INHIBIDORES DE RAF QUINASA Y MÉTODOS DE USO DE LOS MISMOS

REFERENCIAS

[0001] Esta solicitud invoca la prioridad de la Solicitud Provisional de Patente de los EEUU N°: 63/287.873, presentada el 9 de diciembre de 2021 y de la Solicitud Provisional de Patente de los EEUU N°: 63/393.445, presentada el 29 de julio de 2022, cuyos contenidos se incorporan por completo en la presente a modo de referencia.

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

[0002] Es un hecho conocido que la forma mutante BRAF V600X (es decir, V600E) de BRAF es oncogénica, y actualmente se comercializan múltiples inhibidores de BRAF para inhibir la señalización del BRAF V600E oncogénico en melanoma y otros cánceres. BRAF V600E envía señales en la forma de un monómero y está constitutivamente activo de manera independiente del control corriente arriba por RAS. Los inhibidores de BRAF V600E comercializados incluyen vemurafenib, dabrafenib y encorafenib.

[0003] Además de los mutantes BRAF V600X, casi todas las demás formas oncogénicas de BRAF envían señales mediante la formación de homodímeros (dímero BRAF-BRAF) o heterodímeros (por ejemplo, el dímero BRAF-CRAF) que son refractarios a los inhibidores de BRAF tales como vemurafenib, dabrafenib y encorafenib. Dichos dímeros se forman en los cánceres impulsados por fusiones BRAF, mutaciones de BRAF atípicas o en los cánceres con mutantes de RAF.

[0004] Las fusiones de BRAF oncogénicas se originan a partir de reordenamientos genómicos que ubican la porción 3-prima del gen BRAF que

codifica el dominio quinasa detrás de otro gen en la posición 5-prima. Los reordenamientos dan como resultado la expresión de oncoproteínas que expresan una actividad quinasa constitutiva debida a la pérdida del dominio autoinhibidor N-terminal de BRAF resultante de los reordenamientos genómicos. Estas fusiones BRAF presentan una actividad quinasa constitutiva debido a una dimerización espontánea y como tales pueden realizar una señalización aberrante en las células cancerosas de manera independiente de los efectores corriente arriba o de los mecanismos reguladores. Adicionalmente, algunos genes con reordenamientos translocados en 5-prima contribuyen en la capacidad de los dominios N-terminales para inducir una dimerización adicional, aumentando de esa manera la dimerización activante del dominio quinasa de la proteína de fusión BRAF. Dado que la expresión de estos reordenamientos genómicos está controlada por el promotor del miembro 5-prima, a menudo hay una sobreexpresión del transcripto de la fusión BRAF debido a una actividad promotora eficiente o excesiva. Las fusiones BRAF se encuentran entre las translocaciones de quinasas más comunes en los tumores sólidos. Desde que se describieron por primera vez en el 2005 como oncogenes en el carcinoma papilar de tiroides, se han identificado cientos de tumores en los cuales el dominio quinasa BRAF está fusionado a uno entre más de 110 genes del miembro 5-prima diferentes en por lo menos 15 tipos de tumores distintos. Las fusiones BRAF se encuentran en el carcinoma papilar de tiroides, astrocitomas, melanomas y también se han identificado en cánceres de pulmón con EGFR mutante resistentes a fármacos. Las proteínas de fusión BRAF envían señales mediante dimerización de una manera independiente de RAS y son resistentes a muchos inhibidores de BRAF tales

como vemurafenib y dabrafenib, que no pueden inhibir ambos protómeros del homodímero de señalización de las fusiones BRAF. También se ha demostrado que las proteínas de fusión CRAF raras son impulsores de tumores. Las proteínas de fusión CRAF envían señales en la forma de homodímeros CRAF-CRAF.

[0005] Otras mutaciones denominadas mutaciones BRAF atípicas también conducen a una dimerización espontánea y una señalización independiente del control de RAS. Al igual que las fusiones BRAF, estos mutantes BRAF atípicos envían señales en la forma de homodímeros aberrantes.

[0006] Los cánceres con RAF mutante comprenden aproximadamente un 26-30% de todos los cánceres humanos. Los cánceres con RAF mutante envían señales a través de la vía de señalización RAS→RAF→MEK→ERK MAPK. En esta cascada de señalización, los monómeros RAF de quinasa inactiva (que comprenden las isoformas ARAF, BRAF, CRAF) son reclutados por el RAS oncogénico, donde RAS induce la formación de dímeros RAF de señalización quinasa activa. Un heterodímero RAF predominante que es reclutado por el RAS mutante es el heterodímero BRAF/CRAF.

[0007] Un enfoque de selección de ARNip combinatorio permitió identificar a RAF como un nodo dominante en los cánceres con RAF mutante, y que la codepleción de ambos BRAF y CRAF, junto con la depleción del gen de autofagia ATG7, proporcionaba la mejor inhibición letal sintética de la señalización del RAS mutante, y adicionalmente ofrecía la mejor ventana terapéutica para inhibir la señalización en células con RAS mutante versus células con RAS de tipo salvaje normales. Además, se ha informado que la

inhibición de la vía RAF→MEK→ERK en combinación con agentes inhibidores de autofagia bloqueaban eficazmente el crecimiento del cáncer con RAF mutante in vitro e in vivo.

[0008] Se demostró que la inhibición vertical de la vía RAF→MEK→ERK a través de una inhibición conjunta de las actividades de RAF (específicamente BRAF + CRAF) y ERK quinasas produce una sinergia elevada en el bloqueo de la señalización de la vía MAPK en células de cáncer de páncreas con KRAS mutante, en estudios en organoides, así como en modelos de murino de cáncer de páncreas con KRAF mutante. También se demostró que la inhibición vertical de las actividades de RAF (BRAF + CRAF) y MEK quinasas es sinérgica en tumores con KRAS mutante.

[0009] Ha sido bien demostrada la importancia de inhibir ambas isoformas BRAF y CRAF, así como el requisito de que el inhibidor se una con éxito e inhiba ambos protómeros de los dímeros RAF de señalización. La imposibilidad de un inhibidor de RAF, en especial de los inhibidores de BRAF, de unirse con éxito e inhibir ambos protómeros de los dímeros RAF de señalización en cánceres con RAF mutante conduce a una estimulación paradójica de la vía en lugar de la inhibición de la vía deseada. Dichos inhibidores de BRAF están contraindicados para el tratamiento de cánceres con RAF mutante.

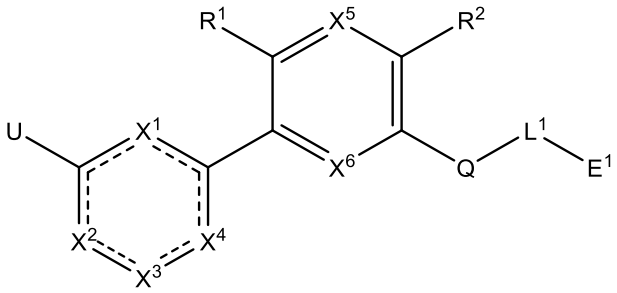
[00010] Persiste la necesidad de identificar inhibidores de RAF que puedan inhibir múltiples isoformas de RAF. En particular, existe la necesidad de identificar inhibidores de RAF que puedan inhibir ambas isoformas BRAF y CRAF. En especial, hay una necesidad de identificar inhibidores de RAF que puedan inhibir ambos protómeros de RAF presentes en la señalización con los

homodímeros BRAF/BRAF y ambos protómeros de los heterodímeros BRAF/CRAF. Dichos inhibidores conjuntos RAF son de utilidad en el tratamiento de cánceres impulsados por BRAF V600X, cánceres con BRAF mutado atípico, cánceres de fusión BRAF, cánceres de fusión CRAF y cánceres con RAF mutante.

SÍNTESIS DE LA INVENCIÓN

[00011] En la presente se describen compuestos que son inhibidores de RAF y métodos de uso de los mismos. En algunas formas de realización, los compuestos son inhibidores de BRAF o CRAF. En algunas formas de realización, los compuestos son de utilidad para el tratamiento de cánceres impulsados por formas oncogénicas de RAS o BRAF. En algunas formas de realización, los compuestos inhiben ambas isoformas BRAF y CRAF. En algunas otras formas de realización, los compuestos inhiben ambos protómeros de RAF presentes en la señalización con los homodímeros BRAF/BRAF y ambos protómeros presentes en la señalización con los heterodímeros BRAF/CRAF. En algunas otras formas de realización, los compuestos inhiben ARAF, BRAF, y CRAF que están presentes en los homodímeros o heterodímeros de la señalización.

[00012] En una forma de realización, la presente divulgación provee un compuesto representado por la Fórmula I:



Fórmula I

o una sal farmacéuticamente aceptable, enantiómero, estereoisómero, o tautómero del mismo, donde:

cada uno de X^1 y X^4 se selecciona en forma independiente entre CR^3 y N;

X^2 se selecciona entre el grupo que consiste en N, CH, C=O, C-O-L^2-E^2, C-L^2-E^2, C-N(R^4)-L^2-E^2, y N-L^2-E^2;

X^3 se selecciona entre el grupo que consiste en CH, C-L^3-E^3, C-O-L^3-E^3, C-N(R^4)-L^3-E^3, C=O, N, y N-L^3-E^3;

con la condición de que no más que dos de X^1, X^2, X^3, y X^4 son N;

cuando X^2 es N, X^3 se selecciona entre el grupo que consiste en CH, C-L^3-E^3, C-O-L^3-E^3, C-N(R^4)-L^3-E^3, y N;

cuando X^3 es N, X^2 se selecciona entre el grupo que consiste en N, CH, C-O-L^2-E^2, C-L^2-E^2, y C-N(R^4)-L^2-E^2;

cuando X^2 es C=O, X^3 es N-L^3-E^3;

cuando X^3 es C=O, X^2 es N-L^2-E^2;

X^5 se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en CH, CF, y N;

X^6 se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en CH, y CF;

L^1 se selecciona entre el grupo que consiste en un enlace directo y C_1-C_6alquilo opcionalmente sustituido, donde el sustituyente opcionalmente sustituido, en cada caso, es $(E^{11})_m$;

L^2 se selecciona entre el grupo que consiste en un enlace directo y C_1-C_6alquilo opcionalmente sustituido, donde el sustituyente opcionalmente sustituido, en cada caso, es $(E^{21})_p$;

L^3 se selecciona entre el grupo que consiste en un enlace directo y C_1-C_6alquilo opcionalmente sustituido, donde el sustituyente opcionalmente sustituido, en cada caso, es $(E^{31})_p$;

Q se selecciona entre el grupo que consiste en -NH-C(O)- y -C(O)-NH-;

E^1 se selecciona entre el grupo que consiste en H, alcoxi, ciano, haloalcoxi, halógeno,

alquilo opcionalmente sustituido donde el sustituyente opcionalmente sustituido, en cada caso, se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en alquilo, alcoxi, amina, haloalquilo, haloalcoxi, halógeno, hidroxi, y ciano,

cicloalquilo opcionalmente sustituido donde el sustituyente opcionalmente sustituido, en cada caso, se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en alquilo, alcoxi, amina, haloalquilo, haloalcoxi, halógeno, hidroxi, y ciano,

heteroarilo opcionalmente sustituido donde el sustituyente opcionalmente sustituido, en cada caso, se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en alquilo, alcoxi, amina, amida, sulfona, acilo, alcoxialquilo, haloalquilo, haloalcoxi, halógeno, hidroxi, ciano, hidroxialquilo, cianoalquilo, aminoalquilo, cicloalquilo, y heterociclilo, donde

el sustituyente alquilo está opcionalmente sustituido en forma independiente, en cada caso, con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en cicloalquilo, ciano, alcoxi, y aminoalquilo,

el sustituyente cicloalquilo está opcionalmente sustituido en forma independiente, en cada caso, con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en cicloalquilo, ciano, alcoxi, y aminoalquilo, y

el sustituyente heterociclilo está opcionalmente sustituido en forma independiente, en cada caso, con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en alquilo, alcoxi, alcoxialquilo, amida, amina, aminoalquilo, acilo, haloalquilo, haloalcoxi, halógeno, hidroxi, hidroxialquilo, oxo, ciano, cianoalquilo, y sulfona,

arilo opcionalmente sustituido donde el sustituyente opcionalmente sustituido, en cada caso, se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en alquilo, alcoxi, amina, amida, acilo, alcoxialquilo, haloalquilo, haloalcoxi, halógeno, hidroxi, ciano, hidroxialquilo, cianoalquilo, aminoalquilo, cicloalquilo y heterociclilo, donde

el sustituyente alquilo está opcionalmente sustituido en forma independiente, en cada caso, con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en cicloalquilo, ciano, alcoxi, y aminoalquilo,

el sustituyente cicloalquilo está opcionalmente sustituido en forma independiente, en cada caso, con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en cicloalquilo, ciano, alcoxi, y aminoalquilo, y

el sustituyente heterociclilo está opcionalmente sustituido en forma independiente, en cada caso, con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en alquilo, alcoxi, alcoxialquilo, amida, amina, aminoalquilo, acilo, haloalquilo, haloalcoxi, halógeno, hidroxi, hidroxialquilo, oxo, ciano, cianoalquilo, y sulfona, y

heterociclo opcionalmente sustituido, donde el sustituyente opcionalmente sustituido, en cada caso, se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en alquilo, alcoxi, alcoxialquilo, amida, amina,

aminoalquilo, acilo, haloalquilo, haloalcoxi, halógeno, hidroxi, hidroxialquilo, oxo, ciano, cianoalquilo, y sulfona;

E^{11}, en cada caso, se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en H, alquilo, cicloalquilo, alcoxi, ciano, haloalcoxi, haloalquilo, hidroxi, hidroxialquilo, y halógeno;

o donde dos instancias de E^{11} tomadas junto con el átomo de carbono al cual se encuentran unidas forman un anillo cicloalquilo o heterociclilo que tiene entre 3 y 6 átomos en la estructura del anillo;

E^{2} se selecciona entre el grupo que consiste en hidroxi, alcoxi, alcoxialquilo, ciano, sulfonilo, H, alquilo, amina, amida, acilo, haloalcoxi, haloalquilo, y

heterociclo opcionalmente sustituido donde el sustituyente opcionalmente sustituido, en cada caso, se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en alquilo, alcoxi, amida, amina, acilo, haloalquilo, haloalcoxi, halógeno, hidroxi, hidroxialquilo, oxo, ciano, y cianoalquilo;

E^{21}, en cada caso, se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en H, alquilo, cicloalquilo, alcoxi, ciano, cianoalquilo, haloalcoxi, haloalquilo, hidroxi, hidroxialquilo, y halógeno;

o donde dos instancias de E^{21} tomadas junto con el átomo de carbono al cual se encuentran unidas forman un anillo cicloalquilo o heterociclilo que tiene entre 3 y 6 átomos en la estructura del anillo;

E^{3} se selecciona entre el grupo que consiste en hidroxi, alcoxi, alcoxilalquilo, ciano, sulfonilo, haloalcoxi, H, alquilo, acilo, amina, aminoalquilo, amida, haloalquilo, ciano, sulfona,

heterociclo opcionalmente sustituido, donde el sustituyente opcionalmente sustituido, en cada caso, se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en alquilo, alcoxi, alcoxialquilo, amida, amina, aminoalquilo, acilo, haloalquilo, haloalcoxi, halógeno, hidroxi, hidroxialquilo, oxo, ciano, cianoalquilo, o sulfona,

heteroarilo opcionalmente sustituido, donde el sustituyente opcionalmente sustituido, en cada caso, se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en alquilo, alcoxi, amida, amina, acilo, alcoxialquilo, haloalquilo, haloalcoxi, halógeno, hidroxi, hidroxialquilo, ciano, cianoalquilo, y heterociclilo, y

cicloalquilo opcionalmente sustituido, donde el sustituyente opcionalmente sustituido, en cada caso, se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en alquilo, alcoxi, haloalquilo, haloalcoxi, halógeno, hidroxi, y ciano;

E^{31}, en cada caso, se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en H, alquilo, cicloalquilo, alcoxi, alcoxialquilo, ciano, cianoalquilo, haloalcoxi, haloalquilo, hidroxi, hidroxialquilo, y halógeno;

o donde dos instancias de E^{31} tomadas junto con el átomo de carbono al cual se encuentran unidas forman un anillo cicloalquilo o heterociclilo que tiene entre 3 y 6 átomos en la estructura del anillo;

U es un heteroarilo opcionalmente sustituido, donde el sustituyente opcionalmente sustituido, en cada caso, se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en acilo, carbamoilo, formilo, amida, alcoxi, alcoxialquilo, urea, amina, amidina, alquilo, cicloalquilo, H, ciano, cianoalquilo, sulfonamida, hidroxi, hidroxialquilo, halógeno, sulfona, heterociclo

opcionalmente sustituido, y heterociclil(CH_2)$_m$NH- opcionalmente sustituido; donde el heterociclo o heterociclil(CH_2)$_m$NH- opcionalmente sustituido, en cada caso, está opcionalmente sustituido en forma independiente con una o más instancias de R^9;

R^1 se selecciona entre el grupo que consiste en H, alquilo, alcoxi, haloalquilo, haloalcoxi, ciano, y halógeno;

R^2 se selecciona entre el grupo que consiste en H y F;

R^3, en cada caso, se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en H, alquilo, y halógeno;

R^4, en cada caso, se selecciona en forma independiente entre H y alquilo;

R^9, en cada caso, se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en alquilo, alcoxi, alcoxialquilo, amida, amina, aminoalquilo, acilo, haloalquilo, haloalcoxi, halógeno, hidroxi, hidroxialquilo, oxo, ciano, cianoalquilo, y sulfonilo;

cada instancia de p es en forma independiente 0, 1, o 2; y

cada instancia de m es en forma independiente 0, 1, 2, 3, o 4;

con la condición de que

cuando X^1 y X^2 son N, cada uno de X^5 y X^6 se selecciona en forma independiente entre CH y CF, X^4 es CR^3, R^3 se selecciona entre H y alquilo, X^3 es C-L^3-E^3, y L^3 es un enlace directo, E^3 no es morfolinilo; o

cuando X^1 y X^4 son N, cada uno de X^5 y X^6 se selecciona en forma independiente entre CH, y CF, X^2 es C-L^2-E^2, L^2 es un enlace directo, E^2 se selecciona entre H y alquilo, X^3 es C-L^3-E^3, y L^3 es un enlace directo, E^3 no es morfolinilo; o

cuando X^2 se selecciona entre C-O-L^2-E^2 y C-N(R^4)-L^2-E^2, R^4 es H, y cada L^2 es un enlace directo, cada E^2 no es un anillo bicíclico de 6, 7, 8, 9, 10 u 11 miembros que contiene 0, 1, 2, 3 o 4 átomos seleccionados entre N, O, y S; o

cuando X^3 se selecciona entre C-O-L^3-E^3 y C-N(R^4)-L^3-E^3, R^4 es H, y cada L^3 es un enlace directo, cada E^3 no es un anillo bicíclico de 6, 7, 8, 9, 10 u 11 miembros que contiene 0, 1, 2, 3 o 4 átomos seleccionados entre N, O, y S; o

cuando L^1 es un enlace directo, entonces E^1 no es heterociclilo unido por N;

cuando X^6 es CH, X^5 es CH o CF, X^4 es CR^3, X^3 es N, Q es -C(O)NH-, L^1 es un enlace directo, y E^1 se selecciona entre el grupo que consiste en C_3-C_8 cicloalquilo, C_2-C_8 heterociclilo, C_6-C_{14} arilo, y C_1-C_9 heteroarilo, X^2 no es C-N(R^4)-L^2-E^2; o

cuando Q es -C(O)-NH- y L^1 es un enlace directo, E^1 no es H; o

cuando Q es -NH-C(O)-, L^1-E^1 no es metilo no sustituido; o

cuando X^3 es N, X^1 es CH o N, X^4 es CH, X^5 y X^6 son CH, X^2 es CH o C-NH_2, y Q es -C(O)-NH-, entonces L^1-E^1 no es alquilo sustituido con amina.

[00013] En otra forma de realización, en la presente se describe una composición farmacéutica que comprende un compuesto descrito en la presente (por ejemplo, un compuesto de la divulgación que se describe en la presente) y un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable.

[00014] En otra forma de realización, en la presente se describe un método de tratamiento de un cáncer en un paciente que lo necesita, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un

compuesto descrito en la presente (por ejemplo, un compuesto de la divulgación que se describe en la presente).

[00015] En otra forma de realización, en la presente se describe un método de tratamiento de un trastorno seleccionado del grupo que consiste en histiocitosis, melanoma, mieloma múltiple, cáncer de tiroides, cáncer de ovario, cáncer colorrectal, cáncer de colon, cáncer de páncreas, cáncer de pulmón, cáncer de vejiga, tumores del estroma gastrointestinal, tumores sólidos, cánceres de cerebro, gliomas, glioblastomas, astrocitomas, cánceres hematológicos, leucemia de células pilosas, leucemia mielogénica aguda (AML) y otros cánceres causados por la activación de la vía de señalización RAS→RAF→MEK→ERK en un paciente que lo necesita, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto descrito en la presente (por ejemplo, un compuesto de la divulgación que se describe en la presente).

DESCRIPCIÓN DETALLADA

[00016] A continuación se describen más particularmente las características y otros detalles de la divulgación. A continuación se reunirán algunos términos empleados en la descripción, los ejemplos y las reivindicaciones adjuntas. Estas definiciones se deberán considerar a la luz del resto de la divulgación y según comprenderá un experto con conocimientos medios en la materia. A no ser que se definan de otra manera, todos los términos técnicos y científicos utilizados en la presente tienen el mismo significado con que los conoce habitualmente un experto en la materia.

Definiciones

[00017] Las definiciones que se establecen en la presente solicitud se dan con la intención de aclarar los términos que se utilizan a lo largo de la presente solicitud.

[00018] A no ser que se los defina de otra manera, todos los términos científicos y técnicos que se utilizan en la presente tienen el mismo significado con que los entiende comúnmente un experto en el campo al que pertenece el objeto de la presente. Tal como se utilizan en la memoria descriptiva y en las reivindicaciones adjuntas, a no ser que se especifique de otra manera, los siguientes términos tienen el significado que se indica para facilitar la comprensión de la presente divulgación.

[00019] Cuando se muestra que una unión con un sustituyente cruza una unión que conecta dos átomos en un anillo, entonces dicho sustituyente puede estar unido a cualquier átomo del anillo. Cuando se menciona un sustituyente sin indicar el átomo a través del cual dicho sustituyente se une a la unidad del compuesto de una determinada fórmula, significa que dicho sustituyente puede estar unido a través de cualquier átomo de dicho sustituyente. Se permiten combinaciones de sustituyentes, posiciones de sustituyentes y/o variables sólo si dichas combinaciones dan como resultado compuestos estables.

[00020] Tal como se las usa en la presente, las formas singulares "un", "una" y "el/la" abarcan a las referencias en plural a no ser que el contexto indique claramente otra cosa.

[00021] Tal como se la usa en la presente, la expresión "en la presente" se refiere a la memoria descriptiva completa.

[00022] Tal como se usa en la presente, "deuterado" significa que se reemplaza por lo menos un átomo de hidrógeno por deuterio. En cualquier

muestra de un compuesto deuterado, algunas moléculas discretas del compuesto probablemente tendrán hidrógeno, en lugar de deuterio, en la posición que se especifica. Sin embargo, el porcentaje de moléculas del compuesto deuterado que tienen deuterio en la posición que se especifica será mucho mayor de lo que ocurriría naturalmente. La posición deuterada está enriquecida en deuterio.

[00023] Tal como se usan en la presente, los términos "opcional" u "opcionalmente" significan que el evento o circunstancia que se describe a continuación puede ocurrir o puede no ocurrir, y que la descripción incluye instancias donde el evento o circunstancia ocurre así como también instancias en las que no lo hace. Por ejemplo, "alquilo opcionalmente sustituido" se refiere a que el alquilo puede estar sustituido así como también a que el alquilo puede no estar sustituido.

[00024] Se entiende que los sustituyentes y patrones de sustitución en los compuestos que se describen pueden ser seleccionados por un experto en la materia para obtener como resultado compuestos químicamente estables que se pueden sintetizar fácilmente mediante técnicas conocidas en la técnica a partir de materias primas disponibles, así como también a los métodos que se establecen más adelante. Si un sustituyente está a su vez sustituido con más de un grupo, se entiende que estos múltiples grupos pueden estar en el mismo átomo carbono o en átomos de carbono diferentes, con la salvedad de que se obtenga como resultado una estructura estable.

[00025] Tal como se la usa en la presente, la expresión "opcionalmente sustituido" se refiere al reemplazo de entre uno y seis átomos de hidrógeno en una determinada estructura por el radical de un sustituyente que se especifica

incluyendo, de manera no taxativa, a: a: hidroxi, hidroxialquilo, alcoxi, halógeno, alquilo, arilo, cicloalquilo, heterociclilo, amino, aminoalquilo, ciano, haloalquilo, haloalcoxi, -OC(=O)-CH_2-Oalquilo. Preferentemente, "opcionalmente sustituido" se refiere al reemplazo de entre uno y cuatro átomos de hidrógeno en una determinada estructura por los sustituyentes mencionados anteriormente. Más preferiblemente, entre uno y tres átomos de hidrógeno son reemplazados por los sustituyentes según se mencionó anteriormente. Se entiende que el sustituyente puede estar sustituido adicionalmente.

[00026] Tal como se usa en la presente, el término "sustituido" se refiere a unidades que tienen sustituyentes en los que se ha reemplazado un hidrógeno en uno o más átomos de carbono de la cadena principal. Se entenderá que "sustitución" o "sustituido con" incluye la condición implícita de que dicha sustitución sea acorde a la valencia permitida del átomo sustituido y del sustituyente, y que la sustitución da como resultado un compuesto estable, por ejemplo, que no sufre espontáneamente una transformación, por ejemplo por reordenamiento, ciclación, eliminación, etc. Tal como se usa en la presente, se contempla que el término "sustituido" incluye a todos los sustituyentes de compuestos orgánicos permitidos. En un aspecto amplio, los sustituyentes permitidos incluyen a los sustituyentes acíclicos y cíclicos, ramificados y no ramificados, carbocíclicos y heterocíclicos, aromáticos y no aromáticos de los compuestos orgánicos. Los sustituyentes permitidos pueden ser uno o más, e iguales o diferentes para los compuestos orgánicos apropiados. Para los propósitos de la presente solicitud, los heteroátomos, por ejemplo el nitrógeno, pueden estar sustituidos con hidrógeno y/o con cualquier sustituyente de

orgánico permitidos de los que se describen aquí, que satisfagan las valencias de los heteroátomos.

[00027] Los sustituyentes pueden incluir cualquiera de los sustituyentes que se describen en la presente, por ejemplo, dichos sustituyentes, si no se especifica de otra manera, pueden incluir, por ejemplo, un halógeno, un hidroxilo, un carbonilo (tal como un carboxilo, un alcoxicarbonilo, un formilo o un acilo), un tiocarbonilo (tal como un tioéster, un tioacetato o un tioformato), un alcoxilo, un fosforilo, un fosfato, un fosfonato, un fosfinato, una amina, una amida, una amidina, una imina, un ciano, un nitro, una azida, un sulfhidrilo, un alquiltio, un sulfato, un sulfonato, un sulfamoílo, una sulfonamida, un sulfonilo, un heterociclilo, un aralquilo, un heteroaralquilo o una unidad aromática o heteroaromática. Los expertos en la materia comprenderán que los propios sustituyentes pueden a su vez estar sustituidos, si fuera apropiado. Por ejemplo, los sustituyentes de un alquilo sustituido pueden incluir formas sustituidas y no sustituidas de grupos amino, azido, imino, amido, fosforilo (incluyendo fosfonato y fosfinato), sulfonilo (incluyendo sulfato, sulfonamido, sulfamoílo y sulfonato) y sililo, así como éteres, alquiltios, carbonilos (incluyendo cetonas, aldehídos, carboxilatos y ésteres), $-CF_3$, -CN y semejantes. A menos que se defina específicamente como “no sustituido”, se comprenderá que las referencias en la presente a las unidades químicas incluyen variantes sustituidas. Por ejemplo, la referencia a un grupo o unidad “arilo” incluye implícitamente ambas variantes sustituidas y no sustituidas.

[00028] Tal como se lo usa en la presente, el término "alquilo" se refiere a un hidrocarburo no aromático de cadena lineal o ramificada que está completamente saturado. Típicamente, un grupo alquilo de cadena lineal o

ramificada tiene entre 1 y aproximadamente 20 átomos de carbono, preferiblemente entre 1 y aproximadamente 10, por ejemplo, puede ser un C_1-C_{10} alquilo o por ejemplo, un C_1-C_6 alquilo a no ser que se defina de otra manera. Algunos ejemplos de grupos alquilo de cadena lineal y ramificada incluyen, pero de manera no taxativa, a: metilo, etilo, 1-propilo (n-propilo), 2-propilo, n-butilo, sec-butilo, ter-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 otros similares. Además, se desea que el término "alquilo", según se utiliza en toda la memoria descriptiva, ejemplos, y reivindicaciones incluya tanto a los "alquilos no sustituidos" como a los "alquilos sustituidos", donde el último se refiere a unidades alquilo con sustituyentes que reemplazan un hidrógeno sobre uno o más de los átomos de carbono del esqueleto del hidrocarburo. Opcionalmente, el grupo "alquilo" puede estar sustituido.

[00029] Cuando el término "C_x-C_y" se usa junto con una unidad química, tal como acilo, aciloxi, alquilo, alquenilo, alquinilo, o alcoxi, se utiliza con la intención de incluir a los grupos que contienen entre x e y átomos de carbono en la cadena. Por ejemplo, el término "C_x-C_y" se refiere a grupos hidrocarburo saturados sustituidos o no sustituidos, que incluyen grupos alquilo de cadena lineal y grupos alquilo de cadena ramificada, que contienen entre x e y átomos de carbono en la cadena, incluyendo a los grupos haloalquilo tales como trifluorometilo y 2,2,2-trifluoroetilo, etc. C_0 alquilo indica un hidrógeno donde el grupo está en una posición terminal, o una unión si es interno.

[00030] Tal como se usa en la presente, el término "hidrocarbilo" se refiere a un grupo que está unido por medio de un átomo de carbono que no

tiene un sustituyente =O o =S, y típicamente tiene por lo menos un enlace carbono-hidrógeno y un esqueleto primariamente de carbono pero opcionalmente puede incluir heteroátomos. Por consiguiente, se considera que grupos tales como metilo, etoxietilo, 2-piridilo y trifluorometilo son hidrocarbilos a los efectos de esta solicitud, pero sustituyentes tales como acetilo (que tiene un sustituyente =O en el carbono de la unión) y etoxi (que está unido por medio de un oxígeno, no un carbono) no lo son. Los grupos hidrocarbilo incluyen, pero en un sentido no taxativo arilo, heteroarilo, carbociclo, heterociclilo, alquilo, alquenilo, alquinilo y combinaciones de los mismos. El grupo "hidrocarbilo" puede estar sustituido opcionalmente.

[00031] Tal como se describe en la presente, Q puede ser ya sea un enlace amida -NH-C(O)- o un enlace amida inverso -C(O)-NH-. El enlace amida -NH-C(O)- está presente cuando -NH del enlace amida está unido de manera directa a un anillo que contiene R^1 y R^2 descrito en la presente (por ejemplo, en un compuesto de Fórmula I, I-A, I-AA, I-AB, I-AC, I-B, I-B, I-C, I-CA, I-D, I-DA, I-DB, I-E, I-EA, I-EB, I-F, I-FA, I-G, I-GA, I-H, I-HA, I-J, I-JA, I-K, I-KA, I-L, I-LA, I-M, I-N, I-NA, I-O, I-O, I-P, I-PA, I-Q, I-QA, I-R, I-RA, I-S, I-SA-i, I-SA-ii o I-T). El enlace amida inverso -C(O)-NH- se define cuando el -NH del enlace amida inverso está unido de manera directa a E^1 como se describe en la presente (por ejemplo, en un compuesto de Fórmula I, I-A, I-AA, I-AB, I-AC, I-B, I-B, I-C, I-CA, I-D, I-DA, I-DB, I-E, I-EA, I-EB, I-F, I-FA, I-G, I-GA, I-H, I-HA, I-J, I-JA, I-K, I-KA, I-L, I-LA, I-M, I-N, I-NA, I-O, I-O, I-P, I-PA, I-Q, I-QA, I-R, I-RA, I-S, I-SA-i, I-SA-ii o I-T).

[00032] Tal como se la usa en la presente, el término "alcoxi" se refiere a un radical hidrocarburo alifático (alquilo) saturado, lineal o ramificado, unido a

un átomo de oxígeno que está unido a una estructura de núcleo. Preferiblemente, los grupos alcoxi tienen entre uno y seis átomos de carbono, por ejemplo pueden ser C_1-C_6 alcoxi. Los ejemplos de grupos alcoxi incluyen pero de manera no taxativa: metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, ter-butoxi, pentoxi, 3-metil butoxi y otros similares. El grupo "alcoxi" puede estar sustituido opcionalmente.

[00033] Tal como se lo usa en la presente, el término "alcoxialquilo" se refiere a un grupo alquilo (según se definió anteriormente) sustituido con un grupo alcoxi y puede estar representado por la fórmula general alquil-O-alquilo. Algunos ejemplos de grupos alcoxialquilo incluyen pero de manera no taxativa, a un metil-O-etileno-, etil-O-etileno-. El grupo "alcoxialquilo" puede estar sustituido opcionalmente.

[00034] Tal como se lo usa en la presente, el término "haloalquilo" se refiere a un grupo alquilo (según se definió anteriormente), sustituido con uno o más halógenos. Un radical monohaloalquilo, por 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. Algunos ejemplos de haloalquilos incluyen, pero de manera no taxativa, a: clorometilo, diclorometilo, triclorometilo, dicloroetilo, dicloropropilo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, pentafluoroetilo, heptafluoropropilo, difluoroclorometilo, diclorofluorometilo, difluoroetilo, difluoropropilo y otros similares. El grupo "haloalquilo" puede estar sustituido opcionalmente.

[00035] Tal como se lo usa en la presente, el término "haloalcoxi" se refiere a radicales donde uno o más de los átomos de hidrógeno del grupo alcoxi están sustituidos por uno o más halógenos. Algunos ejemplos

representativos de grupos "haloalcoxi" incluyen, pero de manera no taxativa, a: difluorometoxi (-$OCHF_2$), trifluorometoxi (-OCF_3) o trifluoroetoxi (-OCH_2CF_3). El grupo "haloalcoxi" puede estar sustituido opcionalmente.

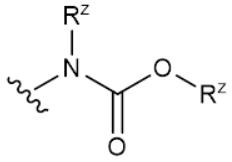
[00036] Tal como se usa en la presente, el término "arilo" incluye a los grupos aromáticos de un solo anillo, sustituidos o no sustituidos, en los cuales todos los átomos del anillo son de carbono. Preferentemente el anillo es un anillo de entre 5 y 7 miembros, más preferentemente un anillo de 6 miembros. El término "arilo" también incluye sistemas de anillos policíclicos que tienen dos o más anillos cíclicos que tienen dos o más átomos de carbono en común con dos anillos contiguos (anillos fusionados) donde por lo menos uno de los anillos es aromático. Por ejemplo, los otros anillos cíclicos pueden ser cicloalquilos, cicloalquenilos, cicloalquinilos, arilos, heteroarilos, y/o heterociclilos. El término "fusionado" significa que el segundo anillo está unido o formado de manera que tiene dos átomos adyacentes en común con el primer anillo. El término "fusionado" es equivalente al término "condensado". Los ejemplos de grupos arilo incluyen pero de manera no taxativa, a: fenilo, naftilo, fenantrilo, fenol, anilina, o indanilo y otros similares. A no ser que se especifique de otra manera, opcionalmente todos los grupos arilo que se describen en la presente pueden estar sustituidos.

[00037] Tal como se usan en la presente, los términos "policiclilo", "policiclo" y "policíclico" se refieren a dos o más anillos (por ejemplo, cicloalquilos, cicloalquenilos, cicloalquinilos, arilos, heteroarilos, y/o heterociclilos) en los cuales hay uno o más átomos en común con dos anillos contiguos, por ejemplo, los anillos son "anillos fusionados". Cada uno de los anillos del policiclo puede estar sustituido o no sustituido. En algunas formas de

realización, cada anillo del policiclo contiene entre 3 y 10 átomos en el anillo, preferentemente entre 5 y 7.

[00038] Tal como se usa en la presente, el término "acilo" se refiere a un grupo R^w es un alquilo opcionalmente sustituido. Algunos ejemplos de "acilo" incluyen, pero de manera no taxativa, a: instancias donde R^w es C_1-C_{10} alquilo (C_1-C_{10} acilo) o C_1-C_6 alquilo (C_1-C_6 acilo). En algunas formas de realización, cada instancia del sustituyente opcionalmente sustituido se selecciona de manera independiente del grupo que consiste en: H, OH, alcoxi, ciano, F, y amino. Algunos ejemplos adicionales de "acilo" incluyen: -C(=O)-CH_3, -C(=O)-CH_2-CH_3, -C(=O)-CH_2-CH_2-CH_3, o -C(=O)-CH (CH_3)$_2$.

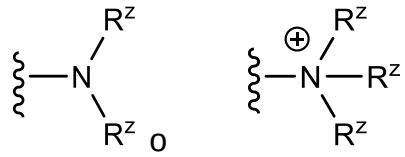
[00039] Tal como se usa en la presente, el término “carbamoílo” se refiere a un grupo representado por



[00040] en donde R^z representa de manera independiente un hidrógeno o un grupo hidrocarbilo sustituido opcionalmente, o grupos R^z tomados junto con la unidad -N-C(=O)-O- a la cual están unidos completan un heterociclo que tiene entre 5 y 8 átomos en la estructura del anillo que puede estar sustituido opcionalmente.

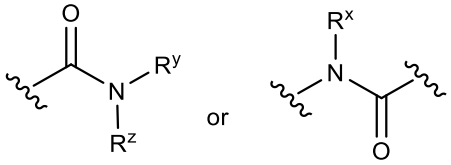
[00041] Tal como se usa en la presente, el término “formilo” se refiere a un grupo –C(=O)H.

[00042] Tal como se usa en la presente, los términos "amina" y "amino" se refieren a aminas tanto sustituidas como no sustituidas y sales de las mismas, por ejemplo, una unidad que se puede representar por:



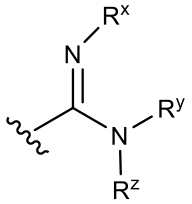
en donde R^z representa de manera independiente un hidrógeno o un grupo hidrocarbilo sustituido opcionalmente, o grupos R^z tomados junto con el átomo de N al cual está unidos completan un heterociclo que tiene entre 4 y 8 átomos en la estructura del anillo que puede estar sustituido opcionalmente.

