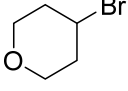
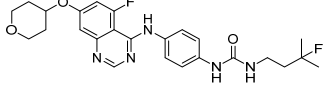
					J = 6.4 Hz, 2H), 1.75-1.89 (m, 3H), 1.51 (m, 1H), 1.14 (m, 3H). 3Hs están bajo solventes.	
111	G1 		M	15	10.1 (s, 1H), 8.96 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.03 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 7.58 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.14 (dd, J = 13.6, 2.0 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 4.28 (m, 2H), 3.71 (m, 2H), 3.30 (s, 2H), 3.10 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 1.73-1.89 (m, 4H), 1.58 (m, 2H), 1.07 (s, 3H). 3Hs están bajo solventes.	496.3
112	H1 		L	97	10.09 (s, 1H), 8.94 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.26 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.57 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.12 (dd, J = 13.9, 2.4 Hz, 1H), 7.04 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.27 (m, 2H), 4.18 (m, 1H), 3.70 (m, 2H), 3.18 (s, 3H), 2.04 (m, 2H), 1.69 (m, 2H), 1.23 (m, 2H), 1.10 (s, 3H), 0.98 (s, 3H).	496.2
113	H1 		L	95	10.11 (s, 1H), 8.94 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 8.54 (dd, J = 21.7, 7.0 Hz, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.62 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.56 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.12 (dd, J = 13.9, 2.4 Hz, 1H), 7.04 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 4.27 (m, 2H), 4.05 (m, 1H), 3.69 (m, 2H), 3.31 (s, 3H), 3.23 (s, 2H), 2.89 (m, 2H), 2.55 (m, 2H).	504.2
114	H1 		L	80	10.08 (s, 1H), 8.94 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.27 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.56 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.12 (dd, J = 13.8, 2.4 Hz, 1H), 7.04 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.57 (s, 2H), 4.47 (s, 2H), 4.26 (m, 2H), 3.99 (h, J = 8.0 Hz, 1H), 3.70 (m, 2H), 3.31 (s, 3H), 3.17 (s, 2H), 2.52 (m, 2H), 2.05 (m, 2H).	510.2

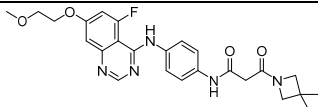
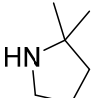
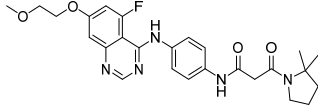
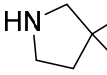
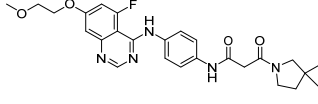
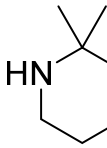
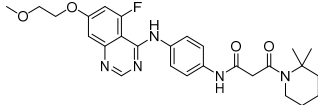
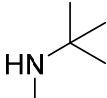
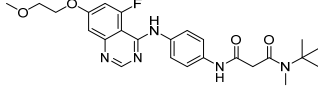
115	H1 		L	74	10.11 (s, 1H), 9.03 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.20 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.57 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.14 (dd, J = 13.8, 2.4 Hz, 1H), 7.04 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.27 (dd, J = 5.5, 3.2 Hz, 2H), 3.73 – 3.66 (m, 2H), 3.26 – 3.22 (m, 5H), 2.57 – 2.54 (m, 2H), 2.33 – 2.23 (m, 2H). 3Hs están bajo solventes	518.2
116	H1 		L	72	10.08 (s, 1H), 8.97 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.31 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.68 – 7.55 (m, 4H), 7.13 (dd, J = 13.9, 2.5 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 4.30 – 4.23 (m, 2H), 3.87 – 3.73 (m, 1H), 3.73 – 3.66 (m, 2H), 3.61 – 3.49 (m, 1H), 3.31 (s, 3H), 3.18 (s, 2H), 3.11 (s, 3H), 2.59 – 2.48 (m, 2H), 1.79 – 1.67 (m, 2H).	498.2
117	H1 		L	65	10.08 (s, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.41 (m, 2H), 7.63 – 7.54 (m, 4H), 7.61-7.56 (m, 1H), 7.12 (s, 1H), 4.26 (m, 2H), 4.17 (m, 1H), 3.94 (m, 1H), 3.69 (s, 2H), 3.31 (s, 3H), 3.12 (m, 1H), 2.86 (m, 1H), 2.70 (m, 1H), 2.49 (d, J = 3.3 Hz, 2H), 2.18 (m, 1H), 2.09 (m, 1H), 1.23 (m, 2H).	498.2
118	H1 		L	71	10.09 (s, 1H), 8.94 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.00 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.56 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.13 (dd, J = 13.9, 2.4 Hz, 1H), 7.04 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.27 (m, 2H), 3.70 (m, 2H), 3.31 (s, 3H), 3.22 (s, 2H), 3.07 (dd, J = 7.1, 5.7 Hz, 2H), 2.21 (p, J = 7.5 Hz, 1H), 1.82-2.04 (m, 6H), 1.68-1.79 (m, 2H), 1.59-1.68 (m, 2H).	522.2

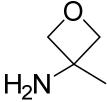
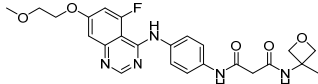
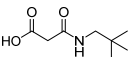
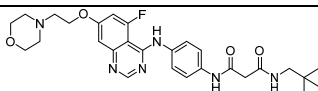
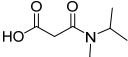
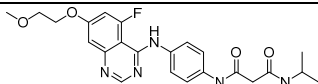
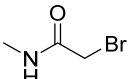
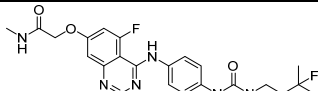
119	G1 		M	9	10.11 (s, 1H), 8.96 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.08 (br m, 1H), 7.62 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.58 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.14 (d, J = 14.0 Hz, 1H), 7.05 (s, 1H), 4.28 (m, 2H), 3.71 (m, 2H), 3.22 (s, 2H), 3.18 (m, 2H), 1.73-1.82 (m, 2H), 1.32 (d, J = Hz, 6H). 3Hs están bajo solventes	502.3
120	I1 		N	13	8.86 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.51 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.38 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.10 (d, J = 14.0 Hz, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.11 (br m, 1H), 4.19 (m, 2H), 3.49 (m, 2H), 3.26 (s, 3H), 3.19 (m, 2H), 2.00 (m, 2H), 1.78 (dt, J = 19.6, 7.6 Hz, 2H), 1.34 (d, J = 22.0 Hz, 6H).	474.4
121	G1 		M	13	10.10 (s, 1H), 8.95 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.13 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 7.57 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 7.14 (dd, J = 13.6, 2.4 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.28 (m, 2H), 3.82 (m, 1H), 3.76 (m, 1H), 3.71 (m, 2H), 3.62 (m, 1H), 3.27 (s, 2H), 3.11-3.21 (m, 2H), 1.75-1.92 (m, 3H), 1.48-1.56 (m, 1H). 3Hs están bajo solventes	498.3
122	F1 		G	41	8.87 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.52 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 7.49 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 7.12 (dd, J = 13.6, 2.0 Hz, 1H), 7.04 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 4.28 (m, 2H), 3.71 (m, 2H), 3.57 (m, 1H), 3.47 (m, 1H), 3.24 (m, 1H), 3.06 (m, 1H), 2.05 (m, 1H), 1.84 (m, 1H), 1.61 (m, 1H), 0.92 (s, 9H). 3Hs están bajo solventes	482.4
123	I1 		N	20	8.85 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.51 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.38 (d, J = 8.8 Hz, 2H),	500.4

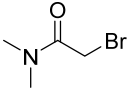
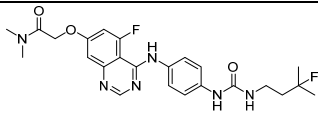
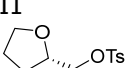
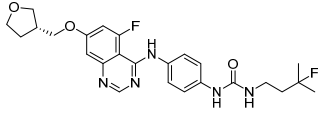
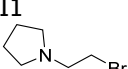
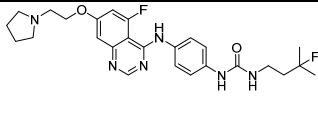
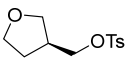
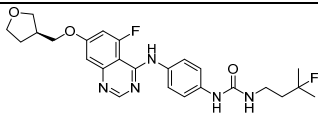
					7.10 (dd, J = 14.0, 2.4 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.08 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 4.02 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 3.90 (m, 2H), 3.36 (m, 2H), 3.20 (m, 2H), 2.06 (m, 1H), 1.79 (dt, J = 20.0, 7.6 Hz, 2H), 1.70 (m, 2H), 1.37 (m, 2H), 1.35 (d, J = 22.0 Hz, 6H).	
124	H1 		L (XtalFlu or-E)	63	10.07 (s, 1H), 8.95 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 8.44 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.61 (m, 4H), 7.14 (dd, J = 13.9, 2.4 Hz, 1H), 7.05 (m, 1H), 4.28 (m, 2H), 3.71 (m, 2H), 3.32 (s, 3H), 3.21 (s, 2H), 1.28 (s, 9H).	470.2
125	G2 		M	91	10.60 (s, 1H), 8.97 (m, 1H), 8.92 (m, 1H), 8.44 (s, 1H), 7.80 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.65 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.13 (dd, J = 13.9, 2.4 Hz, 1H), 7.04 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.27 (m, 2H), 3.70 (m, 2H), 3.31 (s, 3H), 3.20 (m, 2H), 1.41 (m, 2H), 0.90 (s, 9H).	484.2
126	G2 		M	64	10.66 (s, 1H), 8.98 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 8.78 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 8.45 (s, 1H), 7.85 – 7.76 (m, 2H), 7.67–7.65 (m, 2H), 7.14 (dd, J = 13.9, 2.4 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.27 (m, 2H), 3.70 (m, 2H), 3.34 (s, 3H), 3.03 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 0.87 (s, 9H).	470.2
127	H1 		L (XtalFlu or-E)	65	10.15 (s, 1H), 8.97 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 8.75 (t, J = 6.3 Hz, 1H), 8.45 (s, 1H), 7.72 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.68 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.15 (d, J = 13.8, 2.4 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.29 (m, 2H), 3.97 (m, 2H), 3.72 (m, 2H), 3.36 (s, 2H), 3.33 (s, 3H).	496.2
128	H1 		L	63	10.08 (s, 1H), 8.96 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.61 (m, 4H), 7.14 (dd, J = 13.8, 2.4 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 2.4 Hz,	496.2