[00043] Tal como se usa en la presente, los términos "amida" y “amido” se refieren, cada uno, a un grupo representado por



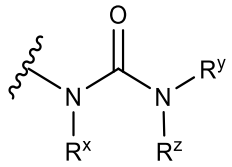
en donde cada R^x, R^y y R^z representa de manera independiente un hidrógeno o un grupo hidrocarbilo sustituido opcionalmente, o R^y y R^z tomados junto con el átomo de N al cual están unidos completan un heterociclo que tiene entre 4 y 8 átomos en la estructura del anillo que puede estar sustituido opcionalmente.

[00044] Tal como se usa en la presente, el término “amidina” se refiere a un grupo representado por



en donde cada R^x, R^y y R^z representa de manera independiente un hidrógeno o un grupo hidrocarbilo sustituido opcionalmente, o grupos R^y y R^z´tomados junto con el átomo de N al cual están unidos completan un heterociclo que tiene entre 4 y 8 átomos en la estructura del anillo que puede estar sustituido opcionalmente.

[00045] Tal como se usa en la presente, el término "urea" se refiere a un grupo representado por



en donde cada R^x, R^y y R^z representa de manera independiente un hidrógeno o un grupo hidrocarbilo sustituido opcionalmente, o R^y y R^z tomados junto con el átomo de N al cual están unidos completan un heterociclo que tiene entre 4 y 8 átomos en la estructura del anillo que puede estar sustituido opcionalmente.

[00046] Tal como se usa en la presente, "alquilamino" y “alquilamina” se refieren a un grupo amina, definido precedentemente, sustituido con al menos un grupo alquilo.

[00047] Tal como se usa en la presente, el término "aminoalquilo” se refiere a un grupo alquilo sustituido con un grupo amino.

[00048] Tal como se usa en la presente, el término "amidoalquilo” se refiere a un grupo alquilo sustituido con un grupo amida.

[00049] Tal como se usa en la presente, el término "cianoalquilo” se refiere a un grupo alquilo sustituido con un grupo ciano.

[00050] Tal como se usa en la presente, el término "alquiltio" se refiere a un grupo tiol sustituido con un grupo alquilo y se puede representar mediante la fórmula general alquil-S-.

[00051] Tal como se usa en la presente, el término "tioalquilo” se refiere a un grupo alquilo sustituido con un grupo tiol.

[00052] Tal como se usa en la presente, el término "hidroxialquilo" se refiere a un grupo alquilo sustituido con un grupo hidroxi.

[00053] Tal como se usa en la presente, el término "cicloalquilo" solo o en combinación con otro(s) término(s) se refiere a un hidrocarburo cíclico que está completamente saturado. "Cicloalquilo" incluye a los anillos monocíclicos, bicíclicos y tricíclicos. Típicamente, un grupo cicloalquilo monocíclico tiene entre 3 y aproximadamente 10 átomos de carbono, más típicamente entre 3 y 8 átomos de carbono (por ejemplo, C_3-C_{10} cicloalquilo o por ejemplo, C_3-C_6 cicloalquilo a no ser que se defina de otra manera). Algunos ejemplos de cicloalquilos monocíclicos incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y otros similares. El segundo anillo de un cicloalquilo bicíclico, o el segundo o tercer anillo de un cicloalquilo tricíclico, se pueden seleccionar entre: anillos aromáticos saturados e insaturados. Los cicloalquilos incluyen moléculas bicíclicas y tricíclicas en las cuales hay uno, dos o tres o más átomos que se comparten entre los dos anillos. El término “cicloalquilo fusionado” se refiere a un cicloalquilo bicíclico o tricíclico en el cual 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 anillos de un cicloalquilo tricíclico fusionado, se puede seleccionar entre anillos saturados, insaturados y aromáticos. Un grupo “cicloalquenilo” es un hidrocarburo cíclico que contiene uno o más enlaces dobles. Los cicloalquilos pueden estar sustituidos además con alquilos, alquenilos, alcoxilos, alquiltios, aminoalquilos, alquilos sustituidos con carbonilo, -CF_3, -CN y semejantes. Como alternativa, un cicloalquilo puede ser policíclico con más de dos anillos. Los ejemplos de cicloalquilos policíclicos incluyen carbociclilos con puente, fusionados y espirocíclicos.

[00054] Tal como se usa en la presente, el término "cicloalquilalquilo" se refiere a un grupo alquilo sustituido con un grupo cicloalquilo.

[00055] Tal como se usa en la presente, los términos “carbociclo” o “carbocíclico” incluyen moléculas bicíclicas en las cuales uno, dos o tres o más átomos están compartidos entre los dos anillos. El término “carbociclo fusionado” se refiere a un carbociclo bicíclico en el cual cada uno de los anillos comparte dos átomos adyacentes con el otro anillo. Cada anillo de un carbociclo fusionado se puede seleccionar entre anillos saturados, insaturados y aromáticos. En un ejemplo de forma de realización, un anillo aromático, por ejemplo, fenilo, se puede fusionar con un anillo saturado o insaturado, por ejemplo, ciclohexano, ciclopentano o ciclohexeno. La definición de carbocíclico incluye cualquier combinación de anillos bicíclicos saturados, insaturados y aromáticos, según lo permita la valencia. Los ejemplos de “carbociclos” incluyen ciclopentano, ciclohexano, biciclo[2.2.1]heptano, 1,5-ciclooctadieno, 1,2,3,4-tetrahidronaftaleno, biciclo[4.2.0]oct-3-eno, naftaleno y adamantano. Los ejemplos de carbociclos fusionados incluyen decalina, 4,5-naftaleno, 1,2,3,4-tetrahidronaftaleno, biciclo[4.2.0]octano, 4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-indeno y biciclo[4.1.0]hept-3-eno. Los “carbociclos” pueden estar sustituidos en cualquiera entre una o más posiciones que pueden ser portadoras de un átomo de hidrógeno.

[00056] Tal como se usa en la presente, el término "ciano" se refiere al grupo -CN.

[00057] Tal como se usa en la presente, el término "hidroxi" o "hidroxilo" se refiere al grupo -OH.

[00058] Tal como se usa en la presente, el término "halo" o "halógeno" solo o en combinación con otro(s) término(s) significa cloro, flúor, bromo, y yodo.

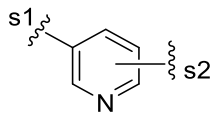
[00059] Tal como se usa en la presente, el término "heteroátomo" se refiere a un átomo de cualquier elemento que no sea carbono ni hidrógeno. Algunos ejemplos de heteroátomos son: nitrógeno (N), oxígeno (O), azufre (S), y silicio (Si).

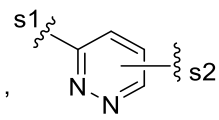
[00060] Tal como se usan en la presente, los términos "heterociclilo", "heterocicloalquilo", "heterociclo", y "heterocíclico" se refieren a un sistema de anillo no aromático, saturado o parcialmente saturado, incluyendo a los monocíclicos, policíclicos (por ejemplo, bicíclicos, tricíclicos) con puentes, o fusionado, de entre 3 y 15 miembros que tiene por lo menos un heteroátomo o heterogrupo que se selecciona entre O, N, S, S(O), $S(O)_2$, NH o C(O), donde los átomos restantes del anillo se seleccionan de manera independiente del grupo que consiste en: carbono, oxígeno, nitrógeno y azufre. Algunos ejemplos de "heterociclilo" incluyen, pero de manera no taxativa: azetidinilo, oxetanilo, imidazolidinilo, pirrolidinilo, oxazolidinilo, tiazolidinilo, pirazolidinilo, tetrahidrofuranilo, piperidinilo, piperazinilo, tetrahidropiranilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, 1,4-dioxanilo, dioxidotiomorfolinilo, oxapiperazinilo, oxapiperidinilo, tetrahidrofurilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrotiofenilo, dihidropiranilo, indolinilo, indolinilmetilo, 2-azabiciclo[2.2.2]octanilo, azocinilo, cromanilo, xantenilo y N-óxidos de los mismos. La unión de un sustituyente heterocicloalquilo puede ocurrir a través de un átomo de carbono o un heteroátomo. Opcionalmente, un grupo heterocicloalquilo puede estar sustituido con uno o más grupos adecuados de los uno o más grupos

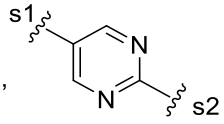
mencionados anteriormente. Preferentemente "heterociclilo" se refiere a un anillo de entre 5 y 6 miembros que se seleccionan entre el grupo que consiste en azetidinilo, oxetanilo, imidazolidinilo, pirrolidinilo, oxazolidinilo, tiazolidinilo, pirazolidinilo, tetrahidrofuranilo, piperidinilo, piperazinilo, tetrahidropiranilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, 1,4-dioxanilo y N-óxidos de los mismos. Más preferiblemente, "heterociclilo" incluye a azetidinilo, pirrolidinilo, morfolinilo y piperidinilo. Opcionalmente, todos los heterociclilos pueden estar sustituidos con uno o más de los grupos mencionados anteriormente.

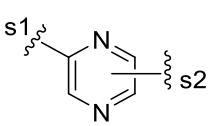
[00061] Tal como se usa en la presente, el término "heteroarilo" se refiere a estructuras de un único anillo aromático sustituido o no sustituido, preferiblemente anillos de entre 5 y 7 miembros, más preferiblemente anillos de entre 5 y 6 miembros, donde dichas estructuras de anillo incluyen por lo menos un heteroátomo, preferiblemente entre uno y cuatro heteroátomos, más preferiblemente uno o dos heteroátomos. El término "heteroarilo" también se refiere a sistemas de anillos aromáticos o parcialmente aromáticos sustituidos o no sustituidos que contienen por lo menos un heteroátomo y que tienen dos o más anillos cíclicos (son bicíclicos, tricíclicos o policíclicos), que contienen entre 8 y 20 átomos del anillo, adecuadamente entre 5 y 10 átomos del anillo, que pueden estar unidos covalentemente, o fusionados, en cuyo caso hay dos o más átomos en común en dos anillos contiguos y por lo menos uno de los anillos es heteroaromático, por ejemplo, el o los otros anillos cíclicos pueden ser cicloalquilos, cicloalquenilos, cicloalquinilos, arilos, heteroarilos, y/o heterociclilos. Los anillos pueden contener un átomo de N o S, donde el átomo de N o S opcionalmente puede estar oxidado, o el átomo de N opcionalmente puede estar cuaternizado. Opcionalmente, todos los heteroarilos pueden estar

sustituidos. Cualquier posición del anillo adecuada de la unidad heteroarilo puede unirse covalentemente a una estructura química definida. Los ejemplos de heteroarilo incluyen, pero en un sentido no taxativo: furanilo, tienilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, oxazolilo, cinolinilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, 1H-tetrazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, triazolilo, piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, triazinilo, benzoxazolilo, benzisoxazolilo, benzotiazolilo, benzofuranilo, benzotienilo, benzotriazinilo, ftalazinilo, tiantreno, dibenzofuranilo, dibenzotienilo, benzimidazolilo, indolilo, isoindolilo, indazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, purinilo, pteridinilo, 9*H*-carbazolilo, alfa-carbolina, indolizinilo, benzoisotiazolilo, benzoxazolilo, pirrolopiridilo, furopiridinilo, purinilo, benzotiadiazolilo, benzoxadiazolilo, benzotriazolilo, benzotriadiazolilo, 7-azaindolilo, 7-azaindazolilo, pirrolopiridinilo, pirrolopirimidinilo, oxazolonpiridinilo, oxazolonpirimidinilo, imidazolonpiridinilo, imidazolonpirimidinilo, pirazolpiridinilo, pirazolpirimidinilo, tetrahidronaftiridinilo, tetrahidropiridolpiriminilo, dihidronaftiridinonilo, naftiridinonilo, oxazinanonpiridinilo, oxazinanonpirimidinilo, carbazolilo, dibenzotienilo, acridinilo y semejantes.

[00062] Con respecto a E^1 descrito en la presente, E^1 no es un anillo seleccionado del grupo que consiste en 

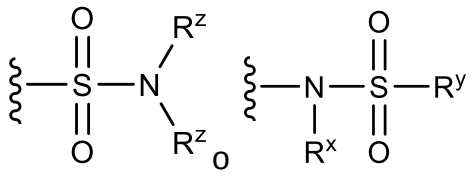
, 

, 

, and 

, en donde s1 es el sitio unido de manera covalente a L^1; y s2 es el sitio unido de manera covalente a H o al sustituyente sustituido opcionalmente.

[00063] Tal como se usa en la presente, el término "sulfonamida" está representado por:



en donde R^x, R^y y R^z, en cada caso, representan de manera independiente un hidrógeno, un grupo hidrocarbilo sustituido opcionalmente o grupos R^z tomados junto con el átomo de N al cual están unidos completan un heterociclo que tiene entre 4 y 8 átomos en la estructura del anillo que puede estar sustituido opcionalmente.

[00064] Tal como se usa en la presente, los términos "sulfona" o “sulfonilo” se refieren al grupo $-S(O)_2-R^{6d}$ en donde R^{6d} representa un hidrocarbilo sustituido opcionalmente.

[00065] Una “terapia combinada” es un tratamiento que incluye la administración de dos o más agentes terapéuticos, por ejemplo, un compuesto de la divulgación y un inhibidor de la vía MAPK, a un paciente que lo necesita.

[00066] Los términos “enfermedad”, “trastorno” y “condición” se usan indistintamente en la presente.

[00067] Los términos “individuo”, “paciente” o “sujeto” se usan indistintamente e incluyen cualquier animal, incluidos mamíferos, preferiblemente ratones, ratas, otros roedores, conejos, perros, gatos, cerdos, ganado vacuno, ovejas, caballos o primates, y aún más preferiblemente humanos. Los compuestos que se describen en la presente se pueden administrar a un mamífero, tal como un humano, pero también se pueden administrar a otros mamíferos tal como un animal que necesita de un tratamiento veterinario, por ejemplo, animales domésticos (por ejemplo, perros, gatos y semejantes), animales de granja (por ejemplo, vacas, ovejas, cerdos,

caballos y semejantes) y animales de laboratorio (por ejemplo, ratas, ratones, cobayos y semejantes).

[00068] La vía MAPK tal como se usa en la presente es la vía de transducción de señales que comprende RAS→RAF→MEK→ERK.

[00069] Un “inhibidor de la vía MAPK” es un inhibidor de la vía de señalización de la MAP quinasa. Los inhibidores de esta vía incluyen inhibidores de RAS (por ejemplo, AMG-510, MRTX 849), inhibidores de RAF (por ejemplo, dabrafenib, vemurafenib, LY3009120, encorafenib), inhibidores de MEK (por ejemplo, trametinib, binimetinib, selumetinib, cobimetinib) e inhibidores de ERK (por ejemplo, ulixertinib, SCH772984, LY3214996, ERAS-007). Los términos “inhibidor de la vía de MAPK” e “inhibidor de la MAPK quinasa se usan indistintamente en la presente.

[00070] El término “farmacéuticamente o farmacológicamente aceptable” incluyen entidades moleculares y composiciones que no producen una reacción adversa, alérgica u otra reacción no deseada cuando se administran a un animal, o un ser humano, según corresponda. Para la administración a seres humanos, las preparaciones deberán cumplir con las normas de esterilidad, pirogenicidad y seguridad y pureza generales requeridos por la oficina de normas biológicas de la FDA.

[00071] El término “vehículo farmacéuticamente aceptable” o “excipiente farmacéuticamente aceptable”, como se usan en la presente, se refieren a cualquiera y todos los solventes, medios de dispersión, recubrimientos, agentes isotónicos y retardantes de la absorción y semejantes, que sean compatibles con una administración farmacéutica. El uso de dichos medios y agentes para sustancias farmacéuticamente activas es bien conocido en el arte. Las

composiciones también pueden contener otros compuestos activos que proveen funciones terapéuticas suplementarias, adicionales o mejoradas.

[00072] El término “composición farmacéutica”, como se usa en la presente, se refiere a una composición que comprende al menos un compuesto divulgado en la presente formulado junto con uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables.

[00073] El término "sal(es) farmacéuticamente aceptable(s)", como se usa en la presente, 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 composiciones de la presente que son de naturaleza básica pueden formar una amplia variedad de sales con diversos ácidos inorgánicos y orgánicos. Los ácidos que se pueden usar para preparar sales de adición ácida farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos básicos son aquellos que forman sales de adición ácida no tóxicas, por ejemplo, sales que contienen aniones farmacológicamente aceptables, incluyendo, pero no taxativamente, a las sales malato, oxalato, cloruro, bromuro, ioduro, nitrato, sulfato, bisulfato, fosfato, fosfato ácido, isonicotinato, acetato, lactato, salicilato, citrato, tartrato, oleato, tanato, pantotenato, bitartrato, ascorbato, succinato, maleato, gentisato, fumarato, gluconato, glucaronato, sacarato, formiato, benzoato, glutamato, metansulfonato, etansulfonato, bencensulfonato, *p*-toluensulfonato y pamoato (por ejemplo, 1,1'-metilen-bis-(2-hidroxi-3-naftoato)). Los compuestos incluidos en las composiciones de la presente que son de naturaleza ácida pueden formar sales básicas con diversos cationes farmacológicamente aceptables. Los ejemplos de dichas sales incluyen sales de metales alcalinos o metales alcalinotérreos, en particular sales de calcio, magnesio, sodio, litio, zinc, potasio

y hierro. Los compuestos incluidos en las composiciones de la presente que incluyen una unidad básica o ácida también pueden formar sales farmacéuticamente aceptables con diversos aminoácidos. Los compuestos de la divulgación pueden contener ambos grupos ácidos y básicos; por ejemplo, un grupo amino y un grupo ácido carboxílico. En ese caso, el compuesto puede existir como una sal de adición ácida, un zwiterión o una sal básica.

[00074] Los compuestos de la divulgación pueden contener uno o más centros quirales y, por ende, pueden existir como estereoisómeros. El término “estereoisómeros”, cuando se usa en la presente, consiste en todos los enantiómeros o diastereómeros. Estos compuestos se pueden designar mediante el símbolo “*R*” o “*S*” dependiendo de la configuración de los sustituyentes alrededor del átomo de carbono estereogénico, pero el experto en la materia comprenderá que una estructura puede indicar un centro quiral de manera implícita. Estos compuestos también se pueden designar con “(+)” y “(-)” en base a sus propiedades de rotación óptica. Los compuestos que se describen en la presente abarcan diversos estereoisómeros de estos compuestos y mezclas de los mismos. Las mezclas de enantiómeros o diastereómeros que se pueden designar por el símbolo “(±)”en la nomenclatura, pero el experto en la materia comprenderá que una estructura puede indicar de manera implícita un centro quiral.

[00075] En la presente memoria descriptiva, la expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a la cantidad del compuesto sujeto que provocará la respuesta biológica o médica de un tejido, sistema o animal (por ejemplo, un mamífero o un ser humano) que busca el investigador, veterinario,

médico u otro clínico. Los compuestos que se describen en la presente se administran en cantidades terapéuticamente eficaces para tratar un trastorno.

[00076] "Tratar" incluye a cualquier efecto, por ejemplo, atenuar, reducir, modular o eliminar, que de como resultado la mejora de la condición, enfermedad, trastorno y otros similares.

[00077] La divulgación también abarca a los compuestos marcados isotópicamente que son idénticos a los que se mencionan aquí, excepto porque en ellos hay uno o más átomos que han sido reemplazados por un átomo con una masa atómica o un número másico diferente de la masa atómica o el número másico que se encuentra habitualmente en la naturaleza. Algunos ejemplos de isótopos que se pueden incorporar en los compuestos que se describen incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, azufre, flúor y cloro, tales como ^{2}H, ^{3}H, ^{13}C, ^{14}C, ^{15}N, ^{18}O, ^{17}O, ^{31}P, ^{32}P, ^{35}S, ^{18}F, y ^{36}Cl, respectivamente. Por ejemplo, en un compuesto de la divulgación pueden haber sido reemplazados uno o más átomos de H por deuterio.

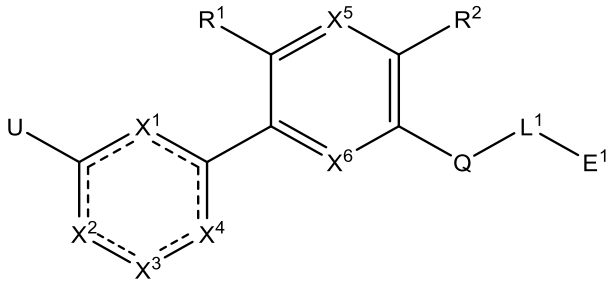
[00078] Los enantiómeros y diastereómeros individuales de los compuestos que se divulgan se pueden preparar mediante síntesis a partir de materiales de partida disponibles comercialmente que contienen centros asimétricos o estereogénicos, o mediante preparación de mezclas racémicas seguido por métodos de resolución bien conocidos por los expertos en la materia. Estos métodos de resolución quedan ejemplificados por (1) unión de una mezcla de enantiómeros a un auxiliar quiral, separación de la mezcla de diastereómeros resultante mediante recristalización o cromatografía y liberación del producto ópticamente puro del agente auxiliar, (2) formación de sales empleando un agente de resolución ópticamente activo, (3) separación

directa de la mezcla de enantiómeros ópticos en columnas de cromatografía líquida quirales o (4) resolución cinética usando reactivos químicos o enzimáticos estereoselectivos. Las mezclas racémicas también se pueden resolver en sus componentes de enantiómeros mediante métodos bien conocidos, tal como cromatografía en fase quiral o cristalización del compuesto en un solvente quiral. Las síntesis estereoselectivas, que comprenden una reacción química o enzimática en la cual un solo reactivo forma una mezcla desigual de estereoisómeros durante la creación de un nuevo estereocentro o durante la transformación de uno preexistente, son bien conocidas en el arte. Las síntesis estereoselectivas abarcan ambas transformaciones enantio- y diastereoselectivas, y pueden involucrar el uso de auxiliares quirales. Por ejemplo, véase Carreira y Kvaerno, *Classics in Stereoselective Synthesis*, Wiley-VCH: Weinheim, 2009.

[00079] Tal como se usa en la presente, la frase “compuestos de la divulgación”, comprenden compuestos de Fórmula I, Fórmula I-A, Fórmula I-AA, Fórmula I-AB, Fórmula I-AC, Fórmula I-B, Fórmula I-BA, Fórmula I-C, Fórmula I-CA, Fórmula I-D, Fórmula I-DA, Fórmula I-DB, Fórmula I-E, Fórmula I-EA, Fórmula I-EB, Fórmula I-F, Fórmula I-FA, Fórmula I-G, Fórmula I-GA, Fórmula I-H, Fórmula I-HA, Fórmula I-J, Fórmula I-JA, Fórmula I-K, Fórmula I-KA, Fórmula I-L, Fórmula I-LA, Fórmula I-M, Fórmula I-N, Fórmula I-NA, Fórmula I-O, Fórmula I-OA, Fórmula I-P, Fórmula I-PA, Fórmula I-Q, Fórmula I-QA, Fórmula I-R, Fórmula I-RA, Fórmula I-S, Fórmula I-SA-i, Fórmula I-SA-ii y Fórmula I-T, o una sal, enantiómero, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo.

Compuestos

[00080] En una forma de realización, en la presente se provee un compuesto representado por la Fórmula I:



Fórmula I

o una sal farmacéuticamente aceptable, enantiómero, estereoisómero, o tautómero del mismo, donde:

cada uno de X^1 y X^4 se selecciona en forma independiente entre CR^3 y N;

X^2 se selecciona entre el grupo que consiste en N, CH, C=O, C-O-L^2-E^2, C-L^2-E^2, C-N(R^4)-L^2-E^2, y N-L^2-E^2;

X^3 se selecciona entre el grupo que consiste en CH, C-L^3-E^3, C-O-L^3-E^3, C-N(R^4)-L^3-E^3, C=O, N, y N-L^3-E^3;

con la condición de que no más que dos de X^1, X^2, X^3, y X^4 son N;

cuando X^2 es N, X^3 se selecciona entre el grupo que consiste en CH, C-L^3-E^3, C-O-L^3-E^3, C-N(R^4)-L^3-E^3, y N;

cuando X^3 es N, X^2 se selecciona entre el grupo que consiste en N, CH, C-O-L^2-E^2, C-L^2-E^2, y C-N(R^4)-L^2-E^2;

cuando X^2 es C=O, X^3 es N-L^3-E^3;

cuando X^3 es C=O, X^2 es N-L^2-E^2;

X^5 se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en CH, CF, y N;

X^6 se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en CH, y CF;

L^1 se selecciona entre el grupo que consiste en un enlace directo y C_1-C_6alquilo opcionalmente sustituido, donde el sustituyente opcionalmente sustituido, en cada caso, es $(E^{11})_m$;

L^2 se selecciona entre el grupo que consiste en un enlace directo y C_1-C_6alquilo opcionalmente sustituido, donde el sustituyente opcionalmente sustituido, en cada caso, es $(E^{21})_p$;

L^3 se selecciona entre el grupo que consiste en un enlace directo y C_1-C_6alquilo opcionalmente sustituido, donde el sustituyente opcionalmente sustituido, en cada caso, es $(E^{31})_p$;

Q se selecciona entre el grupo que consiste en -NH-C(O)- y -C(O)-NH-;

E^1 se selecciona entre el grupo que consiste en H, alcoxi, ciano, haloalcoxi, halógeno,

alquilo opcionalmente sustituido donde el sustituyente opcionalmente sustituido, en cada caso, se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en alquilo, alcoxi, amina, haloalquilo, haloalcoxi, halógeno, hidroxi, y ciano,

cicloalquilo opcionalmente sustituido donde el sustituyente opcionalmente sustituido, en cada caso, se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en alquilo, alcoxi, amina, haloalquilo, haloalcoxi, halógeno, hidroxi, y ciano,

heteroarilo opcionalmente sustituido donde el sustituyente opcionalmente sustituido, en cada caso, se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en alquilo, alcoxi, amina, amida, sulfona, acilo,

alcoxialquilo, haloalquilo, haloalcoxi, halógeno, hidroxi, ciano, hidroxialquilo, cianoalquilo, aminoalquilo, cicloalquilo, y heterociclilo, donde

el sustituyente alquilo está opcionalmente sustituido en forma independiente, en cada caso, con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en cicloalquilo, ciano, alcoxi, y aminoalquilo,

el sustituyente cicloalquilo está opcionalmente sustituido en forma independiente, en cada caso, con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en cicloalquilo, ciano, alcoxi, y aminoalquilo, y

el sustituyente heterociclilo está opcionalmente sustituido en forma independiente, en cada caso, con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en alquilo, alcoxi, alcoxialquilo, amida, amina, aminoalquilo, acilo, haloalquilo, haloalcoxi, halógeno, hidroxi, hidroxialquilo, oxo, ciano, cianoalquilo, y sulfona,

arilo opcionalmente sustituido donde el sustituyente opcionalmente sustituido, en cada caso, se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en alquilo, alcoxi, amina, amida, acilo, alcoxialquilo, haloalquilo, haloalcoxi, halógeno, hidroxi, ciano, hidroxialquilo, cianoalquilo, aminoalquilo, cicloalquilo y heterociclilo, donde

el sustituyente alquilo está opcionalmente sustituido en forma independiente, en cada caso, con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en cicloalquilo, ciano, alcoxi, y aminoalquilo,

el sustituyente cicloalquilo está opcionalmente sustituido en forma independiente, en cada caso, con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en cicloalquilo, ciano, alcoxi, y aminoalquilo, y

el sustituyente heterociclilo está opcionalmente sustituido en forma independiente, en cada caso, con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en alquilo, alcoxi, alcoxialquilo, amida, amina, aminoalquilo, acilo, haloalquilo, haloalcoxi, halógeno, hidroxi, hidroxialquilo, oxo, ciano, cianoalquilo, y sulfona, y

heterociclo opcionalmente sustituido, donde el sustituyente opcionalmente sustituido, en cada caso, se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en alquilo, alcoxi, alcoxialquilo, amida, amina, aminoalquilo, acilo, haloalquilo, haloalcoxi, halógeno, hidroxi, hidroxialquilo, oxo, ciano, cianoalquilo, y sulfona;

E^{11}, en cada caso, se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en H, alquilo, cicloalquilo, alcoxi, ciano, haloalcoxi, haloalquilo, hidroxi, hidroxialquilo, y halógeno;

o donde dos instancias de E^{11} tomadas junto con el átomo de carbono al cual se encuentran unidas forman un anillo cicloalquilo o heterociclilo que tiene entre 3 y 6 átomos en la estructura del anillo;

E^2 se selecciona entre el grupo que consiste en hidroxi, alcoxi, alcoxialquilo, ciano, sulfonilo, H, alquilo, amina, amida, acilo, haloalcoxi, haloalquilo, y

heterociclo opcionalmente sustituido donde el sustituyente opcionalmente sustituido, en cada caso, se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en alquilo, alcoxi, amida, amina, acilo, haloalquilo, haloalcoxi, halógeno, hidroxi, hidroxialquilo, oxo, ciano, y cianoalquilo;

E^{21}, en cada caso, se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en H, alquilo, cicloalquilo, alcoxi, ciano, cianoalquilo, haloalcoxi, haloalquilo, hidroxi, hidroxialquilo, y halógeno;

o donde dos instancias de E^{21} tomadas junto con el átomo de carbono al cual se encuentran unidas forman un anillo cicloalquilo o heterociclilo que tiene entre 3 y 6 átomos en la estructura del anillo;

E^3 se selecciona entre el grupo que consiste en hidroxi, alcoxi, alcoxilalquilo, ciano, sulfonilo, haloalcoxi, H, alquilo, acilo, amina, aminoalquilo, amida, haloalquilo, ciano, sulfona,

heterociclo opcionalmente sustituido, donde el sustituyente opcionalmente sustituido, en cada caso, se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en alquilo, alcoxi, alcoxialquilo, amida, amina, aminoalquilo, acilo, haloalquilo, haloalcoxi, halógeno, hidroxi, hidroxialquilo, oxo, ciano, cianoalquilo, o sulfona,

heteroarilo opcionalmente sustituido, donde el sustituyente opcionalmente sustituido, en cada caso, se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en alquilo, alcoxi, amida, amina, acilo, alcoxialquilo, haloalquilo, haloalcoxi, halógeno, hidroxi, hidroxialquilo, ciano, cianoalquilo, y heterociclilo, y

cicloalquilo opcionalmente sustituido, donde el sustituyente opcionalmente sustituido, en cada caso, se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en alquilo, alcoxi, haloalquilo, haloalcoxi, halógeno, hidroxi, y ciano;

E^{31}, en cada caso, se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en H, alquilo, cicloalquilo, alcoxi, alcoxialquilo, ciano, cianoalquilo, haloalcoxi, haloalquilo, hidroxi, hidroxialquilo, y halógeno;

o donde dos instancias de E^{31} tomadas junto con el átomo de carbono al cual se encuentran unidas forman un anillo cicloalquilo o heterociclilo que tiene entre 3 y 6 átomos en la estructura del anillo;

U es un heteroarilo opcionalmente sustituido, donde el sustituyente opcionalmente sustituido, en cada caso, se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en acilo, carbamoilo, formilo, amida, alcoxi, alcoxialquilo, urea, amina, amidina, alquilo, cicloalquilo, H, ciano, cianoalquilo, sulfonamida, hidroxi, hidroxialquilo, halógeno, sulfona, heterociclo opcionalmente sustituido, y heterociclil$(CH_2)_m$NH- opcionalmente sustituido; donde el heterociclo o heterociclil$(CH_2)_m$NH- opcionalmente sustituido, en cada caso, está opcionalmente sustituido en forma independiente con una o más instancias de R^9;

R^1 se selecciona entre el grupo que consiste en H, alquilo, alcoxi, haloalquilo, haloalcoxi, ciano, y halógeno;

R^2 se selecciona entre el grupo que consiste en H y F;

R^3, en cada caso, se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en H, alquilo, y halógeno;

R^4, en cada caso, se selecciona en forma independiente entre H y alquilo;

R^9, en cada caso, se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en alquilo, alcoxi, alcoxialquilo, amida, amina, aminoalquilo, acilo,

haloalquilo, haloalcoxi, halógeno, hidroxi, hidroxialquilo, oxo, ciano, cianoalquilo, y sulfonilo;

cada instancia de p es en forma independiente 0, 1, o 2; y

cada instancia de m es en forma independiente 0, 1, 2, 3, o 4;

con la condición de que

cuando X^1 y X^2 son N, cada uno de X^5 y X^6 se selecciona en forma independiente entre CH y CF, X^4 es CR^3, R^3 se selecciona entre H y alquilo, X^3 es C-L^3-E^3, y L^3 es un enlace directo, E^3 no es morfolinilo; o

cuando X^1 y X^4 son N, cada uno de X^5 y X^6 se selecciona en forma independiente entre CH, y CF, X^2 es C-L^2-E^2, L^2 es un enlace directo, E^2 se selecciona entre H y alquilo, X^3 es C-L^3-E^3, y L^3 es un enlace directo, E^3 no es morfolinilo; o

cuando X^2 se selecciona entre C-O-L^2-E^2 y C-N(R^4)-L^2-E^2, R^4 es H, y cada L^2 es un enlace directo, cada E^2 no es un anillo bicíclico de 6, 7, 8, 9, 10 u 11 miembros que contiene 0, 1, 2, 3 o 4 átomos seleccionados entre N, O, y S; o

cuando X^3 se selecciona entre C-O-L^3-E^3 y C-N(R^4)-L^3-E^3, R^4 es H, y cada L^3 es un enlace directo, cada E^3 no es un anillo bicíclico de 6, 7, 8, 9, 10 u 11 miembros que contiene 0, 1, 2, 3 o 4 átomos seleccionados entre N, O, y S; o

cuando L^1 es un enlace directo, entonces E^1 no es heterociclilo unido por N;

cuando X^6 es CH, X^5 es CH o CF, X^4 es CR^3, X^3 es N, Q es -C(O)NH-, L^1 es un enlace directo, y E^1 se selecciona entre el grupo que consiste en C_3-C_8

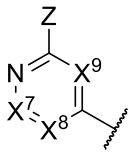
cicloalquilo, C_2-C_8 heterociclilo, C_6-C_{14} arilo, y C_1-C_9 heteroarilo, X^2 no es C-N(R^4)-L^2-E^2; o

cuando Q es -C(O)-NH- y L^1 es un enlace directo, E^1 no es H; o

cuando Q es -NH-C(O)-, L^1-E^1 no es metilo no sustituido; o

cuando X^3 es N, X^1 es CH o N, X^4 es CH, X^5 y X^6 son CH, X^2 es CH o C-NH_2, y Q es -C(O)-NH-, entonces L^1-E^1 no es alquilo sustituido con amina.

[00081] En algunas formas de realización, U es un heteroarilo opcionalmente sustituido, donde el sustituyente opcionalmente sustituido, en cada caso, se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en acilo, carbamoilo, formilo, amida, alcoxi, alcoxialquilo, urea, amina, alquilo, cicloalquilo, H, ciano, cianoalquilo, sulfonamida, hidroxi, hidroxialquilo, halógeno, sulfona, heterociclo opcionalmente sustituido, y heterociclil$(CH_2)_m$NH- opcionalmente sustituido; donde el heterociclo o heterociclil$(CH_2)_m$NH- opcionalmente sustituido, en cada caso, está opcionalmente sustituido en forma independiente con una o más instancias de R^9.

[00082] En algunas formas de realización, U es 

; donde X^7, X^8, y X^9 se seleccionan en forma independiente entre CR^3 y N, con la condición de que no más que uno de X^7, X^8 y X^9 es N; Z es -NHC(O)R^6, -NHC(O)OR^6, o -C(O)NHR^7, donde

R^6, en cada caso, se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en H, alquilo, cicloalquilo, y heterociclilo, donde

cada uno de alquilo y cicloalquilo está opcionalmente sustituido con una o más instancias independientes de R^8; y

el heterociclilo está opcionalmente sustituido con una o más instancias de un sustituyente seleccionado en forma independiente entre el grupo que consiste en alquilo, alcoxi, alcoxialquilo, amida, amina, aminoalquilo, acilo, haloalquilo, haloalcoxi, halógeno, hidroxi, hidroxialquilo, oxo, ciano, cianoalquilo, y sulfona; y

R^7 se selecciona entre el grupo que consiste en H, alquilo, cicloalquilo, y heterociclilo, donde

cada uno de alquilo y cicloalquilo está opcionalmente sustituido con una o más instancias de un sustituyente seleccionado en forma independiente entre el grupo que consiste en alquilo, ciano, amino, hidroxi, alcoxi, y heterociclilo, y

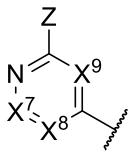
el heterociclilo está opcionalmente sustituido con una o más instancias de un sustituyente seleccionado en forma independiente entre el grupo que consiste en alquilo, alcoxi, alcoxialquilo, amida, amina, aminoalquilo, acilo, haloalquilo, haloalcoxi, halógeno, hidroxi, hidroxialquilo, oxo, ciano, cianoalquilo, y sulfona; y

R^8 se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo, cicloalquilo, y heterociclilo, donde

cada uno de alquilo y cicloalquilo está opcionalmente sustituido con una o más instancias de un sustituyente seleccionado en forma independiente entre el grupo que consiste en alquilo, ciano, amino, hidroxi, alcoxi, y heterociclilo, y

el heterociclilo está opcionalmente sustituido con una o más instancias de un sustituyente seleccionado en forma independiente entre el grupo que consiste en alquilo, alcoxi, alcoxialquilo, amida, amina, aminoalquilo, acilo,

haloalquilo, haloalcoxi, halógeno, hidroxi, hidroxialquilo, oxo, ciano, cianoalquilo, y sulfona.

[00083] En algunas formas de realización, U es 

; donde X^7, X^8, y X^9 se seleccionan en forma independiente entre CR^3 y N, con la condición de que no más que uno de X^7, X^8 y X^9 es N; Z es $-NHC(O)R^6$, donde

R^6, en cada caso, se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en H, alquilo, cicloalquilo, y heterociclilo, donde

cada uno de alquilo y cicloalquilo está opcionalmente sustituido con una o más instancias independientes de R^8; y

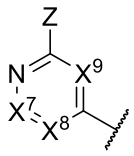
el heterociclilo está opcionalmente sustituido con una o más instancias de un sustituyente seleccionado en forma independiente entre el grupo que consiste en alquilo, alcoxi, alcoxialquilo, amida, amina, aminoalquilo, acilo, haloalquilo, haloalcoxi, halógeno, hidroxi, hidroxialquilo, oxo, ciano, cianoalquilo, y sulfona; y

R^8 se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo, cicloalquilo, y heterociclilo, donde

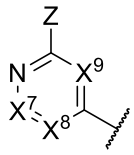
cada uno de alquilo y cicloalquilo está opcionalmente sustituido con una o más instancias de un sustituyente seleccionado en forma independiente entre el grupo que consiste en alquilo, ciano, amino, hidroxi, alcoxi, y heterociclilo, y

el heterociclilo está opcionalmente sustituido con una o más instancias de un sustituyente seleccionado en forma independiente entre el grupo que consiste en alquilo, alcoxi, alcoxialquilo, amida, amina, aminoalquilo, acilo,

haloalquilo, haloalcoxi, halógeno, hidroxi, hidroxialquilo, oxo, ciano, cianoalquilo, y sulfona.

[00084] En algunas formas de realización, U es 

; donde X^7, X^8, y X^9 se seleccionan en forma independiente entre CR^3 y N, con la condición de que no más que uno de X^7, X^8 y X^9 es N; Z es -NHC(O)R^6, donde R^6 es metilo, etilo, o iso-propilo. En algunas formas de realización, Z es -NHC(O)R^6, donde R^6 es metilo. En algunas formas de realización, Z es -NHC(O)R^6, donde R^6 es ciclopropilo o ciclobutilo. En algunas formas de realización, Z es -NHC(O)R^6, donde R^6 es ciclopropilo. En algunas formas de realización, Z es -NHC(O)R^6, donde R^6 es H. En algunas formas de realización, Z es -NHC(O)R^6, donde R^6 es $CH_2N(R^4)_2$. En algunas formas de realización, Z es -NHC(O)R^6, donde R^6 es CH_2-CN. En algunas formas de realización, Z es -NHC(O)R^6, donde R^6 es CH_2-OH. En algunas formas de realización, Z es -NHC(O)R^6, donde R^6 es CH_2-OMe.

[00085] En algunas formas de realización, U es 

; donde X^7, X^8, y X^9 se seleccionan en forma independiente entre CR^3 y N, con la condición de que no más que uno de X^7, X^8 y X^9 es N; Z es -C(O)NHR^7, donde

R^7 se selecciona entre el grupo que consiste en H, alquilo, cicloalquilo, y heterociclilo, donde

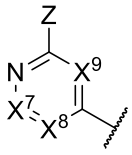
cada uno de alquilo y cicloalquilo está opcionalmente sustituido con una o más instancias de un sustituyente seleccionado en forma independiente entre el grupo que consiste en alquilo, ciano, amino, hidroxi, alcoxi, y heterociclilo, y

el heterociclilo está opcionalmente sustituido con una o más instancias de un sustituyente seleccionado en forma independiente entre el grupo que consiste en alquilo, alcoxi, alcoxialquilo, amida, amina, aminoalquilo, acilo, haloalquilo, haloalcoxi, halógeno, hidroxi, hidroxialquilo, oxo, ciano, cianoalquilo, y sulfona.

[00086] En algunas formas de realización, Z se selecciona entre el grupo que consiste en acilo, carbamoilo, formilo, amida, alcoxi, alcoxialquilo, urea, amina, alquilo, cicloalquilo, H, ciano, cianoalquilo, sulfonamida, hidroxi, hidroxialquilo, halógeno, sulfona, heterociclo opcionalmente sustituido, y heterociclil(CH2)mNH- opcionalmente sustituido, donde el sustituyente opcionalmente sustituido sobre el anillo heterociclilo, en cada caso, es en forma independiente R^9.

[00087] En algunas formas de realización, Z es -C(O)NHR^7. En algunas formas de realización, Z es -C(O)NHR^7 donde R^7 es H. En algunas formas de realización, Z es -C(O)NHR^7 donde R^7 es alquilo. En algunas formas de realización, Z es -C(O)NHR^7 donde R^7 es metilo. En algunas formas de realización, Z es -C(O)NHR^7 donde R^7 es etilo. En algunas formas de realización, Z es -C(O)NHR^7 donde R^7 es *iso*-propilo. En algunas formas de realización, Z es -NH_2. En algunas formas de realización, Z es carbamoilo. En algunas formas de realización, Z es formilo. En algunas formas de realización, Z es metilamino. En algunas formas de realización, Z es etilamino. En algunas formas de realización, Z es *beta*-hidroxietilamino. En algunas formas de

realización, Z es *beta*-metoxietilamino. En algunas formas de realización, Z es heterociclilo. En algunas formas de realización, Z es oxetanilo, tetrahidrofuranilo, o tetrahidropiranilo. En algunas formas de realización, Z es morfolinilo. En algunas formas de realización, Z es heterociclilalquilamino. En algunas formas de realización, Z es oxetanilalquilamino. En algunas formas de realización, Z es azetidinilalquilamino. En algunas formas de realización, Z es tetrahidropiranilalquilamino. En algunas formas de realización, Z es heteroarilo. En algunas formas de realización, Z es pirazolilo. En algunas formas de realización, Z es oxazolilo. En algunas formas de realización, Z es oxadiazolilo. En algunas formas de realización, Z es tiazolilo. En algunas formas de realización, Z se selecciona entre el grupo que consiste en H, alquilo, y cicloalquilo. En algunas formas de realización, Z es H. En algunas formas de realización, Z es metilo. En algunas formas de realización, Z es etilo. En algunas formas de realización, Z es iso-propilo. En algunas formas de realización, Z es ciclopropilo.

[00088] En algunas formas de realización, U es 

; donde X^7, X^8, y X^9 se seleccionan en forma independiente entre CR^3 y N, con la condición de que no más que uno de X^7, X^8 y X^9 es N; Z es $-NHC(O)OR^6$, donde

R^6, en cada caso, se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en H, alquilo, cicloalquilo, y heterociclilo, donde

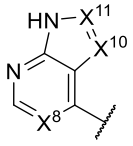
cada uno de alquilo y cicloalquilo está opcionalmente sustituido con una o más instancias independientes de R^8; y

el heterociclilo está opcionalmente sustituido con una o más instancias de un sustituyente seleccionado en forma independiente entre el grupo que consiste en alquilo, alcoxi, alcoxialquilo, amida, amina, aminoalquilo, acilo, haloalquilo, haloalcoxi, halógeno, hidroxi, hidroxialquilo, oxo, ciano, cianoalquilo, y sulfona; y

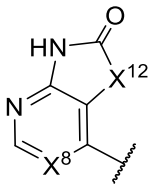
R^8 se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo, cicloalquilo, y heterociclilo, donde

cada uno de alquilo y cicloalquilo está opcionalmente sustituido con una o más instancias de un sustituyente seleccionado en forma independiente entre el grupo que consiste en alquilo, ciano, amino, hidroxi, alcoxi, y heterociclilo, y

el heterociclilo está opcionalmente sustituido con una o más instancias de un sustituyente seleccionado en forma independiente entre el grupo que consiste en alquilo, alcoxi, alcoxialquilo, amida, amina, aminoalquilo, acilo, haloalquilo, haloalcoxi, halógeno, hidroxi, hidroxialquilo, oxo, ciano, cianoalquilo, y sulfona.

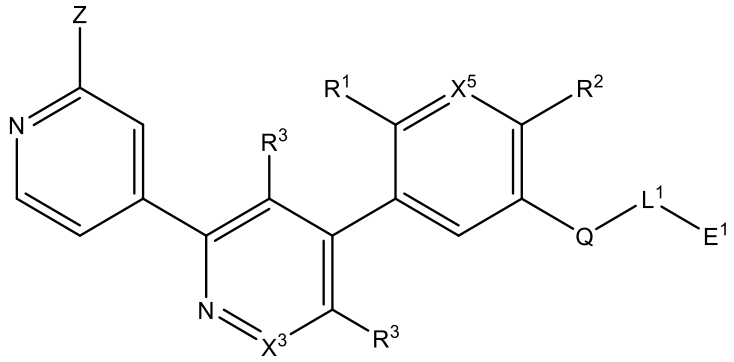
[00089] En algunas formas de realización, U es 

, donde cada uno de X^8, X^{10}, y X^{11} se selecciona en forma independiente entre CH y N.

[00090] En algunas formas de realización, U es 

, donde X^8 se selecciona en forma independiente entre CH y N; X^{12} es CH_2, CHF, CF_2, $CH(CH_3)$, $C(CH_3)_2$, NR^6, u O.

[00091] En algunas formas de realización, el compuesto está representado por la Fórmula I-A:



Fórmula I-A

o una sal farmacéuticamente aceptable, enantiómero, estereoisómero, o tautómero del mismo, donde:

X^3 se selecciona entre el grupo que consiste en CH, C-L^3-E^3, C-O-L^3-E^3, C-N(R^4)-L^3-E^3, y N;

X^5 se selecciona entre el grupo que consiste en N, CH, y CF;

L^3 se selecciona entre el grupo que consiste en un enlace directo y C_1-C_6alquilo opcionalmente sustituido, donde el sustituyente opcionalmente sustituido, en cada caso, es $(E^{31})_p$;

Q se selecciona entre el grupo que consiste en -NH-C(O)- y -C(O)-NH-;

L^1 se selecciona entre el grupo que consiste en un enlace directo y C_1-C_6alquilo opcionalmente sustituido, donde el sustituyente opcionalmente sustituido, en cada caso, es $(E^{11})_m$;

E^1 se selecciona entre el grupo que consiste en H, alcoxi, ciano, haloalcoxi, halógeno,

alquilo opcionalmente sustituido donde el sustituyente opcionalmente sustituido, en cada caso, se selecciona en forma independiente entre el grupo

que consiste en alquilo, alcoxi, amina, haloalquilo, haloalcoxi, halógeno, hidroxi, y ciano,

cicloalquilo opcionalmente sustituido donde el sustituyente opcionalmente sustituido, en cada caso, se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en alquilo, alcoxi, amina, haloalquilo, haloalcoxi, halógeno, hidroxi, y ciano,

heteroarilo opcionalmente sustituido donde el sustituyente opcionalmente sustituido, en cada caso, se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en alquilo, alcoxi, amina, amida, sulfona, acilo, alcoxialquilo, haloalquilo, haloalcoxi, halógeno, hidroxi, ciano, hidroxialquilo, cianoalquilo, aminoalquilo, cicloalquilo y heterociclilo, donde

el sustituyente alquilo está opcionalmente sustituido en forma independiente, en cada caso, con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en cicloalquilo, ciano, alcoxi, y aminoalquilo,

el sustituyente cicloalquilo está opcionalmente sustituido en forma independiente, en cada caso, con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en cicloalquilo, ciano, alcoxi, y aminoalquilo, y

el sustituyente heterociclilo está opcionalmente sustituido en forma independiente, en cada caso, con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en alquilo, alcoxi, alcoxialquilo, amida, amina, aminoalquilo, acilo, haloalquilo, haloalcoxi, halógeno, hidroxi, hidroxialquilo, oxo, ciano, cianoalquilo, y sulfona,

arilo opcionalmente sustituido donde el sustituyente opcionalmente sustituido, en cada caso, se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en alquilo, alcoxi, amina, amida, acilo, alcoxialquilo, haloalquilo,

haloalcoxi, halógeno, hidroxi, ciano, hidroxialquilo, cianoalquilo, aminoalquilo, cicloalquilo y heterociclilo, donde

el sustituyente alquilo está opcionalmente sustituido en forma independiente, en cada caso, con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en cicloalquilo, ciano, alcoxi, y aminoalquilo,

el sustituyente cicloalquilo está opcionalmente sustituido en forma independiente, en cada caso, con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en cicloalquilo, ciano, alcoxi, y aminoalquilo, y

el sustituyente heterociclilo está opcionalmente sustituido en forma independiente, en cada caso, con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en alquilo, alcoxi, alcoxialquilo, amida, amina, aminoalquilo, acilo, haloalquilo, haloalcoxi, halógeno, hidroxi, hidroxialquilo, oxo, ciano, cianoalquilo, y sulfona, y

heterociclo opcionalmente sustituido, donde el sustituyente opcionalmente sustituido, en cada caso, se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en alquilo, alcoxi, alcoxialquilo, amida, amina, aminoalquilo, acilo, haloalquilo, haloalcoxi, halógeno, hidroxi, hidroxialquilo, oxo, ciano, cianoalquilo, y sulfona;

E^{11}, en cada caso, se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en H, alquilo, cicloalquilo, alcoxi, ciano, haloalcoxi, haloalquilo, hidroxi, hidroxialquilo, y halógeno;

o donde dos instancias de E^{11} tomadas junto con el átomo de carbono al cual se encuentran unidas forman un anillo cicloalquilo o heterociclilo que tiene entre 3 y 6 átomos en la estructura del anillo;

E^3 se selecciona entre el grupo que consiste en hidroxi, alcoxi, alcoxilalquilo, ciano, sulfonilo, haloalcoxi, H, alquilo, acilo, amina, aminoalquilo, amida, haloalquilo, ciano, sulfona,

heterociclo opcionalmente sustituido, donde el sustituyente opcionalmente sustituido, en cada caso, se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en alquilo, alcoxi, alcoxialquilo, amida, amina, aminoalquilo, acilo, haloalquilo, haloalcoxi, halógeno, hidroxi, hidroxialquilo, oxo, ciano, cianoalquilo, o sulfona,

heteroarilo opcionalmente sustituido, donde el sustituyente opcionalmente sustituido, en cada caso, se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en alquilo, alcoxi, amida, amina, acilo, alcoxialquilo, haloalquilo, haloalcoxi, halógeno, hidroxi, hidroxialquilo, ciano, cianoalquilo, y heterociclilo, y

cicloalquilo opcionalmente sustituido, donde el sustituyente opcionalmente sustituido, en cada caso, se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en alquilo, alcoxi, haloalquilo, haloalcoxi, halógeno, hidroxi, y ciano;

E^{31}, en cada caso, se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en H, alquilo, cicloalquilo, alcoxi, alcoxialquilo, ciano, cianoalquilo, haloalcoxi, haloalquilo, hidroxi, hidroxialquilo, y halógeno;

o donde dos instancias de E^{31} tomadas junto con el átomo de carbono al cual se encuentran unidas forman un anillo cicloalquilo o heterociclilo que tiene entre 3 y 6 átomos en la estructura del anillo;

Z se selecciona entre el grupo que consiste en acilo, carbamoilo, formilo, amida, alcoxi, alcoxialquilo, urea, amina, amidina, alquilo, cicloalquilo, H, ciano,

cianoalquilo, sulfonamida, hidroxi, hidroxialquilo, halógeno, sulfona, heterociclo opcionalmente sustituido, y heterociclil$(CH_2)_m$NH- opcionalmente sustituido, donde el sustituyente opcionalmente sustituido sobre el anillo heterociclilo, en cada caso, es en forma independiente R^9;

R^1 se selecciona entre el grupo que consiste en H, alquilo, alcoxi, haloalquilo, ciano, y halógeno;

R^2 se selecciona entre el grupo que consiste en H y F;

R^3, en cada caso, se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en H, alquilo, y halógeno;

R^4, en cada caso, se selecciona en forma independiente entre H y alquilo;

R^9, en cada caso, se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en alquilo, alcoxi, alcoxialquilo, amida, amina, aminoalquilo, acilo, haloalquilo, haloalcoxi, halógeno, hidroxi, hidroxialquilo, oxo, ciano, cianoalquilo, y sulfonilo;

cada p es en forma independiente 0, 1, o 2; y

cada m es en forma independiente 0, 1, 2, 3, o 4;

con la condición de que

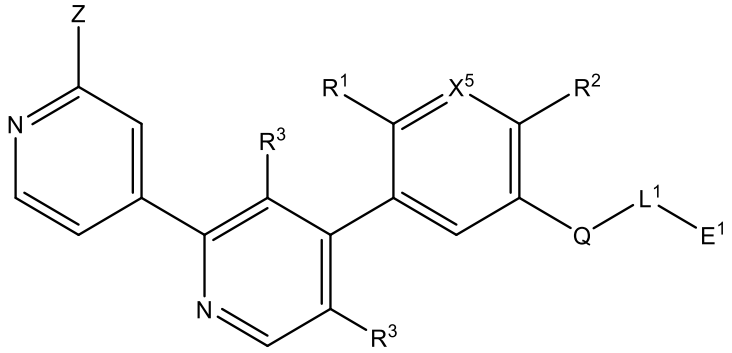
cuando X^3 se selecciona entre C-O-L^3-E^3 y C-N(R^4)-L^3-E^3, R^4 es H, y cada L^3 es un enlace directo, cada E^3 no es un anillo bicíclico de 6, 7, 8, 9, 10 u 11 miembros que contiene 0, 1, 2, 3 o 4 átomos seleccionados entre N, O, y S; o

cuando L^1 es un enlace directo, entonces E^1 no es heterociclilo unido por N; o

cuando Q es -C(O)-NH- y L^1 es un enlace directo, E^1 no es H; o

cuando Q es -NH-C(O)-, L^1-E^1 no es metilo no sustituido.

[00092] En algunas formas de realización, el compuesto está representado por la Fórmula I-AA:



Fórmula I-AA

o una sal farmacéuticamente aceptable, enantiómero, estereoisómero, o tautómero del mismo, donde:

X^5 se selecciona entre el grupo que consiste en N, CH, y CF;

Q se selecciona entre el grupo que consiste en -NH-C(O)- y -C(O)-NH-;

L^1 se selecciona entre el grupo que consiste en un enlace directo y C_1-C_6alquilo opcionalmente sustituido, donde el sustituyente opcionalmente sustituido, en cada caso, es $(E^{11})_m$;

E^1 se selecciona entre el grupo que consiste en

cicloalquilo opcionalmente sustituido donde el sustituyente opcionalmente sustituido, en cada caso, se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en alquilo, alcoxi, amina, haloalquilo, haloalcoxi, halógeno, hidroxi, y ciano,

heteroarilo opcionalmente sustituido donde el sustituyente opcionalmente sustituido, en cada caso, se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en alquilo, alcoxi, amina, amida, sulfona, acilo,

alcoxialquilo, haloalquilo, haloalcoxi, halógeno, hidroxi, ciano, hidroxialquilo, cianoalquilo, aminoalquilo, cicloalquilo y heterociclilo, donde

el sustituyente alquilo está opcionalmente sustituido en forma independiente, en cada caso, con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en cicloalquilo, ciano, alcoxi, y aminoalquilo,

el sustituyente cicloalquilo está opcionalmente sustituido en forma independiente, en cada caso, con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en cicloalquilo, ciano, alcoxi, y aminoalquilo, y

el sustituyente heterociclilo está opcionalmente sustituido en forma independiente, en cada caso, con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en alquilo, alcoxi, alcoxialquilo, amida, amina, aminoalquilo, acilo, haloalquilo, haloalcoxi, halógeno, hidroxi, hidroxialquilo, oxo, ciano, cianoalquilo, y sulfona,

arilo opcionalmente sustituido donde el sustituyente opcionalmente sustituido, en cada caso, se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en alquilo, alcoxi, amina, amida, acilo, alcoxialquilo, haloalquilo, haloalcoxi, halógeno, hidroxi, ciano, hidroxialquilo, cianoalquilo, aminoalquilo, cicloalquilo y heterociclilo, donde

el sustituyente alquilo está opcionalmente sustituido en forma independiente, en cada caso, con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en cicloalquilo, ciano, alcoxi, y aminoalquilo,

el sustituyente cicloalquilo está opcionalmente sustituido en forma independiente, en cada caso, con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en cicloalquilo, ciano, alcoxi, y aminoalquilo, y

el sustituyente heterociclilo está opcionalmente sustituido en forma independiente, en cada caso, con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en alquilo, alcoxi, alcoxialquilo, amida, amina, aminoalquilo, acilo, haloalquilo, haloalcoxi, halógeno, hidroxi, hidroxialquilo, oxo, ciano, cianoalquilo, y sulfona, y

heterociclo opcionalmente sustituido, donde el sustituyente opcionalmente sustituido, en cada caso, se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en alquilo, alcoxi, alcoxialquilo, amida, amina, aminoalquilo, acilo, haloalquilo, haloalcoxi, halógeno, hidroxi, hidroxialquilo, oxo, ciano, cianoalquilo, y sulfona,

donde si L^1 es un enlace directo y E^1 es un heterociclo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido, el heterociclilo o heteroarilo está unido por C;

E^{11}, en cada caso, se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en H, alquilo, cicloalquilo, alcoxi, ciano, haloalcoxi, haloalquilo, hidroxi, hidroxialquilo, y halógeno;

o donde dos instancias de E^{11} tomadas junto con el átomo de carbono al cual se encuentran unidas forman un anillo cicloalquilo o heterociclilo que tiene entre 3 y 6 átomos en la estructura del anillo;

Z se selecciona entre el grupo que consiste en acilo, carbamoilo, formilo, amida, alcoxi, alcoxialquilo, urea, amina, amidina, alquilo, cicloalquilo, ciano, cianoalquilo, sulfonamida, hidroxi, hidroxialquilo, halógeno, sulfona, heterociclo opcionalmente sustituido, heterociclil$(CH_2)_m$NH- opcionalmente sustituido, donde el sustituyente opcionalmente sustituido sobre el anillo heterociclilo, en cada caso, es en forma independiente R^9;

R^1 se selecciona entre el grupo que consiste en H, alquilo, alcoxi, haloalquilo, ciano, y halógeno;

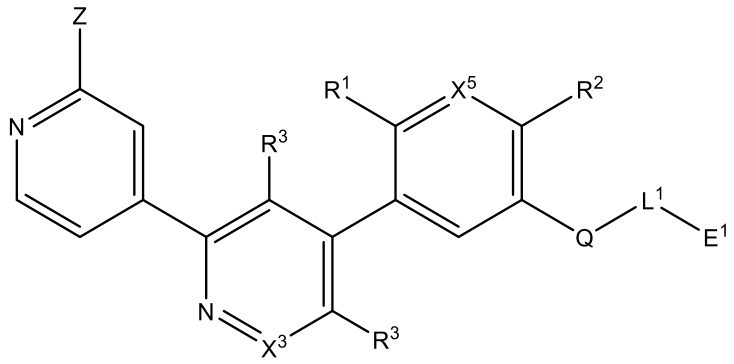
R^2 se selecciona entre el grupo que consiste en H y F;

R^3, en cada caso, se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en H, alquilo, y halógeno;

R^9, en cada caso, se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en alquilo, alcoxi, alcoxialquilo, amida, amina, aminoalquilo, acilo, haloalquilo, haloalcoxi, halógeno, hidroxi, hidroxialquilo, oxo, ciano, cianoalquilo, y sulfonilo; y

cada m es en forma independiente 0, 1, 2, 3, o 4.

[00093] En algunas formas de realización, el compuesto está representado por la Fórmula I-AB:



Fórmula I-AB

o una sal farmacéuticamente aceptable, enantiómero, estereoisómero, o tautómero del mismo, donde:

X^3 se selecciona entre el grupo que consiste en C-L^3-E^3, C-O-L^3-E^3, y C-N(R^4)-L^3-E^3;

X^5 se selecciona entre el grupo que consiste en N, CH, y CF;

L^3 se selecciona entre el grupo que consiste en un enlace directo y C_1-C_6alquilo opcionalmente sustituido, donde el sustituyente opcionalmente sustituido, en cada caso, es $(E^{31})_p$;

Q se selecciona entre el grupo que consiste en -NH-C(O)- y -C(O)-NH-;

L^1 se selecciona entre el grupo que consiste en un enlace directo y C_1-C_6alquilo opcionalmente sustituido, donde el sustituyente opcionalmente sustituido, en cada caso, es $(E^{11})_m$;

E^1 se selecciona entre el grupo que consiste en

cicloalquilo opcionalmente sustituido donde el sustituyente opcionalmente sustituido, en cada caso, se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en alquilo, alcoxi, amina, haloalquilo, haloalcoxi, halógeno, hidroxi, y ciano,

heteroarilo opcionalmente sustituido donde el sustituyente opcionalmente sustituido, en cada caso, se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en alquilo, alcoxi, amina, amida, sulfona, acilo, alcoxialquilo, haloalquilo, haloalcoxi, halógeno, hidroxi, ciano, hidroxialquilo, cianoalquilo, aminoalquilo, cicloalquilo y heterociclilo, donde

el sustituyente alquilo está opcionalmente sustituido en forma independiente, en cada caso, con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en cicloalquilo, ciano, alcoxi, y aminoalquilo,

el sustituyente cicloalquilo está opcionalmente sustituido en forma independiente, en cada caso, con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en cicloalquilo, ciano, alcoxi, y aminoalquilo, y

el sustituyente heterociclilo está opcionalmente sustituido en forma independiente, en cada caso, con un sustituyente seleccionado entre el grupo

que consiste en alquilo, alcoxi, alcoxialquilo, amida, amina, aminoalquilo, acilo, haloalquilo, haloalcoxi, halógeno, hidroxi, hidroxialquilo, oxo, ciano, cianoalquilo, y sulfona,

arilo opcionalmente sustituido donde el sustituyente opcionalmente sustituido, en cada caso, se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en alquilo, alcoxi, amina, amida, acilo, alcoxialquilo, haloalquilo, haloalcoxi, halógeno, hidroxi, ciano, hidroxialquilo, cianoalquilo, aminoalquilo, cicloalquilo y heterociclilo, donde

el sustituyente alquilo está opcionalmente sustituido en forma independiente, en cada caso, con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en cicloalquilo, ciano, alcoxi, y aminoalquilo,

el sustituyente cicloalquilo está opcionalmente sustituido en forma independiente, en cada caso, con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en cicloalquilo, ciano, alcoxi, y aminoalquilo, y

el sustituyente heterociclilo está opcionalmente sustituido en forma independiente, en cada caso, con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en alquilo, alcoxi, alcoxialquilo, amida, amina, aminoalquilo, acilo, haloalquilo, haloalcoxi, halógeno, hidroxi, hidroxialquilo, oxo, ciano, cianoalquilo, y sulfona, y

heterociclo opcionalmente sustituido, donde el sustituyente opcionalmente sustituido, en cada caso, se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en alquilo, alcoxi, alcoxialquilo, amida, amina, aminoalquilo, acilo, haloalquilo, haloalcoxi, halógeno, hidroxi, hidroxialquilo, oxo, ciano, cianoalquilo, y sulfona,

donde si L^1 es un enlace directo y E^1 es un heterociclo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido, el heterociclilo o heteroarilo está unido por C;

E^{11}, en cada caso, se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en H, alquilo, cicloalquilo, alcoxi, ciano, haloalcoxi, haloalquilo, hidroxi, hidroxialquilo, y halógeno;

o donde dos instancias de E^{11} tomadas junto con el átomo de carbono al cual se encuentran unidas forman un anillo cicloalquilo o heterociclilo que tiene entre 3 y 6 átomos en la estructura del anillo;

E^3 se selecciona entre el grupo que consiste en hidroxi, alcoxi, alcoxilalquilo, ciano, sulfonilo, haloalcoxi, H, alquilo, acilo, amina, aminoalquilo, amida, haloalquilo, ciano, sulfona,

heterociclilo monocíclico opcionalmente sustituido, donde el sustituyente opcionalmente sustituido, en cada caso, se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en alquilo, alcoxi, alcoxialquilo, amida, amina, aminoalquilo, acilo, haloalquilo, haloalcoxi, halógeno, hidroxi, hidroxialquilo, oxo, ciano, cianoalquilo, o sulfona, y

cicloalquilo opcionalmente sustituido, donde el sustituyente opcionalmente sustituido, en cada caso, se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en alquilo, alcoxi, haloalquilo, haloalcoxi, halógeno, hidroxi, y ciano;

E^{31}, en cada caso, se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en H, alquilo, cicloalquilo, alcoxi, alcoxialquilo, ciano, cianoalquilo, haloalcoxi, haloalquilo, hidroxi, hidroxialquilo, y halógeno;

o donde dos instancias de E^{31} tomadas junto con el átomo de carbono al cual se encuentran unidas forman un anillo cicloalquilo o heterociclilo que tiene entre 3 y 6 átomos en la estructura del anillo;

Z se selecciona entre el grupo que consiste en acilo, carbamoilo, formilo, amida, alcoxi, alcoxialquilo, urea, amina, amidina, alquilo, cicloalquilo, ciano, cianoalquilo, sulfonamida, hidroxi, hidroxialquilo, halógeno, sulfona, heterociclo opcionalmente sustituido, heterociclil$(CH_2)_m$NH- opcionalmente sustituido, donde el sustituyente opcionalmente sustituido sobre el anillo heterociclilo, en cada caso, es en forma independiente R^9;

R^1 se selecciona entre el grupo que consiste en H, alquilo, alcoxi, haloalquilo, ciano, y halógeno;

R^2 se selecciona entre el grupo que consiste en H y F;

R^3, en cada caso, se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en H, alquilo, y halógeno;

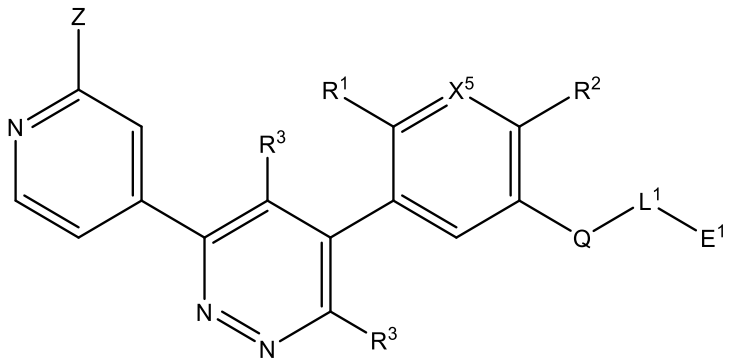
R^4, en cada caso, se selecciona en forma independiente entre H y alquilo;

R^9, en cada caso, se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en alquilo, alcoxi, alcoxialquilo, amida, amina, aminoalquilo, acilo, haloalquilo, haloalcoxi, halógeno, hidroxi, hidroxialquilo, oxo, ciano, cianoalquilo, y sulfonilo;

cada p es en forma independiente 0, 1, o 2; y

cada m es en forma independiente 0, 1, 2, 3, o 4.

[00094] En algunas formas de realización, el compuesto está representado por la Fórmula I-AC:



Fórmula I-AC

o una sal farmacéuticamente aceptable, enantiómero, estereoisómero, o tautómero del mismo, donde:

X^5 se selecciona entre el grupo que consiste en N, CH, y CF;

Q se selecciona entre el grupo que consiste en -NH-C(O)- y -C(O)-NH-;

L^1 se selecciona entre el grupo que consiste en un enlace directo y C_1-C_6alquilo opcionalmente sustituido, donde el sustituyente opcionalmente sustituido, en cada caso, es $(E^{11})_m$;

E^1 se selecciona entre el grupo que consiste en

cicloalquilo opcionalmente sustituido donde el sustituyente opcionalmente sustituido, en cada caso, se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en alquilo, alcoxi, amina, haloalquilo, haloalcoxi, halógeno, hidroxi, y ciano,

heteroarilo opcionalmente sustituido donde el sustituyente opcionalmente sustituido, en cada caso, se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en alquilo, alcoxi, amina, amida, sulfona, acilo, alcoxialquilo, haloalquilo, haloalcoxi, halógeno, hidroxi, ciano, hidroxialquilo, cianoalquilo, aminoalquilo, cicloalquilo y heterociclilo, donde

el sustituyente alquilo está opcionalmente sustituido en forma independiente, en cada caso, con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en cicloalquilo, ciano, alcoxi, y aminoalquilo,

el sustituyente cicloalquilo está opcionalmente sustituido en forma independiente, en cada caso, con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en cicloalquilo, ciano, alcoxi, y aminoalquilo, y

el sustituyente heterociclilo está opcionalmente sustituido en forma independiente, en cada caso, con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en alquilo, alcoxi, alcoxialquilo, amida, amina, aminoalquilo, acilo, haloalquilo, haloalcoxi, halógeno, hidroxi, hidroxialquilo, oxo, ciano, cianoalquilo, y sulfona,

arilo opcionalmente sustituido donde el sustituyente opcionalmente sustituido, en cada caso, se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en alquilo, alcoxi, amina, sulfona, amida, acilo, alcoxialquilo, haloalquilo, haloalcoxi, halógeno, hidroxi, ciano, hidroxialquilo, cianoalquilo, aminoalquilo, cicloalquilo y heterociclilo, donde

el sustituyente alquilo está opcionalmente sustituido en forma independiente, en cada caso, con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en cicloalquilo, ciano, alcoxi, y aminoalquilo,

el sustituyente cicloalquilo está opcionalmente sustituido en forma independiente, en cada caso, con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en cicloalquilo, ciano, alcoxi, y aminoalquilo, y

el sustituyente heterociclilo está opcionalmente sustituido en forma independiente, en cada caso, con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en alquilo, alcoxi, alcoxialquilo, amida, amina, aminoalquilo, acilo,

haloalquilo, haloalcoxi, halógeno, hidroxi, hidroxialquilo, oxo, ciano, cianoalquilo, y sulfona, y

heterociclo opcionalmente sustituido, donde el sustituyente opcionalmente sustituido, en cada caso, se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en alquilo, alcoxi, alcoxialquilo, amida, amina, aminoalquilo, acilo, haloalquilo, haloalcoxi, halógeno, hidroxi, hidroxialquilo, oxo, ciano, cianoalquilo, y sulfona,

donde si L^1 es un enlace directo y E^1 es un heterociclo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido, el heterociclilo o heteroarilo está unido por C;

E^{11}, en cada caso, se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en H, alquilo, cicloalquilo, alcoxi, ciano, haloalcoxi, haloalquilo, hidroxi, hidroxialquilo, y halógeno;

o donde dos instancias de E^{11} tomadas junto con el átomo de carbono al cual se encuentran unidas forman un anillo cicloalquilo o heterociclilo que tiene entre 3 y 6 átomos en la estructura del anillo;

Z se selecciona entre el grupo que consiste en acilo, carbamoilo, formilo, amida, alcoxi, alcoxialquilo, urea, amina, amidina, alquilo, cicloalquilo, ciano, cianoalquilo, sulfonamida, hidroxi, hidroxialquilo, halógeno, sulfona, heterociclo opcionalmente sustituido, heterociclil$(CH_2)_m$NH- opcionalmente sustituido, donde el sustituyente opcionalmente sustituido sobre el anillo heterociclilo, en cada caso, es en forma independiente R^9;

R^1 se selecciona entre el grupo que consiste en H, alquilo, alcoxi, haloalquilo, ciano, y halógeno;

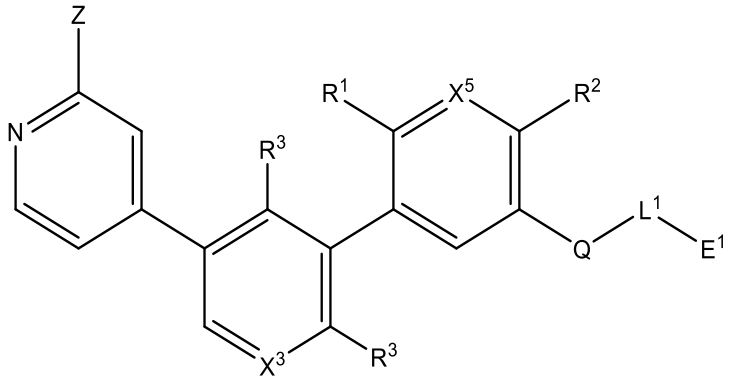
R^2 se selecciona entre el grupo que consiste en H y F;

R^3, en cada caso, se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en H, alquilo, y halógeno;

R^9, en cada caso, se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en alquilo, alcoxi, alcoxialquilo, amida, amina, aminoalquilo, acilo, haloalquilo, haloalcoxi, halógeno, hidroxi, hidroxialquilo, oxo, ciano, cianoalquilo, y sulfonilo; y

cada m es en forma independiente 0, 1, 2, 3, o 4.