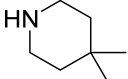
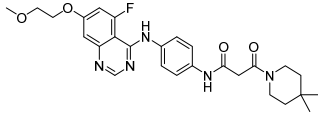
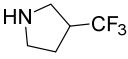
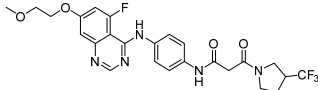
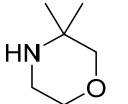
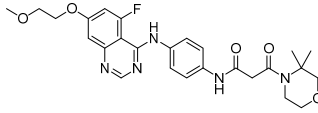
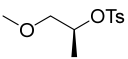
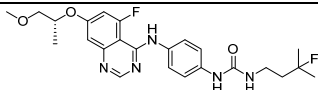
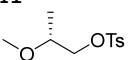
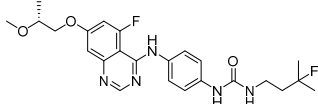
					1H), 4.29 (m, 2H), 3.72 (m, 2H), 3.33 (s, 3H), 3.19 (s, 2H), 1.46 (m, 1H), 0.89 (d, J = 6.8 Hz, 6H), 0.61 (m, 4H).	
129	H1 		L	52	10.11 (s, 1H), 8.97 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 7.62 (m, 4H), 7.15 (dd, J = 13.8, 2.4 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.29 (m, 2H), 3.72 (m, 2H), 3.33 (s, 3H), 3.27 (s, 2H), 1.25 (m, 2H), 1.06 (m, 2H).	522.2
130	H1 		L	63	10.09 (s, 1H), 8.97 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.62 (m, 4H), 7.15 (dd, J = 13.7, 2.4 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.29 (m, 2H), 3.72 (m, 2H), 3.33 (s, 3H), 3.31 (s, 2H), 1.52 (s, 6H).	524.2
131	H1 		L	57	10.08 (s, 1H), 8.95 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 8.44 (s, 1H), 7.61 (m, 5H), 7.14 (dd, J = 13.7, 2.4 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.28 (m, 2H), 3.71 (m, 2H), 3.33 (s, 3H), 3.23 (s, 2H), 1.24 (m, 1H), 1.18 (m, 6H), 0.32 (m, 4H).	496.2
132	G1 		M	5	10.11 (s, 1H), 8.95 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.24 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 7.58 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 7.13 (dd, J = 14.0, 2.4 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.38 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.28 (m, 2H), 4.18 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 3.70 (t, J = 4.4 Hz, 2H), 3.30 (s, 3H), 3.29 (s, 2H), 1.23 (s, 3H).	498.4
133	F1 		G	19	8.86 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.50 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.37 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.12 (dd, J = 14.0, 2.4 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 6.07 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 5.20 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 4.28 (m, 2H), 3.71 (m, 2H), 3.67 (m, 2H), 3.33 (s,	440.0

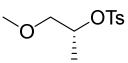
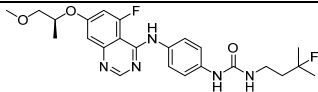
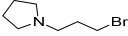
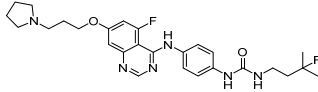
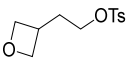
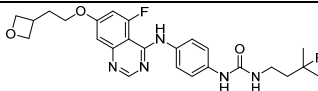
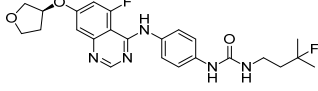
					3H), 1.69 (s, 3H), 1.65 (s, 3H).	
134	G2 		M	22	10.64 (s, 1H), 8.97 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.78 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.65 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.13 (dd, J = 13.7, 2.4 Hz, 1H), 7.04 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.27 (t, J = 4.5 Hz, 2H), 3.70 (t, J = 4.4 Hz, 2H), 3.27 (s, 3H), 1.36 (s, 9H).	456.2
135	H1 		L	81	10.08 (s, 1H), 9.00 (m, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.24 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.58 (m, 4H), 7.13 (d, J = 14.5 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 4.27 (m, 2H), 4.03 (m, 1H), 3.70 (m, 2H), 3.17 (s, 2H), 2.25 (m, 2H), 1.98 (m, 2H), 1.72-1.90 (m, 6H). 3Hs están bajo un solvente	508.2
136	H1 		L	76	10.10 (s, 1H), 9.01 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.00 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 7.59 (m, 4H), 7.14 (dd, J = 13.8, 2.5 Hz, 1H), 7.04 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 4.27 (m, 2H), 3.70 (m, 2H), 3.31 (s, 3H), 3.23 (s, 2H), 3.08 (m, 2H), 2.32 (m, 1H), 1.73 (m, 2H), 1.47 (m, 2H), 1.04 (s, 3H), 1.02 (s, 3H).	510.2
137	H1 		L	48	10.16 (s, 1H), 9.19 (s, 1H), 8.97 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 8.45 (s, 1H), 7.62 (m, 4H), 7.15 (dd, J = 13.8, 2.5 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 4.74 (m, 4H), 4.29 (m, 2H), 3.72 (m, 3H), 3.36 (s, 2H), 3.33 (s, 3H).	538.2
138	I1 		N	2	8.85 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.51 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.38 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.12 (dd, J = 16.8, 2.4 Hz, 1H), 7.10 (s, 1H), 6.08 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.85 (m, 1H), 3.84-3.90 (m, 2H), 3.51-3.57 (m, 2H), 3.18-3.23 (m, 2H), 2.00-2.08 (m, 2H), 1.76-1.84 (m, 2H), 1.59-1.68 (m, 2H).	486.3

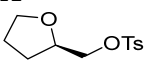
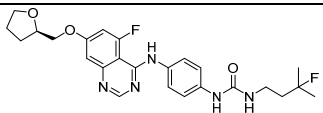
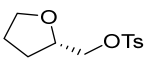
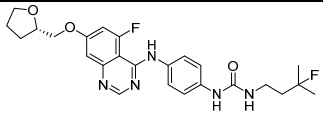
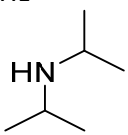
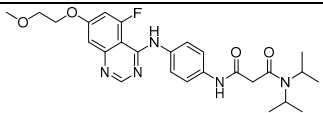
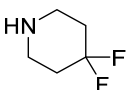
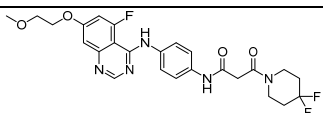
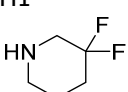
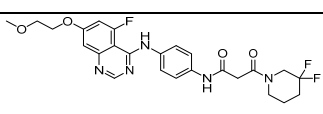
139	H1 		L	58	1.35 (d, J = 21.6 Hz, 6H). 10.17 (s, 1H), 8.98 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 8.45 (s, 1H), 7.63 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.59 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.15 (dd, J = 13.8, 2.4 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.29 (dd, J = 5.6, 3.3 Hz, 2H), 3.88 (s, 2H), 3.72 (dd, J = 5.5, 3.3 Hz, 2H), 3.57 (s, 2H), 3.34 (s, 3H), 3.23 (s, 2H), 1.25 (s, 6H).	482.2
140	H1 		L	62	10.13 (s, 1H), 8.96 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 8.45 (s, 1H), 7.61 (q, J = 9.1 Hz, 4H), 7.15 (dd, J = 13.8, 2.5 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.29 (m, 2H), 3.72 (m, 2H), 3.54 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 3.38 (s, 2H), 3.34 (s, 3H), 1.72-1.86 (m, 4H), 1.39 (s, 6H).	496.2
141	H1 		L	43	10.17 (d, J = 11.8 Hz, 1H), 8.96 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 8.45 (s, 1H), 7.63 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.59 (dd, J = 9.1, 1.9 Hz, 2H), 7.15 (dd, J = 13.8, 2.4 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.29 (m, 2H), 3.72 (m, 2H), 3.60 (m, 1H), 3.41 (m, 3H), 3.34 (s, 3H), 3.27 (s, 1H), 3.10 (s, 1H), 1.72 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 1.64 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 1.07 (s, 3H), 1.05 (s, 3H).	496.2
142	H1 		L	30	9.98 (s, 1H), 8.89 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.53 (q, J = 8.9 Hz, 4H), 7.07 (dd, J = 13.8, 2.4 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.22 (dd, J = 5.5, 3.3 Hz, 2H), 3.65 (dd, J = 5.6, 3.2 Hz, 2H), 3.37 (s, 2H), 3.29 (m, 2H), 3.28 (s, 3H), 1.55 (m, 2H), 1.44-1.52 (m, 4H), 1.34 (s, 6H).	510.2
143	H1 		L	54	10.07 (s, 1H), 8.96 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 8.45 (s, 1H), 7.61 (q, J = 9.0 Hz, 4H), 7.15 (dd, J = 13.9, 2.4 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.29 (dd, J = 5.8, 3.1	484.2

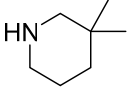
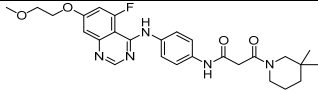
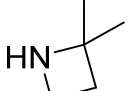
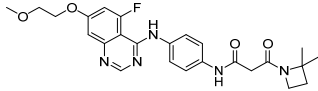
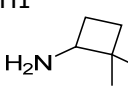
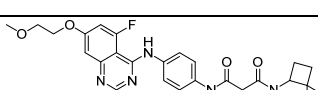
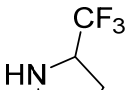
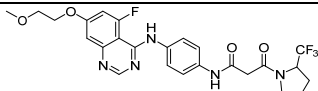
					Hz, 2H), 3.75 – 3.69 (m, 2H), 3.47 (s, 2H), 3.34 (s, 3H), 2.91 (s, 3H), 1.38 (s, 9H).	
144	H1 		L	50	10.12 (s, 1H), 8.97 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 7.62 (m, 4H), 7.15 (dd, J = 13.8, 2.4 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.61 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 4.32 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 4.29 (m, 2H), 3.72 (m, 2H), 3.33 (s, 3H), 3.26 (s, 2H), 1.53 (s, 3H).	484.2
145	E5 		I (T3P)	7	10.1 (s, 1H), 8.95 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 8.44 (s, 1H), 7.97 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 7.57 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.13 (dd, J = 14.0, 2.4 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.27 (t, J = 2.0 Hz, 2H), 3.58 (m, 4H), 3.30 (s, 2H), 2.93 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 2.74 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 0.86 (s, 9H). 4Hs están bajo solventes	539.4
146	E1 		I	25	10.06 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 8.90 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.54 (m, 4H), 7.07 (dd, J = 13.8, 2.4 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.42 (m, 0.5H), 4.21 (m, 2H), 4.04 (m, 0.5H), 3.64 (m, 2H), 3.43 (s, 1H), 3.37 (s, 1H), 3.12 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 1.10 (m, 4.5H), 1.04 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 0.98 (t, J = 7.2 Hz, 1.5H). 3Hs están bajo solventes, rotámeros 1:1	484.2
147	I1 		N	7	8.89 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.15 (q, J = 4.4 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.39 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.14 (dd, J = 13.6, 2.0 Hz, 1H), 6.99 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.08 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 4.67 (s, 2H), 3.21 (m, 2H), 2.67 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 1.79 (m, 2H), 1.35 (d, J = 21.6 Hz, 6H).	473.3