[00095] En algunas formas de realización, el compuesto está representado por la Fórmula I-B:



Fórmula I-B

o una sal farmacéuticamente aceptable, enantiómero, estereoisómero, o tautómero del mismo, donde:

X^3 se selecciona entre el grupo que consiste en CH, C-L^3-E^3, C-O-L^3-E^3, C-N(R^4)-L^3-E^3, y N;

X^5 se selecciona entre el grupo que consiste en N, CH, y CF;

L^3 se selecciona entre el grupo que consiste en un enlace directo y C_1-C_6alquilo opcionalmente sustituido, donde el sustituyente opcionalmente sustituido, en cada caso, es $(E^{31})_p$;

Q se selecciona entre el grupo que consiste en -NH-C(O)- y -C(O)-NH-;

L^1 se selecciona entre el grupo que consiste en un enlace directo y C_1-C_6alquilo opcionalmente sustituido, donde el sustituyente opcionalmente sustituido, en cada caso, es $(E^{11})_m$;

E^1 se selecciona entre el grupo que consiste en H, alcoxi, ciano, haloalcoxi, halógeno,

alquilo opcionalmente sustituido donde el sustituyente opcionalmente sustituido, en cada caso, se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en alquilo, alcoxi, amina, haloalquilo, haloalcoxi, halógeno, hidroxi, y ciano,

cicloalquilo opcionalmente sustituido donde el sustituyente opcionalmente sustituido, en cada caso, se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en alquilo, alcoxi, amina, haloalquilo, haloalcoxi, halógeno, hidroxi, y ciano,

heteroarilo opcionalmente sustituido donde el sustituyente opcionalmente sustituido, en cada caso, se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en alquilo, alcoxi, amina, amida, sulfona, acilo, alcoxialquilo, haloalquilo, haloalcoxi, halógeno, hidroxi, ciano, hidroxialquilo, cianoalquilo, aminoalquilo, cicloalquilo y heterociclilo, donde

el sustituyente alquilo está opcionalmente sustituido en forma independiente, en cada caso, con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en cicloalquilo, ciano, alcoxi, y aminoalquilo,

el sustituyente cicloalquilo está opcionalmente sustituido en forma independiente, en cada caso, con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en cicloalquilo, ciano, alcoxi, y aminoalquilo, y

el sustituyente heterociclilo está opcionalmente sustituido en forma independiente, en cada caso, con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en alquilo, alcoxi, alcoxialquilo, amida, amina, aminoalquilo, acilo, haloalquilo, haloalcoxi, halógeno, hidroxi, hidroxialquilo, oxo, ciano, cianoalquilo, y sulfona,

arilo opcionalmente sustituido donde el sustituyente opcionalmente sustituido, en cada caso, se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en alquilo, alcoxi, amina, amida, acilo, alcoxialquilo, haloalquilo, haloalcoxi, halógeno, hidroxi, ciano, hidroxialquilo, cianoalquilo, aminoalquilo, cicloalquilo y heterociclilo, donde

el sustituyente alquilo está opcionalmente sustituido en forma independiente, en cada caso, con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en cicloalquilo, ciano, alcoxi, y aminoalquilo,

el sustituyente cicloalquilo está opcionalmente sustituido en forma independiente, en cada caso, con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en cicloalquilo, ciano, alcoxi, y aminoalquilo, y

el sustituyente heterociclilo está opcionalmente sustituido en forma independiente, en cada caso, con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en alquilo, alcoxi, alcoxialquilo, amida, amina, aminoalquilo, acilo, haloalquilo, haloalcoxi, halógeno, hidroxi, hidroxialquilo, oxo, ciano, cianoalquilo, y sulfona, y

heterociclo opcionalmente sustituido, donde el sustituyente opcionalmente sustituido, en cada caso, se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en alquilo, alcoxi, alcoxialquilo, amida, amina,

aminoalquilo, acilo, haloalquilo, haloalcoxi, halógeno, hidroxi, hidroxialquilo, oxo, ciano, cianoalquilo, y sulfona;

E^{11}, en cada caso, se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en H, alquilo, cicloalquilo, alcoxi, ciano, haloalcoxi, haloalquilo, hidroxi, hidroxialquilo, y halógeno;

o donde dos instancias de E^{11} tomadas junto con el átomo de carbono al cual se encuentran unidas forman un anillo cicloalquilo o heterociclilo que tiene entre 3 y 6 átomos en la estructura del anillo;

E^3 se selecciona entre el grupo que consiste en hidroxi, alcoxi, alcoxilalquilo, ciano, sulfonilo, haloalcoxi, H, alquilo, acilo, amina, aminoalquilo, amida, haloalquilo, ciano, sulfona,

heterociclo opcionalmente sustituido, donde el sustituyente opcionalmente sustituido, en cada caso, se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en alquilo, alcoxi, alcoxialquilo, amida, amina, aminoalquilo, acilo, haloalquilo, haloalcoxi, halógeno, hidroxi, hidroxialquilo, oxo, ciano, cianoalquilo, o sulfona,

heteroarilo opcionalmente sustituido, donde el sustituyente opcionalmente sustituido, en cada caso, se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en alquilo, alcoxi, amida, amina, acilo, alcoxialquilo, haloalquilo, haloalcoxi, halógeno, hidroxi, hidroxialquilo, ciano, cianoalquilo, y heterociclilo, y

cicloalquilo opcionalmente sustituido, donde el sustituyente opcionalmente sustituido, en cada caso, se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en alquilo, alcoxi, haloalquilo, haloalcoxi, halógeno, hidroxi, y ciano;

E^{31}, en cada caso, se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en H, alquilo, cicloalquilo, alcoxi, alcoxialquilo, ciano, cianoalquilo, haloalcoxi, haloalquilo, hidroxi, hidroxialquilo, y halógeno;

o donde dos instancias de E^{31} tomadas junto con el átomo de carbono al cual se encuentran unidas forman un anillo cicloalquilo o heterociclilo que tiene entre 3 y 6 átomos en la estructura del anillo;

Z se selecciona entre el grupo que consiste en acilo, carbamoilo, formilo, amida, alcoxi, alcoxialquilo, urea, amina, amidina, alquilo, cicloalquilo, H, ciano, cianoalquilo, sulfonamida, hidroxi, hidroxialquilo, halógeno, sulfona, heterociclo opcionalmente sustituido, y heterociclil(CH2)mNH- opcionalmente sustituido, donde el sustituyente opcionalmente sustituido sobre el anillo heterociclilo, en cada caso, es en forma independiente R^9;

R^1 se selecciona entre el grupo que consiste en H, alquilo, alcoxi, haloalquilo, ciano, y halógeno;

R^2 se selecciona entre el grupo que consiste en H y F;

R^3, en cada caso, se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en H, alquilo, y halógeno;

R^4, en cada caso, se selecciona en forma independiente entre H y alquilo;

R^9, en cada caso, se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en alquilo, alcoxi, alcoxialquilo, amida, amina, aminoalquilo, acilo, haloalquilo, haloalcoxi, halógeno, hidroxi, hidroxialquilo, oxo, ciano, cianoalquilo, y sulfonilo;

cada p es en forma independiente 0, 1 o 2; y

cada m es en forma independiente 0, 1, 2, 3, o 4;

con la condición de que

cuando X^3 se selecciona entre C-O-L^3-E^3 y C-N(R^4)-L^3-E^3, R^4 es H, y cada L^3 es un enlace directo, cada E^3 no es un anillo bicíclico de 6, 7, 8, 9, 10 u 11 miembros que contiene 0, 1, 2, 3 o 4 átomos seleccionados entre N, O, y S; o

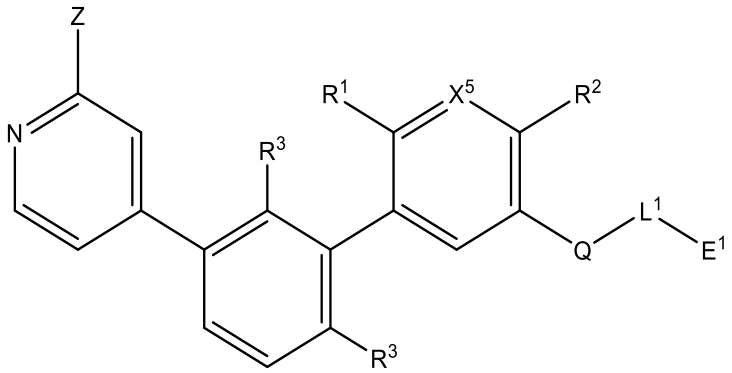
cuando L^1 es un enlace directo, entonces E^1 no es heterociclilo unido por N; o

cuando Q es -C(O)-NH- y L^1 es un enlace directo, E^1 no es H; o

cuando Q es -NH-C(O)-, L^1-E^1 no es metilo no sustituido; o

cuando X^3 es N, R^3 es H, X^5 y X^6 son CH, y Q es -C(O)-NH-, entonces L^1-E^1 no es alquilo sustituido con amina.

[00096] En algunas formas de realización, el compuesto está representado por la Fórmula I-BA:



Fórmula I-BA

o una sal farmacéuticamente aceptable, enantiómero, estereoisómero, o tautómero del mismo, donde:

X^5 se selecciona entre el grupo que consiste en N, CH, y CF;

Q se selecciona entre el grupo que consiste en -NH-C(O)- y -C(O)-NH-;

L^1 se selecciona entre el grupo que consiste en un enlace directo y C_1-C_6alquilo opcionalmente sustituido, donde el sustituyente opcionalmente sustituido, en cada caso, es $(E^{11})_m$;

E^1 se selecciona entre el grupo que consiste en

cicloalquilo opcionalmente sustituido donde el sustituyente opcionalmente sustituido, en cada caso, se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en alquilo, alcoxi, amina, haloalquilo, haloalcoxi, halógeno, hidroxi, y ciano,

heteroarilo opcionalmente sustituido donde el sustituyente opcionalmente sustituido, en cada caso, se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en alquilo, alcoxi, amina, amida, sulfona, acilo, alcoxialquilo, haloalquilo, haloalcoxi, halógeno, hidroxi, ciano, hidroxialquilo, cianoalquilo, aminoalquilo, cicloalquilo y heterociclilo, donde

el sustituyente alquilo está opcionalmente sustituido en forma independiente, en cada caso, con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en cicloalquilo, ciano, alcoxi, y aminoalquilo,

el sustituyente cicloalquilo está opcionalmente sustituido en forma independiente, en cada caso, con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en cicloalquilo, ciano, alcoxi, y aminoalquilo, y

el sustituyente heterociclilo está opcionalmente sustituido en forma independiente, en cada caso, con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en alquilo, alcoxi, alcoxialquilo, amida, amina, aminoalquilo, acilo, haloalquilo, haloalcoxi, halógeno, hidroxi, hidroxialquilo, oxo, ciano, cianoalquilo, y sulfona,

arilo opcionalmente sustituido donde el sustituyente opcionalmente sustituido, en cada caso, se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en alquilo, alcoxi, amina, amida, acilo, alcoxialquilo, haloalquilo, haloalcoxi, halógeno, hidroxi, ciano, hidroxialquilo, cianoalquilo, aminoalquilo, cicloalquilo y heterociclilo, donde

el sustituyente alquilo está opcionalmente sustituido en forma independiente, en cada caso, con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en cicloalquilo, ciano, alcoxi, y aminoalquilo,

el sustituyente cicloalquilo está opcionalmente sustituido en forma independiente, en cada caso, con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en cicloalquilo, ciano, alcoxi, y aminoalquilo, y

el sustituyente heterociclilo está opcionalmente sustituido en forma independiente, en cada caso, con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en alquilo, alcoxi, alcoxialquilo, amida, amina, aminoalquilo, acilo, haloalquilo, haloalcoxi, halógeno, hidroxi, hidroxialquilo, oxo, ciano, cianoalquilo, y sulfona, y

heterociclo opcionalmente sustituido, donde el sustituyente opcionalmente sustituido, en cada caso, se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en alquilo, alcoxi, alcoxialquilo, amida, amina, aminoalquilo, acilo, haloalquilo, haloalcoxi, halógeno, hidroxi, hidroxialquilo, oxo, ciano, cianoalquilo, y sulfona,

donde si L^1 es un enlace directo y E^1 es un heterociclo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido, el heterociclilo o heteroarilo está unido por C;

E^{11}, en cada caso, se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en H, alquilo, cicloalquilo, alcoxi, ciano, haloalcoxi, haloalquilo, hidroxi, hidroxialquilo, y halógeno;

o donde dos instancias de E^{11} tomadas junto con el átomo de carbono al cual se encuentran unidas forman un anillo cicloalquilo o heterociclilo que tiene entre 3 y 6 átomos en la estructura del anillo;

Z se selecciona entre el grupo que consiste en acilo, carbamoilo, formilo, amida, alcoxi, alcoxialquilo, urea, amina, amidina, alquilo, cicloalquilo, ciano, cianoalquilo, sulfonamida, hidroxi, hidroxialquilo, halógeno, sulfona, heterociclo opcionalmente sustituido, heterociclil$(CH_2)_m$NH- opcionalmente sustituido, donde el sustituyente opcionalmente sustituido sobre el anillo heterociclilo, en cada caso, es en forma independiente R^9;

R^1 se selecciona entre el grupo que consiste en H, alquilo, alcoxi, haloalquilo, ciano, y halógeno;

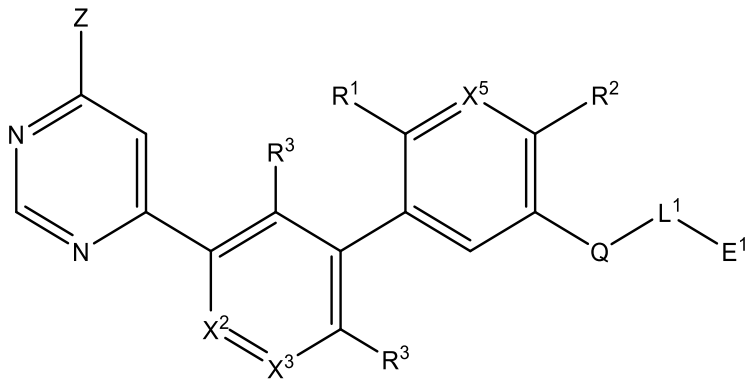
R^2 se selecciona entre el grupo que consiste en H y F;

R^3, en cada caso, se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en H, alquilo, y halógeno;

R^9, en cada caso, se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en alquilo, alcoxi, alcoxialquilo, amida, amina, aminoalquilo, acilo, haloalquilo, haloalcoxi, halógeno, hidroxi, hidroxialquilo, oxo, ciano, cianoalquilo, y sulfonilo; y

cada m es en forma independiente 0, 1, 2, 3, o 4.

[00097] En algunas formas de realización, el compuesto está representado por la Fórmula I-C:



Fórmula I-C

o una sal farmacéuticamente aceptable, enantiómero, estereoisómero, o tautómero del mismo, donde:

X^2 se selecciona entre el grupo que consiste en N, CH, C=O, C-O-L^2-E^2, C-L^2-E^2, C-N(R^4)-L^2-E^2, y N-L^2-E^2;

X^3 se selecciona entre el grupo que consiste en CH, C-L^3-E^3, C-O-L^3-E^3, C-N(R^4)-L^3-E^3, y N;

X^5 se selecciona entre el grupo que consiste en N, CH, y CF;

L^2 se selecciona entre el grupo que consiste en un enlace directo y C_1-C_6alquilo opcionalmente sustituido, donde el sustituyente opcionalmente sustituido, en cada caso, es $(E^{21})_p$;

L^3 se selecciona entre el grupo que consiste en un enlace directo y C_1-C_6alquilo opcionalmente sustituido, donde el sustituyente opcionalmente sustituido, en cada caso, es $(E^{31})_p$;

Q se selecciona entre el grupo que consiste en -NH-C(O)- y -C(O)-NH-;

L^1 se selecciona entre el grupo que consiste en un enlace directo y C_1-C_6alquilo opcionalmente sustituido, donde el sustituyente opcionalmente sustituido, en cada caso, es $(E^{11})_m$;

E^1 se selecciona entre el grupo que consiste en H, alcoxi, ciano, haloalcoxi, halógeno,

alquilo opcionalmente sustituido donde el sustituyente opcionalmente sustituido, en cada caso, se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en alquilo, alcoxi, amina, haloalquilo, haloalcoxi, halógeno, hidroxi, y ciano,

cicloalquilo opcionalmente sustituido donde el sustituyente opcionalmente sustituido, en cada caso, se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en alquilo, alcoxi, amina, haloalquilo, haloalcoxi, halógeno, hidroxi, y ciano,

heteroarilo opcionalmente sustituido donde el sustituyente opcionalmente sustituido, en cada caso, se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en alquilo, alcoxi, amina, amida, sulfona, acilo, alcoxialquilo, haloalquilo, haloalcoxi, halógeno, hidroxi, ciano, hidroxialquilo, cianoalquilo, aminoalquilo, cicloalquilo y heterociclilo, donde

el sustituyente alquilo está opcionalmente sustituido en forma independiente, en cada caso, con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en cicloalquilo, ciano, alcoxi, y aminoalquilo,

el sustituyente cicloalquilo está opcionalmente sustituido en forma independiente, en cada caso, con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en cicloalquilo, ciano, alcoxi, y aminoalquilo, y

el sustituyente heterociclilo está opcionalmente sustituido en forma independiente, en cada caso, con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en alquilo, alcoxi, alcoxialquilo, amida, amina, aminoalquilo, acilo,

haloalquilo, haloalcoxi, halógeno, hidroxi, hidroxialquilo, oxo, ciano, cianoalquilo, y sulfona

arilo opcionalmente sustituido donde el sustituyente opcionalmente sustituido, en cada caso, se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en alquilo, alcoxi, amina, amida, acilo, alcoxialquilo, haloalquilo, haloalcoxi, halógeno, hidroxi, ciano, hidroxialquilo, cianoalquilo, aminoalquilo, cicloalquilo y heterociclilo, donde

el sustituyente alquilo está opcionalmente sustituido en forma independiente, en cada caso, con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en cicloalquilo, ciano, alcoxi, y aminoalquilo,

el sustituyente cicloalquilo está opcionalmente sustituido en forma independiente, en cada caso, con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en cicloalquilo, ciano, alcoxi, y aminoalquilo, y

el sustituyente heterociclilo está opcionalmente sustituido en forma independiente, en cada caso, con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en alquilo, alcoxi, alcoxialquilo, amida, amina, aminoalquilo, acilo, haloalquilo, haloalcoxi, halógeno, hidroxi, hidroxialquilo, oxo, ciano, cianoalquilo, y sulfona, y

heterociclo opcionalmente sustituido, donde el sustituyente opcionalmente sustituido, en cada caso, se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en alquilo, alcoxi, alcoxialquilo, amida, amina, aminoalquilo, acilo, haloalquilo, haloalcoxi, halógeno, hidroxi, hidroxialquilo, oxo, ciano, cianoalquilo, y sulfona;

E^{11}, en cada caso, se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en H, alquilo, cicloalquilo, alcoxi, ciano, haloalcoxi, haloalquilo, hidroxi, hidroxialquilo, y halógeno;

o donde dos instancias de E^{11} tomadas junto con el átomo de carbono al cual se encuentran unidas forman un anillo cicloalquilo o heterociclilo que tiene entre 3 y 6 átomos en la estructura del anillo;

E^2 se selecciona entre el grupo que consiste en hidroxi, alcoxi, alcoxialquilo, ciano, sulfonilo, H, alquilo, amina, amida, acilo, haloalcoxi, haloalquilo, y

heterociclo opcionalmente sustituido donde el sustituyente opcionalmente sustituido, en cada caso, se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en alquilo, alcoxi, amida, amina, acilo, haloalquilo, haloalcoxi, halógeno, hidroxi, hidroxialquilo, oxo, ciano, y cianoalquilo;

E^{21}, en cada caso, se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en H, alquilo, cicloalquilo, alcoxi, ciano, cianoalquilo, haloalcoxi, haloalquilo, hidroxi, hidroxialquilo, y halógeno;

o donde dos instancias de E^{21} tomadas junto con el átomo de carbono al cual se encuentran unidas forman un anillo cicloalquilo o heterociclilo que tiene entre 3 y 6 átomos en la estructura del anillo;

E^3 se selecciona entre el grupo que consiste en hidroxi, alcoxi, alcoxilalquilo, ciano, sulfonilo, haloalcoxi, H, alquilo, acilo, amina, aminoalquilo, amida, haloalquilo, ciano, sulfona,

heterociclo opcionalmente sustituido, donde el sustituyente opcionalmente sustituido, en cada caso, se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en alquilo, alcoxi, alcoxialquilo, amida, amina,

aminoalquilo, acilo, haloalquilo, haloalcoxi, halógeno, hidroxi, hidroxialquilo, oxo, ciano, cianoalquilo, o sulfona,

heteroarilo opcionalmente sustituido, donde el sustituyente opcionalmente sustituido, en cada caso, se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en alquilo, alcoxi, amida, amina, acilo, alcoxialquilo, haloalquilo, haloalcoxi, halógeno, hidroxi, hidroxialquilo, ciano, cianoalquilo, y heterociclilo, y

cicloalquilo opcionalmente sustituido, donde el sustituyente opcionalmente sustituido, en cada caso, se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en alquilo, alcoxi, haloalquilo, haloalcoxi, halógeno, hidroxi, y ciano;

E^{31}, en cada caso, se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en H, alquilo, cicloalquilo, alcoxi, alcoxialquilo, ciano, cianoalquilo, haloalcoxi, haloalquilo, hidroxi, hidroxialquilo, y halógeno;

o donde dos instancias de E^{31} tomadas junto con el átomo de carbono al cual se encuentran unidas forman un anillo cicloalquilo o heterociclilo que tiene entre 3 y 6 átomos en la estructura del anillo;

Z se selecciona entre el grupo que consiste en acilo, amida, alcoxi, alcoxialquilo, urea, amina, amidina, alquilo, cicloalquilo, H, ciano, cianoalquilo, sulfonamida, hidroxi, hidroxialquilo, halógeno, sulfona, heterociclo opcionalmente sustituido, y heterociclil(CH2)mNH- opcionalmente sustituido, donde el sustituyente opcionalmente sustituido sobre el anillo heterociclilo, en cada caso, es en forma independiente R^9;

R^1 se selecciona entre el grupo que consiste en H, alquilo, alcoxi, haloalquilo, ciano, y halógeno;

R^2 se selecciona entre el grupo que consiste en H y F;

R^3, en cada caso, se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en H, alquilo, y halógeno;

R^4, en cada caso, se selecciona en forma independiente entre H y alquilo;

R^9, en cada caso, se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en alquilo, alcoxi, alcoxialquilo, amida, amina, aminoalquilo, acilo, haloalquilo, haloalcoxi, halógeno, hidroxi, hidroxialquilo, oxo, ciano, cianoalquilo, y sulfonilo;

cada p es en forma independiente 0, 1, o 2; y

cada m es en forma independiente 0, 1, 2, 3, o 4;

con la condición de que

cuando X^2 se selecciona entre C-O-L^2-E^2 y C-N(R^4)-L^2-E^2, R^4 es H, y cada L^2 es un enlace directo, cada E^2 no es un anillo bicíclico de 6, 7, 8, 9, 10 u 11 miembros que contiene 0, 1, 2, 3 o 4 átomos seleccionados entre N, O, y S; o

cuando X^3 se selecciona entre C-O-L^3-E^3 y C-N(R^4)-L^3-E^3, R^4 es H, y cada L^3 es un enlace directo, cada E^3 no es un anillo bicíclico de 6, 7, 8, 9, 10 u 11 miembros que contiene 0, 1, 2, 3 o 4 átomos seleccionados entre N, O, y S; o

cuando L^1 es un enlace directo, entonces E^1 no es heterociclilo unido por N; o

cuando X^6 es CH, X^5 es CH o CF, X^3 es N, Q es -C(O)NH-, L^1 es un enlace directo, y E^1 se selecciona entre el grupo que consiste en C_3-C_8

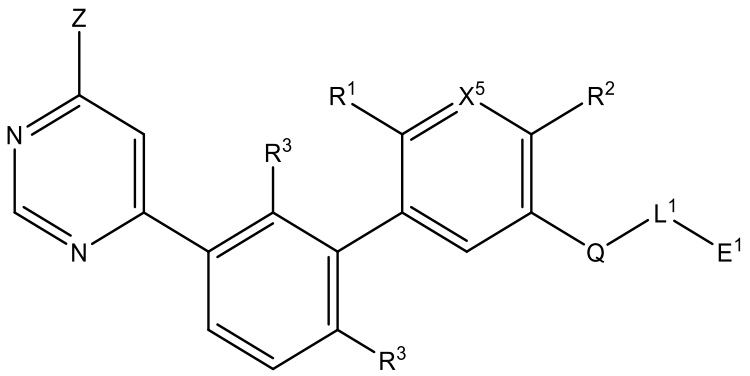
cicloalquilo, C_2-C_8 heterociclilo, C_6-C_{14} arilo, y C_1-C_9 heteroarilo, X^2 no es C-N(R^4)-L^2-E^2; o

cuando Q es -C(O)-NH- y L^1 es un enlace directo, E^1 no es H; o

cuando Q es -NH-C(O)-, L^1-E^1 no es metilo no sustituido; o

cuando X^3 es N, R^3 es H, X^5 y X^6 son CH, X^2 es CH o C-NH_2, y Q es -C(O)-NH, entonces L^1-E^1 no es alquilo sustituido con amina.

[00098] En algunas formas de realización, el compuesto está representado por la Fórmula I-CA:



Fórmula I-CA

o una sal farmacéuticamente aceptable, enantiómero, estereoisómero, o tautómero del mismo, donde:

X^5 se selecciona entre el grupo que consiste en N, CH, y CF;

Q se selecciona entre el grupo que consiste en -NH-C(O)- y -C(O)-NH-;

L^1 se selecciona entre el grupo que consiste en un enlace directo y C_1-C_6alquilo opcionalmente sustituido, donde el sustituyente opcionalmente sustituido, en cada caso, es $(E^{11})_m$;

E^1 se selecciona entre el grupo que consiste en

cicloalquilo opcionalmente sustituido donde el sustituyente opcionalmente sustituido, en cada caso, se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en alquilo, alcoxi, amina, haloalquilo, haloalcoxi, halógeno, hidroxi, y ciano,

heteroarilo opcionalmente sustituido donde el sustituyente opcionalmente sustituido, en cada caso, se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en alquilo, alcoxi, amina, amida, sulfona, acilo, alcoxialquilo, haloalquilo, haloalcoxi, halógeno, hidroxi, ciano, hidroxialquilo, cianoalquilo, aminoalquilo, cicloalquilo y heterociclilo, donde

el sustituyente alquilo está opcionalmente sustituido en forma independiente, en cada caso, con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en cicloalquilo, ciano, alcoxi, y aminoalquilo,

el sustituyente cicloalquilo está opcionalmente sustituido en forma independiente, en cada caso, con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en cicloalquilo, ciano, alcoxi, y aminoalquilo, y

el sustituyente heterociclilo está opcionalmente sustituido en forma independiente, en cada caso, con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en alquilo, alcoxi, alcoxialquilo, amida, amina, aminoalquilo, acilo, haloalquilo, haloalcoxi, halógeno, hidroxi, hidroxialquilo, oxo, ciano, cianoalquilo, y sulfona,

arilo opcionalmente sustituido donde el sustituyente opcionalmente sustituido, en cada caso, se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en alquilo, alcoxi, amina, amida, acilo, alcoxialquilo, haloalquilo, haloalcoxi, halógeno, hidroxi, ciano, hidroxialquilo, cianoalquilo, aminoalquilo, cicloalquilo y heterociclilo, donde

el sustituyente alquilo está opcionalmente sustituido en forma independiente, en cada caso, con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en cicloalquilo, ciano, alcoxi, y aminoalquilo,

el sustituyente cicloalquilo está opcionalmente sustituido en forma independiente, en cada caso, con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en cicloalquilo, ciano, alcoxi, y aminoalquilo, y

el sustituyente heterociclilo está opcionalmente sustituido en forma independiente, en cada caso, con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en alquilo, alcoxi, alcoxialquilo, amida, amina, aminoalquilo, acilo, haloalquilo, haloalcoxi, halógeno, hidroxi, hidroxialquilo, oxo, ciano, cianoalquilo, y sulfona, y

heterociclo opcionalmente sustituido, donde el sustituyente opcionalmente sustituido, en cada caso, se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en alquilo, alcoxi, alcoxialquilo, amida, amina, aminoalquilo, acilo, haloalquilo, haloalcoxi, halógeno, hidroxi, hidroxialquilo, oxo, ciano, cianoalquilo, y sulfona,

donde si L^1 es un enlace directo y E^1 es un heterociclo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido, el heterociclilo o heteroarilo está unido por C;

E^{11}, en cada caso, se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en H, alquilo, cicloalquilo, alcoxi, ciano, haloalcoxi, haloalquilo, hidroxi, hidroxialquilo, y halógeno;

o donde dos instancias de E^{11} tomadas junto con el átomo de carbono al cual se encuentran unidas forman un anillo cicloalquilo o heterociclilo que tiene entre 3 y 6 átomos en la estructura del anillo;

Z se selecciona entre el grupo que consiste en acilo, carbamoilo, formilo, amida, alcoxi, alcoxialquilo, urea, amina, amidina, alquilo, cicloalquilo, ciano, cianoalquilo, sulfonamida, hidroxi, hidroxialquilo, halógeno, sulfona, heterociclo opcionalmente sustituido, heterociclil$(CH_2)_m$NH- opcionalmente sustituido, donde el sustituyente opcionalmente sustituido sobre el anillo heterociclilo, en cada caso, es en forma independiente R^9;

R^1 se selecciona entre el grupo que consiste en H, alquilo, alcoxi, haloalquilo, ciano, y halógeno;

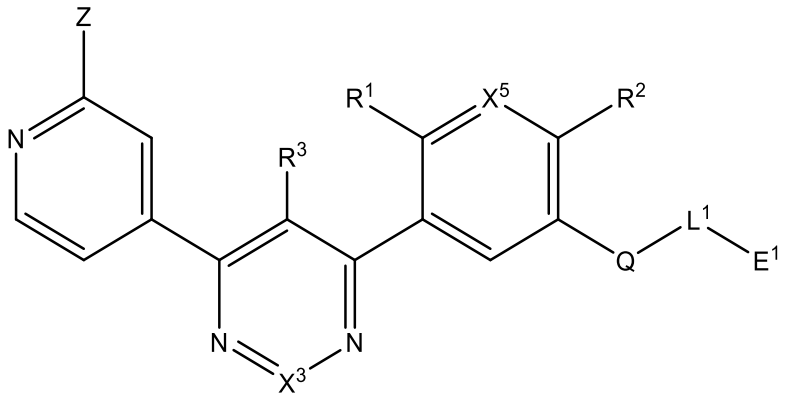
R^2 se selecciona entre el grupo que consiste en H y F;

R^3, en cada caso, se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en H, alquilo, y halógeno;

R^9, en cada caso, se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en alquilo, alcoxi, alcoxialquilo, amida, amina, aminoalquilo, acilo, haloalquilo, haloalcoxi, halógeno, hidroxi, hidroxialquilo, oxo, ciano, cianoalquilo, y sulfonilo; y

cada m es en forma independiente 0, 1, 2, 3, o 4.

[00099] En algunas formas de realización, el compuesto está representado por la Fórmula I-D:



Fórmula I-D

o una sal farmacéuticamente aceptable, enantiómero, estereoisómero, o tautómero del mismo, donde:

X^3 se selecciona entre el grupo que consiste en CH, C-L^3-E^3, C-O-L^3-E^3, y C-N(R^4)-L^3-E^3;

X^5 se selecciona entre el grupo que consiste en N, CH, y CF;

L^3 se selecciona entre el grupo que consiste en un enlace directo y C_1-C_6alquilo opcionalmente sustituido, donde el sustituyente opcionalmente sustituido, en cada caso, es $(E^{31})_p$;

Q se selecciona entre el grupo que consiste en -NH-C(O)- y -C(O)-NH-;

L^1 se selecciona entre el grupo que consiste en un enlace directo y C_1-C_6alquilo opcionalmente sustituido, donde el sustituyente opcionalmente sustituido, en cada caso, es $(E^{11})_m$;

E^1 se selecciona entre el grupo que consiste en H, alcoxi, ciano, haloalcoxi, halógeno,

alquilo opcionalmente sustituido donde el sustituyente opcionalmente sustituido, en cada caso, se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en alquilo, alcoxi, amina, haloalquilo, haloalcoxi, halógeno, hidroxi, y ciano,

cicloalquilo opcionalmente sustituido donde el sustituyente opcionalmente sustituido, en cada caso, se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en alquilo, alcoxi, amina, haloalquilo, haloalcoxi, halógeno, hidroxi, y ciano,

heteroarilo opcionalmente sustituido donde el sustituyente opcionalmente sustituido, en cada caso, se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en alquilo, alcoxi, amina, amida, sulfona, acilo,

alcoxialquilo, haloalquilo, haloalcoxi, halógeno, hidroxi, ciano, hidroxialquilo, cianoalquilo, aminoalquilo, cicloalquilo y heterociclilo, donde

el sustituyente alquilo está opcionalmente sustituido en forma independiente, en cada caso, con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en cicloalquilo, ciano, alcoxi, y aminoalquilo,

el sustituyente cicloalquilo está opcionalmente sustituido en forma independiente, en cada caso, con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en cicloalquilo, ciano, alcoxi, y aminoalquilo, y

el sustituyente heterociclilo está opcionalmente sustituido en forma independiente, en cada caso, con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en alquilo, alcoxi, alcoxialquilo, amida, amina, aminoalquilo, acilo, haloalquilo, haloalcoxi, halógeno, hidroxi, hidroxialquilo, oxo, ciano, cianoalquilo, y sulfona,

arilo opcionalmente sustituido donde el sustituyente opcionalmente sustituido, en cada caso, se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en alquilo, alcoxi, amina, amida, acilo, alcoxialquilo, haloalquilo, haloalcoxi, halógeno, hidroxi, ciano, hidroxialquilo, cianoalquilo, aminoalquilo, cicloalquilo y heterociclilo, donde

el sustituyente alquilo está opcionalmente sustituido en forma independiente, en cada caso, con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en cicloalquilo, ciano, alcoxi, y aminoalquilo,

el sustituyente cicloalquilo está opcionalmente sustituido en forma independiente, en cada caso, con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en cicloalquilo, ciano, alcoxi, y aminoalquilo y

el sustituyente heterociclilo está opcionalmente sustituido en forma independiente, en cada caso, con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en alquilo, alcoxi, alcoxialquilo, amida, amina, aminoalquilo, acilo, haloalquilo, haloalcoxi, halógeno, hidroxi, hidroxialquilo, oxo, ciano, cianoalquilo, y sulfona, y

heterociclo opcionalmente sustituido, donde el sustituyente opcionalmente sustituido, en cada caso, se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en alquilo, alcoxi, alcoxialquilo, amida, amina, aminoalquilo, acilo, haloalquilo, haloalcoxi, halógeno, hidroxi, hidroxialquilo, oxo, ciano, cianoalquilo, y sulfona;

E^{11}, en cada caso, se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en H, alquilo, cicloalquilo, alcoxi, ciano, haloalcoxi, haloalquilo, hidroxi, hidroxialquilo, y halógeno;

o donde dos instancias de E^{11} tomadas junto con el átomo de carbono al cual se encuentran unidas forman un anillo cicloalquilo o heterociclilo que tiene entre 3 y 6 átomos en la estructura del anillo;

E^{3} se selecciona entre el grupo que consiste en hidroxi, alcoxi, alcoxilalquilo, ciano, sulfonilo, haloalcoxi, H, alquilo, acilo, amina, aminoalquilo, amida, haloalquilo, ciano, sulfona,

heterociclo opcionalmente sustituido, donde el sustituyente opcionalmente sustituido, en cada caso, se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en alquilo, alcoxi, alcoxialquilo, amida, amina, aminoalquilo, acilo, haloalquilo, haloalcoxi, halógeno, hidroxi, hidroxialquilo, oxo, ciano, cianoalquilo, o sulfona,

heteroarilo opcionalmente sustituido, donde el sustituyente opcionalmente sustituido, en cada caso, se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en alquilo, alcoxi, amida, amina, acilo, alcoxialquilo, haloalquilo, haloalcoxi, halógeno, hidroxi, hidroxialquilo, ciano, cianoalquilo, y heterociclilo, y

cicloalquilo opcionalmente sustituido, donde el sustituyente opcionalmente sustituido, en cada caso, se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en alquilo, alcoxi, haloalquilo, haloalcoxi, halógeno, hidroxi, y ciano;

E^{31}, en cada caso, se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en H, alquilo, cicloalquilo, alcoxi, alcoxialquilo, ciano, cianoalquilo, haloalcoxi, haloalquilo, hidroxi, hidroxialquilo, y halógeno;

o donde dos instancias de E^{31} tomadas junto con el átomo de carbono al cual se encuentran unidas forman un anillo cicloalquilo o heterociclilo que tiene entre 3 y 6 átomos en la estructura del anillo;

Z se selecciona entre el grupo que consiste en acilo, carbamoilo, formilo, amida, alcoxi, alcoxialquilo, urea, amina, amidina, alquilo, cicloalquilo, H, ciano, cianoalquilo, sulfonamida, hidroxi, hidroxialquilo, halógeno, sulfona, heterociclo opcionalmente sustituido, y heterociclil$(CH_2)_m$NH- opcionalmente sustituido, donde el sustituyente opcionalmente sustituido sobre el anillo heterociclilo, en cada caso, es en forma independiente R^9;

R^1 se selecciona entre el grupo que consiste en H, alquilo, alcoxi, haloalquilo, ciano, y halógeno;

R^2 se selecciona entre el grupo que consiste en H y F;

R^3, en cada caso, se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en H, alquilo, y halógeno;

R^4, en cada caso, se selecciona en forma independiente entre H y alquilo;

R^9, en cada caso, se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en alquilo, alcoxi, alcoxialquilo, amida, amina, aminoalquilo, acilo, haloalquilo, haloalcoxi, halógeno, hidroxi, hidroxialquilo, oxo, ciano, cianoalquilo, y sulfonilo;

cada p es en forma independiente 0, 1 o 2; y

cada m es en forma independiente 0, 1, 2, 3, o 4;

con la condición de que

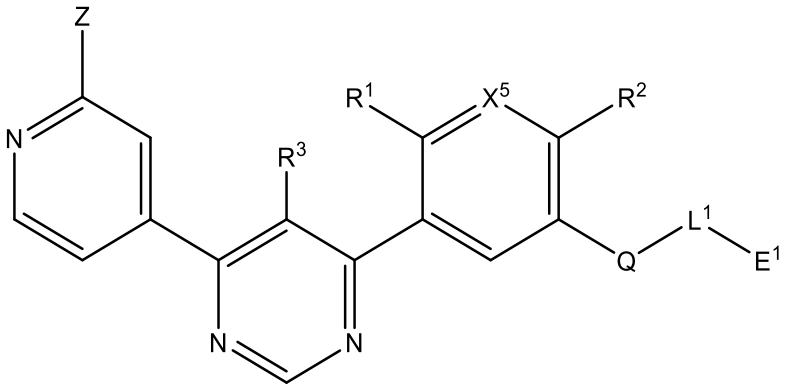
cuando X^3 se selecciona entre C-O-L^3-E^3 y C-N(R^4)-L^3-E^3, R^4 es H, y cada L^3 es un enlace directo, cada E^3 no es un anillo bicíclico de 6, 7, 8, 9, 10 u 11 miembros que contiene 0, 1, 2, 3 o 4 átomos seleccionados entre N, O, y S; o

cuando L^1 es un enlace directo, entonces E^1 no es heterociclilo unido por N; o

cuando Q es -C(O)-NH- y L^1 es un enlace directo, E^1 no es H; o

cuando Q es -NH-C(O)-, L^1-E^1 no es metilo no sustituido.

[000100] En algunas formas de realización, el compuesto está representado por la Fórmula I-DA:



Fórmula I-DA

o una sal farmacéuticamente aceptable, enantiómero, estereoisómero, o tautómero del mismo, donde:

X^5 se selecciona entre el grupo que consiste en N, CH, y CF;

Q se selecciona entre el grupo que consiste en -NH-C(O)- y -C(O)-NH-;

L^1 se selecciona entre el grupo que consiste en un enlace directo y C_1-C_6alquilo opcionalmente sustituido, donde el sustituyente opcionalmente sustituido, en cada caso, es $(E^{11})_m$;

E^1 se selecciona entre el grupo que consiste en

cicloalquilo opcionalmente sustituido donde el sustituyente opcionalmente sustituido, en cada caso, se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en alquilo, alcoxi, amina, haloalquilo, haloalcoxi, halógeno, hidroxi, y ciano,

heteroarilo opcionalmente sustituido donde el sustituyente opcionalmente sustituido, en cada caso, se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en alquilo, alcoxi, amina, amida, sulfona, acilo, alcoxialquilo, haloalquilo, haloalcoxi, halógeno, hidroxi, ciano, hidroxialquilo, cianoalquilo, aminoalquilo, cicloalquilo y heterociclilo, donde

el sustituyente alquilo está opcionalmente sustituido en forma independiente, en cada caso, con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en cicloalquilo, ciano, alcoxi, y aminoalquilo,

el sustituyente cicloalquilo está opcionalmente sustituido en forma independiente, en cada caso, con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en cicloalquilo, ciano, alcoxi, y aminoalquilo, y

el sustituyente heterociclilo está opcionalmente sustituido en forma independiente, en cada caso, con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en alquilo, alcoxi, alcoxialquilo, amida, amina, aminoalquilo, acilo, haloalquilo, haloalcoxi, halógeno, hidroxi, hidroxialquilo, oxo, ciano, cianoalquilo, y sulfona,

arilo opcionalmente sustituido donde el sustituyente opcionalmente sustituido, en cada caso, se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en alquilo, alcoxi, amina, amida, acilo, alcoxialquilo, haloalquilo, haloalcoxi, halógeno, hidroxi, ciano, hidroxialquilo, cianoalquilo, aminoalquilo, cicloalquilo y heterociclilo, donde

el sustituyente alquilo está opcionalmente sustituido en forma independiente, en cada caso, con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en cicloalquilo, ciano, alcoxi, y aminoalquilo,

el sustituyente cicloalquilo está opcionalmente sustituido en forma independiente, en cada caso, con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en cicloalquilo, ciano, alcoxi, y aminoalquilo, y

el sustituyente heterociclilo está opcionalmente sustituido en forma independiente, en cada caso, con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en alquilo, alcoxi, alcoxialquilo, amida, amina, aminoalquilo, acilo,

haloalquilo, haloalcoxi, halógeno, hidroxi, hidroxialquilo, oxo, ciano, cianoalquilo, y sulfona, y

heterociclo opcionalmente sustituido, donde el sustituyente opcionalmente sustituido, en cada caso, se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en alquilo, alcoxi, alcoxialquilo, amida, amina, aminoalquilo, acilo, haloalquilo, haloalcoxi, halógeno, hidroxi, hidroxialquilo, oxo, ciano, cianoalquilo, y sulfona,

donde si L^1 es un enlace directo y E^1 es un heterociclo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido, el heterociclilo o heteroarilo está unido por C;

E^{11}, en cada caso, se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en H, alquilo, cicloalquilo, alcoxi, ciano, haloalcoxi, haloalquilo, hidroxi, hidroxialquilo, y halógeno;

o donde dos instancias de E^{11} tomadas junto con el átomo de carbono al cual se encuentran unidas forman un anillo cicloalquilo o heterociclilo que tiene entre 3 y 6 átomos en la estructura del anillo;

Z se selecciona entre el grupo que consiste en acilo, carbamoilo, formilo, amida, alcoxi, alcoxialquilo, urea, amina, amidina, alquilo, cicloalquilo, ciano, cianoalquilo, sulfonamida, hidroxi, hidroxialquilo, halógeno, sulfona, heterociclo opcionalmente sustituido, heterociclil$(CH_2)_m$NH- opcionalmente sustituido, donde el sustituyente opcionalmente sustituido sobre el anillo heterociclilo, en cada caso, es en forma independiente R^9;

R^1 se selecciona entre el grupo que consiste en H, alquilo, alcoxi, haloalquilo, ciano, y halógeno;

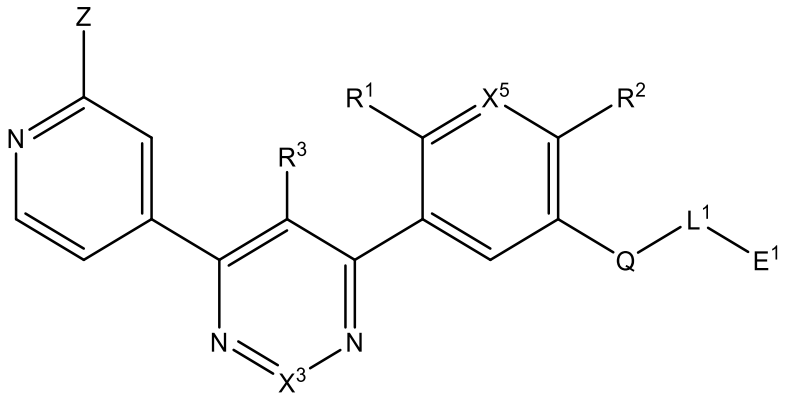
R^2 se selecciona entre el grupo que consiste en H y F;

R^3, en cada caso, se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en H, alquilo, y halógeno;

R^9, en cada caso, se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en alquilo, alcoxi, alcoxialquilo, amida, amina, aminoalquilo, acilo, haloalquilo, haloalcoxi, halógeno, hidroxi, hidroxialquilo, oxo, ciano, cianoalquilo, y sulfonilo; y

cada m es en forma independiente 0, 1, 2, 3, o 4.

[000101] En algunas formas de realización, el compuesto está representado por la Fórmula I-DB:



Fórmula I-DB

o una sal farmacéuticamente aceptable, enantiómero, estereoisómero, o tautómero del mismo, donde:

X^3 se selecciona entre el grupo que consiste en C-L^3-E^3, C-O-L^3-E^3, y C-N(R^4)-L^3-E^3;

X^5 se selecciona entre el grupo que consiste en N, CH, y CF;

L^3 se selecciona entre el grupo que consiste en un enlace directo y C_1-C_6alquilo opcionalmente sustituido, donde el sustituyente opcionalmente sustituido, en cada caso, es $(E^{31})_p$;

Q se selecciona entre el grupo que consiste en -NH-C(O)- y -C(O)-NH-;

L^1 se selecciona entre el grupo que consiste en un enlace directo y C_1-C_6alquilo opcionalmente sustituido, donde el sustituyente opcionalmente sustituido, en cada caso, es $(E^{11})_m$;

E^1 se selecciona entre el grupo que consiste en

cicloalquilo opcionalmente sustituido donde el sustituyente opcionalmente sustituido, en cada caso, se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en alquilo, alcoxi, amina, haloalquilo, haloalcoxi, halógeno, hidroxi, y ciano,

heteroarilo opcionalmente sustituido donde el sustituyente opcionalmente sustituido, en cada caso, se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en alquilo, alcoxi, amina, amida, sulfona, acilo, alcoxialquilo, haloalquilo, haloalcoxi, halógeno, hidroxi, ciano, hidroxialquilo, cianoalquilo, aminoalquilo, cicloalquilo y heterociclilo, donde

el sustituyente alquilo está opcionalmente sustituido en forma independiente, en cada caso, con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en cicloalquilo, ciano, alcoxi, y aminoalquilo,

el sustituyente cicloalquilo está opcionalmente sustituido en forma independiente, en cada caso, con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en cicloalquilo, ciano, alcoxi, y aminoalquilo, y

el sustituyente heterociclilo está opcionalmente sustituido en forma independiente, en cada caso, con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en alquilo, alcoxi, alcoxialquilo, amida, amina, aminoalquilo, acilo, haloalquilo, haloalcoxi, halógeno, hidroxi, hidroxialquilo, oxo, ciano, cianoalquilo, y sulfona,

arilo opcionalmente sustituido donde el sustituyente opcionalmente sustituido, en cada caso, se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en alquilo, alcoxi, amina, amida, acilo, alcoxialquilo, haloalquilo, haloalcoxi, halógeno, hidroxi, ciano, hidroxialquilo, cianoalquilo, aminoalquilo, cicloalquilo y heterociclilo, donde

el sustituyente alquilo está opcionalmente sustituido en forma independiente, en cada caso, con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en cicloalquilo, ciano, alcoxi, y aminoalquilo,

el sustituyente cicloalquilo está opcionalmente sustituido en forma independiente, en cada caso, con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en cicloalquilo, ciano, alcoxi, y aminoalquilo, y

el sustituyente heterociclilo está opcionalmente sustituido en forma independiente, en cada caso, con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en alquilo, alcoxi, alcoxialquilo, amida, amina, aminoalquilo, acilo, haloalquilo, haloalcoxi, halógeno, hidroxi, hidroxialquilo, oxo, ciano, cianoalquilo, y sulfona, y

heterociclo opcionalmente sustituido, donde el sustituyente opcionalmente sustituido, en cada caso, se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en alquilo, alcoxi, alcoxialquilo, amida, amina, aminoalquilo, acilo, haloalquilo, haloalcoxi, halógeno, hidroxi, hidroxialquilo, oxo, ciano, cianoalquilo, y sulfona,

donde si L^1 es un enlace directo y E^1 es un heterociclo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido, el heterociclilo o heteroarilo está unido por C;

E^{11}, en cada caso, se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en H, alquilo, cicloalquilo, alcoxi, ciano, haloalcoxi, haloalquilo, hidroxi, hidroxialquilo, y halógeno;

o donde dos instancias de E^{11} tomadas junto con el átomo de carbono al cual se encuentran unidas forman un anillo cicloalquilo o heterociclilo que tiene entre 3 y 6 átomos en la estructura del anillo;

E^3 se selecciona entre el grupo que consiste en hidroxi, alcoxi, alcoxilalquilo, ciano, sulfonilo, haloalcoxi, H, alquilo, acilo, amina, aminoalquilo, amida, haloalquilo, ciano, sulfona,

heterociclilo monocíclico opcionalmente sustituido, donde el sustituyente opcionalmente sustituido, en cada caso, se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en alquilo, alcoxi, alcoxialquilo, amida, amina, aminoalquilo, acilo, haloalquilo, haloalcoxi, halógeno, hidroxi, hidroxialquilo, oxo, ciano, cianoalquilo, o sulfona, y

cicloalquilo opcionalmente sustituido, donde el sustituyente opcionalmente sustituido, en cada caso, se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en alquilo, alcoxi, haloalquilo, haloalcoxi, halógeno, hidroxi, y ciano;

E^{31}, en cada caso, se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en H, alquilo, cicloalquilo, alcoxi, alcoxialquilo, ciano, cianoalquilo, haloalcoxi, haloalquilo, hidroxi, hidroxialquilo, y halógeno;

o donde dos instancias de E^{31} tomadas junto con el átomo de carbono al cual se encuentran unidas forman un anillo cicloalquilo o heterociclilo que tiene entre 3 y 6 átomos en la estructura del anillo;

Z se selecciona entre el grupo que consiste en acilo, carbamoilo, formilo, amida, alcoxi, alcoxialquilo, urea, amina, amidina, alquilo, cicloalquilo, ciano, cianoalquilo, sulfonamida, hidroxi, hidroxialquilo, halógeno, sulfona, heterociclo opcionalmente sustituido, heterociclil$(CH_2)_m$NH- opcionalmente sustituido, donde el sustituyente opcionalmente sustituido sobre el anillo heterociclilo, en cada caso, es en forma independiente R^9;

R^1 se selecciona entre el grupo que consiste en H, alquilo, alcoxi, haloalquilo, ciano, y halógeno;

R^2 se selecciona entre el grupo que consiste en H y F;

R^3, en cada caso, se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en H, alquilo, y halógeno;

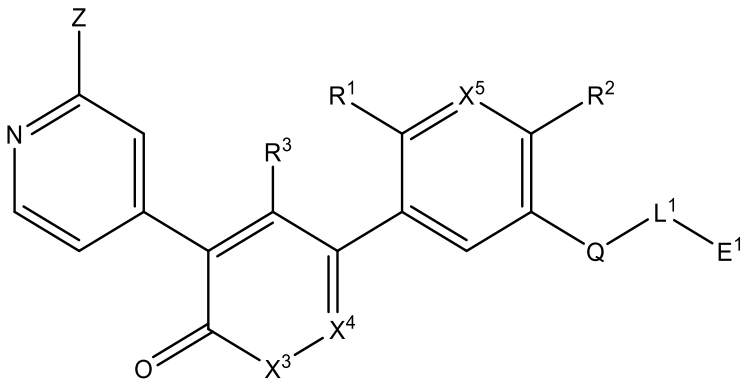
R^4, en cada caso, se selecciona en forma independiente entre H y alquilo;

R^9, en cada caso, se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en alquilo, alcoxi, alcoxialquilo, amida, amina, aminoalquilo, acilo, haloalquilo, haloalcoxi, halógeno, hidroxi, hidroxialquilo, oxo, ciano, cianoalquilo, y sulfonilo;

cada p es en forma independiente 0, 1 o 2; y

cada m es en forma independiente 0, 1, 2, 3, o 4.

[000102] En algunas formas de realización, el compuesto está representado por la Fórmula I-E:



Fórmula I-E

o una sal farmacéuticamente aceptable, enantiómero, estereoisómero, o tautómero del mismo, donde:

X^3 es N-L^3-E^3;

X^4 se selecciona entre CR^3 y N;

X^5 se selecciona entre el grupo que consiste en N, CH, y CF;

L^3 se selecciona entre el grupo que consiste en un enlace directo y C_1-C_6alquilo opcionalmente sustituido, donde el sustituyente opcionalmente sustituido, en cada caso, es $(E^{31})_p$;

Q se selecciona entre el grupo que consiste en -NH-C(O)- y -C(O)-NH-;

L^1 se selecciona entre el grupo que consiste en un enlace directo y C_1-C_6alquilo opcionalmente sustituido, donde el sustituyente opcionalmente sustituido, en cada caso, es $(E^{11})_m$;

E^1 se selecciona entre el grupo que consiste en H, alcoxi, ciano, haloalcoxi, halógeno,

alquilo opcionalmente sustituido donde el sustituyente opcionalmente sustituido, en cada caso, se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en alquilo, alcoxi, amina, haloalquilo, haloalcoxi, halógeno, hidroxi, y ciano,

cicloalquilo opcionalmente sustituido donde el sustituyente opcionalmente sustituido, en cada caso, se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en alquilo, alcoxi, amina, haloalquilo, haloalcoxi, halógeno, hidroxi, y ciano,

heteroarilo opcionalmente sustituido donde el sustituyente opcionalmente sustituido, en cada caso, se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en alquilo, alcoxi, amina, amida, sulfona, acilo, alcoxialquilo, haloalquilo, haloalcoxi, halógeno, hidroxi, ciano, hidroxialquilo, cianoalquilo, aminoalquilo, cicloalquilo y heterociclilo, donde

el sustituyente alquilo está opcionalmente sustituido en forma independiente, en cada caso, con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en cicloalquilo, ciano, alcoxi, y aminoalquilo,

el sustituyente cicloalquilo está opcionalmente sustituido en forma independiente, en cada caso, con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en cicloalquilo, ciano, alcoxi, y aminoalquilo, y

el sustituyente heterociclilo está opcionalmente sustituido en forma independiente, en cada caso, con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en alquilo, alcoxi, alcoxialquilo, amida, amina, aminoalquilo, acilo, haloalquilo, haloalcoxi, halógeno, hidroxi, hidroxialquilo, oxo, ciano, cianoalquilo, y sulfona, y

arilo opcionalmente sustituido donde el sustituyente opcionalmente sustituido, en cada caso, se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en alquilo, alcoxi, amina, amida, acilo, alcoxialquilo, haloalquilo, haloalcoxi, halógeno, hidroxi, ciano, hidroxialquilo, cianoalquilo, aminoalquilo, cicloalquilo y heterociclilo, donde

el sustituyente alquilo está opcionalmente sustituido en forma independiente, en cada caso, con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en cicloalquilo, ciano, alcoxi, y aminoalquilo,

el sustituyente cicloalquilo está opcionalmente sustituido en forma independiente, en cada caso, con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en cicloalquilo, ciano, alcoxi, y aminoalquilo, y

el sustituyente heterociclilo está opcionalmente sustituido en forma independiente, en cada caso, con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en alquilo, alcoxi, alcoxialquilo, amida, amina, aminoalquilo, acilo, haloalquilo, haloalcoxi, halógeno, hidroxi, hidroxialquilo, oxo, ciano, cianoalquilo, y sulfona, y

heterociclo opcionalmente sustituido, donde el sustituyente opcionalmente sustituido, en cada caso, se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en alquilo, alcoxi, alcoxialquilo, amida, amina, aminoalquilo, acilo, haloalquilo, haloalcoxi, halógeno, hidroxi, hidroxialquilo, oxo, ciano, cianoalquilo, y sulfona;

E^{11}, en cada caso, se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en H, alquilo, cicloalquilo, alcoxi, ciano, haloalcoxi, haloalquilo, hidroxi, hidroxialquilo, y halógeno;

o donde dos instancias de E^{11} tomadas junto con el átomo de carbono al cual se encuentran unidas forman un anillo cicloalquilo o heterociclilo que tiene entre 3 y 6 átomos en la estructura del anillo;

E^3 se selecciona entre el grupo que consiste en hidroxi, alcoxi, alcoxilalquilo, ciano, sulfonilo, haloalcoxi, H, alquilo, acilo, amina, aminoalquilo, amida, haloalquilo, ciano, sulfona,

heterociclo opcionalmente sustituido, donde el sustituyente opcionalmente sustituido, en cada caso, se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en alquilo, alcoxi, alcoxialquilo, amida, amina, aminoalquilo, acilo, haloalquilo, haloalcoxi, halógeno, hidroxi, hidroxialquilo, oxo, ciano, cianoalquilo, o sulfona,

heteroarilo opcionalmente sustituido, donde el sustituyente opcionalmente sustituido, en cada caso, se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en alquilo, alcoxi, amida, amina, acilo, alcoxialquilo, haloalquilo, haloalcoxi, halógeno, hidroxi, hidroxialquilo, ciano, cianoalquilo, y heterociclilo, y

cicloalquilo opcionalmente sustituido, donde el sustituyente opcionalmente sustituido, en cada caso, se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en alquilo, alcoxi, haloalquilo, haloalcoxi, halógeno, hidroxi, y ciano;

E^{31}, en cada caso, se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en H, alquilo, cicloalquilo, alcoxi, alcoxialquilo, ciano, cianoalquilo, haloalcoxi, haloalquilo, hidroxi, hidroxialquilo, y halógeno;

o donde dos instancias de E^{31} tomadas junto con el átomo de carbono al cual se encuentran unidas forman un anillo cicloalquilo o heterociclilo que tiene entre 3 y 6 átomos en la estructura del anillo;

Z se selecciona entre el grupo que consiste en acilo, carbamoilo, formilo, amida, alcoxi, alcoxialquilo, urea, amina, amidina, alquilo, cicloalquilo, H, ciano, cianoalquilo, sulfonamida, hidroxi, hidroxialquilo, halógeno, sulfona, heterociclo opcionalmente sustituido, y heterociclil(CH2)mNH- opcionalmente sustituido,

donde el sustituyente opcionalmente sustituido sobre el anillo heterociclilo, en cada caso, es en forma independiente R^9;

R^1 se selecciona entre el grupo que consiste en H, alquilo, alcoxi, haloalquilo, ciano, y halógeno;

R^2 se selecciona entre el grupo que consiste en H y F;

R^3, en cada caso, se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en H, alquilo, y halógeno;

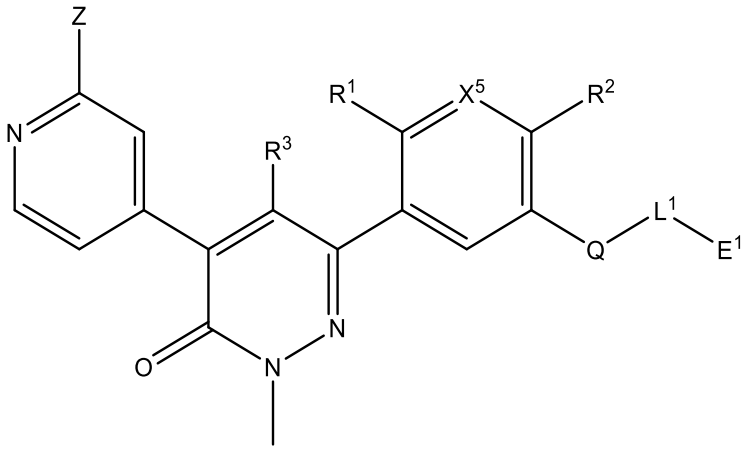
R^9, en cada caso, se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en alquilo, alcoxi, alcoxialquilo, amida, amina, aminoalquilo, acilo, haloalquilo, haloalcoxi, halógeno, hidroxi, hidroxialquilo, oxo, ciano, cianoalquilo, y sulfonilo;

cada p es en forma independiente 0, 1, o 2; y

cada m es en forma independiente 0, 1, 2, 3, o 4;

con la condición de que cuando L^1 es un enlace directo, entonces E^1 no es heterociclilo unido por N.

[000103] En algunas formas de realización, el compuesto está representado por la Fórmula I-EA:



Fórmula I-EA

o una sal farmacéuticamente aceptable, enantiómero, estereoisómero, o tautómero del mismo, donde:

X^5 se selecciona entre el grupo que consiste en N, CH, y CF;

Q se selecciona entre el grupo que consiste en -NH-C(O)- y -C(O)-NH-;

L^1 se selecciona entre el grupo que consiste en un enlace directo y C_1-C_6alquilo opcionalmente sustituido, donde el sustituyente opcionalmente sustituido, en cada caso, es $(E^{11})_m$;

E^1 se selecciona entre el grupo que consiste en

cicloalquilo opcionalmente sustituido donde el sustituyente opcionalmente sustituido, en cada caso, se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en alquilo, alcoxi, amina, haloalquilo, haloalcoxi, halógeno, hidroxi, y ciano,

heteroarilo opcionalmente sustituido donde el sustituyente opcionalmente sustituido, en cada caso, se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en alquilo, alcoxi, amina, amida, sulfona, acilo, alcoxialquilo, haloalquilo, haloalcoxi, halógeno, hidroxi, ciano, hidroxialquilo, cianoalquilo, aminoalquilo, cicloalquilo y heterociclilo, donde

el sustituyente alquilo está opcionalmente sustituido en forma independiente, en cada caso, con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en cicloalquilo, ciano, alcoxi, y aminoalquilo,

el sustituyente cicloalquilo está opcionalmente sustituido en forma independiente, en cada caso, con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en cicloalquilo, ciano, alcoxi, y aminoalquilo, y

el sustituyente heterociclilo está opcionalmente sustituido en forma independiente, en cada caso, con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en alquilo, alcoxi, alcoxialquilo, amida, amina, aminoalquilo, acilo, haloalquilo, haloalcoxi, halógeno, hidroxi, hidroxialquilo, oxo, ciano, cianoalquilo, y sulfona,

arilo opcionalmente sustituido donde el sustituyente opcionalmente sustituido, en cada caso, se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en alquilo, alcoxi, amina, amida, acilo, alcoxialquilo, haloalquilo, haloalcoxi, halógeno, hidroxi, ciano, hidroxialquilo, cianoalquilo, aminoalquilo, cicloalquilo y heterociclilo, donde

el sustituyente alquilo está opcionalmente sustituido en forma independiente, en cada caso, con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en cicloalquilo, ciano, alcoxi, y aminoalquilo,

el sustituyente cicloalquilo está opcionalmente sustituido en forma independiente, en cada caso, con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en cicloalquilo, ciano, alcoxi, y aminoalquilo, y

el sustituyente heterociclilo está opcionalmente sustituido en forma independiente, en cada caso, con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en alquilo, alcoxi, alcoxialquilo, amida, amina, aminoalquilo, acilo, haloalquilo, haloalcoxi, halógeno, hidroxi, hidroxialquilo, oxo, ciano, cianoalquilo, y sulfona, y

heterociclo opcionalmente sustituido, donde el sustituyente opcionalmente sustituido, en cada caso, se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en alquilo, alcoxi, alcoxialquilo, amida, amina,

aminoalquilo, acilo, haloalquilo, haloalcoxi, halógeno, hidroxi, hidroxialquilo, oxo, ciano, cianoalquilo, y sulfona,

donde si L^1 es un enlace directo y E^1 es un heterociclo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido, el heterociclilo o heteroarilo está unido por C;

E^{11}, en cada caso, se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en H, alquilo, cicloalquilo, alcoxi, ciano, haloalcoxi, haloalquilo, hidroxi, hidroxialquilo, y halógeno;

o donde dos instancias de E^{11} tomadas junto con el átomo de carbono al cual se encuentran unidas forman un anillo cicloalquilo o heterociclilo que tiene entre 3 y 6 átomos en la estructura del anillo;

Z se selecciona entre el grupo que consiste en acilo, carbamoilo, formilo, amida, alcoxi, alcoxialquilo, urea, amina, amidina, alquilo, cicloalquilo, ciano, cianoalquilo, sulfonamida, hidroxi, hidroxialquilo, halógeno, sulfona, heterociclo opcionalmente sustituido, heterociclil$(CH_2)_m$NH- opcionalmente sustituido, donde el sustituyente opcionalmente sustituido sobre el anillo heterociclilo, en cada caso, es en forma independiente R^9;

R^1 se selecciona entre el grupo que consiste en H, alquilo, alcoxi, haloalquilo, ciano, y halógeno;

R^2 se selecciona entre el grupo que consiste en H y F;

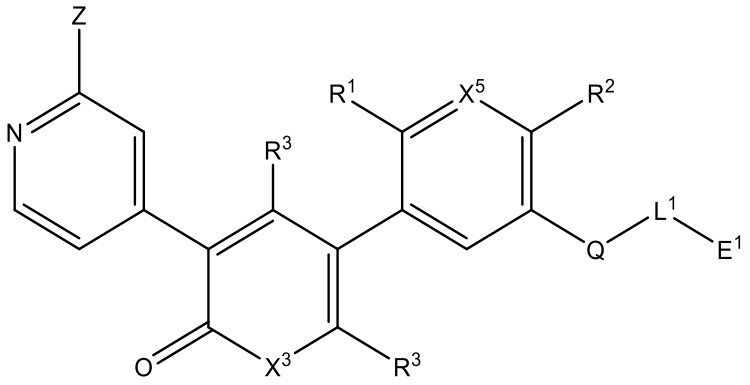
R^3, en cada caso, se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en H, alquilo, y halógeno;

R^9, en cada caso, se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en alquilo, alcoxi, alcoxialquilo, amida, amina, aminoalquilo, acilo,

haloalquilo, haloalcoxi, halógeno, hidroxi, hidroxialquilo, oxo, ciano, cianoalquilo, y sulfonilo; y

cada m es en forma independiente 0, 1, 2, 3, o 4.

[000104] En algunas formas de realización, el compuesto está representado por la Fórmula I-EB:



Fórmula I-EB

o una sal farmacéuticamente aceptable, enantiómero, estereoisómero, o tautómero del mismo, donde:

X^3 es N-L^3-E^3;

X^5 se selecciona entre el grupo que consiste en N, CH, y CF;

L^3 se selecciona entre el grupo que consiste en un enlace directo y C_1-C_6alquilo opcionalmente sustituido, donde el sustituyente opcionalmente sustituido, en cada caso, es $(E^{31})_p$;

Q se selecciona entre el grupo que consiste en -NH-C(O)- y -C(O)-NH-;

L^1 se selecciona entre el grupo que consiste en un enlace directo y C_1-C_6alquilo opcionalmente sustituido, donde el sustituyente opcionalmente sustituido, en cada caso, es $(E^{11})_m$;

E^1 se selecciona entre el grupo que consiste en

cicloalquilo opcionalmente sustituido donde el sustituyente opcionalmente sustituido, en cada caso, se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en alquilo, alcoxi, amina, haloalquilo, haloalcoxi, halógeno, hidroxi, y ciano,

heteroarilo opcionalmente sustituido donde el sustituyente opcionalmente sustituido, en cada caso, se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en alquilo, alcoxi, amina, amida, sulfona, acilo, alcoxialquilo, haloalquilo, haloalcoxi, halógeno, hidroxi, ciano, hidroxialquilo, cianoalquilo, aminoalquilo, cicloalquilo y heterociclilo, donde

el sustituyente alquilo está opcionalmente sustituido en forma independiente, en cada caso, con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en cicloalquilo, ciano, alcoxi, y aminoalquilo,

el sustituyente cicloalquilo está opcionalmente sustituido en forma independiente, en cada caso, con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en cicloalquilo, ciano, alcoxi, y aminoalquilo, y

el sustituyente heterociclilo está opcionalmente sustituido en forma independiente, en cada caso, con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en alquilo, alcoxi, alcoxialquilo, amida, amina, aminoalquilo, acilo, haloalquilo, haloalcoxi, halógeno, hidroxi, hidroxialquilo, oxo, ciano, cianoalquilo, y sulfona,

arilo opcionalmente sustituido donde el sustituyente opcionalmente sustituido, en cada caso, se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en alquilo, alcoxi, amina, amida, acilo, alcoxialquilo, haloalquilo, haloalcoxi, halógeno, hidroxi, ciano, hidroxialquilo, cianoalquilo, aminoalquilo, cicloalquilo y heterociclilo, donde

el sustituyente alquilo está opcionalmente sustituido en forma independiente, en cada caso, con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en cicloalquilo, ciano, alcoxi, y aminoalquilo,

el sustituyente cicloalquilo está opcionalmente sustituido en forma independiente, en cada caso, con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en cicloalquilo, ciano, alcoxi, y aminoalquilo, y

el sustituyente heterociclilo está opcionalmente sustituido en forma independiente, en cada caso, con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en alquilo, alcoxi, alcoxialquilo, amida, amina, aminoalquilo, acilo, haloalquilo, haloalcoxi, halógeno, hidroxi, hidroxialquilo, oxo, ciano, cianoalquilo, y sulfona, y

heterociclo opcionalmente sustituido, donde el sustituyente opcionalmente sustituido, en cada caso, se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en alquilo, alcoxi, alcoxialquilo, amida, amina, aminoalquilo, acilo, haloalquilo, haloalcoxi, halógeno, hidroxi, hidroxialquilo, oxo, ciano, cianoalquilo, y sulfona,

donde si L^1 es un enlace directo y E^1 es un heterociclo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido, el heterociclilo o heteroarilo está unido por C;

E^{11}, en cada caso, se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en H, alquilo, cicloalquilo, alcoxi, ciano, haloalcoxi, haloalquilo, hidroxi, hidroxialquilo, y halógeno;

o donde dos instancias de E^{11} tomadas junto con el átomo de carbono al cual se encuentran unidas forman un anillo cicloalquilo o heterociclilo que tiene entre 3 y 6 átomos en la estructura del anillo;

E^3 se selecciona entre el grupo que consiste en hidroxi, alcoxi, alcoxilalquilo, ciano, sulfonilo, haloalcoxi, H, alquilo, acilo, amina, aminoalquilo, amida, haloalquilo, ciano, sulfona,

heterociclo opcionalmente sustituido, donde el sustituyente opcionalmente sustituido, en cada caso, se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en alquilo, alcoxi, alcoxialquilo, amida, amina, aminoalquilo, acilo, haloalquilo, haloalcoxi, halógeno, hidroxi, hidroxialquilo, oxo, ciano, cianoalquilo, o sulfona, y

cicloalquilo opcionalmente sustituido, donde el sustituyente opcionalmente sustituido, en cada caso, se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en alquilo, alcoxi, haloalquilo, haloalcoxi, halógeno, hidroxi, y ciano;

E^{31}, en cada caso, se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en H, alquilo, cicloalquilo, alcoxi, alcoxialquilo, ciano, cianoalquilo, haloalcoxi, haloalquilo, hidroxi, hidroxialquilo, y halógeno;

o donde dos instancias de E^{31} tomadas junto con el átomo de carbono al cual se encuentran unidas forman un anillo cicloalquilo o heterociclilo que tiene entre 3 y 6 átomos en la estructura del anillo;

Z se selecciona entre el grupo que consiste en acilo, carbamoilo, formilo, amida, alcoxi, alcoxialquilo, urea, amina, amidina, alquilo, cicloalquilo, ciano, cianoalquilo, sulfonamida, hidroxi, hidroxialquilo, halógeno, sulfona, heterociclo opcionalmente sustituido, heterociclil$(CH_2)_m$NH- opcionalmente sustituido, donde el sustituyente opcionalmente sustituido sobre el anillo heterociclilo, en cada caso, es en forma independiente R^9;

R^1 se selecciona entre el grupo que consiste en H, alquilo, alcoxi, haloalquilo, ciano, y halógeno;

R^2 se selecciona entre el grupo que consiste en H y F;

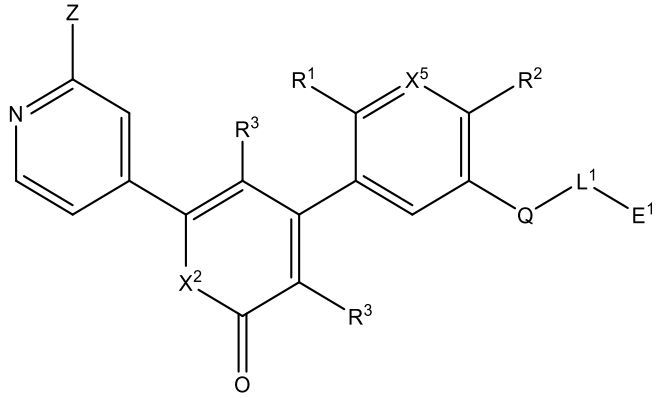
R^3, en cada caso, se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en H, alquilo, y halógeno;

R^9, en cada caso, se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en alquilo, alcoxi, alcoxialquilo, amida, amina, aminoalquilo, acilo, haloalquilo, haloalcoxi, halógeno, hidroxi, hidroxialquilo, oxo, ciano, cianoalquilo, y sulfonilo;

cada p es en forma independiente 0, 1, o 2; y

cada m es en forma independiente 0, 1, 2, 3, o 4.

[000105] En algunas formas de realización, el compuesto está representado por la Fórmula I-F:



Fórmula I-F

o una sal farmacéuticamente aceptable, enantiómero, estereoisómero, o tautómero del mismo, donde:

X^2 es N-L^2-E^2;

X^5 se selecciona entre el grupo que consiste en N, CH, y CF;

L^2 se selecciona entre el grupo que consiste en un enlace directo y C_1-C_6alquilo opcionalmente sustituido, donde el sustituyente opcionalmente sustituido, en cada caso, es $(E^{21})_p$;

Q se selecciona entre el grupo que consiste en -NH-C(O)- y -C(O)-NH-;

L^1 se selecciona entre el grupo que consiste en un enlace directo y C_1-C_6alquilo opcionalmente sustituido, donde el sustituyente opcionalmente sustituido, en cada caso, es $(E^{11})_m$;

E^1 se selecciona entre el grupo que consiste en H, alcoxi, ciano, haloalcoxi, halógeno,

alquilo opcionalmente sustituido donde el sustituyente opcionalmente sustituido, en cada caso, se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en alquilo, alcoxi, amina, haloalquilo, haloalcoxi, halógeno, hidroxi, y ciano,

cicloalquilo opcionalmente sustituido donde el sustituyente opcionalmente sustituido, en cada caso, se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en alquilo, alcoxi, amina, haloalquilo, haloalcoxi, halógeno, hidroxi, y ciano,

heteroarilo opcionalmente sustituido donde el sustituyente opcionalmente sustituido, en cada caso, se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en alquilo, alcoxi, amina, amida, sulfona, acilo, alcoxialquilo, haloalquilo, haloalcoxi, halógeno, hidroxi, ciano, hidroxialquilo, cianoalquilo, aminoalquilo, cicloalquilo y heterociclilo, donde

el sustituyente alquilo está opcionalmente sustituido en forma independiente, en cada caso, con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en cicloalquilo, ciano, alcoxi, y aminoalquilo,

el sustituyente cicloalquilo está opcionalmente sustituido en forma independiente, en cada caso, con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en cicloalquilo, ciano, alcoxi, y aminoalquilo, y

el sustituyente heterociclilo está opcionalmente sustituido en forma independiente, en cada caso, con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en alquilo, alcoxi, alcoxialquilo, amida, amina, aminoalquilo, acilo, haloalquilo, haloalcoxi, halógeno, hidroxi, hidroxialquilo, oxo, ciano, cianoalquilo, y sulfona,

arilo opcionalmente sustituido donde el sustituyente opcionalmente sustituido, en cada caso, se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en alquilo, alcoxi, amina, amida, acilo, alcoxialquilo, haloalquilo, haloalcoxi, halógeno, hidroxi, ciano, hidroxialquilo, cianoalquilo, aminoalquilo, cicloalquilo y heterociclilo, donde

el sustituyente alquilo está opcionalmente sustituido en forma independiente, en cada caso, con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en cicloalquilo, ciano, alcoxi, y aminoalquilo,

el sustituyente cicloalquilo está opcionalmente sustituido en forma independiente, en cada caso, con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en cicloalquilo, ciano, alcoxi, y aminoalquilo, y

el sustituyente heterociclilo está opcionalmente sustituido en forma independiente, en cada caso, con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en alquilo, alcoxi, alcoxialquilo, amida, amina, aminoalquilo, acilo, haloalquilo, haloalcoxi, halógeno, hidroxi, hidroxialquilo, oxo, ciano, cianoalquilo, y sulfona, y

heterociclo opcionalmente sustituido, donde el sustituyente opcionalmente sustituido, en cada caso, se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en alquilo, alcoxi, alcoxialquilo, amida, amina, aminoalquilo, acilo, haloalquilo, haloalcoxi, halógeno, hidroxi, hidroxialquilo, oxo, ciano, cianoalquilo, y sulfona;

E^{11}, en cada caso, se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en H, alquilo, cicloalquilo, alcoxi, ciano, haloalcoxi, haloalquilo, hidroxi, hidroxialquilo, y halógeno;

o donde dos instancias de E^{11} tomadas junto con el átomo de carbono al cual se encuentran unidas forman un anillo cicloalquilo o heterociclilo que tiene entre 3 y 6 átomos en la estructura del anillo;

E^{2} se selecciona entre el grupo que consiste en hidroxi, alcoxi, alcoxialquilo, ciano, sulfonilo, H, alquilo, amina, amida, acilo, haloalcoxi, haloalquilo, y heterociclilo, donde

el heterociclilo está opcionalmente sustituido con una o más instancias de un sustituyente seleccionado en forma independiente entre el grupo que consiste en alquilo, alcoxi, amida, amina, acilo, haloalquilo, haloalcoxi, halógeno, hidroxi, hidroxialquilo, oxo, ciano, y cianoalquilo;

E^{21}, en cada caso, se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en H, alquilo, cicloalquilo, alcoxi, ciano, cianoalquilo, haloalcoxi, haloalquilo, hidroxi, hidroxialquilo, y halógeno;

o donde dos instancias de E^{21} tomadas junto con el átomo de carbono al cual se encuentran unidas forman un anillo cicloalquilo o heterociclilo que tiene entre 3 y 6 átomos en la estructura del anillo;

Z se selecciona entre el grupo que consiste en acilo, carbamoilo, formilo, amida, alcoxi, alcoxialquilo, urea, amina, amidina, alquilo, cicloalquilo, H, ciano, cianoalquilo, sulfonamida, hidroxi, hidroxialquilo, halógeno, sulfona, heterociclo opcionalmente sustituido, y heterociclil$(CH_2)_m$NH- opcionalmente sustituido, donde el sustituyente opcionalmente sustituido sobre el anillo heterociclilo, en cada caso, es en forma independiente R^9;

R^1 se selecciona entre el grupo que consiste en H, alquilo, alcoxi, haloalquilo, ciano, y halógeno;

R^2 se selecciona entre el grupo que consiste en H y F;

R^3, en cada caso, se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en H, alquilo, y halógeno;

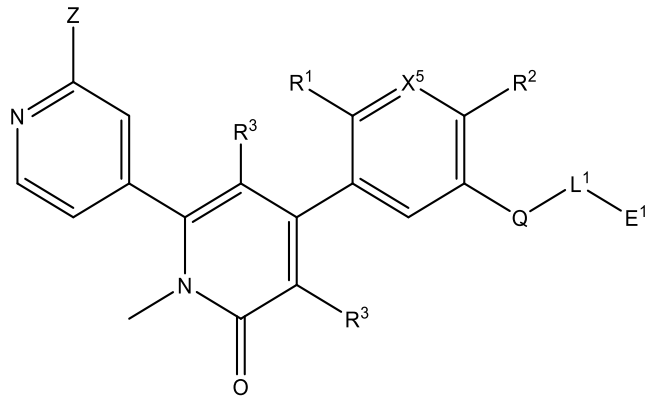
R^9 se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo, alcoxi, alcoxialquilo, amida, amina, aminoalquilo, acilo, haloalquilo, haloalcoxi, halógeno, hidroxi, hidroxialquilo, oxo, ciano, cianoalquilo, y sulfonilo;

cada p es en forma independiente 0, 1 o 2; y

cada m es en forma independiente 0, 1, 2, 3, o 4;

con la condición de que cuando L^1 es un enlace directo, entonces E^1 no es heterociclilo unido por N.