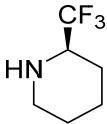
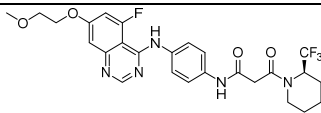
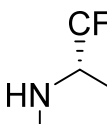
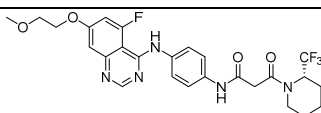
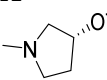
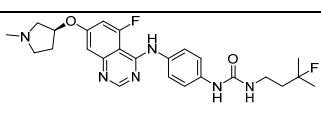
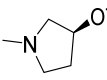
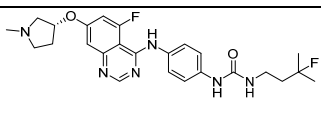
148	I1 		N	26	8.87 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.51 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.38 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.13 (dd, J = 14.0, 2.4 Hz, 1H), 6.97 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.08 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 5.04 (s, 2H), 3.20 (m, 2H), 3.02 (s, 3H), 2.86 (s, 3H), 1.79 (m, 2H), 1.35 (d, J = 21.6 Hz, 6H).	487.3
149	I1 		O	9	8.86 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.51 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.38 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.10 (dd, J = 14.0, 2.4 Hz, 1H), 7.04 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.08 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.05-4.15 (m, 2H), 3.76-3.83 (m, 2H), 3.67 (m, 1H), 3.57 (m, 1H), 3.21 (m, 2H), 2.71 (m, 1H), 2.04 (m, 1H), 1.75-1.83 (m, 2H), 1.66-1.72 (m, 1H), 1.35 (d, J = 21.6 Hz, 6H).	486.3
150	I1 		N	8	8.87 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.50 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.38 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.11 (dd, J = 14.0, 2.4 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.16 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.23 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.19 (m, 2H), 2.83 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 1.78 (m, 2H), 1.68 (m, 4H), 1.35 (d, J = 21.6 Hz, 6H). 4Ha están bajo solventes	499.3
151	I1 		O	18	8.87 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.51 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 7.38 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 7.10 (dd, J = 14.0, 2.4 Hz, 1H), 7.04 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.08 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.05-4.12 (m, 2H), 3.76-3.83 (m, 2H), 3.64-3.70 (m, 1H), 3.51-3.62 (m, 2H), 3.20 (m, 2H), 2.00-2.09 (m, 1H), 1.78-1.89 (m, 2H), 1.66-1.78 (m, 1H), 1.35 (d, J = 21.6 Hz, 6H).	486.3

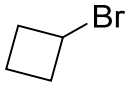
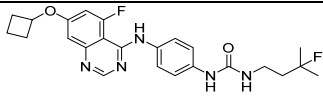
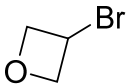
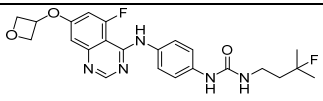
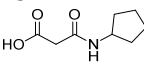
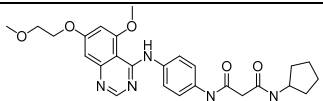
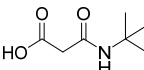
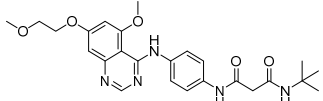
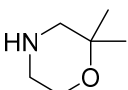
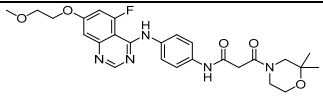
152	H1 		L	64	10.13 (s, 1H), 8.96 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 8.45 (s, 1H), 7.61 (m, 4H), 7.14 (dd, J = 13.8, 2.4 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.29 (m, 2H), 3.72 (m, 2H), 3.51 (s, 2H), 3.46 (m, 4H), 3.33 (s, 3H), 1.36 (m, 2H), 1.27 (m, 2H), 0.96 (s, 6H).	510.2
153	H1 		L	43	10.18 (s, 1H), 8.97 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 8.45 (s, 1H), 7.61 (m, 4H), 7.15 (dd, J = 13.8, 2.4 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.29 (m, 2H), 3.72 (m, 2H), 3.64 (m, 2H), 3.48 (m, 2H), 3.40 (m, 1H), 3.34 (s, 3H), 3.32 (s, 2H), 2.20 (m, 1H), 2.02 (m, 1H).	536.2
154	H1 		L	22	10.06 (s, 1H), 8.96 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 8.45 (s, 1H), 7.61 (m, 4H), 7.15 (dd, J = 13.8, 2.4 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.29 (m, 2H), 3.71 (m, 4H), 3.48 (s, 2H), 3.45 (m, 2H), 3.34 (m, 5H), 1.35 (s, 6H).	512.2
155	I1 		O	11	8.85 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.51 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 7.38 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 7.09 (dd, J = 14.0, 2.4 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.08 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.89 (m, 1H), 3.49-3.57 (m, 2H), 3.30 (s, 3H), 3.17-3.25 (m, 2H), 1.75 - 1.83 (m, 2H), 1.35 (d, J = 21.6 Hz, 6H), 1.28 (d, J = 6.4 Hz, 3H).	474.4
156	I1 		O	5	8.86 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.51 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.38 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.12 (dd, J = 14.0, 2.0 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.08 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.07-4.16 (m, 2H), 3.72 (m, 1H), 3.33 (s, 3H), 3.21 (m, 2H), 1.75-1.83 (m, 2H), 1.35 (d, J = 21.6 Hz, 6H), 1.20 (d, J = 6.0 Hz, 3H).	474.3

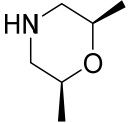
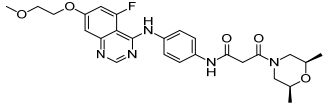
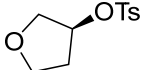
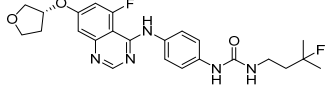
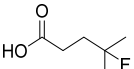
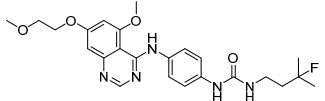
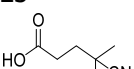
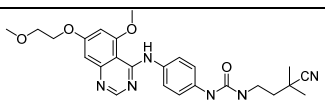
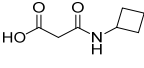
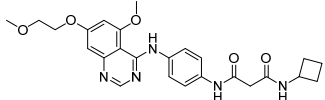
157	I1 		O	12	8.85 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.51 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 7.38 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 7.09 (dd, J = 14.0, 2.4 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.08 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.89 (m, 1H), 3.49-3.57 (m, 2H), 3.30 (s, 3H), 3.17-3.25 (m, 2H), 1.75 - 1.83 (m, 2H), 1.35 (d, J = 21.6 Hz, 6H), 1.28 (d, J = 6.4 Hz, 3H).	474.4
158	I1 		N	10	8.86 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.50 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.38 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.09 (dd, J = 14.0, 2.4 Hz, 1H), 7.00 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.08 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.19 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.20 (m, 2H), 1.92 (m, 2H), 1.74-1.83 (m, 2H), 1.68 (br m, 4H), 1.35 (d, J = 21.6 Hz, 6H). 6Hs están bajo solventes	513.4
159	I1 		O	42	8.86 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.51 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.38 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.07 (dd, J = 13.6, 2.4 Hz, 1H), 6.99 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.08 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.68 (dd, J = 8.0, 6.0 Hz, 2H), 4.37 (t, J = 12.4 Hz, 2H), 4.13 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.11-3.32 (m, 3H), 2.10-2.15 (m, 2H), 1.75-1.83 (m, 2H), 1.35 (d, J = 21.6 Hz, 6H).	486.4
160	I1 		O	4	8.88 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.50 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.38 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.10 (dd, J = 14.0, 2.4 Hz, 1H), 7.00 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.08 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 5.29 (br m, 1H), 3.90-3.96 (m, 1H), 3.83-3.85 (m, 2H), 3.75-3.80 (m, 1H), 3.18-3.25 (m, 2H), 2.96-2.36 (m, 1H), 2.02 (m, 1H), 1.75-1.83 (m,	472.3

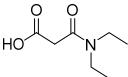
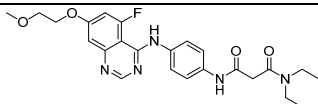
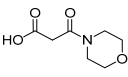
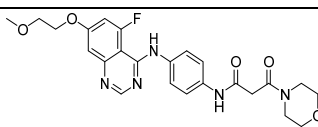
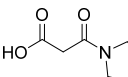
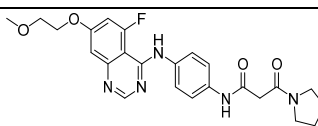
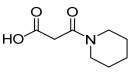
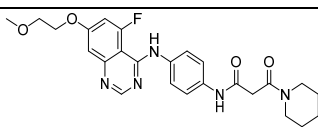
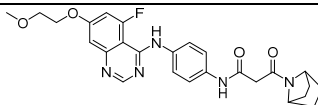
					2H), 1.35 (d, J = 21.6 Hz, 6H).	
161	I1 		O	11	8.86 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.51 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.38 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.11 (dd, J = 13.6, 2.4 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.08 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.15-4.24 (m, 2H), 4.08 (m, 1H), 3.80 (m, 1H), 3.69 (m, 1H), 3.17-3.25 (m, 2H), 2.03 (m, 1H), 1.89-1.98 (m, 1H), 1.66-1.88 (m, 4H), 1.35 (d, J = 21.6 Hz, 6H).	486.4
162	I1 		O	14	8.86 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.51 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 7.38 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.11 (dd, J = 14.0, 2.4 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.08 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.15-4.24 (m, 2H), 4.07 (m, 1H), 3.80 (m, 1H), 3.69 (m, 1H), 3.17-3.24 (m, 2H), 2.02 (m, 1H), 1.89-1.98 (m, 1H), 1.66-1.88 (m, 4H), 1.35 (d, J = 21.6 Hz, 6H).	486.4
163	H1 		L (BTFFH)	23	10.09 (s, 1H), 8.96 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 8.45 (s, 1H), 7.61 (m, 4H), 7.15 (dd, J = 13.8, 2.4 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.29 (m, 2H), 4.03 (m, 1H), 3.72 (m, 2H), 3.50 (m, 1H), 3.45 (s, 2H), 3.32 (s, 3H), 1.32 (d, J = 6.7 Hz, 6H), 1.17 (d, J = 6.6 Hz, 6H).	498.2
164	H1 		L	8	10.17 (s, 1H), 8.97 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 8.45 (s, 1H), 7.61 (m, 4H), 7.15 (dd, J = 13.8, 2.4 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.29 (m, 2H), 3.72 (m, 2H), 3.61 (m, 6H), 3.33 (s, 3H), 2.08 (m, 2H), 1.95 (m, 2H).	518.2
165	H1 		L (BTFFH)	15	10.15 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 8.97 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 8.45 (s, 1H), 7.61 (m, 4H), 7.15 (dd, J = 13.8, 2.4 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 2.4 Hz,	518.2