[000106] En algunas formas de realización, el compuesto está representado por la Fórmula I-FA:



Fórmula I-FA

o una sal farmacéuticamente aceptable, enantiómero, estereoisómero, o tautómero del mismo, donde:

X^5 se selecciona entre el grupo que consiste en N, CH, y CF;

Q se selecciona entre el grupo que consiste en -NH-C(O)- y -C(O)-NH-;

L^1 se selecciona entre el grupo que consiste en un enlace directo y C_1-C_6alquilo opcionalmente sustituido, donde el sustituyente opcionalmente sustituido, en cada caso, es $(E^{11})_m$;

E^1 se selecciona entre el grupo que consiste en

cicloalquilo opcionalmente sustituido donde el sustituyente opcionalmente sustituido, en cada caso, se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en alquilo, alcoxi, amina, haloalquilo, haloalcoxi, halógeno, hidroxi, y ciano,

heteroarilo opcionalmente sustituido donde el sustituyente opcionalmente sustituido, en cada caso, se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en alquilo, alcoxi, amina, amida, sulfona, acilo, alcoxialquilo, haloalquilo, haloalcoxi, halógeno, hidroxi, ciano, hidroxialquilo, cianoalquilo, aminoalquilo, cicloalquilo y heterociclilo, donde

el sustituyente alquilo está opcionalmente sustituido en forma independiente, en cada caso, con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en cicloalquilo, ciano, alcoxi, y aminoalquilo,

el sustituyente cicloalquilo está opcionalmente sustituido en forma independiente, en cada caso, con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en cicloalquilo, ciano, alcoxi, y aminoalquilo, y

el sustituyente heterociclilo está opcionalmente sustituido en forma independiente, en cada caso, con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en alquilo, alcoxi, alcoxialquilo, amida, amina, aminoalquilo, acilo, haloalquilo, haloalcoxi, halógeno, hidroxi, hidroxialquilo, oxo, ciano, cianoalquilo, y sulfona,

arilo opcionalmente sustituido donde el sustituyente opcionalmente sustituido, en cada caso, se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en alquilo, alcoxi, amina, amida, acilo, alcoxialquilo, haloalquilo, haloalcoxi, halógeno, hidroxi, ciano, hidroxialquilo, cianoalquilo, aminoalquilo, cicloalquilo y heterociclilo, donde

el sustituyente alquilo está opcionalmente sustituido en forma independiente, en cada caso, con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en cicloalquilo, ciano, alcoxi, y aminoalquilo,

el sustituyente cicloalquilo está opcionalmente sustituido en forma independiente, en cada caso, con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en cicloalquilo, ciano, alcoxi, y aminoalquilo, y

el sustituyente heterociclilo está opcionalmente sustituido en forma independiente, en cada caso, con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en alquilo, alcoxi, alcoxialquilo, amida, amina, aminoalquilo, acilo,

haloalquilo, haloalcoxi, halógeno, hidroxi, hidroxialquilo, oxo, ciano, cianoalquilo, y sulfona, y

heterociclo opcionalmente sustituido, donde el sustituyente opcionalmente sustituido, en cada caso, se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en alquilo, alcoxi, alcoxialquilo, amida, amina, aminoalquilo, acilo, haloalquilo, haloalcoxi, halógeno, hidroxi, hidroxialquilo, oxo, ciano, cianoalquilo, y sulfona,

donde si L^1 es un enlace directo y E^1 es un heterociclo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido, el heterociclilo o heteroarilo está unido por C;

E^{11}, en cada caso, se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en H, alquilo, cicloalquilo, alcoxi, ciano, haloalcoxi, haloalquilo, hidroxi, hidroxialquilo, y halógeno;

o donde dos instancias de E^{11} tomadas junto con el átomo de carbono al cual se encuentran unidas forman un anillo cicloalquilo o heterociclilo que tiene entre 3 y 6 átomos en la estructura del anillo;

Z se selecciona entre el grupo que consiste en acilo, carbamoilo, formilo, amida, alcoxi, alcoxialquilo, urea, amina, amidina, alquilo, cicloalquilo, ciano, cianoalquilo, sulfonamida, hidroxi, hidroxialquilo, halógeno, sulfona, heterociclo opcionalmente sustituido, heterociclil$(CH_2)_m$NH- opcionalmente sustituido, donde el sustituyente opcionalmente sustituido sobre el anillo heterociclilo, en cada caso, es en forma independiente R^9;

R^1 se selecciona entre el grupo que consiste en H, alquilo, alcoxi, haloalquilo, ciano, y halógeno;

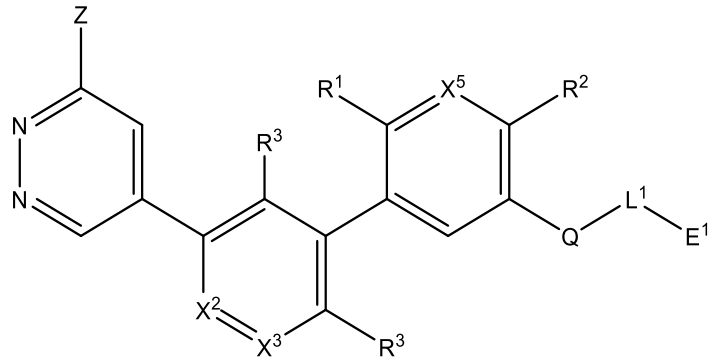
R^2 se selecciona entre el grupo que consiste en H y F;

R^3, en cada caso, se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en H, alquilo, y halógeno;

R^9 se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo, alcoxi, alcoxialquilo, amida, amina, aminoalquilo, acilo, haloalquilo, haloalcoxi, halógeno, hidroxi, hidroxialquilo, oxo, ciano, cianoalquilo, y sulfonilo; y

cada m es en forma independiente 0, 1, 2, 3, o 4.

[000107] En algunas formas de realización, el compuesto está representado por la Fórmula I-G:



Fórmula I-G

o una sal farmacéuticamente aceptable, enantiómero, estereoisómero, o tautómero del mismo, donde:

X^2 se selecciona entre el grupo que consiste en CH, C-L^3-E^3, C-O-L^3-E^3, C-N(R^4)-L^3-E^3, y N;

X^3 se selecciona entre el grupo que consiste en CH, C-L^2-E^2, C-O-L^2-E^2, C-N(R^4)-L^2-E^2, y N;

X^5 se selecciona entre el grupo que consiste en N, CH, y CF;

L^3 se selecciona entre el grupo que consiste en un enlace directo y C_1-C_6alquilo opcionalmente sustituido, donde el sustituyente opcionalmente sustituido, en cada caso, es $(E^{31})_p$;

Q se selecciona entre el grupo que consiste en -NH-C(O)- y -C(O)-NH-;

L^1 se selecciona entre el grupo que consiste en un enlace directo y C_1-C_6alquilo opcionalmente sustituido, donde el sustituyente opcionalmente sustituido, en cada caso, es $(E^{11})_m$;

E^1 se selecciona entre el grupo que consiste en H, alcoxi, ciano, haloalcoxi, halógeno,

alquilo opcionalmente sustituido donde el sustituyente opcionalmente sustituido, en cada caso, se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en alquilo, alcoxi, amina, haloalquilo, haloalcoxi, halógeno, hidroxi, y ciano,

cicloalquilo opcionalmente sustituido donde el sustituyente opcionalmente sustituido, en cada caso, se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en alquilo, alcoxi, amina, haloalquilo, haloalcoxi, halógeno, hidroxi, y ciano,

heteroarilo opcionalmente sustituido donde el sustituyente opcionalmente sustituido, en cada caso, se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en alquilo, alcoxi, amina, amida, sulfona, acilo, alcoxialquilo, haloalquilo, haloalcoxi, halógeno, hidroxi, ciano, hidroxialquilo, cianoalquilo, aminoalquilo, cicloalquilo y heterociclilo, donde

el sustituyente alquilo está opcionalmente sustituido en forma independiente, en cada caso, con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en cicloalquilo, ciano, alcoxi, y aminoalquilo,

el sustituyente cicloalquilo está opcionalmente sustituido en forma independiente, en cada caso, con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en cicloalquilo, ciano, alcoxi, y aminoalquilo, y

el sustituyente heterociclilo está opcionalmente sustituido en forma independiente, en cada caso, con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en alquilo, alcoxi, alcoxialquilo, amida, amina, aminoalquilo, acilo, haloalquilo, haloalcoxi, halógeno, hidroxi, hidroxialquilo, oxo, ciano, cianoalquilo, y sulfona,

arilo opcionalmente sustituido donde el sustituyente opcionalmente sustituido, en cada caso, se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en alquilo, alcoxi, amina, amida, acilo, alcoxialquilo, haloalquilo, haloalcoxi, halógeno, hidroxi, ciano, hidroxialquilo, cianoalquilo, aminoalquilo, cicloalquilo y heterociclilo, donde

el sustituyente alquilo está opcionalmente sustituido en forma independiente, en cada caso, con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en cicloalquilo, ciano, alcoxi, y aminoalquilo,

el sustituyente cicloalquilo está opcionalmente sustituido en forma independiente, en cada caso, con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en cicloalquilo, ciano, alcoxi, y aminoalquilo, y

el sustituyente heterociclilo está opcionalmente sustituido en forma independiente, en cada caso, con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en alquilo, alcoxi, alcoxialquilo, amida, amina, aminoalquilo, acilo, haloalquilo, haloalcoxi, halógeno, hidroxi, hidroxialquilo, oxo, ciano, cianoalquilo, y sulfona, y

heterociclo opcionalmente sustituido, donde el sustituyente opcionalmente sustituido, en cada caso, se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en alquilo, alcoxi, alcoxialquilo, amida, amina,

aminoalquilo, acilo, haloalquilo, haloalcoxi, halógeno, hidroxi, hidroxialquilo, oxo, ciano, cianoalquilo, y sulfona;

E^{11}, en cada caso, se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en H, alquilo, cicloalquilo, alcoxi, ciano, haloalcoxi, haloalquilo, hidroxi, hidroxialquilo, y halógeno;

o donde dos instancias de E^{11} tomadas junto con el átomo de carbono al cual se encuentran unidas forman un anillo cicloalquilo o heterociclilo que tiene entre 3 y 6 átomos en la estructura del anillo;

E^2 se selecciona entre el grupo que consiste en hidroxi, alcoxi, alcoxialquilo, ciano, sulfonilo, H, alquilo, amina, amida, acilo, haloalcoxi, haloalquilo, y

heterociclo opcionalmente sustituido donde el sustituyente opcionalmente sustituido, en cada caso, se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en alquilo, alcoxi, amida, amina, acilo, haloalquilo, haloalcoxi, halógeno, hidroxi, hidroxialquilo, oxo, ciano, y cianoalquilo;

E^{21}, en cada caso, se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en H, alquilo, cicloalquilo, alcoxi, ciano, cianoalquilo, haloalcoxi, haloalquilo, hidroxi, hidroxialquilo, y halógeno;

o donde dos instancias de E^{21} tomadas junto con el átomo de carbono al cual se encuentran unidas forman un anillo cicloalquilo o heterociclilo que tiene entre 3 y 6 átomos en la estructura del anillo;

E^3 se selecciona entre el grupo que consiste en hidroxi, alcoxi, alcoxilalquilo, ciano, sulfonilo, haloalcoxi, H, alquilo, acilo, amina, aminoalquilo, amida, haloalquilo, ciano, sulfona,

heterociclo opcionalmente sustituido, donde el sustituyente opcionalmente sustituido, en cada caso, se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en alquilo, alcoxi, alcoxialquilo, amida, amina, aminoalquilo, acilo, haloalquilo, haloalcoxi, halógeno, hidroxi, hidroxialquilo, oxo, ciano, cianoalquilo, o sulfona,

heteroarilo opcionalmente sustituido, donde el sustituyente opcionalmente sustituido, en cada caso, se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en alquilo, alcoxi, amida, amina, acilo, alcoxialquilo, haloalquilo, haloalcoxi, halógeno, hidroxi, hidroxialquilo, ciano, cianoalquilo, y heterociclilo, y

cicloalquilo opcionalmente sustituido, donde el sustituyente opcionalmente sustituido, en cada caso, se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en alquilo, alcoxi, haloalquilo, haloalcoxi, halógeno, hidroxi, y ciano;

E^{31}, en cada caso, se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en H, alquilo, cicloalquilo, alcoxi, alcoxialquilo, ciano, cianoalquilo, haloalcoxi, haloalquilo, hidroxi, hidroxialquilo, y halógeno;

o donde dos instancias de E^{31} tomadas junto con el átomo de carbono al cual se encuentran unidas forman un anillo cicloalquilo o heterociclilo que tiene entre 3 y 6 átomos en la estructura del anillo;

Z se selecciona entre el grupo que consiste en acilo, carbamoilo, formilo, amida, alcoxi, alcoxialquilo, urea, amina, amidina, alquilo, cicloalquilo, H, ciano, cianoalquilo, sulfonamida, hidroxi, hidroxialquilo, halógeno, sulfona, heterociclo opcionalmente sustituido, y heterociclil(CH2)mNH- opcionalmente sustituido,

donde el sustituyente opcionalmente sustituido sobre el anillo heterociclilo, en cada caso, es en forma independiente R^9;

R^1 se selecciona entre el grupo que consiste en H, alquilo, alcoxi, haloalquilo, ciano, y halógeno;

R^2 se selecciona entre el grupo que consiste en H y F;

R^3, en cada caso, se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en H, alquilo, y halógeno;

R^4, en cada caso, se selecciona en forma independiente entre H y alquilo;

R^9, en cada caso, se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en alquilo, alcoxi, alcoxialquilo, amida, amina, aminoalquilo, acilo, haloalquilo, haloalcoxi, halógeno, hidroxi, hidroxialquilo, oxo, ciano, cianoalquilo, y sulfonilo;

cada p es en forma independiente 0, 1 o 2; y

cada m es en forma independiente 0, 1, 2, 3, o 4;

con la condición de que

X^2 y X^3 no son ambos N;

cuando X^3 se selecciona entre C-O-L^3-E^3 y C-N(R^4)-L^3-E^3, R^4 es H, y cada L^3 es un enlace directo, cada E^3 no es un anillo bicíclico de 6, 7, 8, 9, 10 u 11 miembros que contiene 0, 1, 2, 3 o 4 átomos seleccionados entre N, O, y S; o

cuando X^2 se selecciona entre C-O-L^2-E^2 y C-N(R^4)-L^2-E^2, R^4 es H, y cada L^2 es un enlace directo, cada E^2 no es un anillo bicíclico de 6, 7, 8, 9, 10 u 11 miembros que contiene 0, 1, 2, 3 o 4 átomos seleccionados entre N, O, y S; o

cuando X^6 es CH, X^5 es CH o CF, X^3 es N, Q es -C(O)NH-, L^1 es un enlace directo, y E^1 se selecciona entre el grupo que consiste en C_3-C_8 cicloalquilo, C_2-C_8 heterociclilo, C_6-C_{14} arilo, y C_1-C_9 heteroarilo, X^2 no es C-N(R^4)-L^2-E^2; o

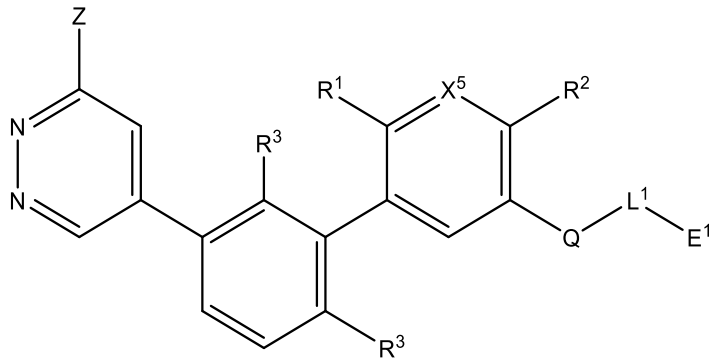
cuando L^1 es un enlace directo, entonces E^1 no es heterociclilo unido por N; o

cuando Q es -C(O)-NH- y L^1 es un enlace directo, E^1 no es H; o

cuando Q es -NH-C(O)-, L^1-E^1 no es metilo no sustituido; o

cuando X^3 es N, R^3 es H, X^5 y X^6 son CH, X^2 es CH o C-NH_2, y Q es -C(O)-NH, entonces L^1-E^1 no es alquilo sustituido con amina.

[000108] En algunas formas de realización, el compuesto está representado por la Fórmula I-GA:



Fórmula I-GA

o una sal farmacéuticamente aceptable, enantiómero, estereoisómero, o tautómero del mismo, donde:

X^5 se selecciona entre el grupo que consiste en N, CH, y CF;

Q se selecciona entre el grupo que consiste en -NH-C(O)- y -C(O)-NH-;

L^1 se selecciona entre el grupo que consiste en un enlace directo y C_1-C_6alquilo opcionalmente sustituido, donde el sustituyente opcionalmente sustituido, en cada caso, es $(E^{11})_m$;

E^1 se selecciona entre el grupo que consiste en

cicloalquilo opcionalmente sustituido donde el sustituyente opcionalmente sustituido, en cada caso, se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en alquilo, alcoxi, amina, haloalquilo, haloalcoxi, halógeno, hidroxi, y ciano,

heteroarilo opcionalmente sustituido donde el sustituyente opcionalmente sustituido, en cada caso, se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en alquilo, alcoxi, amina, amida, sulfona, acilo, alcoxialquilo, haloalquilo, haloalcoxi, halógeno, hidroxi, ciano, hidroxialquilo, cianoalquilo, aminoalquilo, cicloalquilo y heterociclilo, donde

el sustituyente alquilo está opcionalmente sustituido en forma independiente, en cada caso, con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en cicloalquilo, ciano, alcoxi, y aminoalquilo,

el sustituyente cicloalquilo está opcionalmente sustituido en forma independiente, en cada caso, con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en cicloalquilo, ciano, alcoxi, y aminoalquilo, y

el sustituyente heterociclilo está opcionalmente sustituido en forma independiente, en cada caso, con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en alquilo, alcoxi, alcoxialquilo, amida, amina, aminoalquilo, acilo, haloalquilo, haloalcoxi, halógeno, hidroxi, hidroxialquilo, oxo, ciano, cianoalquilo, y sulfona,

arilo opcionalmente sustituido donde el sustituyente opcionalmente sustituido, en cada caso, se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en alquilo, alcoxi, amina, amida, acilo, alcoxialquilo, haloalquilo, haloalcoxi, halógeno, hidroxi, ciano, hidroxialquilo, cianoalquilo, aminoalquilo, cicloalquilo y heterociclilo, donde

el sustituyente alquilo está opcionalmente sustituido en forma independiente, en cada caso, con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en cicloalquilo, ciano, alcoxi, y aminoalquilo,

el sustituyente cicloalquilo está opcionalmente sustituido en forma independiente, en cada caso, con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en cicloalquilo, ciano, alcoxi, y aminoalquilo, y

el sustituyente heterociclilo está opcionalmente sustituido en forma independiente, en cada caso, con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en alquilo, alcoxi, alcoxialquilo, amida, amina, aminoalquilo, acilo, haloalquilo, haloalcoxi, halógeno, hidroxi, hidroxialquilo, oxo, ciano, cianoalquilo, y sulfona, y

heterociclo opcionalmente sustituido, donde el sustituyente opcionalmente sustituido, en cada caso, se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en alquilo, alcoxi, alcoxialquilo, amida, amina, aminoalquilo, acilo, haloalquilo, haloalcoxi, halógeno, hidroxi, hidroxialquilo, oxo, ciano, cianoalquilo, y sulfona,

donde si L^1 es un enlace directo y E^1 es un heterociclo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido, el heterociclilo o heteroarilo está unido por C;

E^{11}, en cada caso, se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en H, alquilo, cicloalquilo, alcoxi, ciano, haloalcoxi, haloalquilo, hidroxi, hidroxialquilo, y halógeno;

o donde dos instancias de E^{11} tomadas junto con el átomo de carbono al cual se encuentran unidas forman un anillo cicloalquilo o heterociclilo que tiene entre 3 y 6 átomos en la estructura del anillo;

Z se selecciona entre el grupo que consiste en acilo, carbamoilo, formilo, amida, alcoxi, alcoxialquilo, urea, amina, amidina, alquilo, cicloalquilo, ciano, cianoalquilo, sulfonamida, hidroxi, hidroxialquilo, halógeno, sulfona, heterociclo opcionalmente sustituido, heterociclil$(CH_2)_m$NH- opcionalmente sustituido, donde el sustituyente opcionalmente sustituido sobre el anillo heterociclilo, en cada caso, es en forma independiente R^9;

R^1 se selecciona entre el grupo que consiste en H, alquilo, alcoxi, haloalquilo, ciano, y halógeno;

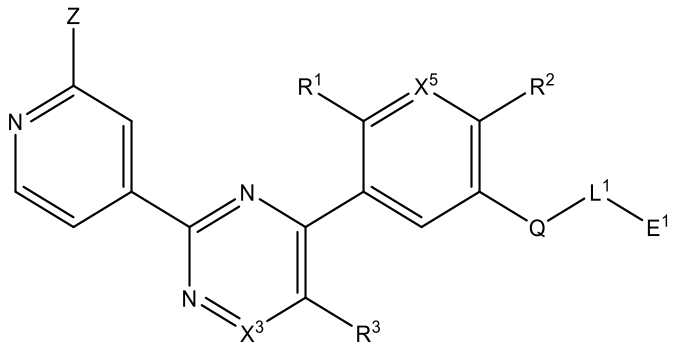
R^2 se selecciona entre el grupo que consiste en H y F;

R^3, en cada caso, se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en H, alquilo, y halógeno;

R^9, en cada caso, se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en alquilo, alcoxi, alcoxialquilo, amida, amina, aminoalquilo, acilo, haloalquilo, haloalcoxi, halógeno, hidroxi, hidroxialquilo, oxo, ciano, cianoalquilo, y sulfonilo; y

cada m es en forma independiente 0, 1, 2, 3, o 4.

[000109] En algunas formas de realización, el compuesto está representado por la Fórmula I-H:



Fórmula I-H

o una sal farmacéuticamente aceptable, enantiómero, estereoisómero, o tautómero del mismo, donde:

X^3 se selecciona entre el grupo que consiste en CH, C-L^3-E^3, C-O-L^3-E^3, y C-N(R^4)-L^3-E^3;

X^5 se selecciona entre el grupo que consiste en N, CH, y CF;

L^3 se selecciona entre el grupo que consiste en un enlace directo y C_1-C_6alquilo opcionalmente sustituido, donde el sustituyente opcionalmente sustituido, en cada caso, es $(E^{31})_p$;

Q se selecciona entre el grupo que consiste en -NH-C(O)- y -C(O)-NH-;

L^1 se selecciona entre el grupo que consiste en un enlace directo y C_1-C_6alquilo opcionalmente sustituido, donde el sustituyente opcionalmente sustituido, en cada caso, es $(E^{11})_m$;

E^1 se selecciona entre el grupo que consiste en H, alcoxi, ciano, haloalcoxi, halógeno,

alquilo opcionalmente sustituido donde el sustituyente opcionalmente sustituido, en cada caso, se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en alquilo, alcoxi, amina, haloalquilo, haloalcoxi, halógeno, hidroxi, y ciano,

cicloalquilo opcionalmente sustituido donde el sustituyente opcionalmente sustituido, en cada caso, se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en alquilo, alcoxi, amina, haloalquilo, haloalcoxi, halógeno, hidroxi, y ciano,

heteroarilo opcionalmente sustituido donde el sustituyente opcionalmente sustituido, en cada caso, se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en alquilo, alcoxi, amina, amida, sulfona, acilo, alcoxialquilo, haloalquilo, haloalcoxi, halógeno, hidroxi, ciano, hidroxialquilo, cianoalquilo, aminoalquilo, cicloalquilo y heterociclilo, donde

el sustituyente alquilo está opcionalmente sustituido en forma independiente, en cada caso, con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en cicloalquilo, ciano, alcoxi, y aminoalquilo,

el sustituyente cicloalquilo está opcionalmente sustituido en forma independiente, en cada caso, con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en cicloalquilo, ciano, alcoxi, y aminoalquilo, y

el sustituyente heterociclilo está opcionalmente sustituido en forma independiente, en cada caso, con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en alquilo, alcoxi, alcoxialquilo, amida, amina, aminoalquilo, acilo, haloalquilo, haloalcoxi, halógeno, hidroxi, hidroxialquilo, oxo, ciano, cianoalquilo, y sulfona,

arilo opcionalmente sustituido donde el sustituyente opcionalmente sustituido, en cada caso, se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en alquilo, alcoxi, amina, amida, acilo, alcoxialquilo, haloalquilo, haloalcoxi, halógeno, hidroxi, ciano, hidroxialquilo, cianoalquilo, aminoalquilo, cicloalquilo y heterociclilo, donde

el sustituyente alquilo está opcionalmente sustituido en forma independiente, en cada caso, con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en cicloalquilo, ciano, alcoxi, y aminoalquilo,

el sustituyente cicloalquilo está opcionalmente sustituido en forma independiente, en cada caso, con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en cicloalquilo, ciano, alcoxi, y aminoalquilo, y

el sustituyente heterociclilo está opcionalmente sustituido en forma independiente, en cada caso, con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en alquilo, alcoxi, alcoxialquilo, amida, amina, aminoalquilo, acilo, haloalquilo, haloalcoxi, halógeno, hidroxi, hidroxialquilo, oxo, ciano, cianoalquilo, y sulfona, y

heterociclo opcionalmente sustituido, donde el sustituyente opcionalmente sustituido, en cada caso, se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en alquilo, alcoxi, alcoxialquilo, amida, amina, aminoalquilo, acilo, haloalquilo, haloalcoxi, halógeno, hidroxi, hidroxialquilo, oxo, ciano, cianoalquilo, y sulfona;

E^{11}, en cada caso, se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en H, alquilo, cicloalquilo, alcoxi, ciano, haloalcoxi, haloalquilo, hidroxi, hidroxialquilo, y halógeno;

o donde dos instancias de E^{11} tomadas junto con el átomo de carbono al cual se encuentran unidas forman un anillo cicloalquilo o heterociclilo que tiene entre 3 y 6 átomos en la estructura del anillo;

E^{3} se selecciona entre el grupo que consiste en hidroxi, alcoxi, alcoxilalquilo, ciano, sulfonilo, haloalcoxi, H, alquilo, acilo, amina, aminoalquilo, amida, haloalquilo, ciano, sulfona,

heterociclo opcionalmente sustituido, donde el sustituyente opcionalmente sustituido, en cada caso, se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en alquilo, alcoxi, alcoxialquilo, amida, amina, aminoalquilo, acilo, haloalquilo, haloalcoxi, halógeno, hidroxi, hidroxialquilo, oxo, ciano, cianoalquilo, o sulfona,

heteroarilo opcionalmente sustituido, donde el sustituyente opcionalmente sustituido, en cada caso, se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en alquilo, alcoxi, amida, amina, acilo, alcoxialquilo, haloalquilo, haloalcoxi, halógeno, hidroxi, hidroxialquilo, ciano, cianoalquilo, y heterociclilo, y

cicloalquilo opcionalmente sustituido, donde el sustituyente opcionalmente sustituido, en cada caso, se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en alquilo, alcoxi, haloalquilo, haloalcoxi, halógeno, hidroxi, y ciano;

E^{31}, en cada caso, se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en H, alquilo, cicloalquilo, alcoxi, alcoxialquilo, ciano, cianoalquilo, haloalcoxi, haloalquilo, hidroxi, hidroxialquilo, y halógeno;

o donde dos instancias de E^{31} tomadas junto con el átomo de carbono al cual se encuentran unidas forman un anillo cicloalquilo o heterociclilo que tiene entre 3 y 6 átomos en la estructura del anillo;

Z se selecciona entre el grupo que consiste en acilo, carbamoilo, formilo, amida, alcoxi, alcoxialquilo, urea, amina, amidina, alquilo, cicloalquilo, H, ciano, cianoalquilo, sulfonamida, hidroxi, hidroxialquilo, halógeno, sulfona, heterociclo opcionalmente sustituido, y heterociclil(CH2)mNH- opcionalmente sustituido,

donde el sustituyente opcionalmente sustituido sobre el anillo heterociclilo, en cada caso, es en forma independiente R^9;

R^1 se selecciona entre el grupo que consiste en H, alquilo, alcoxi, haloalquilo, ciano, y halógeno;

R^2 se selecciona entre el grupo que consiste en H y F;

R^3, en cada caso, se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en H, alquilo, y halógeno;

R^4, en cada caso, se selecciona en forma independiente entre H y alquilo;

R^9, en cada caso, se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en alquilo, alcoxi, alcoxialquilo, amida, amina, aminoalquilo, acilo, haloalquilo, haloalcoxi, halógeno, hidroxi, hidroxialquilo, oxo, ciano, cianoalquilo, y sulfonilo;

cada p es en forma independiente 0, 1 o 2; y

cada m es en forma independiente 0, 1, 2, 3, o 4;

con la condición de que

cuando R^3 se selecciona entre H y alquilo, X^3 es C-L^3-E^3, y L^3 es un enlace directo, E^3 no es morfolinilo; o

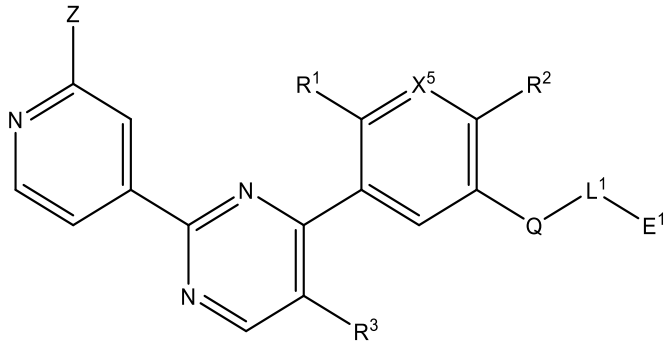
cuando X^3 se selecciona entre C-O-L^3-E^3 y C-N(R^4)-L^3-E^3, R^4 es H, y cada L^3 es un enlace directo, cada E^3 no es un anillo bicíclico de 6, 7, 8, 9, 10 u 11 miembros que contiene 0, 1, 2, 3 o 4 átomos seleccionados entre N, O, y S; o

cuando L^1 es un enlace directo, entonces E^1 no es heterociclilo unido por N; o

cuando Q es -C(O)-NH- y L^1 es un enlace directo, E^1 no es H; o

cuando Q es -NH-C(O)-, L^1-E^1 no es metilo no sustituido.

[000110] En algunas formas de realización, el compuesto está representado por la Fórmula I-HA:



Fórmula I-HA

o una sal farmacéuticamente aceptable, enantiómero, estereoisómero, o tautómero del mismo, donde:

X^5 se selecciona entre el grupo que consiste en N, CH, y CF;

Q se selecciona entre el grupo que consiste en -NH-C(O)- y -C(O)-NH-;

L^1 se selecciona entre el grupo que consiste en un enlace directo y C_1-C_6alquilo opcionalmente sustituido, donde el sustituyente opcionalmente sustituido, en cada caso, es $(E^{11})_m$;

E^1 se selecciona entre el grupo que consiste en

cicloalquilo opcionalmente sustituido donde el sustituyente opcionalmente sustituido, en cada caso, se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en alquilo, alcoxi, amina, haloalquilo, haloalcoxi, halógeno, hidroxi, y ciano,

heteroarilo opcionalmente sustituido donde el sustituyente opcionalmente sustituido, en cada caso, se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en alquilo, alcoxi, amina, amida, sulfona, acilo,

alcoxialquilo, haloalquilo, haloalcoxi, halógeno, hidroxi, ciano, hidroxialquilo, cianoalquilo, aminoalquilo, cicloalquilo y heterociclilo, donde

el sustituyente alquilo está opcionalmente sustituido en forma independiente, en cada caso, con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en cicloalquilo, ciano, alcoxi, y aminoalquilo,

el sustituyente cicloalquilo está opcionalmente sustituido en forma independiente, en cada caso, con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en cicloalquilo, ciano, alcoxi, y aminoalquilo, y

el sustituyente heterociclilo está opcionalmente sustituido en forma independiente, en cada caso, con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en alquilo, alcoxi, alcoxialquilo, amida, amina, aminoalquilo, acilo, haloalquilo, haloalcoxi, halógeno, hidroxi, hidroxialquilo, oxo, ciano, cianoalquilo, y sulfona,

arilo opcionalmente sustituido donde el sustituyente opcionalmente sustituido, en cada caso, se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en alquilo, alcoxi, amina, amida, acilo, alcoxialquilo, haloalquilo, haloalcoxi, halógeno, hidroxi, ciano, hidroxialquilo, cianoalquilo, aminoalquilo, cicloalquilo y heterociclilo, donde

el sustituyente alquilo está opcionalmente sustituido en forma independiente, en cada caso, con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en cicloalquilo, ciano, alcoxi, y aminoalquilo,

el sustituyente cicloalquilo está opcionalmente sustituido en forma independiente, en cada caso, con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en cicloalquilo, ciano, alcoxi, y aminoalquilo, y

el sustituyente heterociclilo está opcionalmente sustituido en forma independiente, en cada caso, con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en alquilo, alcoxi, alcoxialquilo, amida, amina, aminoalquilo, acilo, haloalquilo, haloalcoxi, halógeno, hidroxi, hidroxialquilo, oxo, ciano, cianoalquilo, y sulfona, y

heterociclo opcionalmente sustituido, donde el sustituyente opcionalmente sustituido, en cada caso, se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en alquilo, alcoxi, alcoxialquilo, amida, amina, aminoalquilo, acilo, haloalquilo, haloalcoxi, halógeno, hidroxi, hidroxialquilo, oxo, ciano, cianoalquilo, y sulfona,

donde si L^1 es un enlace directo y E^1 es un heterociclo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido, el heterociclilo o heteroarilo está unido por C;

E^{11}, en cada caso, se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en H, alquilo, cicloalquilo, alcoxi, ciano, haloalcoxi, haloalquilo, hidroxi, hidroxialquilo, y halógeno;

o donde dos instancias de E^{11} tomadas junto con el átomo de carbono al cual se encuentran unidas forman un anillo cicloalquilo o heterociclilo que tiene entre 3 y 6 átomos en la estructura del anillo;

Z se selecciona entre el grupo que consiste en acilo, carbamoilo, formilo, amida, alcoxi, alcoxialquilo, urea, amina, amidina, alquilo, cicloalquilo, ciano, cianoalquilo, sulfonamida, hidroxi, hidroxialquilo, halógeno, sulfona, heterociclo opcionalmente sustituido, heterociclil$(CH_2)_m$NH- opcionalmente sustituido, donde el sustituyente opcionalmente sustituido sobre el anillo heterociclilo, en cada caso, es en forma independiente R^9;

R^1 se selecciona entre el grupo que consiste en H, alquilo, alcoxi, haloalquilo, ciano, y halógeno;

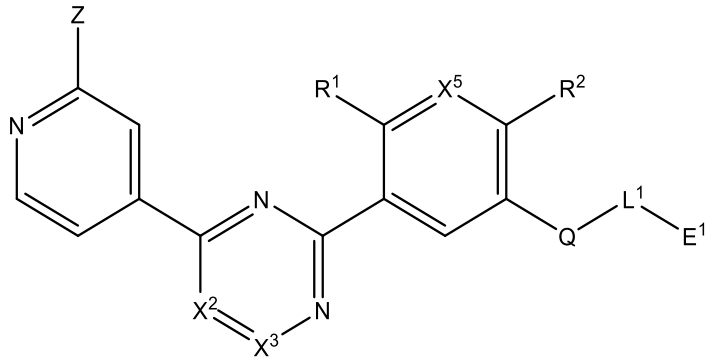
R^2 se selecciona entre el grupo que consiste en H y F;

R^3, en cada caso, se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en H, alquilo, y halógeno;

R^9, en cada caso, se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en alquilo, alcoxi, alcoxialquilo, amida, amina, aminoalquilo, acilo, haloalquilo, haloalcoxi, halógeno, hidroxi, hidroxialquilo, oxo, ciano, cianoalquilo, y sulfonilo; y

cada m es en forma independiente 0, 1, 2, 3, o 4.

[000111] En algunas formas de realización, el compuesto está representado por la Fórmula I-J:



Fórmula I-J

o una sal farmacéuticamente aceptable, enantiómero, estereoisómero, o tautómero del mismo, donde:

X^2 se selecciona entre el grupo que consiste en CH, C-O-L^2-E^2, C-L^2-E^2, y C-N(R^4)-L^2-E^2;

X^3 se selecciona entre el grupo que consiste en CH, C-L^3-E^3, C-O-L^3-E^3, y C-N(R^4)-L^3-E^3;

X^5 se selecciona entre el grupo que consiste en N, CH, y CF;

L^2 se selecciona entre el grupo que consiste en un enlace directo y C_1-C_6alquilo opcionalmente sustituido, donde el sustituyente opcionalmente sustituido, en cada caso, es $(E^{21})_p$;

L^3 se selecciona entre el grupo que consiste en un enlace directo y C_1-C_6alquilo opcionalmente sustituido, donde el sustituyente opcionalmente sustituido, en cada caso, es $(E^{31})_p$;

Q se selecciona entre el grupo que consiste en -NH-C(O)- y -C(O)-NH-;

L^1 se selecciona entre el grupo que consiste en un enlace directo y C_1-C_6alquilo opcionalmente sustituido, donde el sustituyente opcionalmente sustituido, en cada caso, es $(E^{11})_m$;

E^1 se selecciona entre el grupo que consiste en H, alcoxi, ciano, haloalcoxi, halógeno,

alquilo opcionalmente sustituido donde el sustituyente opcionalmente sustituido, en cada caso, se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en alquilo, alcoxi, amina, haloalquilo, haloalcoxi, halógeno, hidroxi, y ciano,

cicloalquilo opcionalmente sustituido donde el sustituyente opcionalmente sustituido, en cada caso, se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en alquilo, alcoxi, amina, haloalquilo, haloalcoxi, halógeno, hidroxi, y ciano,

heteroarilo opcionalmente sustituido donde el sustituyente opcionalmente sustituido, en cada caso, se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en alquilo, alcoxi, amina, amida, sulfona, acilo, alcoxialquilo, haloalquilo, haloalcoxi, halógeno, hidroxi, ciano, hidroxialquilo, cianoalquilo, aminoalquilo, cicloalquilo y heterociclilo, donde

el sustituyente alquilo está opcionalmente sustituido en forma independiente, en cada caso, con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en cicloalquilo, ciano, alcoxi, y aminoalquilo,

el sustituyente cicloalquilo está opcionalmente sustituido en forma independiente, en cada caso, con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en cicloalquilo, ciano, alcoxi, y aminoalquilo, y

el sustituyente heterociclilo está opcionalmente sustituido en forma independiente, en cada caso, con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en alquilo, alcoxi, alcoxialquilo, amida, amina, aminoalquilo, acilo, haloalquilo, haloalcoxi, halógeno, hidroxi, hidroxialquilo, oxo, ciano, cianoalquilo, y sulfona,

arilo opcionalmente sustituido donde el sustituyente opcionalmente sustituido, en cada caso, se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en alquilo, alcoxi, amina, amida, acilo, alcoxialquilo, haloalquilo, haloalcoxi, halógeno, hidroxi, ciano, hidroxialquilo, cianoalquilo, aminoalquilo, cicloalquilo y heterociclilo, donde

el sustituyente alquilo está opcionalmente sustituido en forma independiente, en cada caso, con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en cicloalquilo, ciano, alcoxi, y aminoalquilo,

el sustituyente cicloalquilo está opcionalmente sustituido en forma independiente, en cada caso, con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en cicloalquilo, ciano, alcoxi, y aminoalquilo, y

el sustituyente heterociclilo está opcionalmente sustituido en forma independiente, en cada caso, con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en alquilo, alcoxi, alcoxialquilo, amida, amina, aminoalquilo, acilo,

haloalquilo, haloalcoxi, halógeno, hidroxi, hidroxialquilo, oxo, ciano, cianoalquilo, y sulfona, y

heterociclo opcionalmente sustituido, donde el sustituyente opcionalmente sustituido, en cada caso, se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en alquilo, alcoxi, alcoxialquilo, amida, amina, aminoalquilo, acilo, haloalquilo, haloalcoxi, halógeno, hidroxi, hidroxialquilo, oxo, ciano, cianoalquilo, y sulfona;

E^{11}, en cada caso, se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en H, alquilo, cicloalquilo, alcoxi, ciano, haloalcoxi, haloalquilo, hidroxi, hidroxialquilo, y halógeno;

o donde dos instancias de E^{11} tomadas junto con el átomo de carbono al cual se encuentran unidas forman un anillo cicloalquilo o heterociclilo que tiene entre 3 y 6 átomos en la estructura del anillo;

E^{2} se selecciona entre el grupo que consiste en hidroxi, alcoxi, alcoxialquilo, ciano, sulfonilo, H, alquilo, amina, amida, acilo, haloalcoxi, haloalquilo, y heterociclilo, donde heterociclilo está opcionalmente sustituido con una o más instancias de un sustituyente seleccionado en forma independiente entre el grupo que consiste en alquilo, alcoxi, amida, amina, acilo, haloalquilo, haloalcoxi, halógeno, hidroxi, hidroxialquilo, oxo, ciano, y cianoalquilo;

E^{21}, en cada caso, se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en H, alquilo, cicloalquilo, alcoxi, ciano, cianoalquilo, haloalcoxi, haloalquilo, hidroxi, hidroxialquilo, y halógeno;

o donde dos instancias de E^{21} tomadas junto con el átomo de carbono al cual se encuentran unidas forman un anillo cicloalquilo o heterociclilo que tiene entre 3 y 6 átomos en la estructura del anillo;

E^3 se selecciona entre el grupo que consiste en hidroxi, alcoxi, alcoxilalquilo, ciano, sulfonilo, haloalcoxi, H, alquilo, acilo, amina, aminoalquilo, amida, haloalquilo, ciano, sulfona,

heterociclo opcionalmente sustituido, donde el sustituyente opcionalmente sustituido, en cada caso, se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en alquilo, alcoxi, alcoxialquilo, amida, amina, aminoalquilo, acilo, haloalquilo, haloalcoxi, halógeno, hidroxi, hidroxialquilo, oxo, ciano, cianoalquilo, o sulfona,

heteroarilo opcionalmente sustituido, donde el sustituyente opcionalmente sustituido, en cada caso, se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en alquilo, alcoxi, amida, amina, acilo, alcoxialquilo, haloalquilo, haloalcoxi, halógeno, hidroxi, hidroxialquilo, ciano, cianoalquilo, y heterociclilo, y

cicloalquilo opcionalmente sustituido, donde el sustituyente opcionalmente sustituido, en cada caso, se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en alquilo, alcoxi, haloalquilo, haloalcoxi, halógeno, hidroxi, y ciano;

E^{31}, en cada caso, se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en H, alquilo, cicloalquilo, alcoxi, alcoxialquilo, ciano, cianoalquilo, haloalcoxi, haloalquilo, hidroxi, hidroxialquilo, y halógeno;

o donde dos instancias de E^{31} tomadas junto con el átomo de carbono al cual se encuentran unidas forman un anillo cicloalquilo o heterociclilo que tiene entre 3 y 6 átomos en la estructura del anillo;

Z se selecciona entre el grupo que consiste en acilo, carbamoilo, formilo, amida, alcoxi, alcoxialquilo, urea, amina, amidina, alquilo, cicloalquilo, H, ciano, cianoalquilo, sulfonamida, hidroxi, hidroxialquilo, halógeno, sulfona, heterociclo opcionalmente sustituido, y heterociclil(CH2)mNH- opcionalmente sustituido, donde el sustituyente opcionalmente sustituido sobre el anillo heterociclilo, en cada caso, es en forma independiente R^9;

R^1 se selecciona entre el grupo que consiste en H, alquilo, alcoxi, haloalquilo, ciano, y halógeno;

R^2 se selecciona entre el grupo que consiste en H y F;

R^3, en cada caso, se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en H, alquilo, y halógeno;

R^4, en cada caso, se selecciona en forma independiente entre H y alquilo;

R^9, en cada caso, se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en alquilo, alcoxi, alcoxialquilo, amida, amina, aminoalquilo, acilo, haloalquilo, haloalcoxi, halógeno, hidroxi, hidroxialquilo, oxo, ciano, cianoalquilo, y sulfonilo;

cada p es en forma independiente 0, 1 o 2; y

cada m es en forma independiente 0, 1, 2, 3, o 4;

con la condición de que

cuando X^2 es C-L^2-E^2, L^2 es un enlace directo, E^2 se selecciona entre H y alquilo, X^3 es C-L^3-E^3, y L^3 es un enlace directo, E^3 no es morfolinilo; o

cuando X^2 se selecciona entre C-O-L^2-E^2 y C-N(R^4)-L^2-E^2, R^4 es H, y cada L^2 es un enlace directo, cada E^2 no es un anillo bicíclico de 6, 7, 8, 9, 10 u 11 miembros que contiene 0, 1, 2, 3 o 4 átomos seleccionados entre N, O, y S; o

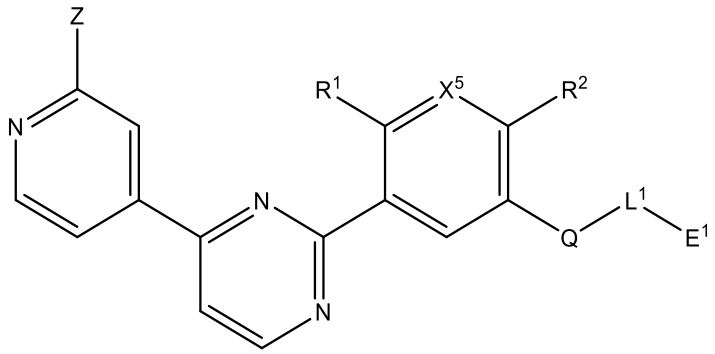
cuando X^3 se selecciona entre C-O-L^3-E^3 y C-N(R^4)-L^3-E^3, R^4 es H, y cada L^3 es un enlace directo, cada E^3 no es un anillo bicíclico de 6, 7, 8, 9, 10 u 11 miembros que contiene 0, 1, 2, 3 o 4 átomos seleccionados entre N, O, y S; o

cuando L^1 es un enlace directo, entonces E^1 no es heterociclilo unido por N; o

cuando Q es -C(O)-NH- y L^1 es un enlace directo, E^1 no es H; o

cuando Q es -NH-C(O)-, L^1-E^1 no es metilo no sustituido.

[000112] En algunas formas de realización, el compuesto está representado por la Fórmula I-JA:



Fórmula I-JA

o una sal farmacéuticamente aceptable, enantiómero, estereoisómero, o tautómero del mismo, donde:

X^5 se selecciona entre el grupo que consiste en N, CH, y CF;

Q se selecciona entre el grupo que consiste en -NH-C(O)- y -C(O)-NH-;

L^1 se selecciona entre el grupo que consiste en un enlace directo y C_1-C_6alquilo opcionalmente sustituido, donde el sustituyente opcionalmente sustituido, en cada caso, es $(E^{11})_m$;

E^1 se selecciona entre el grupo que consiste en

cicloalquilo opcionalmente sustituido donde el sustituyente opcionalmente sustituido, en cada caso, se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en alquilo, alcoxi, amina, haloalquilo, haloalcoxi, halógeno, hidroxi, y ciano,

heteroarilo opcionalmente sustituido donde el sustituyente opcionalmente sustituido, en cada caso, se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en alquilo, alcoxi, amina, amida, sulfona, acilo, alcoxialquilo, haloalquilo, haloalcoxi, halógeno, hidroxi, ciano, hidroxialquilo, cianoalquilo, aminoalquilo, cicloalquilo y heterociclilo, donde

el sustituyente alquilo está opcionalmente sustituido en forma independiente, en cada caso, con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en cicloalquilo, ciano, alcoxi, y aminoalquilo,

el sustituyente cicloalquilo está opcionalmente sustituido en forma independiente, en cada caso, con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en cicloalquilo, ciano, alcoxi, y aminoalquilo, y

el sustituyente heterociclilo está opcionalmente sustituido en forma independiente, en cada caso, con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en alquilo, alcoxi, alcoxialquilo, amida, amina, aminoalquilo, acilo, haloalquilo, haloalcoxi, halógeno, hidroxi, hidroxialquilo, oxo, ciano, cianoalquilo, y sulfona,

arilo opcionalmente sustituido donde el sustituyente opcionalmente sustituido, en cada caso, se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en alquilo, alcoxi, amina, amida, acilo, alcoxialquilo, haloalquilo, haloalcoxi, halógeno, hidroxi, ciano, hidroxialquilo, cianoalquilo, aminoalquilo, cicloalquilo y heterociclilo, donde

el sustituyente alquilo está opcionalmente sustituido en forma independiente, en cada caso, con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en cicloalquilo, ciano, alcoxi, y aminoalquilo,

el sustituyente cicloalquilo está opcionalmente sustituido en forma independiente, en cada caso, con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en cicloalquilo, ciano, alcoxi, y aminoalquilo, y

el sustituyente heterociclilo está opcionalmente sustituido en forma independiente, en cada caso, con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en alquilo, alcoxi, alcoxialquilo, amida, amina, aminoalquilo, acilo, haloalquilo, haloalcoxi, halógeno, hidroxi, hidroxialquilo, oxo, ciano, cianoalquilo, y sulfona, y

heterociclo opcionalmente sustituido, donde el sustituyente opcionalmente sustituido, en cada caso, se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en alquilo, alcoxi, alcoxialquilo, amida, amina, aminoalquilo, acilo, haloalquilo, haloalcoxi, halógeno, hidroxi, hidroxialquilo, oxo, ciano, cianoalquilo, y sulfona,

donde si L^1 es un enlace directo y E^1 es un heterociclo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido, el heterociclilo o heteroarilo está unido por C;

E^{11}, en cada caso, se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en H, alquilo, cicloalquilo, alcoxi, ciano, haloalcoxi, haloalquilo, hidroxi, hidroxialquilo, y halógeno;

o donde dos instancias de E^{11} tomadas junto con el átomo de carbono al cual se encuentran unidas forman un anillo cicloalquilo o heterociclilo que tiene entre 3 y 6 átomos en la estructura del anillo;

Z se selecciona entre el grupo que consiste en acilo, carbamoilo, formilo, amida, alcoxi, alcoxialquilo, urea, amina, amidina, alquilo, cicloalquilo, ciano, cianoalquilo, sulfonamida, hidroxi, hidroxialquilo, halógeno, sulfona, heterociclo opcionalmente sustituido, heterociclil$(CH_2)_m$NH- opcionalmente sustituido, donde el sustituyente opcionalmente sustituido sobre el anillo heterociclilo, en cada caso, es en forma independiente R^9;

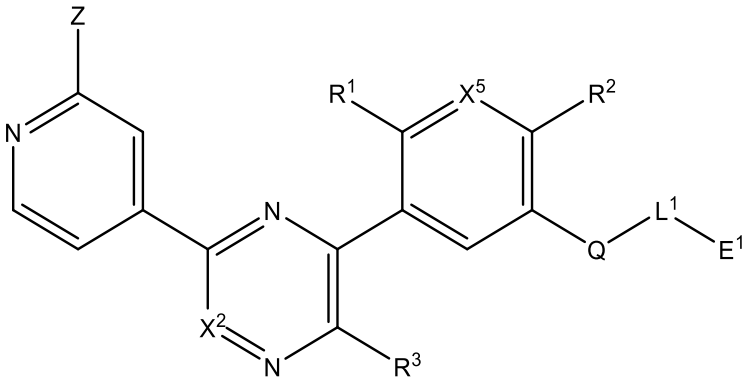
R^1 se selecciona entre el grupo que consiste en H, alquilo, alcoxi, haloalquilo, ciano, y halógeno;

R^2 se selecciona entre el grupo que consiste en H y F;

R^9, en cada caso, se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en alquilo, alcoxi, alcoxialquilo, amida, amina, aminoalquilo, acilo, haloalquilo, haloalcoxi, halógeno, hidroxi, hidroxialquilo, oxo, ciano, cianoalquilo, y sulfonilo; y

cada m es en forma independiente 0, 1, 2, 3, o 4.

[000113] En algunas formas de realización, el compuesto está representado por la Fórmula I-K:



Fórmula I-K

o una sal farmacéuticamente aceptable, enantiómero, estereoisómero, o tautómero del mismo, donde:

X^2 se selecciona entre el grupo que consiste en CH, C-O-L^2-E^2, C-L^2-E^2, y C-N(R^4)-L^2-E^2;

X^5 se selecciona entre el grupo que consiste en N, CH, y CF;

L^2 se selecciona entre el grupo que consiste en un enlace directo y C_1-C_6alquilo opcionalmente sustituido, donde el sustituyente opcionalmente sustituido, en cada caso, es $(E^{21})_p$;

Q se selecciona entre el grupo que consiste en -NH-C(O)- y -C(O)-NH-;

L^1 se selecciona entre el grupo que consiste en un enlace directo y C_1-C_6alquilo opcionalmente sustituido, donde el sustituyente opcionalmente sustituido, en cada caso, es $(E^{11})_m$;

E^1 se selecciona entre el grupo que consiste en H, alcoxi, ciano, haloalcoxi, halógeno,

alquilo opcionalmente sustituido donde el sustituyente opcionalmente sustituido, en cada caso, se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en alquilo, alcoxi, amina, haloalquilo, haloalcoxi, halógeno, hidroxi, y ciano,

cicloalquilo opcionalmente sustituido donde el sustituyente opcionalmente sustituido, en cada caso, se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en alquilo, alcoxi, amina, haloalquilo, haloalcoxi, halógeno, hidroxi, y ciano,

heteroarilo opcionalmente sustituido donde el sustituyente opcionalmente sustituido, en cada caso, se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en alquilo, alcoxi, amina, amida, sulfona, acilo, alcoxialquilo, haloalquilo, haloalcoxi, halógeno, hidroxi, ciano, hidroxialquilo, cianoalquilo, aminoalquilo, cicloalquilo y heterociclilo, donde

el sustituyente alquilo está opcionalmente sustituido en forma independiente, en cada caso, con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en cicloalquilo, ciano, alcoxi, y aminoalquilo,

el sustituyente cicloalquilo está opcionalmente sustituido en forma independiente, en cada caso, con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en cicloalquilo, ciano, alcoxi, y aminoalquilo, y

el sustituyente heterociclilo está opcionalmente sustituido en forma independiente, en cada caso, con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en alquilo, alcoxi, alcoxialquilo, amida, amina, aminoalquilo, acilo, haloalquilo, haloalcoxi, halógeno, hidroxi, hidroxialquilo, oxo, ciano, cianoalquilo, y sulfona,

arilo opcionalmente sustituido donde el sustituyente opcionalmente sustituido, en cada caso, se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en alquilo, alcoxi, amina, amida, acilo, alcoxialquilo, haloalquilo, haloalcoxi, halógeno, hidroxi, ciano, hidroxialquilo, cianoalquilo, aminoalquilo, cicloalquilo y heterociclilo, donde

el sustituyente alquilo está opcionalmente sustituido en forma independiente, en cada caso, con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en cicloalquilo, ciano, alcoxi, y aminoalquilo,

el sustituyente cicloalquilo está opcionalmente sustituido en forma independiente, en cada caso, con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en cicloalquilo, ciano, alcoxi, y aminoalquilo, y

el sustituyente heterociclilo está opcionalmente sustituido en forma independiente, en cada caso, con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en alquilo, alcoxi, alcoxialquilo, amida, amina, aminoalquilo, acilo, haloalquilo, haloalcoxi, halógeno, hidroxi, hidroxialquilo, oxo, ciano, cianoalquilo, y sulfona, y

heterociclo opcionalmente sustituido, donde el sustituyente opcionalmente sustituido, en cada caso, se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en alquilo, alcoxi, alcoxialquilo, amida, amina, aminoalquilo, acilo, haloalquilo, haloalcoxi, halógeno, hidroxi, hidroxialquilo, oxo, ciano, cianoalquilo, y sulfona;

E^{11}, en cada caso, se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en H, alquilo, cicloalquilo, alcoxi, ciano, haloalcoxi, haloalquilo, hidroxi, hidroxialquilo, y halógeno;

o donde dos instancias de E^{11} tomadas junto con el átomo de carbono al cual se encuentran unidas forman un anillo cicloalquilo o heterociclilo que tiene entre 3 y 6 átomos en la estructura del anillo;

E^2 se selecciona entre el grupo que consiste en hidroxi, alcoxi, alcoxialquilo, ciano, sulfonilo, H, alquilo, amina, amida, acilo, haloalcoxi, haloalquilo, y heterociclilo, donde heterociclilo está opcionalmente sustituido

con una o más instancias de un sustituyente seleccionado en forma independiente entre el grupo que consiste en alquilo, alcoxi, amida, amina, acilo, haloalquilo, haloalcoxi, halógeno, hidroxi, hidroxialquilo, oxo, ciano, y cianoalquilo;

E^{21}, en cada caso, se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en H, alquilo, cicloalquilo, alcoxi, ciano, cianoalquilo, haloalcoxi, haloalquilo, hidroxi, hidroxialquilo, y halógeno;

o donde dos instancias de E^{21} tomadas junto con el átomo de carbono al cual se encuentran unidas forman un anillo cicloalquilo o heterociclilo que tiene entre 3 y 6 átomos en la estructura del anillo;

Z se selecciona entre el grupo que consiste en acilo, carbamoilo, formilo, amida, alcoxi, alcoxialquilo, urea, amina, amidina, alquilo, cicloalquilo, H, ciano, cianoalquilo, sulfonamida, hidroxi, hidroxialquilo, halógeno, sulfona, heterociclo opcionalmente sustituido, y heterociclil(CH2)mNH- opcionalmente sustituido, donde el sustituyente opcionalmente sustituido sobre el anillo heterociclilo, en cada caso, es en forma independiente R^9;

R^1 se selecciona entre el grupo que consiste en H, alquilo, alcoxi, haloalquilo, ciano, y halógeno;

R^2 se selecciona entre el grupo que consiste en H y F;

R^3, en cada caso, se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en H, alquilo, y halógeno;

R^4, en cada caso, se selecciona en forma independiente entre H y alquilo;

R^9, en cada caso, se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en alquilo, alcoxi, alcoxialquilo, amida, amina, aminoalquilo, acilo,

haloalquilo, haloalcoxi, halógeno, hidroxi, hidroxialquilo, oxo, ciano, cianoalquilo, y sulfonilo;

cada p es en forma independiente 0, 1, o 2; y

cada m es en forma independiente 0, 1, 2, 3, o 4;

con la condición de que

cuando X^2 se selecciona entre C-O-L^2-E^2 y C-N(R^4)-L^2-E^2, R^4 es H, y cada L^2 es un enlace directo, cada E^2 no es un anillo bicíclico de 6, 7, 8, 9, 10 u 11 miembros que contiene 0, 1, 2, 3 o 4 átomos seleccionados entre N, O, y S; o

cuando L^1 es un enlace directo, entonces E^1 no es heterociclilo unido por N; o

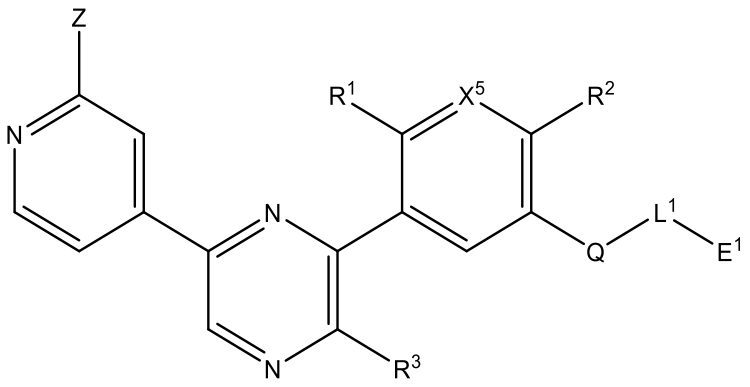
cuando X^6 es CH, X^5 es CH o CF, Q es -C(O)NH-, L^1 es un enlace directo, y E^1 se selecciona entre el grupo que consiste en C_3-C_8 cicloalquilo, C_2-C_8 heterociclilo, C_6-C_{14} arilo, y C_1-C_9 heteroarilo, X^2 no es C-N(R^4)-L^2-E^2; o

cuando Q es -C(O)-NH- y L^1 es un enlace directo, E^1 no es H; o

cuando Q es -NH-C(O)-, L^1-E^1 no es metilo no sustituido; o

cuando R^3 es H, X^5 y X^6 son CH, X^2 es CH o C-NH_2, y Q es -C(O)-NH-, entonces L^1-E^1 no es alquilo sustituido con amina.

[000114] En algunas formas de realización, el compuesto está representado por la Fórmula I-KA:



Fórmula I-KA

o una sal farmacéuticamente aceptable, enantiómero, estereoisómero, o tautómero del mismo, donde:

X^5 se selecciona entre el grupo que consiste en N, CH, y CF;

Q se selecciona entre el grupo que consiste en -NH-C(O)- y -C(O)-NH-;

L^1 se selecciona entre el grupo que consiste en un enlace directo y C_1-C_6alquilo opcionalmente sustituido, donde el sustituyente opcionalmente sustituido, en cada caso, es $(E^{11})_m$;

E^1 se selecciona entre el grupo que consiste en

cicloalquilo opcionalmente sustituido donde el sustituyente opcionalmente sustituido, en cada caso, se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en alquilo, alcoxi, amina, haloalquilo, haloalcoxi, halógeno, hidroxi, y ciano,

heteroarilo opcionalmente sustituido donde el sustituyente opcionalmente sustituido, en cada caso, se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en alquilo, alcoxi, amina, amida, sulfona, acilo, alcoxialquilo, haloalquilo, haloalcoxi, halógeno, hidroxi, ciano, hidroxialquilo, cianoalquilo, aminoalquilo, cicloalquilo y heterociclilo, donde

el sustituyente alquilo está opcionalmente sustituido en forma independiente, en cada caso, con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en cicloalquilo, ciano, alcoxi, y aminoalquilo, y

el sustituyente cicloalquilo está opcionalmente sustituido en forma independiente, en cada caso, con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en cicloalquilo, ciano, alcoxi, y aminoalquilo, el sustituyente heterociclilo está opcionalmente sustituido en forma independiente, en cada caso, con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en alquilo, alcoxi, alcoxialquilo, amida, amina, aminoalquilo, acilo, haloalquilo, haloalcoxi, halógeno, hidroxi, hidroxialquilo, oxo, ciano, cianoalquilo, y sulfona,

arilo opcionalmente sustituido donde el sustituyente opcionalmente sustituido, en cada caso, se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en alquilo, alcoxi, amina, amida, acilo, alcoxialquilo, haloalquilo, haloalcoxi, halógeno, hidroxi, ciano, hidroxialquilo, cianoalquilo, aminoalquilo, cicloalquilo y heterociclilo, donde

el sustituyente alquilo está opcionalmente sustituido en forma independiente, en cada caso, con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en cicloalquilo, ciano, alcoxi, y aminoalquilo,

el sustituyente cicloalquilo está opcionalmente sustituido en forma independiente, en cada caso, con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en cicloalquilo, ciano, alcoxi, y aminoalquilo, y

el sustituyente heterociclilo está opcionalmente sustituido en forma independiente, en cada caso, con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en alquilo, alcoxi, alcoxialquilo, amida, amina, aminoalquilo, acilo,

haloalquilo, haloalcoxi, halógeno, hidroxi, hidroxialquilo, oxo, ciano, cianoalquilo, y sulfona, y

heterociclo opcionalmente sustituido, donde el sustituyente opcionalmente sustituido, en cada caso, se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en alquilo, alcoxi, alcoxialquilo, amida, amina, aminoalquilo, acilo, haloalquilo, haloalcoxi, halógeno, hidroxi, hidroxialquilo, oxo, ciano, cianoalquilo, y sulfona,

donde si L^1 es un enlace directo y E^1 es un heterociclo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido, el heterociclilo o heteroarilo está unido por C;

E^{11}, en cada caso, se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en H, alquilo, cicloalquilo, alcoxi, ciano, haloalcoxi, haloalquilo, hidroxi, hidroxialquilo, y halógeno;

o donde dos instancias de E^{11} tomadas junto con el átomo de carbono al cual se encuentran unidas forman un anillo cicloalquilo o heterociclilo que tiene entre 3 y 6 átomos en la estructura del anillo;

Z se selecciona entre el grupo que consiste en acilo, carbamoilo, formilo, amida, alcoxi, alcoxialquilo, urea, amina, amidina, alquilo, cicloalquilo, ciano, cianoalquilo, sulfonamida, hidroxi, hidroxialquilo, halógeno, sulfona, heterociclo opcionalmente sustituido, heterociclil$(CH_2)_m$NH- opcionalmente sustituido, donde el sustituyente opcionalmente sustituido sobre el anillo heterociclilo, en cada caso, es en forma independiente R^9;

R^1 se selecciona entre el grupo que consiste en H, alquilo, alcoxi, haloalquilo, ciano, y halógeno;

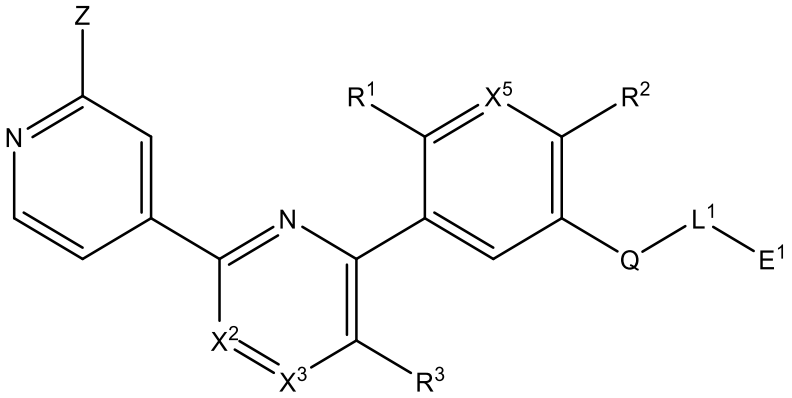
R^2 se selecciona entre el grupo que consiste en H y F;

R^3, en cada caso, se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en H, alquilo, y halógeno;

R^9, en cada caso, se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en alquilo, alcoxi, alcoxialquilo, amida, amina, aminoalquilo, acilo, haloalquilo, haloalcoxi, halógeno, hidroxi, hidroxialquilo, oxo, ciano, cianoalquilo, y sulfonilo; y

cada m es en forma independiente 0, 1, 2, 3, o 4.

[000115] En algunas formas de realización, el compuesto está representado por la Fórmula I-L:



Fórmula I-L

o una sal farmacéuticamente aceptable, enantiómero, estereoisómero, o tautómero del mismo, donde:

X^2 se selecciona entre el grupo que consiste en CH, C-O-L^2-E^2, C-L^2-E^2, C-N(R^4)-L^2-E^2, y N;

X^3 se selecciona entre el grupo que consiste en CH, C-L^3-E^3, C-O-L^3-E^3, y C-N(R^4)-L^3-E^3;

X^5 se selecciona entre el grupo que consiste en N, CH, y CF;

L^2 se selecciona entre el grupo que consiste en un enlace directo y C_1-C_6alquilo opcionalmente sustituido, donde el sustituyente opcionalmente sustituido, en cada caso, es $(E^{21})_p$;

L^3 se selecciona entre el grupo que consiste en un enlace directo y C_1-C_6alquilo opcionalmente sustituido, donde el sustituyente opcionalmente sustituido, en cada caso, es $(E^{31})_p$;

Q se selecciona entre el grupo que consiste en -NH-C(O)- y -C(O)-NH-;

L^1 se selecciona entre el grupo que consiste en un enlace directo y C_1-C_6alquilo opcionalmente sustituido, donde el sustituyente opcionalmente sustituido, en cada caso, es $(E^{11})_m$;

E^1 se selecciona entre el grupo que consiste en H, alcoxi, ciano, haloalcoxi, halógeno,

alquilo opcionalmente sustituido donde el sustituyente opcionalmente sustituido, en cada caso, se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en alquilo, alcoxi, amina, haloalquilo, haloalcoxi, halógeno, hidroxi, y ciano,

cicloalquilo opcionalmente sustituido donde el sustituyente opcionalmente sustituido, en cada caso, se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en alquilo, alcoxi, amina, haloalquilo, haloalcoxi, halógeno, hidroxi, y ciano,

heteroarilo opcionalmente sustituido donde el sustituyente opcionalmente sustituido, en cada caso, se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en alquilo, alcoxi, amina, amida, sulfona, acilo, alcoxialquilo, haloalquilo, haloalcoxi, halógeno, hidroxi, ciano, hidroxialquilo, cianoalquilo, aminoalquilo, cicloalquilo y heterociclilo, donde

el sustituyente alquilo está opcionalmente sustituido en forma independiente, en cada caso, con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en cicloalquilo, ciano, alcoxi, y aminoalquilo,

el sustituyente cicloalquilo está opcionalmente sustituido en forma independiente, en cada caso, con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en cicloalquilo, ciano, alcoxi, y aminoalquilo, y

el sustituyente heterociclilo está opcionalmente sustituido en forma independiente, en cada caso, con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en alquilo, alcoxi, alcoxialquilo, amida, amina, aminoalquilo, acilo, haloalquilo, haloalcoxi, halógeno, hidroxi, hidroxialquilo, oxo, ciano, cianoalquilo, y sulfona,

arilo opcionalmente sustituido donde el sustituyente opcionalmente sustituido, en cada caso, se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en alquilo, alcoxi, amina, amida, acilo, alcoxialquilo, haloalquilo, haloalcoxi, halógeno, hidroxi, ciano, hidroxialquilo, cianoalquilo, aminoalquilo, cicloalquilo y heterociclilo, donde

el sustituyente alquilo está opcionalmente sustituido en forma independiente, en cada caso, con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en cicloalquilo, ciano, alcoxi, y aminoalquilo,

el sustituyente cicloalquilo está opcionalmente sustituido en forma independiente, en cada caso, con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en cicloalquilo, ciano, alcoxi, y aminoalquilo, y

el sustituyente heterociclilo está opcionalmente sustituido en forma independiente, en cada caso, con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en alquilo, alcoxi, alcoxialquilo, amida, amina, aminoalquilo, acilo,

haloalquilo, haloalcoxi, halógeno, hidroxi, hidroxialquilo, oxo, ciano, cianoalquilo, y sulfona, y

heterociclo opcionalmente sustituido, donde el sustituyente opcionalmente sustituido, en cada caso, se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en alquilo, alcoxi, alcoxialquilo, amida, amina, aminoalquilo, acilo, haloalquilo, haloalcoxi, halógeno, hidroxi, hidroxialquilo, oxo, ciano, cianoalquilo, y sulfona;

E^{11}, en cada caso, se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en H, alquilo, cicloalquilo, alcoxi, ciano, haloalcoxi, haloalquilo, hidroxi, hidroxialquilo, y halógeno;

o donde dos instancias de E^{11} tomadas junto con el átomo de carbono al cual se encuentran unidas forman un anillo cicloalquilo o heterociclilo que tiene entre 3 y 6 átomos en la estructura del anillo;

E^{2} se selecciona entre el grupo que consiste en hidroxi, alcoxi, alcoxialquilo, ciano, sulfonilo, H, alquilo, amina, amida, acilo, haloalcoxi, haloalquilo, y heterociclilo, donde heterociclilo está opcionalmente sustituido con una o más instancias de un sustituyente seleccionado en forma independiente entre el grupo que consiste en alquilo, alcoxi, amida, amina, acilo, haloalquilo, haloalcoxi, halógeno, hidroxi, hidroxialquilo, oxo, ciano, y cianoalquilo;

E^{21}, en cada caso, se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en H, alquilo, cicloalquilo, alcoxi, ciano, cianoalquilo, haloalcoxi, haloalquilo, hidroxi, hidroxialquilo, y halógeno;

o donde dos instancias de E^{21} tomadas junto con el átomo de carbono al cual se encuentran unidas forman un anillo cicloalquilo o heterociclilo que tiene entre 3 y 6 átomos en la estructura del anillo;

E^3 se selecciona entre el grupo que consiste en hidroxi, alcoxi, alcoxilalquilo, ciano, sulfonilo, haloalcoxi, H, alquilo, acilo, amina, aminoalquilo, amida, haloalquilo, ciano, sulfona,

heterociclo opcionalmente sustituido, donde el sustituyente opcionalmente sustituido, en cada caso, se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en alquilo, alcoxi, alcoxialquilo, amida, amina, aminoalquilo, acilo, haloalquilo, haloalcoxi, halógeno, hidroxi, hidroxialquilo, oxo, ciano, cianoalquilo, o sulfona,

heteroarilo opcionalmente sustituido, donde el sustituyente opcionalmente sustituido, en cada caso, se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en alquilo, alcoxi, amida, amina, acilo, alcoxialquilo, haloalquilo, haloalcoxi, halógeno, hidroxi, hidroxialquilo, ciano, cianoalquilo, y heterociclilo, y

cicloalquilo opcionalmente sustituido, donde el sustituyente opcionalmente sustituido, en cada caso, se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en alquilo, alcoxi, haloalquilo, haloalcoxi, halógeno, hidroxi, y ciano;

E^{31}, en cada caso, se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en H, alquilo, cicloalquilo, alcoxi, alcoxialquilo, ciano, cianoalquilo, haloalcoxi, haloalquilo, hidroxi, hidroxialquilo, y halógeno;

o donde dos instancias de E^{31} tomadas junto con el átomo de carbono al cual se encuentran unidas forman un anillo cicloalquilo o heterociclilo que tiene entre 3 y 6 átomos en la estructura del anillo;

Z se selecciona entre el grupo que consiste en acilo, carbamoilo, formilo, amida, alcoxi, alcoxialquilo, urea, amina, amidina, alquilo, cicloalquilo, H, ciano, cianoalquilo, sulfonamida, hidroxi, hidroxialquilo, halógeno, sulfona, heterociclo opcionalmente sustituido, y heterociclil$(CH_2)_m$NH- opcionalmente sustituido, donde el sustituyente opcionalmente sustituido sobre el anillo heterociclilo, en cada caso, es en forma independiente R^9;

R^1 se selecciona entre el grupo que consiste en H, alquilo, alcoxi, haloalquilo, ciano, y halógeno;

R^2 se selecciona entre el grupo que consiste en H y F;

R^3, en cada caso, se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en H, alquilo, y halógeno;

R^4, en cada caso, se selecciona en forma independiente entre H y alquilo;

R^9, en cada caso, se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en alquilo, alcoxi, alcoxialquilo, amida, amina, aminoalquilo, acilo, haloalquilo, haloalcoxi, halógeno, hidroxi, hidroxialquilo, oxo, ciano, cianoalquilo, y sulfonilo;

cada p es en forma independiente 0, 1 o 2; y

cada m es en forma independiente 0, 1, 2, 3, o 4;

con la condición de que

cuando X^2 es N, R^3 se selecciona entre H y alquilo, X^3 es C-L^3-E^3, y L^3 es un enlace directo, E^3 no es morfolinilo; o

cuando X^2 se selecciona entre C-O-L^2-E^2 y C-N(R^4)-L^2-E^2, R^4 es H, y cada L^2 es un enlace directo, cada E^2 no es un anillo bicíclico de 6, 7, 8, 9, 10 u 11 miembros que contiene 0, 1, 2, 3 o 4 átomos seleccionados entre N, O, y S; o

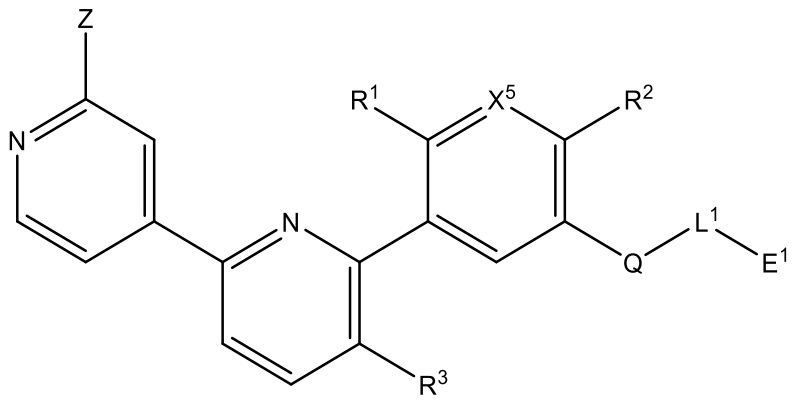
cuando X^3 se selecciona entre C-O-L^3-E^3 y C-N(R^4)-L^3-E^3, R^4 es H, y cada L^3 es un enlace directo, cada E^3 no es un anillo bicíclico de 6, 7, 8, 9, 10 u 11 miembros que contiene 0, 1, 2, 3 o 4 átomos seleccionados entre N, O, y S; o

cuando L^1 es un enlace directo, entonces E^1 no es heterociclilo unido por N; o

cuando Q es -C(O)-NH- y L^1 es un enlace directo, E^1 no es H; o

cuando Q es -NH-C(O)-, L^1-E^1 no es metilo no sustituido.