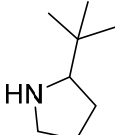
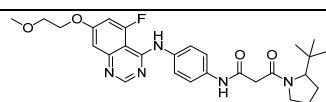
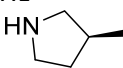
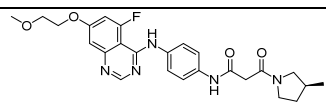
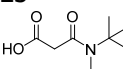
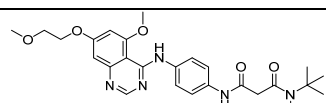
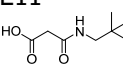
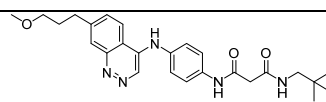
					1H), 4.29 (m, 2H), 3.85 (m, 2H), 3.72 (m, 2H), 3.56 (m, 4H), 3.34 (s, 3H), 2.08 (m, 2H), 1.74 (m, 1H), 1.63 (m, 1H).	
166	H1 		L	61	10.05 (d, J = 14.3 Hz, 1H), 8.89 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.55 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.51 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.07 (dd, J = 13.7, 2.4 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.22 (dd, J = 5.6, 3.3 Hz, 2H), 3.65 (dd, J = 5.5, 3.3 Hz, 2H), 3.47 - 3.41 (m, 2H), 3.39 - 3.30 (m, 2H), 3.11 (m, 2H), 1.51 - 1.40 (m, 2H), 1.30 (dt, J = 8.8, 4.5 Hz, 2H), 0.83 (s, 3H), 0.81 (s, 3H). (rotámeros observados). 3Hs están bajo solventes	510.2
167	H1 		L	55	10.17 (s, 1H), 8.96 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 8.45 (s, 1H), 7.56-7.66 (m, 4H), 7.15 (dd, J = 13.8, 2.3 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.29 (dd, J = 5.6, 3.3 Hz, 2H), 4.06 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 3.72 (m, 2H), 3.14-3.22 (m, 2H), 2.02 (m, 2H), 1.46-1.52 (m, 6H), (rotámeros observados). 3Hs están bajo solventes	482.2
168	H1 		L (PyAOP)	7	10.11 (s, 1H), 8.98 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 8.45 (s, 1H), 7.61 (m, 4H), 7.15 (dd, J = 13.7, 2.4 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.29 (m, 2H), 3.95 (q, J = 8.6 Hz, 1H), 3.72 (m, 2H), 3.26 (s, 3H), 2.06 (m, 1H), 1.85 (m, 1H), 1.47 (m, 2H), 1.07 (s, 3H), 0.99 (s, 3H). 3Hs están bajo solventes	496.2
169	H1 		L (PyAOP)	21	10.17 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.97 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 8.45 (s, 1H), 7.62 (m, 4H), 7.15 (dd, J = 13.8, 2.4 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.79 (m, 1H), 4.29 (m, 2H), 3.72 (m, 3H), 3.57 (m, 2H), 3.36 (s, 3H), 3.33 (s, 2H), 2.10 (m, 1H), 2.01 (m,	536.2

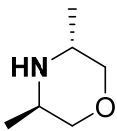
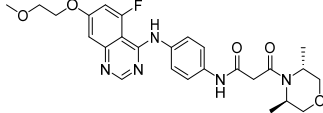
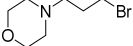
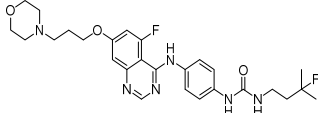
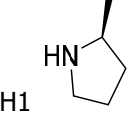
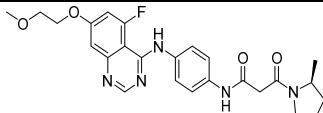
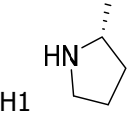
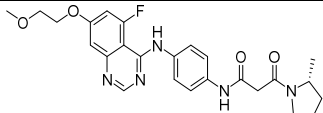
					2H). (rotámeros observados).	
170	H1 		L (PyAOP)	73	10.18 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 8.98 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 8.45 (s, 1H), 7.64 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.61 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.15 (dd, J = 13.7, 2.4 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 5.22 (m, 1H), 4.29 (m, 2H), 3.90 (m, 1H), 3.72 (m, 2H), 3.60 (m, 1H), 3.34 (s, 3H), 3.33 (s, 2H), 3.17 (m, 1H), 1.96 (m, 1H), 1.70 (m, 2H), 1.49 (m, 2H).	550.2
171	H1 		L (PyAOP)	71	10.18 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 8.98 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 8.45 (s, 1H), 7.64 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.61 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.15 (dd, J = 13.7, 2.4 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 5.22 (m, 1H), 4.29 (m, 2H), 3.90 (m, 1H), 3.72 (m, 2H), 3.60 (m, 1H), 3.34 (s, 3H), 3.33 (s, 2H), 3.17 (m, 1H), 1.96 (m, 1H), 1.70 (m, 2H), 1.50 (m, 2H).	550.2
172	I1 		N	6	8.86 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.50 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 7.38 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 7.05 (dd, J = 14.0, 2.4 Hz, 1H), 6.93 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.11 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 5.06 (m, 1H), 3.21 (m, 2H), 2.79-2.69 (m, 3H), 2.33 (m, 2H), 2.27 (s, 3H), 1.74-1.83 (m, 3H), 1.35 (d, J = 21.6 Hz, 6H).	485.3
173	I1 		N	5	8.86 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.50 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.38 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.05 (dd, J = 14.0, 2.4 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.11 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 5.07 (m, 1H), 3.20 (m, 2H), 2.78 (m, 1H), 2.70 (m, 2H), 2.37 (m, 2H), 2.27 (s, 3H), 1.74-1.83 (m, 3H), 1.35 (d, J = 22.0 Hz, 6H).	485.3

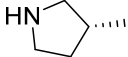
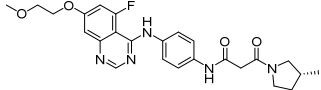
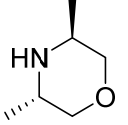
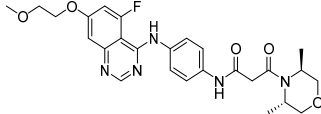
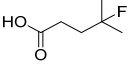
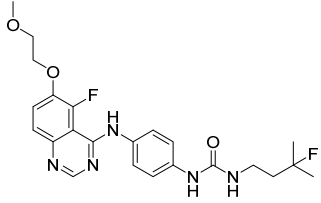
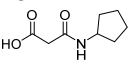
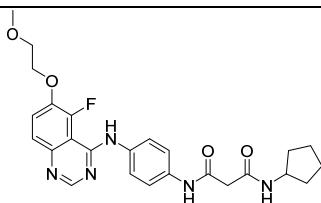
174	I1 		N	10	8.85 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.50 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.38 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.03 (dd, J = 13.6, 2.0 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.08 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.91 (m, 1H), 3.21 (m, 2H), 2.08 (m, 2H), 1.66-1.87 (m, 4H), 1.35 (d, J = 21.6 Hz, 6H). 2Hs están bajo solventes	456.3
175	I1 		N	10	8.91 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.50 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.38 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.11 (dd, J = 13.2, 2.0 Hz, 1H), 6.74 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.08 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 5.50 (m, 1H), 5.00 (m, 2H), 4.59 (m, 2H), 3.20 (m, 2H), 1.74-1.83 (m, 2H), 1.35 (d, J = 21.6 Hz, 6H).	458.3
176	E3 		I (T3P)	15	10.10 (s, 1H), 9.74 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.04 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.58 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 6.77 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.72 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.24 (m, 2H), 4.08 (s, 3H), 4.00 (m, 1H), 3.71 (m, 2H), 3.20 (s, 2H), 1.80 (m, 2H), 1.62 (m, 2H), 1.51 (m, 2H), 1.40 (m, 2H). 3Hs están bajo solventes	494.3
177	E3 		I (T3P)	24	10.05 (s, 1H), 9.75 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.72 (m, 3H), 7.58 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.77 (s, 1H), 6.71 (s, 1H), 4.24 (m, 2H), 4.08 (s, 3H), 3.71 (m, 2H), 3.20 (s, 2H), 1.27 (s, 9H). 3Hs están bajo solventes	482.4
178	H1 		L	21	10.16 (s, 1H), 8.96 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 8.45 (s, 1H), 7.61 (m, 4H), 7.15 (dd, J = 13.9, 2.4 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.29 (m, 2H), 3.72 (m, 2H), 3.67 (m, 1H), 3.60 (m, 2H), 3.47 (m, 3H), 3.33 (s, 5H), 1.17 (s, 3H), 1.14 (s, 3H)	512.2

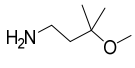
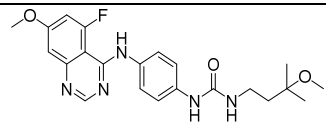
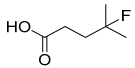
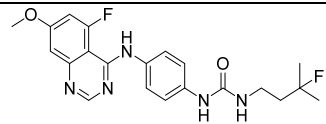
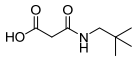
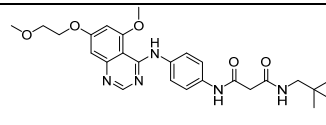
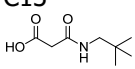
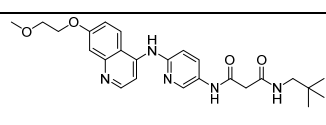
179	H1 		L	5	10.15 (s, 1H), 8.97 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 8.45 (s, 1H), 7.61 (m, 4H), 7.15 (dd, J = 13.9, 2.4 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.29 (m, 3H), 3.86 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 3.72 (m, 2H), 3.56 (m, 3H), 3.44 (m, 1H), 3.34 (s, 3H), 3.33 (s, 3H), 2.74 (m, 1H), 2.28 (m, 1H), 1.11 (d, J = 6.2, 6H).	512.2
180	I1 		N	10	8.52 (s, 1H), 8.41 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.38 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.10 (dd, J = 14.0, 2.0 Hz, 1H), 7.00 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.08 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 5.26 (m, 1H), 3.90-3.95 (m, 1H), 3.85 (m, 2H), 3.78 (m, 1H), 3.20 (m, 2H), 2.57 (m, 2H), 2.02 (m, 1H), 1.75-1.86 (m, 2H), 1.35 (d, J = 22.0 Hz, 6H).	472.3
181	E3 		H	7	9.66 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.35 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.60 (m, 2H), 7.38 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.75 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.69 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.06 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.24 (m, 2H), 4.07 (s, 3H), 3.71 (m, 2H), 3.32 (s, 3H), 3.20 (m, 2H), 1.74-1.83 (m, 2H), 1.35 (d, J = 21.6 Hz, 6H).	472.3
182	E3 		H	23	9.97 (br s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 7.55 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.42 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.76 (m, 2H), 6.20 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 4.26 (m, 2H), 4.09 (s, 3H), 3.72 (m, 2H), 3.34 (s, 3H), 3.24 (m, 2H), 1.72 (m, 2H), 1.34 (s, 6H).	479.2
183	E3 		I (T3P)	16	10.08 (s, 1H), 9.75 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.31 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.58 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.77 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.71 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 4.23 (m, 2H), 4.19 (m, 1H), 4.08 (s, 3H), 3.71 (m, 2H), 3.34 (s, 3H).	480.3

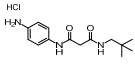
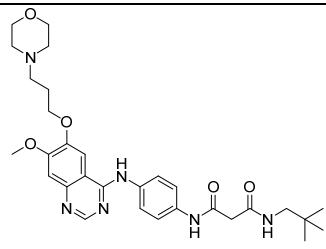
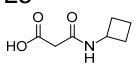
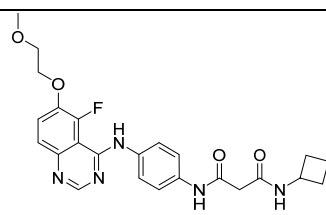
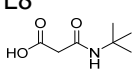
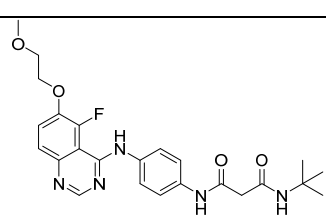
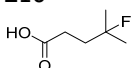
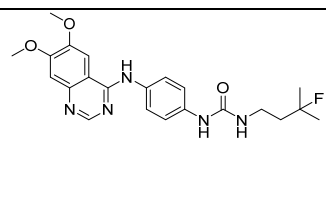
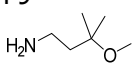
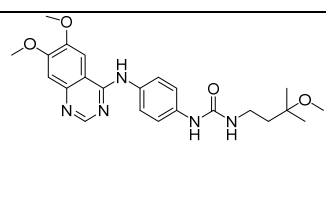
					3.19 (s, 2H), 2.12-2.20 (m, 2H), 1.84-1.94 (m, 2H), 1.66 (m, 2H).	
184	E3 		I	53	10.15 (s, 1H), 8.96 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 8.45 (s, 1H), 7.66–7.57 (m, 4H), 7.15 (dd, J = 13.8, 2.4 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.29 (dd, J = 5.4, 3.4 Hz, 2H), 3.72 (dd, J = 5.6, 3.3 Hz, 2H), 3.47 (s, 2H), 3.37 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.34 (s, 3H), 3.30 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 1.15 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.05 (t, J = 7.0 Hz, 3H).	470.2
185	E3 		I	42	10.15 (s, 1H), 8.97 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 8.45 (s, 1H), 7.63 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.58 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.15 (dd, J = 13.7, 2.4 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.29 (t, J = 4.4 Hz, 2H), 3.72 (t, J = 4.4 Hz, 2H), 3.65–3.46 (m, 10H), 3.33 (s, 3H).	484.2
186	E3 		I	69	10.19 (s, 1H), 8.96 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 8.45 (s, 1H), 7.66–7.57 (m, 4H), 7.15 (dd, J = 13.8, 2.4 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.32–4.26 (m, 2H), 3.75–3.69 (m, 2H), 3.50 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.43 (s, 2H), 3.33 (s, 3H), 1.90 (p, J = 6.8 Hz, 2H), 1.81 (p, J = 6.8 Hz, 2H).	468.2
187	E3 		I	58	10.13 (s, 1H), 8.96 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 8.45 (s, 1H), 7.63 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.59 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.14 (dd, J = 13.9, 2.4 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 4.32–4.26 (m, 2H), 3.72 (dd, J = 5.5, 3.3 Hz, 2H), 3.50 (s, 2H), 3.40 (s, 4H), 3.30 (s, 3H), 1.57 (dq, J = 26.1, 5.9 Hz, 4H), 1.45 (p, J = 5.9 Hz, 2H).	482.2
188	H1 		L (T3P)	16	10.15 (s, 1H), 8.96 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 8.44 (s, 1H), 7.62 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.57 (d, J = 8.4 Hz, 2H),	494.3

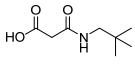
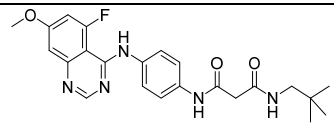
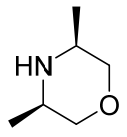
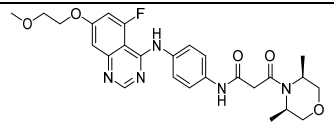
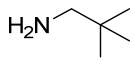
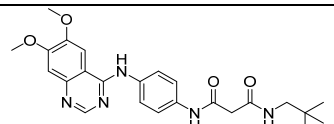
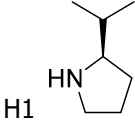
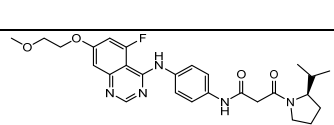
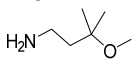
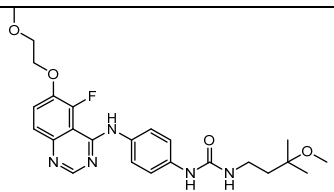
					7.13 (d, J = 14.0 Hz, 2.0 Hz, 1H), 7.05 (br s, 1H), 4.40 (m, 2H), 4.28 (m, 2H), 3.71 (m, 2H), 3.41 (s, 2H), 1.78 (m, 2H), 1.62 (m, 2H), 1.43-1.49 (m, 4H). 3Hs están bajo solventes	
189	H1 		L (T3P)	7	10.19 (s, 1H), 9.65 (br s, 1H), 8.59 (s, 1H), 7.62 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.56 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.29 (br d, J = 14.0 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 4.31 (m, 2H), 3.72 (m, 2H), 3.47-3.54 (m, 2H), 3.33 (s, 3H), 1.80-1.85 (m, 4H), 0.86 (s, 9H). 3Hs están bajo solventes	524.5
191	H1 		L (T3P)	10	10.16 (s, 1H), 8.95 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 8.44 (s, 1H), 7.62 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 7.58 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.14 (dd, J = 14.0 Hz, 2.4 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 4.28 (m, 2H), 4.14 (m, 0.3H), 4.04 (m, 0.7H), 3.71 (m, 2H), 3.51-3.57 (m, 0.6H), 2.43-3.50 (m, 1.4H), 3.41 (m, 2H), 3.32 (s, 3H), 1.90-2.01 (m, 2.1H), 1.80-1.90 (m, 0.9H), 1.62-1.68 (m, 0.3H), 1.50-1.58 (m, 0.7H), 1.17 (d, J = 6.4 Hz, 0.9H), 1.12 (d, J = 6.4 Hz, 2.1H). Nota: relación 2:1 de rotámeros.	482.3
192	E3 		I (T3P)	5	10.04 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.72 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.58 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.77 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.70 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.24 (m, 2H), 4.09 (s, 3H), 3.71 (m, 2H), 3.45 (s, 2H), 3.33 (s, 3H), 2.90 (s, 3H), 1.37 (s, 9H).	496.4
193	E11 		I	30	10.19 (s, 1H), 9.16 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.28 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.95 (t, J = 6.3 Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.63 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.55 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 3.31 (t, J =	464.2

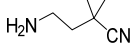
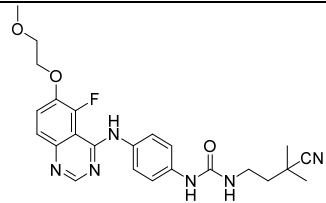
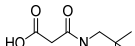
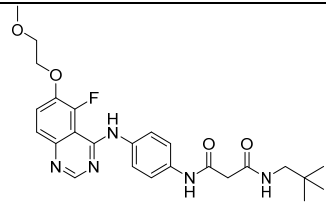
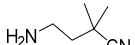
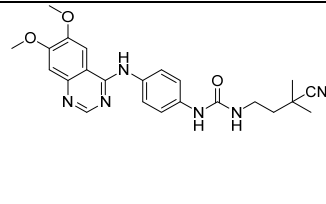
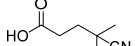
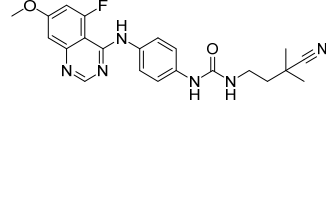
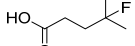
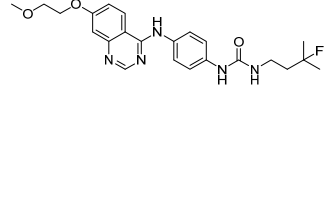
					6.3 Hz, 2H), 3.27 (s, 2H, escondido bajo el pico H ₂ O), 3.19 (s, 3H), 2.87 (d, 2H), 2.80 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 1.87 (p, J = 6.9 Hz, 2H), 0.80 (s, 9H).	
194	H1 		L (BTFFH)	20	10.16 (s, 1H), 9.03 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 8.46 (s, 1H), 7.62 (m, 4H), 7.15 (dd, J = 13.8, 2.4 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 4.29 (m, 2H), 3.98 (m, 3H), 3.71 (m, 2H), 3.60 (m, 2H), 3.33 (s, 5H), 3.13 (m, 1H), 1.25 (q, J = 7.2 Hz, 6H).	512.2
195	I1 		N	15	8.86 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.50 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.38 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.10 (dd, J = 13.6, 2.0 Hz, 1H), 7.01 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.08 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 4.19 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.58 (m, 4H), 3.20 (m, 2H), 2.44 (m, 2H), 2.38 (m, 4H), 1.93 (m, 2H), 1.79 (m, 2H), 1.35 (d, J = 21.6 Hz, 6H).	529.2
196	H1 		L (T3P)	11	10.16 (s, 1H), 8.95 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 8.44 (s, 1H), 7.62 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.58 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.14 (dd, J = 14.0, 2.4 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.28 (m, 2H), 4.02-4.08 (m, 1H), 3.71 (m, 2H), 3.44-3.56 (m, 2H), 3.41 (m, 2H), 3.32 (s, 3H), 1.81-2.01 (m, 3H), 1.51-1.65 (m, 1H), 1.17 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 1.12 (d, J = 6.0 Hz, 2H). Nota: relación 2:1 de rotámeros.	482.3
197	H1 		L (T3P)	13	10.16 (s, 1H), 8.95 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 8.44 (s, 1H), 7.63 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 7.58 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.14 (d, J = 13.6 Hz, 2.4 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 4.28 (m, 2H), 4.01-4.16 (m, 1H), 3.71 (m, 2H), 3.47-3.55 (m, 2H), 3.41 (m, 2H), 3.32 (s,	482.2

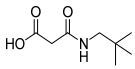
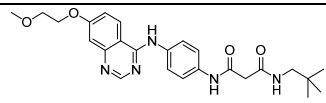
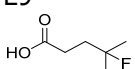
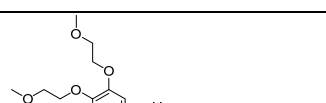
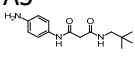
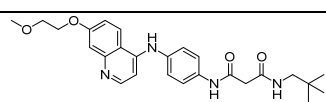
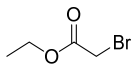
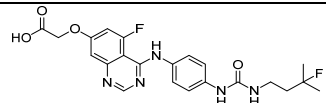
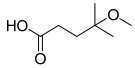
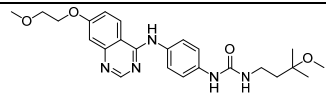
					3H), 1.81-2.00 (m, 3H), 1.51-1.66 (m, 1H), 1.17 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 1.12 (d, J = 6.0 Hz, 2H). Nota: relación 2:1 de rotámeros.	
198	H1 		L (T3P)	4	10.17 (s, 0.5H), 10.16 (s, 0.5H), 8.95 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 8.44 (s, 1H), 7.62 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.57 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.14 (dd, J = 14.0, 2.4 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.28 (m, 2H), 3.71 (m, 2H), 3.58-3.68 (m, 0.5H), 3.42-3.56 (m, 2H), 3.40 (s, 2H), 3.33 (s, 3H), 3.20-3.27 (m, 0.5H), 3.02 (m, 0.5H), 2.83 (m, 0.5H), 2.26 (m, 0.5H), 2.19 (m, 0.5H), 2.04 (m, 0.5H), 1.95 (m, 0.5H), 1.54 (m, 0.5H), 1.42 (m, 0.5H), 1.03 (d, J = 6.4 Hz, 1.5H), 1.01 (d, J = 6.4 Hz, 1.5H). Nota: relación 1:1 de rotámeros.	482.1
199	H1 		L (BTFFH)	7	10.15 (s, 1H), 8.97 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 8.45 (s, 1H), 7.62 (m, 4H), 7.15 (dd, J = 13.8, 2.4 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.29 (m, 2H), 3.99 (m, 4H), 3.72 (m, 2H), 3.58 (m, 3H), 3.43 (m, 1H), 3.33 (s, 3H), 1.33 (brs, 6H).	512.2
200	E8 		H	23	8.96 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.84 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.39 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.10 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.34 (m, 2H), 3.72 (m, 2H), 3.30 (s, 3H), 3.20 (m, 2H), 1.74-1.84 (m, 2H), 1.35 (d, J = 21.6 Hz, 6H).	460.1
201	E8 		I (T3P)	9	10.12 (s, 1H), 9.04 (d, J = 13.2, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.05 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.85 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 7.63 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 4.34 (m, 2H), 4.00 (m, 1H),	482.1

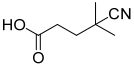
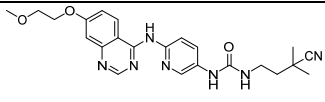
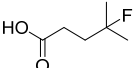
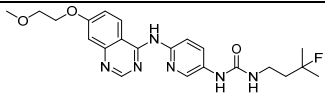
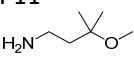
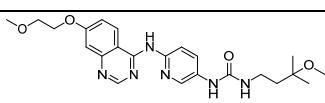
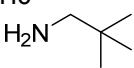
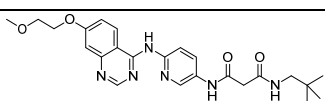
					3.72 (m, 2H), 3.34 (s, 3H), 3.21 (s, 2H), 1.75-1.83 (m, 2H), 1.62-1.68 (m, 2H), 1.49-1.59 (m, 2H), 1.34-1.45 (m, 2H).	
202	F8 		G	16	8.87 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 8.51 (br s, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.50 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.38 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.10 (dd, J = 14.0, 2.4 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.06 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.13 (m, 2H), 3.10 (s, 3H), 1.61 (m, 2H), 1.12 (s, 6H).	428.2
203	E12 		H	12	8.88 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.51 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.38 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.12 (dd, J = 13.6, 2.4 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.09 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.20 (m, 2H), 1.74-1.83 (m, 2H), 1.35 (d, J = 21.6 Hz, 6H).	416.2
204	E3 		I (T3P)	15	10.10 (s, 1H), 9.75 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.97 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.58 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 6.77 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.71 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.24 (m, 2H), 4.08 (s, 3H), 3.71 (m, 2H), 3.33 (s, 3H), 3.29 (s, 2H), 2.93 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 0.86 (s, 9H).	496.1
205	C13 		I	31	10.21 (s, 1H), 9.33 (s, 1H), 8.51 (dd, J = 16.0, 4.0 Hz, 2H), 8.38 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 8.11 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.99 (dd, J = 8.6, 3.2 Hz, 2H), 7.35 - 7.28 (m, 2H), 7.22 (dd, J = 9.3, 2.6 Hz, 1H), 4.26 (t, J = 4.5 Hz, 2H), 3.77 - 3.72 (m, 2H), 3.35 (s, 3H), 3.29 - 3.35 (m, 2H, bajo H2O), 2.94 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 0.87 (s, 9H).	466.2

206	B6 		Sustitución	13	10.13 (s, 1H), 9.50 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.99 (t, J = 6.3 Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.70 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.61 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.19 (s, 1H), 4.26 - 4.17 (m, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.67 - 3.58 (m, 4H), 3.31 (m, 2H), 3.25 - 3.12 (m, 2H), 2.94 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 2.40 - 1.90 (m, 4H), 1.30 - 1.22 (m, 2H), 0.88 (s, 9H).	565.3
207	E8 		I (T3P)	5	10.11 (s, 1H), 9.03 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.34 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.85 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.62 (m, 1H), 7.59 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 4.33 (m, 2H), 4.20 (m, 1H), 3.71 (m, 2H), 3.19 (s, 2H), 2.13- 2.18 (m, 2H), 1.86- 1.92 (m, 2H), 1.59- 1.67 (m, 2H). 3Hs están bajo solventes	468.2
208	E8 		I (T3P)	5	10.09 (s, 1H), 9.04 (br d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.85 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 7.67- 7.72 (m, 3H), 7.60 (m, 3H), 4.34 (m, 2H), 3.71 (m, 2H), 3.20 (s, 2H), 1.27 (s, 9H). 3Hs están bajo solventes	470.2
209	E10 		H	2	9.37 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.57 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.40 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.15 (s, 1H), 6.14 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.92 (s, 3H) 3.20 (m, 2H), 1.74-1.83 (m, 2H), 1.35 (d, J = 21.6 Hz, 6H).	428.2
210	F9 		G	10	9.37 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.56 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.40 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.15 (s, 1H), 6.03 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.92 (s, 3H), 3.13 (m, 2H), 3.11 (s, 3H), 1.62 (m, 2H), 1.12 (s, 6H).	440.2

211	E12 		I (T3P)	440.2	10.13 (s, 1H), 8.96 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 8.45 (s, 1H), 7.98 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.58 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.12 (dd, J = 2.4 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.30 (s, 2H), 2.93 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 0.86 (s, 9H).	23
212	H1 		L (PyAOP)	49	10.16 (s, 1H), 8.97 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 8.45 (s, 1H), 7.61 (m, 4H), 7.15 (dd, J = 13.7, 2.4 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.29 (m, 2H), 3.98 (m, 1H), 3.71 (m, 4H), 3.44 (m, 5H), 3.34 (s, 3H), 1.28 (d, J = 6.2 Hz, 6H).	512.2
213	G7 		M	62	10.11 (s, 1H), 9.49 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.99 (t, J = 6.3 Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.70 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.61 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.18 (s, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 3.31 (s, 2H), 2.94 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 0.88 (s, 9H).	452.2
214	H1 		L (T3P)	16	10.15 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 8.96 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 8.44 (s, 1H), 7.62 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 7.57 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 7.14 (dd, J = 13.6, 2.4 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.28 (m, 2H), 3.87 (m, 1H), 3.71 (m, 2H), 3.64-3.56 (m, 1H), 3.38 (m, 1H), 2.23 (m, 1H), 1.71-1.90 (m, 4H), 0.82 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 0.76 (d, J = 6.8 Hz, 3H). 3Hs están bajo solventes. 2Hs faltantes.	510.2
215	F10 		G	40	8.95 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.84 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.40 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.02 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.34 (m, 2H), 3.72 (m, 2H), 3.33 (s, 3H), 3.14-3.08 (m, 2H), 3.11 (s, 3H), 1.63 (m,	472.2

					2H), 1.12 (s, 6H).	
216	F10 		G	7	8.96 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.84 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 7.61 (m, 1H), 7.57 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.40 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.20 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.33 (m, 2H), 3.71 (m, 2H), 3.34 (s, 3H), 3.24 (m, 2H), 1.72 (m, 2H), 1.33 (s, 6H).	467.2
217	F10 		I (T3P)	10	10.14 (s, 1H), 9.04 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.98 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 7.85 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.62 (m, 1H), 7.60 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 4.34 (m, 2H), 3.71 (m, 2H), 3.34 (s, 3H), 3.30 (s, 2H), 2.93 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 0.86 (s, 9H).	184.3
218	F9 		G	6	9.34 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.15 (s, 1H), 6.23 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.92 (s, 3H), 3.24 (m, 2H), 1.72 (m, 2H), 1.34 (s, 6H).	435.2
219	E12 		H	7	8.88 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.51 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.39 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.11 (dd, J = 13.6, 2.4 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.20 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.23 (m, 2H), 1.72 (m, 2H), 1.33 (s, 6H).	423.2
220	E13 		H	14	10.17 (br s, 1H), 8.59 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 8.49 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.56 (br d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.42 (br d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.33 (br d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.17 (br m, 1H), 6.13 (br s, 1H), 4.29 (br m, 2H), 3.73 (br m, 2H), 3.33 (s, 3H), 3.21 (br m, 2H), 1.77-1.81 (br m, 2H), 1.34 (br d, J = 21.6 Hz, 6H).	442.2

221	E13 		I (T3P)	9	10.11 (s, 1H), 9.63 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.43 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.98 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.58 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 7.24 (dd, J = 9.2, 2.4 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 24 Hz, 1H), 4.26 (m, 2H), 3.72 (m, 2H), 3.33 (s, 3H), 3.29 (s, 2H), 2.93 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 0.86 (s, 9H).	466.3
222	E9 		H	5	9.49 (br s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.56 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.40 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.18 (s, 1H), 6.09 (s, 1H), 4.27 (m, 4H), 3.73-3.78 (m, 4H), 3.36 (s, 3H), 3.35 (s, 3H), 3.20 (m, 2H), 1.75-1.83 (m, 2H), 1.34 (d, J = 21.6 Hz, 6H).	516.3
223	A5 		P	26	10.07 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.26 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 8.22 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.91 (t, J = 6.3 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.22 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.17 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.10 (dd, J = 9.2, 2.6 Hz, 1H), 6.60 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 4.17 (t, J = 4.5 Hz, 2H), 3.67 (dd, J = 5.4, 3.5 Hz, 2H), 3.27 (s, 3H), 3.24 (s, 2H), 2.87 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 0.80 (s, 9H).	465.2
224	I1 		N e hidrólisis con LiOH	15	13.30 (s, 1H), 8.89 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.49 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.37 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.13 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 6.93 (s, 1H), 6.14 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.83 (s, 2H), 3.20 (m, 2H), 1.74-1.83 (m, 2H), 1.34 (d, J = 21.6 Hz, 6H).	460.1
225	E13 		H	11	9.54 (s, 1H), 8.45 (m, 2H), 8.41 (d, 9.2 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.38 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.22 (dd, J = 9.2, 2.4 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.03 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 4.26 (m, 2H), 3.72 (m, 2H), 3.11 (s,	454.5

					3H), 3.07-3.20 (m, 2H), 1.61 (m, 2H), 1.11 (s, 6H). 3Hs están bajo solventes	
226	E14 		H	11	10.11 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.57 (m, 2H), 8.49 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.19 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.82 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 7.19 (m, 2H), 6.41 (t, J = 4.8 Hz, 1H), 4.27 (m, 2H), 3.72 (m, 2H), 3.26 (m, 2H), 1.73 (m, 2H), 1.34 (s, 6H). 3H están bajo solventes.	450.3
227	E14 		H	33	10.11 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.56 (m, 2H), 8.48 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.19 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.82 (dd, J = 6.4, 2.4 Hz, 1H), 7.19 (m, 2H), 6.22 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.27 (m, 2H), 3.72 (m, 2H), 3.21 (m, 2H), 1.75-1.84 (m, 2H), 1.35 (d, J = 21.6 Hz, 6H). 3H están bajo solventes.	443.2
228	F11 		G	33	10.09 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.56 (m, 2H), 8.48 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.18 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.81 (dd, J = 8.8, 2.8 Hz, 1H), 7.19 (m, 2H), 6.19 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.27 (m, 2H), 3.72 (m, 2H), 3.33 (s, 3H), 3.11 (s, 3H), 3.08-3.16 (m, 2H), 1.62 (m, 2H), 1.12 (s, 6H).	455.2
229	H6 		L (T3P)	22	10.28 (s, 1H), 10.22 (s, 1H), 8.66 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.58 (m, 2H), 8.31 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.98 (m, 2H), 7.21 (m, 2H), 4.28 (m, 2H), 3.72 (m, 2H), 3.33 (s, 3H), 2.93 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 0.86 (s, 9H). 2Hs están bajo picos de solventes	467.3

Ensayos biológicos

Se usó el siguiente ensayo para medir los efectos de los compuestos de la descripción.

5

Ensayo bioquímico para uKIT

Actividad de c-KIT quinasa (SEQ. ID NO: 1 o SEQ. ID NO: 2) se determinó

espectroscópicamente usando un ensayo acoplado de piruvato quinasa/lactato deshidrogenasa que monitorea continuamente la oxidación de NADH dependiente de la hidrólisis de ATP (por ejemplo, Schindler et al. Science (2000) 289: 1938-1942). Los ensayos se realizaron en placas de 384 pozos (volumen final de 100 µl) utilizando 16 nM (Decode, SEQ ID No. 1) o 4.36 nM (Signal Chem, SEQ. ID No. 2), 0.7 mg/ml de sustrato PE4Y, 1.5 unidades de piruvato quinasa, 2.1 unidades de lactato deshidrogenasa, fosfoenolpiruvato 1 mM, NADH 0.28 mM y ATP 1 mM en regulador de pH de ensayo (Tris 100 mM, pH 7.5, MgCl₂ 15 mM, DTT 0.5 mM, octilglucósido al 0.1%, BSA al 0.002% (p/v) y Triton X-100 al 0.002%. La inhibición de KIT se midió añadiendo compuesto de ensayo diluido en serie (concentración de ensayo final de DMSO al 1%). Se monitoreó continuamente una disminución en la absorción a 340 nm durante 6 h a 30°C en un lector de microplacas multimodo (BioTek). La velocidad de reacción se calculó utilizando el marco de tiempo de 2-3 h. La velocidad de reacción en cada concentración de compuesto se convirtió en porcentaje de inhibición usando controles (es decir, reacción sin compuesto de prueba y reacción con un inhibidor conocido) y los valores de IC₅₀ se calcularon usando rutinas de software en Prism (software GraphPad).

15

Secuencia de proteína c-KIT (residuos T544-V976 con fusión N-terminal GST)

SEQ ID No. 1

MEHHHHHHHEYMPEMAPILGYWKIKGLVQPTRLLLEYLEEKYEEHLYERDEGDKWRNKK
 FELGLEFPNLPYYIDGDVKLTQSMAIIRYIADKHNMLGGCPKERAISMLEGAVDIRYGVSRIAYSKDFETLKVDLFL
 SKLPEMLKMFEDRLCHKTYLNGDHVTHPDFMLYDALDVVLYMDPMCLDAFPKLVCFKKRIEAIPIQIDKYLKSSKYI
 WPLQGWQATFGGGDHPPKSDLVPRHNQTSLYKKAGSAAVLEENLYFQGTQYKYLQKPMYEVQWKVVEEINGN
 NYVYIDPTQLPYDHKWEFPRNRLSFGKTLGAGAFGKVVEATAYGLIKSDAAMTVAVKMLKPSAHLTEREALMSEL
 KVLSTLGNHNMNIVNLLGACTIGGPTLVITEYCCYGDLLNFLRRKRDSFICKQEDHAEALYKNLLHSESSCSDS
 TNEYMDMKPGVSYVPTKADKRRSVRIGSYIERDVTPAIMEDELALDLEDLSFSYQVAKGMAFLASKNCIHRD
 LAARNILLTHGRITKICDFGLARDIKNSNYVVGKNARLPVKWMAPEISFNCVYTFESDVWSYGIFLWELFSLGSS
 PYPGMPVDSKFYKMIKEGFRMLSPEHAPAEMYDIMKTCWDADPLKRPTFKQIVQLIEKQISESTNHIYSNLANCS
 PNRQKPVVDHSVRINSVSGSTASSSQPLLHDDV

Secuencia de proteína c-KIT (residuos 544-extremo con etiqueta GST N-terminal y sitio de trombina)

30

SEQ ID No. 2

MSPIILGYWKIKGLVQPTRLLLEYLEEKYEEHLYERDEGDKWRNKKFELGLEFPNLPYYIDGDVK
 LTQSMAIIRYIADKHNMLGGCPKERAISMLEGAVDIRYGVSRIAYSKDFETLKVDLFLSKLPEMLKMFEDRLCHK
 TYLNGDHVTHPDFMLYDALDVVLYMDPMCLDAFPKLVCFKKRIEAIPIQIDKYLKSSKYIAWPLQGWQATFGGGD
 HPPKSDLVPRGSTYKYLQKPMYEVQWKVVEEINGNNYVYIDPTQLPYDHKWEFPRNRLSFGKTLGAGAFGKVVE

35

ATAYGLIKSDAAMTVAVKMLKPSAHLTEREALMSELKVL SYLGNHMNIANLLGACTIGGPTLVITEYCCYGDLLNF
 LRRKRDSFICKQEDHAEALYKNLLHSESSCSDSTNEYMDMKPGVSYVPTKADKRRSVRIGSYIERDVTPAI
 MEDDELALDLEDLLSFSYQVAKGMAFLASKNCIHRDLAARNILLTHGRITKICDFGLARDIKNDSNYVKGARLP
 VKWMAPEIFNCVYTFESDVWSYGIFLWELFSLGSSPYGMPVDSKFYKMIKEGFRMLSPEHAPAEMYDIMKTC
 5 WDADPLKRPTFKQIVQLIEKQISESTNHIYSNLANCSPNRQKPVDHRSVRINSVGSTASSQPLLHDDV

CUADRO I

**Inhibición de la actividad bioquímica de las quinasas uKIT por compuestos ejemplares
 que se muestran en el cuadro H**

Número de ejemplo (compuesto)	uKIT IC ₅₀
1	+
2	+
3	++
4	++
5	++
6	+
7	+
8	+
9	+
10	+
11	++
12	++
13	++
14	++
15	+
16	+
17	+
18	+
19	+
20	+
21	+
22	+
23	+++
24	+++
25	+++
26	+
27	+++
28	++
29	+++

30	+
31	+
32	+
33	++
34	+
35	+
36	+
37	++
38	++
39	+
40	++++
41	+
42	+
43	++
44	++
45	+
46	+
47	+
48	+++
49	+
50	+++
51	++
52	++
53	++++
54	++
55	+++
56	+
57	+++
58	++
59	++
60	++
61	++
62	++++
63	++
64	++
65	+
66	++
67	++
68	+
69	+
70	++++
71	++
72	++++
73	++

74	++
75	++
76	++
77	++
78	+++
79	++
80	++++
81	++
82	+
83	++++
84	++++
85	+
86	++
87	++
88	++
89	++
90	+
91	+
92	+
93	+++
94	+++
95	+
96	++
97	+
98	++
99	+
100	++
101	+++
102	++
103	++
104	+
105	+
106	+
107	++
108	++
109	++
110	++
111	+
112	++
113	++
114	+++
115	++
116	+++
117	+++

118	+
119	++
120	+
121	+++
122	++
123	+
124	++
125	++
126	+++
127	++
128	++
129	++
130	++
131	++
132	++
133	+
134	++++
135	+
136	++
137	++
138	+
139	++
140	++
141	++
142	++
143	++
144	+++
145	++
146	+++
147	++
148	++
149	+
150	+
151	+
152	++
153	++
154	++
155	+
156	+
157	++
158	+
159	+
160	+
161	+

162	+
163	+++
164	++
165	++
166	++
167	++
168	++
169	++
170	++
171	++
172	++
173	+
174	+
175	+
176	++
177	++
179	+++
180	++++
181	+
182	++
183	++
184	++
185	+++
186	+++
187	+++
188	++
189	++
190	++
191	++
192	++
193	++
195	+
196	++
197	++
198	++
199	+++
200	+++
201	+++
202	++
203	+
204	++
205	++++
206	+++
207	+++

208	++++
209	++
210	++
211	++
213	++
214	++
215	++
216	++
217	+++
219	++
220	+
221	++
222	++
223	+++
224	++
225	+
226	+++
227	+++
228	++
229	+++

Para el cuadro I, "+" se refiere a una IC₅₀ menor o igual a 10 nM; "++" se refiere a una IC₅₀ superior a 10 nM e inferior o igual a 100 nM; "+++" se refiere a una IC₅₀ superior a 100 nM e inferior o igual a 1000 nM; y "++++" se refiere a una IC₅₀ superior a 1000 nM.

5

Transducción y expansión de líneas celulares mutantes Ba/F3 KIT

Clonación y empaquetado de vectores

Varios ADNc KIT diferentes que codifican diversas mutaciones primarias y secundarias se clonaron en un vector pLV(Exp)-CMV>(cDNA):IRES:puro. Estos vectores fueron construidos y empaquetados por VectorBuilder.

10

Se infectaron células Ba/F3 cultivadas exponencialmente (1X10⁶ células en 1 ml de medio) con 60 µl de suspensión viral en una placa de 6 pozos en presencia de mIL-3 (10 ng/ml) y polibreno (7.5 µg/ml) (Vector Builder) y se incubó durante 16 h. Después de 16 h, las células se centrifugaron y se descartó el sobrenadante viral. A continuación, las células se volvieron a suspender en medio nuevo y se dejaron recuperar durante otro día. Después de 72 h después de la infección, las células se sembraron con medio completo con mIL-3 y se añadió 1 µg/ml de puomicina al medio para la selección. Después de 48 h, las células sin infección viral mueren, mientras que las células transducidas con éxito se recolectaron y cambiaron a medio nuevo con 5 ng/ml de IL-3. Después de una o dos semanas con la retirada gradual de mIL3, las células que pueden continuar proliferando en ausencia de mIL3 se expandieron exponencialmente y se congelaron para almacenarlas.

20

Ensayos de proliferación de células KIT mutantes Ba/F3

Se dispensó una dilución en serie del compuesto de ensayo en una placa de fondo transparente negra de 384 pozos (Corning, Corning, NY). Se añadieron seiscientos veinticinco células por pozo en 50 µl de medio de crecimiento completo. Las placas se incubaron durante 68 h a 37°C, 5% de CO₂, 95% de humedad. Al final del período de incubación, se agregaron a cada pozo 10 µl de una solución de resazurina 440 µM (Sigma, St. Louis, MO) en PBS y se incubó durante 5 h adicionales a 37°C, 5% de CO₂, 95% de humedad. Las placas se leyeron en un lector Synergy2 (Biotek, Winooski, VT) usando una excitación de 540 nM y una emisión de 600 nM. Los datos se analizaron utilizando el software Prism (Graphpad, San Diego, CA) para calcular los valores de IC₅₀.

10

Ensayo de proliferación celular GIST 430

Se dispensó una dilución en serie del compuesto de ensayo en una placa de fondo transparente negra de 96 pozos (Corning, Corning, NY). Se agregaron cinco mil células por pozo en 200 µl de medio de crecimiento completo. Las placas se incubaron durante 115 h a 37 grados Celsius, 5% de CO₂, 95% de humedad. Al final del período de incubación, se añadieron a cada pozo 40 µl de una solución de resazurina 440 µM (Sigma, St. Louis, MO) en PBS y se incubaron durante 5 h adicionales a 37 grados Celsius, 5% CO₂, 95% humedad. Las placas se leyeron en un lector Synergy2 (Biotek, Winooski, VT) usando una excitación de 540 nM y una emisión de 600 nM. Los datos se analizaron utilizando el software Prism (Graphpad, San Diego, CA) para calcular los valores de IC₅₀.

20

CUADRO J

Inhibición de la proliferación celular en mutantes GIST430 y BaF3 por compuestos ejemplares ("Ej. No.")

Ej. No.	GIST430 IC ₅₀	exon11del- V654A IC ₅₀	exon11del- Y823D IC ₅₀	AYdup IC ₅₀	AYdup- V654A IC ₅₀	AYdup- D816G IC ₅₀
1	+					
2	++	++	+++	+	++	++
3	+++					
4	+	++	++	++	++	++
5	++	++	++++		++	
6	++	+	+++		+++	
7	++	++	++		++	
8	++	++	+++	+	++	++
9	+	+	++	+	+	+
10	+	+	++	+	++	+
11	+++					

12	+++					
13	++					
14	+++					
15	++	++	+++		++	++
16	+	+	++		++	+
17	+					
18	++	+	++	+	+	+
19	++	++	+++	+	+	+
20	++	+	++		+	+
21	+					
22	+					
23	+++					
24	+++					
25	++++	++++			++++	
26	++	++	++	+	++	+
27	++++	++++			++++	
28	++	++	+++		++	++
29	+++	++++	++++		++++	++++
30	+	++	++		++	+
31	++	++	+++	++	++	+
32	++	++	++	+	++	+
33	++	+++	+++		++	++
34	++	+	++		++	+
35	++	++	++	+	++	++
36	++	+	+++		++	++
37	+	++	++	+	++	++
38	+	+	+	+	++	+
39	+	++	++	+	++	++
40	++++	++++				
41	++	++	++	+	++	++
42	++	++	++	+	++	++
43	+++	+++	+++		+++	+++
44	+++	+++	+++	++	+++	+++
45	+	++	+++	+	++	++
46	++	++	+++	+	+++	++
47	+	++	++	+	++	++
48	+++	+++	+++	++	+++	+++
49	++	++	+++	+	+++	++
50	+++	++++	++++	+++	+++	++++
51	+	++	++	++	++	++
52	++	++	+++	+	+++	++

53	+++	++++		+++	++++	++++
54	++	+++	+++	++	+++	+++
55	+++	++	+++		+++	
56	+	++	++		++	
57	++	++	++++		+++	
58	++	+++	++++		+++	
59	++	++	++++		+++	
60	++	++	+++		++	
61	+	+	++	+	++	+
62	++++	+++			+++	
63	++	++	++++		+++	
64	++	++	+++		+++	
65	++	+	+++		++	
66	++	++	++++		++	
67	+++	++	++		+++	
68	+	+	+++		++	
69	+	++	++	++	++	+
70	++++	+++	+++		+++	
71	+++	++	++++		+++	
72	+++	+++			++++	
73	++	++	+++		++	
74	++	++	+++		++	
75	+++	++	++++		+++	
76	+	+	+++		++	
77	++	+	+++		++	
78	+++	++	++++		+++	
79	++	++	+++		++	
80		++++				
81	++	++	++++		++	
82	++	+	+++		++	
83	++++	++++				
84	++++	+++				
85	+	+	+++		++	
86	++	++	++++		++	
87		+++			+++	
88	+	+	++	+	++	+
89	++	++	+++		++	
90	++	+	+++		++++	
91	++	++	+++		++	
92	+	+	++	+	++	++
93	++++	+++			++++	

94	+++	+++			+++	
95	+	+	++	+	++	++
96	++	++	++++		++	
97	+	+	++	+	++	++
98	+++	++	++++		+++	
99	+	+	++		++	
100	++	++	+++		++	
101	+++	++	++++		+++	
102	+	++	++	+	++	++
103	+	++	+++		++	
104	+	+	+	+	++	+
105	+	+	+++		++	
106	+	+	++		++	
107	+++	++	++++		+++	
108	+	+	++	+	++	+
109	++	++	++++		+++	
110	++	++	++++		+++	
111	+	+	++	+	++	++
112	+	+	++	+	++	++
113	++	++	+++		++	
114	+++	+++	++++		+++	
115	++	++	+++		++	
116	+++	++			+++	
117	++	++	++++		++	
118	++	+	++		++	
119	++	++	+++		++	
120	++	+	+++		++	
121	+++	++	++++		+++	
122	+++	++	++++		+++	
123	++	+	++		++	
124	++	++	+++		++	
125	++	++			++	
126	+++	+++	++++		+++	
127	++	++	++++		++	
128	++	+	+++		++	
129	++	+	++++		++	
130	++	+	++	+	++	++
131	++	+	++	+	++	++
132	+++	++			+++	
133	++	+	++		+	
134		+++	++++		++++	

135	+	+	++		+	
136	++	+	+++		++	
137	++	++	++++		++	
138	++	+	+++	+	++	++
139	++	+	++++	+	++	++
140	++	++	+++		++	
141	++	+	++	+	++	++
142	++	++	++		++	
143	+	+	++	+	++	++
144	+++	+++			+++	
145	++	+	++	+	++	++
146	+++	++			+++	
147	+++	++	++++		+++	
148	+++	++			+++	
149	++	++	++		++	
150	++	++	+++	+	++	++
151	++	++	+++		++	
152	++	++	+++		++	
153	++	+++	+++		++	
154	++	+++	+++		+++	
155	+++	++	+++		++	
156	++	++	++	+	++	++
157	+++	+++	+++		+++	
158	++	++	++	+	+	+
159	++	++	++		++	
160	++	++	++	+	++	++
161	++	++	++	+	+	++
162	++	++	++	+	++	++
163	+++	++++	+++		+++	
164	++	+++	+++		+++	
165	++	+++	+++		++	
166	++	++	++		++	
167	++	+++	+++		++	
168	+	++	++		++	
169	++	+++	+++		++	
170	++	++	++		++	
171	++	++	+		++	
172	++	++	++		++	
173	++	++	++		++	
174	+++	++	++		++	
175	++	++	++		++	

176	++	+++	++	++	++	++
177	++	+++	+++		++	
179	+++	+++	+++		+++	
180	++++	++++	+++		++++	
181	++	++	+		++	
182	++	++	++		++	
183	++	++	++		+	
184	++	+++	+++		+	
185	+++	++++	++++		++++	
186	++++	++++	++++		++++	
187	+++	++++	+++		+++	
188	+++	+++	+++		+++	
189	+++	+++	+++		+++	
190	++	++	++		++	
191	+++	+++	+++		+++	
192	++	+++	++		++	
193						
195	+	++	++		++	
196	++	+++	+++		++	
197	++	+++	+++		++	
198	++	+++	+++		++	
199		++++	++++		++++	
200		++++	++++		++++	
201		++++	++++		+++	
202		++	++		++	
203		++	++		++	
204		+++	++		++	
205		++++	++++		++++	
206		++++	++++		+++	
207		++++	++++		+++	
208		++++	++++		++++	
209		+++	++++		++++	
210		++++	++++		++++	
211		++	++		++	
212		++++	++++		+++	
213		++++	++++		+++	
214		++	++		++	
215		+++	+++		+++	
216		+++	+++		+++	
217		++++	++++		+++	
218		++++	++++		+++	

219		++	++		++	
220		+++	++		+++	
221		+++	+++		++	

Para el cuadro J, "+" se refiere a una IC₅₀ menor o igual a 10 nM; "++" se refiere a una IC₅₀ superior a 10 nM e inferior o igual a 100 nM; "+++" se refiere a una IC₅₀ superior a 100 nM e inferior o igual a 1000 nM; y "++++" se refiere a una IC₅₀ superior a 1000 nM.

5 Todas las referencias citadas se incorporan aquí expresamente como referencia en su totalidad.

El alcance de la presente descripción no está limitado por las modalidades específicas descritas en los ejemplos, que pretenden ser ilustraciones de aspectos de la descripción y cualquier modalidad que sea funcionalmente equivalente está dentro del alcance de esta descripción. De hecho, diversas modificaciones además de las mostradas y descritas en este documento resultarán evidentes para los expertos en la técnica y están destinadas a caer dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas.

Equivalentes

15 Si bien se han discutido modalidades específicas, la especificación anterior es ilustrativa y no restrictiva. Muchas variaciones de las modalidades resultarán evidentes para los expertos en la técnica tras la revisión de esta especificación. El alcance completo de lo que se describe debe determinarse por referencia a las reivindicaciones, junto con su alcance completo de equivalentes y la especificación, junto con dichas variaciones.

20 A menos que se indique lo contrario, todos los números que expresan cantidades de ingredientes, condiciones de reacción, etcétera usados en la especificación y reivindicaciones serán entendidos como siendo modificados en todos los casos por el término "aproximadamente". En consecuencia, a menos que se indique lo contrario, los parámetros numéricos establecidos en esta especificación y las reivindicaciones adjuntas son aproximaciones que pueden variar dependiendo de las propiedades deseadas que se buscan obtener.