[000116] En algunas formas de realización, el compuesto está representado por la Fórmula I-LA:



Fórmula I-LA

o una sal farmacéuticamente aceptable, enantiómero, estereoisómero, o tautómero del mismo, donde:

X^5 se selecciona entre el grupo que consiste en N, CH, y CF;

Q se selecciona entre el grupo que consiste en -NH-C(O)- y -C(O)-NH-;

L^1 se selecciona entre el grupo que consiste en un enlace directo y C_1-C_6alquilo opcionalmente sustituido, donde el sustituyente opcionalmente sustituido, en cada caso, es $(E^{11})_m$;

E^1 se selecciona entre el grupo que consiste en

cicloalquilo opcionalmente sustituido donde el sustituyente opcionalmente sustituido, en cada caso, se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en alquilo, alcoxi, amina, haloalquilo, haloalcoxi, halógeno, hidroxi, y ciano,

heteroarilo opcionalmente sustituido donde el sustituyente opcionalmente sustituido, en cada caso, se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en alquilo, alcoxi, amina, amida, sulfona, acilo, alcoxialquilo, haloalquilo, haloalcoxi, halógeno, hidroxi, ciano, hidroxialquilo, cianoalquilo, aminoalquilo, cicloalquilo y heterociclilo, donde

el sustituyente alquilo está opcionalmente sustituido en forma independiente, en cada caso, con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en cicloalquilo, ciano, alcoxi, y aminoalquilo,

el sustituyente cicloalquilo está opcionalmente sustituido en forma independiente, en cada caso, con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en cicloalquilo, ciano, alcoxi, y aminoalquilo,

el sustituyente heterociclilo está opcionalmente sustituido en forma independiente, en cada caso, con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en alquilo, alcoxi, alcoxialquilo, amida, amina, aminoalquilo, acilo, haloalquilo, haloalcoxi, halógeno, hidroxi, hidroxialquilo, oxo, ciano, cianoalquilo, y sulfona,

arilo opcionalmente sustituido donde el sustituyente opcionalmente sustituido, en cada caso, se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en alquilo, alcoxi, amina, amida, acilo, alcoxialquilo, haloalquilo, haloalcoxi, halógeno, hidroxi, ciano, hidroxialquilo, cianoalquilo, aminoalquilo, cicloalquilo y heterociclilo, donde

el sustituyente alquilo está opcionalmente sustituido en forma independiente, en cada caso, con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en cicloalquilo, ciano, alcoxi, y aminoalquilo,

el sustituyente cicloalquilo está opcionalmente sustituido en forma independiente, en cada caso, con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en cicloalquilo, ciano, alcoxi, y aminoalquilo, y

el sustituyente heterociclilo está opcionalmente sustituido en forma independiente, en cada caso, con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en alquilo, alcoxi, alcoxialquilo, amida, amina, aminoalquilo, acilo, haloalquilo, haloalcoxi, halógeno, hidroxi, hidroxialquilo, oxo, ciano, cianoalquilo, y sulfona, y

heterociclo opcionalmente sustituido, donde el sustituyente opcionalmente sustituido, en cada caso, se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en alquilo, alcoxi, alcoxialquilo, amida, amina, aminoalquilo, acilo, haloalquilo, haloalcoxi, halógeno, hidroxi, hidroxialquilo, oxo, ciano, cianoalquilo, y sulfona,

donde si L^1 es un enlace directo y E^1 es un heterociclo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido, el heterociclilo o heteroarilo está unido por C;

E^{11}, en cada caso, se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en H, alquilo, cicloalquilo, alcoxi, ciano, haloalcoxi, haloalquilo, hidroxi, hidroxialquilo, y halógeno;

o donde dos instancias de E^{11} tomadas junto con el átomo de carbono al cual se encuentran unidas forman un anillo cicloalquilo o heterociclilo que tiene entre 3 y 6 átomos en la estructura del anillo;

Z se selecciona entre el grupo que consiste en acilo, carbamoilo, formilo, amida, alcoxi, alcoxialquilo, urea, amina, amidina, alquilo, cicloalquilo, ciano, cianoalquilo, sulfonamida, hidroxi, hidroxialquilo, halógeno, sulfona, heterociclo opcionalmente sustituido, heterociclil$(CH_2)_m$NH- opcionalmente sustituido, donde el sustituyente opcionalmente sustituido sobre el anillo heterociclilo, en cada caso, es en forma independiente R^9;

R^1 se selecciona entre el grupo que consiste en H, alquilo, alcoxi, haloalquilo, ciano, y halógeno;

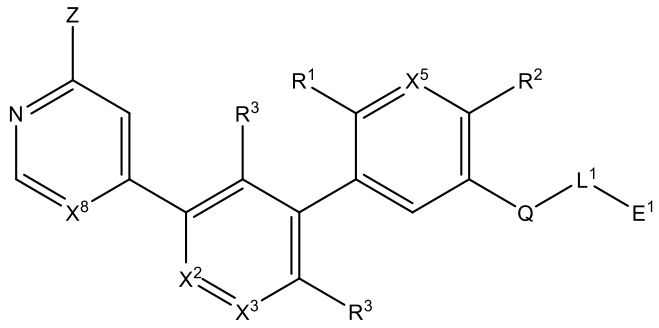
R^2 se selecciona entre el grupo que consiste en H y F;

R^3, en cada caso, se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en H, alquilo, y halógeno;

R^9, en cada caso, se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en alquilo, alcoxi, alcoxialquilo, amida, amina, aminoalquilo, acilo, haloalquilo, haloalcoxi, halógeno, hidroxi, hidroxialquilo, oxo, ciano, cianoalquilo, y sulfonilo; y

cada m es en forma independiente 0, 1, 2, 3, o 4.

[000117] En algunas formas de realización, el compuesto está representado por la Fórmula I-M:



Fórmula I-M

o una sal farmacéuticamente aceptable, enantiómero, estereoisómero, o tautómero del mismo, donde:

X^2 se selecciona entre el grupo que consiste en CH, C-O-L^2-E^2, C-L^2-E^2, C-N(R^4)-L^2-E^2, y N;

X^3 se selecciona entre el grupo que consiste en CH, C-L^3-E^3, C-O-L^3-E^3, y C-N(R^4)-L^3-E^3;

X^5 se selecciona entre el grupo que consiste en N, CH, y CF;

X^8 se selecciona entre el grupo que consiste en N y CH;

L^2 se selecciona entre el grupo que consiste en un enlace directo y C_1-C_6alquilo opcionalmente sustituido, donde el sustituyente opcionalmente sustituido, en cada caso, es $(E^{21})_p$;

L^3 se selecciona entre el grupo que consiste en un enlace directo y C_1-C_6alquilo opcionalmente sustituido, donde el sustituyente opcionalmente sustituido, en cada caso, es $(E^{31})_p$;

Q se selecciona entre el grupo que consiste en -NH-C(O)- y -C(O)-NH-;

L^1 se selecciona entre el grupo que consiste en un enlace directo y C_1-C_6alquilo opcionalmente sustituido, donde el sustituyente opcionalmente sustituido, en cada caso, es $(E^{11})_m$;

E^1 se selecciona entre el grupo que consiste en H, alcoxi, ciano, haloalcoxi, halógeno,

alquilo opcionalmente sustituido donde el sustituyente opcionalmente sustituido, en cada caso, se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en alquilo, alcoxi, amina, haloalquilo, haloalcoxi, halógeno, hidroxi, y ciano,

cicloalquilo opcionalmente sustituido donde el sustituyente opcionalmente sustituido, en cada caso, se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en alquilo, alcoxi, amina, haloalquilo, haloalcoxi, halógeno, hidroxi, y ciano,

heteroarilo opcionalmente sustituido donde el sustituyente opcionalmente sustituido, en cada caso, se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en alquilo, alcoxi, amina, amida, sulfona, acilo, alcoxialquilo, haloalquilo, haloalcoxi, halógeno, hidroxi, ciano, hidroxialquilo, cianoalquilo, aminoalquilo, cicloalquilo y heterociclilo, donde

el sustituyente alquilo está opcionalmente sustituido en forma independiente, en cada caso, con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en cicloalquilo, ciano, alcoxi, y aminoalquilo,

el sustituyente cicloalquilo está opcionalmente sustituido en forma independiente, en cada caso, con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en cicloalquilo, ciano, alcoxi, y aminoalquilo, y

el sustituyente heterociclilo está opcionalmente sustituido en forma independiente, en cada caso, con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en alquilo, alcoxi, alcoxialquilo, amida, amina, aminoalquilo, acilo,

haloalquilo, haloalcoxi, halógeno, hidroxi, hidroxialquilo, oxo, ciano, cianoalquilo, y sulfona,

arilo opcionalmente sustituido donde el sustituyente opcionalmente sustituido, en cada caso, se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en alquilo, alcoxi, amina, amida, acilo, alcoxialquilo, haloalquilo, haloalcoxi, halógeno, hidroxi, ciano, hidroxialquilo, cianoalquilo, aminoalquilo, cicloalquilo y heterociclilo, donde

el sustituyente alquilo está opcionalmente sustituido en forma independiente, en cada caso, con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en cicloalquilo, ciano, alcoxi, y aminoalquilo,

el sustituyente cicloalquilo está opcionalmente sustituido en forma independiente, en cada caso, con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en cicloalquilo, ciano, alcoxi, y aminoalquilo, y

el sustituyente heterociclilo está opcionalmente sustituido en forma independiente, en cada caso, con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en alquilo, alcoxi, alcoxialquilo, amida, amina, aminoalquilo, acilo, haloalquilo, haloalcoxi, halógeno, hidroxi, hidroxialquilo, oxo, ciano, cianoalquilo, y sulfona, y

heterociclo opcionalmente sustituido, donde el sustituyente opcionalmente sustituido, en cada caso, se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en alquilo, alcoxi, alcoxialquilo, amida, amina, aminoalquilo, acilo, haloalquilo, haloalcoxi, halógeno, hidroxi, hidroxialquilo, oxo, ciano, cianoalquilo, y sulfona;

E^{11}, en cada caso, se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en H, alquilo, cicloalquilo, alcoxi, ciano, haloalcoxi, haloalquilo, hidroxi, hidroxialquilo, y halógeno;

o donde dos instancias de E^{11} tomadas junto con el átomo de carbono al cual se encuentran unidas forman un anillo cicloalquilo o heterociclilo que tiene entre 3 y 6 átomos en la estructura del anillo;

E^2 se selecciona entre el grupo que consiste en hidroxi, alcoxi, alcoxialquilo, ciano, sulfonilo, H, alquilo, amina, amida, acilo, haloalcoxi, haloalquilo, y heterociclilo, donde heterociclilo está opcionalmente sustituido con una o más instancias de un sustituyente seleccionado en forma independiente entre el grupo que consiste en alquilo, alcoxi, amida, amina, acilo, haloalquilo, haloalcoxi, halógeno, hidroxi, hidroxialquilo, oxo, ciano, y cianoalquilo;

E^{21}, en cada caso, se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en H, alquilo, cicloalquilo, alcoxi, ciano, cianoalquilo, haloalcoxi, haloalquilo, hidroxi, hidroxialquilo, y halógeno;

o donde dos instancias de E^{21} tomadas junto con el átomo de carbono al cual se encuentran unidas forman un anillo cicloalquilo o heterociclilo que tiene entre 3 y 6 átomos en la estructura del anillo;

E^3 se selecciona entre el grupo que consiste en hidroxi, alcoxi, alcoxilalquilo, ciano, sulfonilo, haloalcoxi, H, alquilo, acilo, amina, aminoalquilo, amida, haloalquilo, ciano, sulfona,

heterociclo opcionalmente sustituido, donde el sustituyente opcionalmente sustituido, en cada caso, se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en alquilo, alcoxi, alcoxialquilo, amida, amina,

aminoalquilo, acilo, haloalquilo, haloalcoxi, halógeno, hidroxi, hidroxialquilo, oxo, ciano, cianoalquilo, o sulfona,

heteroarilo opcionalmente sustituido, donde el sustituyente opcionalmente sustituido, en cada caso, se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en alquilo, alcoxi, amida, amina, acilo, alcoxialquilo, haloalquilo, haloalcoxi, halógeno, hidroxi, hidroxialquilo, ciano, cianoalquilo, y heterociclilo, y

cicloalquilo opcionalmente sustituido, donde el sustituyente opcionalmente sustituido, en cada caso, se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en alquilo, alcoxi, haloalquilo, haloalcoxi, halógeno, hidroxi, y ciano;

E^{31}, en cada caso, se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en H, alquilo, cicloalquilo, alcoxi, alcoxialquilo, ciano, cianoalquilo, haloalcoxi, haloalquilo, hidroxi, hidroxialquilo, y halógeno;

o donde dos instancias de E^{31} tomadas junto con el átomo de carbono al cual se encuentran unidas forman un anillo cicloalquilo o heterociclilo que tiene entre 3 y 6 átomos en la estructura del anillo;

Z se selecciona entre el grupo que consiste en acilo, carbamoilo, formilo, amida, alcoxi, alcoxialquilo, urea, amina, amidina, alquilo, cicloalquilo, H, ciano, cianoalquilo, sulfonamida, hidroxi, hidroxialquilo, halógeno, sulfona, heterociclo opcionalmente sustituido, y heterociclil$(CH_2)_m$NH- opcionalmente sustituido, donde el sustituyente opcionalmente sustituido sobre el anillo heterociclilo, en cada caso, es en forma independiente R^9;

R^1 se selecciona entre el grupo que consiste en H, alquilo, alcoxi, haloalquilo, ciano, y halógeno;

R^2 se selecciona entre el grupo que consiste en H y F;

R^3, en cada caso, se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en H, alquilo, y halógeno;

R^4, en cada caso, se selecciona en forma independiente entre H y alquilo;

R^9, en cada caso, se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en alquilo, alcoxi, alcoxialquilo, amida, amina, aminoalquilo, acilo, haloalquilo, haloalcoxi, halógeno, hidroxi, hidroxialquilo, oxo, ciano, cianoalquilo, y sulfonilo;

cada p es en forma independiente 0, 1 o 2; y

cada m es en forma independiente 0, 1, 2, 3, o 4;

con la condición de que

cuando X^2 es N, R^3 se selecciona entre H y alquilo, X^3 es C-L^3-E^3, y L^3 es un enlace directo, E^3 no es morfolinilo; o

cuando X^2 se selecciona entre C-O-L^2-E^2 y C-N(R^4)-L^2-E^2, R^4 es H, y cada L^2 es un enlace directo, cada E^2 no es un anillo bicíclico de 6, 7, 8, 9, 10 u 11 miembros que contiene 0, 1, 2, 3 o 4 átomos seleccionados entre N, O, y S; o

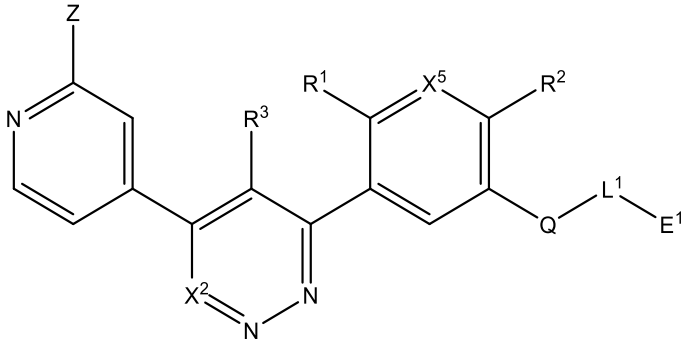
cuando X^3 se selecciona entre C-O-L^3-E^3 y C-N(R^4)-L^3-E^3, R^4 es H, y cada L^3 es un enlace directo, cada E^3 no es un anillo bicíclico de 6, 7, 8, 9, 10 u 11 miembros que contiene 0, 1, 2, 3 o 4 átomos seleccionados entre N, O, y S; o

cuando L^1 es un enlace directo, entonces E^1 no es heterociclilo unido por N;

cuando Q es -C(O)-NH- y L^1 es un enlace directo, E^1 no es H; o

cuando Q es -NH-C(O)-, L^1-E^1 no es metilo no sustituido.

[000118] En algunas formas de realización, el compuesto está representado por la Fórmula I-N:



Fórmula I-N

o una sal farmacéuticamente aceptable, enantiómero, estereoisómero, o tautómero del mismo, donde:

X^2 se selecciona entre el grupo que consiste en CH, C-O-L^2-E^2, C-L^2-E^2, y C-N(R^4)-L^2-E^2;

X^5 se selecciona entre el grupo que consiste en N, CH, y CF;

L^2 se selecciona entre el grupo que consiste en un enlace directo y C_1-C_6alquilo opcionalmente sustituido, donde el sustituyente opcionalmente sustituido, en cada caso, es $(E^{21})_p$;

Q se selecciona entre el grupo que consiste en -NH-C(O)- y -C(O)-NH-;

L^1 se selecciona entre el grupo que consiste en un enlace directo y C_1-C_6alquilo opcionalmente sustituido, donde el sustituyente opcionalmente sustituido, en cada caso, es $(E^{11})_m$;

E^1 se selecciona entre el grupo que consiste en H, alcoxi, ciano, haloalcoxi, halógeno,

alquilo opcionalmente sustituido donde el sustituyente opcionalmente sustituido, en cada caso, se selecciona en forma independiente entre el grupo

que consiste en alquilo, alcoxi, amina, haloalquilo, haloalcoxi, halógeno, hidroxi, y ciano,

cicloalquilo opcionalmente sustituido donde el sustituyente opcionalmente sustituido, en cada caso, se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en alquilo, alcoxi, amina, haloalquilo, haloalcoxi, halógeno, hidroxi, y ciano,

heteroarilo opcionalmente sustituido donde el sustituyente opcionalmente sustituido, en cada caso, se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en alquilo, alcoxi, amina, amida, sulfona, acilo, alcoxialquilo, haloalquilo, haloalcoxi, halógeno, hidroxi, ciano, hidroxialquilo, cianoalquilo, aminoalquilo, cicloalquilo y heterociclilo, donde

el sustituyente alquilo está opcionalmente sustituido en forma independiente, en cada caso, con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en cicloalquilo, ciano, alcoxi, y aminoalquilo,

el sustituyente cicloalquilo está opcionalmente sustituido en forma independiente, en cada caso, con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en cicloalquilo, ciano, alcoxi, y aminoalquilo, y

el sustituyente heterociclilo está opcionalmente sustituido en forma independiente, en cada caso, con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en alquilo, alcoxi, alcoxialquilo, amida, amina, aminoalquilo, acilo, haloalquilo, haloalcoxi, halógeno, hidroxi, hidroxialquilo, oxo, ciano, cianoalquilo, y sulfona,

arilo opcionalmente sustituido donde el sustituyente opcionalmente sustituido, en cada caso, se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en alquilo, alcoxi, amina, amida, acilo, alcoxialquilo, haloalquilo,

haloalcoxi, halógeno, hidroxi, ciano, hidroxialquilo, cianoalquilo, aminoalquilo, cicloalquilo y heterociclilo, donde

el sustituyente alquilo está opcionalmente sustituido en forma independiente, en cada caso, con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en cicloalquilo, ciano, alcoxi, y aminoalquilo,

el sustituyente cicloalquilo está opcionalmente sustituido en forma independiente, en cada caso, con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en cicloalquilo, ciano, alcoxi, y aminoalquilo, y

el sustituyente heterociclilo está opcionalmente sustituido en forma independiente, en cada caso, con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en alquilo, alcoxi, alcoxialquilo, amida, amina, aminoalquilo, acilo, haloalquilo, haloalcoxi, halógeno, hidroxi, hidroxialquilo, oxo, ciano, cianoalquilo, y sulfona, y

heterociclo opcionalmente sustituido, donde el sustituyente opcionalmente sustituido, en cada caso, se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en alquilo, alcoxi, alcoxialquilo, amida, amina, aminoalquilo, acilo, haloalquilo, haloalcoxi, halógeno, hidroxi, hidroxialquilo, oxo, ciano, cianoalquilo, y sulfona;

E^{11}, en cada caso, se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en H, alquilo, cicloalquilo, alcoxi, ciano, haloalcoxi, haloalquilo, hidroxi, hidroxialquilo, y halógeno;

o donde dos instancias de E^{11} tomadas junto con el átomo de carbono al cual se encuentran unidas forman un anillo cicloalquilo o heterociclilo que tiene entre 3 y 6 átomos en la estructura del anillo;

E^2 se selecciona entre el grupo que consiste en hidroxi, alcoxi, alcoxialquilo, ciano, sulfonilo, H, alquilo, amina, amida, acilo, haloalcoxi, haloalquilo, y heterociclilo, donde heterociclilo está opcionalmente sustituido con una o más instancias de un sustituyente seleccionado en forma independiente entre el grupo que consiste en alquilo, alcoxi, amida, amina, acilo, haloalquilo, haloalcoxi, halógeno, hidroxi, hidroxialquilo, oxo, ciano, y cianoalquilo;

E^{21}, en cada caso, se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en H, alquilo, cicloalquilo, alcoxi, ciano, cianoalquilo, haloalcoxi, haloalquilo, hidroxi, hidroxialquilo, y halógeno;

o donde dos instancias de E^{21} tomadas junto con el átomo de carbono al cual se encuentran unidas forman un anillo cicloalquilo o heterociclilo que tiene entre 3 y 6 átomos en la estructura del anillo;

Z se selecciona entre el grupo que consiste en acilo, carbamoilo, formilo, amida, alcoxi, alcoxialquilo, urea, amina, amidina, alquilo, cicloalquilo, H, ciano, cianoalquilo, sulfonamida, hidroxi, hidroxialquilo, halógeno, sulfona, heterociclo opcionalmente sustituido, y heterociclil(CH2)mNH- opcionalmente sustituido, donde el sustituyente opcionalmente sustituido sobre el anillo heterociclilo, en cada caso, es en forma independiente R^9;

R^1 se selecciona entre el grupo que consiste en H, alquilo, alcoxi, haloalquilo, ciano, y halógeno;

R^2 se selecciona entre el grupo que consiste en H y F;

R^3, en cada caso, se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en H, alquilo, y halógeno;

R^4, en cada caso, se selecciona en forma independiente entre H y alquilo;

R^9, en cada caso, se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en alquilo, alcoxi, alcoxialquilo, amida, amina, aminoalquilo, acilo, haloalquilo, haloalcoxi, halógeno, hidroxi, hidroxialquilo, oxo, ciano, cianoalquilo, y sulfonilo;

cada p es en forma independiente 0, 1, o 2; y

cada m es en forma independiente 0, 1, 2, 3, o 4;

con la condición de que

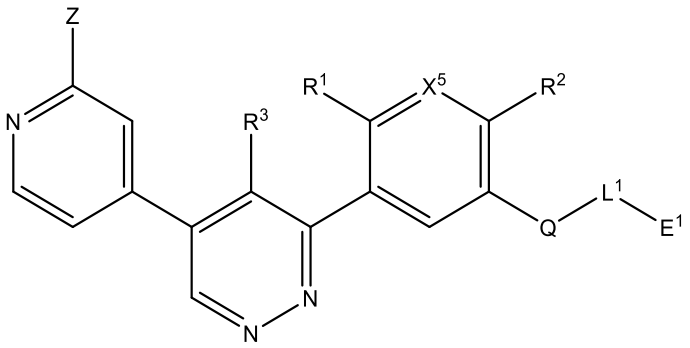
cuando X^2 se selecciona entre C-O-L^2-E^2 y C-N(R^4)-L^2-E^2, R^4 es H, y cada L^2 es un enlace directo, cada E^2 no es un anillo bicíclico de 6, 7, 8, 9, 10 u 11 miembros que contiene 0, 1, 2, 3 o 4 átomos seleccionados entre N, O, y S; o

cuando L^1 es un enlace directo, entonces E^1 no es heterociclilo unido por N; o

cuando Q es -C(O)-NH- y L^1 es un enlace directo, E^1 no es H; o

cuando Q es -NH-C(O)-, L^1-E^1 no es metilo no sustituido.

[000119] En algunas formas de realización, el compuesto está representado por la Fórmula I-NA:



Fórmula I-NA

o una sal farmacéuticamente aceptable, enantiómero, estereoisómero, o tautómero del mismo, donde:

X^5 se selecciona entre el grupo que consiste en N, CH, y CF;

Q se selecciona entre el grupo que consiste en -NH-C(O)- y -C(O)-NH-;

L^1 se selecciona entre el grupo que consiste en un enlace directo y C_1-C_6alquilo opcionalmente sustituido, donde el sustituyente opcionalmente sustituido, en cada caso, es $(E^{11})_m$;

E^1 se selecciona entre el grupo que consiste en

cicloalquilo opcionalmente sustituido donde el sustituyente opcionalmente sustituido, en cada caso, se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en alquilo, alcoxi, amina, haloalquilo, haloalcoxi, halógeno, hidroxi, y ciano,

heteroarilo opcionalmente sustituido donde el sustituyente opcionalmente sustituido, en cada caso, se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en alquilo, alcoxi, amina, amida, sulfona, acilo, alcoxialquilo, haloalquilo, haloalcoxi, halógeno, hidroxi, ciano, hidroxialquilo, cianoalquilo, aminoalquilo, cicloalquilo y heterociclilo, donde

el sustituyente alquilo está opcionalmente sustituido en forma independiente, en cada caso, con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en cicloalquilo, ciano, alcoxi, y aminoalquilo,

el sustituyente cicloalquilo está opcionalmente sustituido en forma independiente, en cada caso, con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en cicloalquilo, ciano, alcoxi, y aminoalquilo, y

el sustituyente heterociclilo está opcionalmente sustituido en forma independiente, en cada caso, con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en alquilo, alcoxi, alcoxialquilo, amida, amina, aminoalquilo, acilo, haloalquilo, haloalcoxi, halógeno, hidroxi, hidroxialquilo, oxo, ciano, cianoalquilo, y sulfona,

arilo opcionalmente sustituido donde el sustituyente opcionalmente sustituido, en cada caso, se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en alquilo, alcoxi, amina, amida, acilo, alcoxialquilo, haloalquilo, haloalcoxi, halógeno, hidroxi, ciano, hidroxialquilo, cianoalquilo, aminoalquilo, cicloalquilo y heterociclilo, donde

el sustituyente alquilo está opcionalmente sustituido en forma independiente, en cada caso, con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en cicloalquilo, ciano, alcoxi, y aminoalquilo,

el sustituyente cicloalquilo está opcionalmente sustituido en forma independiente, en cada caso, con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en cicloalquilo, ciano, alcoxi, y aminoalquilo, y

el sustituyente heterociclilo está opcionalmente sustituido en forma independiente, en cada caso, con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en alquilo, alcoxi, alcoxialquilo, amida, amina, aminoalquilo, acilo,

haloalquilo, haloalcoxi, halógeno, hidroxi, hidroxialquilo, oxo, ciano, cianoalquilo, y sulfona, y

heterociclo opcionalmente sustituido, donde el sustituyente opcionalmente sustituido, en cada caso, se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en alquilo, alcoxi, alcoxialquilo, amida, amina, aminoalquilo, acilo, haloalquilo, haloalcoxi, halógeno, hidroxi, hidroxialquilo, oxo, ciano, cianoalquilo, y sulfona,

donde si L^1 es un enlace directo y E^1 es un heterociclo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido, el heterociclilo o heteroarilo está unido por C;

E^{11}, en cada caso, se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en H, alquilo, cicloalquilo, alcoxi, ciano, haloalcoxi, haloalquilo, hidroxi, hidroxialquilo, y halógeno;

o donde dos instancias de E^{11} tomadas junto con el átomo de carbono al cual se encuentran unidas forman un anillo cicloalquilo o heterociclilo que tiene entre 3 y 6 átomos en la estructura del anillo;

Z se selecciona entre el grupo que consiste en acilo, carbamoilo, formilo, amida, alcoxi, alcoxialquilo, urea, amina, amidina, alquilo, cicloalquilo, ciano, cianoalquilo, sulfonamida, hidroxi, hidroxialquilo, halógeno, sulfona, heterociclo opcionalmente sustituido, heterociclil$(CH_2)_m$NH- opcionalmente sustituido, donde el sustituyente opcionalmente sustituido sobre el anillo heterociclilo, en cada caso, es en forma independiente R^9;

R^1 se selecciona entre el grupo que consiste en H, alquilo, alcoxi, haloalquilo, ciano, y halógeno;

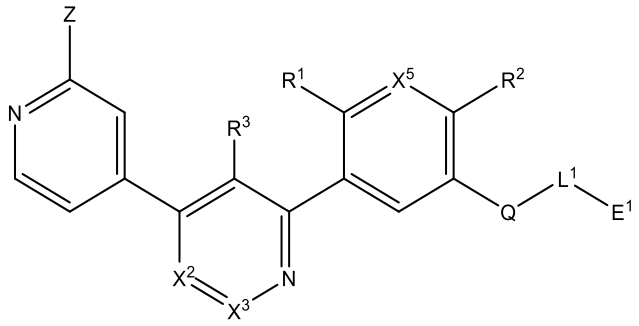
R^2 se selecciona entre el grupo que consiste en H y F;

R^3, en cada caso, se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en H, alquilo, y halógeno;

R^9, en cada caso, se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en alquilo, alcoxi, alcoxialquilo, amida, amina, aminoalquilo, acilo, haloalquilo, haloalcoxi, halógeno, hidroxi, hidroxialquilo, oxo, ciano, cianoalquilo, y sulfonilo; y

cada m es en forma independiente 0, 1, 2, 3, o 4.

[000120] En algunas formas de realización, el compuesto está representado por la Fórmula I-O:



Fórmula I-O

o una sal farmacéuticamente aceptable, enantiómero, estereoisómero, o tautómero del mismo, donde:

X^2 se selecciona entre el grupo que consiste en CH, C-O-L^2-E^2, C-L^2-E^2, C-N(R^4)-L^2-E^2, y N;

X^3 se selecciona entre el grupo que consiste en CH, C-L^3-E^3, C-O-L^3-E^3, y C-N(R^4)-L^3-E^3;

X^5 se selecciona entre el grupo que consiste en N, CH, y CF;

Q se selecciona entre el grupo que consiste en -NH-C(O)- y -C(O)-NH-;

L^2 se selecciona entre el grupo que consiste en un enlace directo y C_1-C_6alquilo opcionalmente sustituido, donde el sustituyente opcionalmente sustituido, en cada caso, es $(E^{21})_p$;

L^3 se selecciona entre el grupo que consiste en un enlace directo y C_1-C_6alquilo opcionalmente sustituido, donde el sustituyente opcionalmente sustituido, en cada caso, es $(E^{31})_p$;

L^1 se selecciona entre el grupo que consiste en un enlace directo y C_1-C_6alquilo opcionalmente sustituido, donde el sustituyente opcionalmente sustituido, en cada caso, es $(E^{11})_m$;

E^1 se selecciona entre el grupo que consiste en H, alcoxi, ciano, haloalcoxi, halógeno,

alquilo opcionalmente sustituido donde el sustituyente opcionalmente sustituido, en cada caso, se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en alquilo, alcoxi, amina, haloalquilo, haloalcoxi, halógeno, hidroxi, y ciano,

cicloalquilo opcionalmente sustituido donde el sustituyente opcionalmente sustituido, en cada caso, se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en alquilo, alcoxi, amina, haloalquilo, haloalcoxi, halógeno, hidroxi, y ciano,

heteroarilo opcionalmente sustituido donde el sustituyente opcionalmente sustituido, en cada caso, se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en alquilo, alcoxi, amina, amida, sulfona, acilo, alcoxialquilo, haloalquilo, haloalcoxi, halógeno, hidroxi, ciano, hidroxialquilo, cianoalquilo, aminoalquilo, cicloalquilo y heterociclilo, donde

el sustituyente alquilo está opcionalmente sustituido en forma independiente, en cada caso, con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en cicloalquilo, ciano, alcoxi, y aminoalquilo,

el sustituyente cicloalquilo está opcionalmente sustituido en forma independiente, en cada caso, con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en cicloalquilo, ciano, alcoxi, y aminoalquilo, y

el sustituyente heterociclilo está opcionalmente sustituido en forma independiente, en cada caso, con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en alquilo, alcoxi, alcoxialquilo, amida, amina, aminoalquilo, acilo, haloalquilo, haloalcoxi, halógeno, hidroxi, hidroxialquilo, oxo, ciano, cianoalquilo, y sulfona,

arilo opcionalmente sustituido donde el sustituyente opcionalmente sustituido, en cada caso, se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en alquilo, alcoxi, amina, amida, acilo, alcoxialquilo, haloalquilo, haloalcoxi, halógeno, hidroxi, ciano, hidroxialquilo, cianoalquilo, aminoalquilo, cicloalquilo y heterociclilo, donde

el sustituyente alquilo está opcionalmente sustituido en forma independiente, en cada caso, con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en cicloalquilo, ciano, alcoxi, y aminoalquilo,

el sustituyente cicloalquilo está opcionalmente sustituido en forma independiente, en cada caso, con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en cicloalquilo, ciano, alcoxi, y aminoalquilo, y

el sustituyente heterociclilo está opcionalmente sustituido en forma independiente, en cada caso, con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en alquilo, alcoxi, alcoxialquilo, amida, amina, aminoalquilo, acilo,

haloalquilo, haloalcoxi, halógeno, hidroxi, hidroxialquilo, oxo, ciano, cianoalquilo, y sulfona, y

heterociclo opcionalmente sustituido, donde el sustituyente opcionalmente sustituido, en cada caso, se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en alquilo, alcoxi, alcoxialquilo, amida, amina, aminoalquilo, acilo, haloalquilo, haloalcoxi, halógeno, hidroxi, hidroxialquilo, oxo, ciano, cianoalquilo, y sulfona;

E^{11}, en cada caso, se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en H, alquilo, cicloalquilo, alcoxi, ciano, haloalcoxi, haloalquilo, hidroxi, hidroxialquilo, y halógeno;

o donde dos instancias de E^{11} tomadas junto con el átomo de carbono al cual se encuentran unidas forman un anillo cicloalquilo o heterociclilo que tiene entre 3 y 6 átomos en la estructura del anillo;

E^{2} se selecciona entre el grupo que consiste en hidroxi, alcoxi, alcoxialquilo, ciano, sulfonilo, H, alquilo, amina, amida, acilo, haloalcoxi, haloalquilo, y heterociclilo, donde heterociclilo está opcionalmente sustituido con una o más instancias de un sustituyente seleccionado en forma independiente entre el grupo que consiste en alquilo, alcoxi, amida, amina, acilo, haloalquilo, haloalcoxi, halógeno, hidroxi, hidroxialquilo, oxo, ciano, y cianoalquilo;

E^{21}, en cada caso, se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en H, alquilo, cicloalquilo, alcoxi, ciano, cianoalquilo, haloalcoxi, haloalquilo, hidroxi, hidroxialquilo, y halógeno;

o donde dos instancias de E^{21} tomadas junto con el átomo de carbono al cual se encuentran unidas forman un anillo cicloalquilo o heterociclilo que tiene entre 3 y 6 átomos en la estructura del anillo;

E^3 se selecciona entre el grupo que consiste en hidroxi, alcoxi, alcoxilalquilo, ciano, sulfonilo, haloalcoxi, H, alquilo, acilo, amina, aminoalquilo, amida, haloalquilo, ciano, sulfona,

heterociclo opcionalmente sustituido, donde el sustituyente opcionalmente sustituido, en cada caso, se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en alquilo, alcoxi, alcoxialquilo, amida, amina, aminoalquilo, acilo, haloalquilo, haloalcoxi, halógeno, hidroxi, hidroxialquilo, oxo, ciano, cianoalquilo, o sulfona,

heteroarilo opcionalmente sustituido, donde el sustituyente opcionalmente sustituido, en cada caso, se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en alquilo, alcoxi, amida, amina, acilo, alcoxialquilo, haloalquilo, haloalcoxi, halógeno, hidroxi, hidroxialquilo, ciano, cianoalquilo, y heterociclilo, y

cicloalquilo opcionalmente sustituido, donde el sustituyente opcionalmente sustituido, en cada caso, se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en alquilo, alcoxi, haloalquilo, haloalcoxi, halógeno, hidroxi, y ciano;

E^{31}, en cada caso, se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en H, alquilo, cicloalquilo, alcoxi, alcoxialquilo, ciano, cianoalquilo, haloalcoxi, haloalquilo, hidroxi, hidroxialquilo, y halógeno;

o donde dos instancias de E^{31} tomadas junto con el átomo de carbono al cual se encuentran unidas forman un anillo cicloalquilo o heterociclilo que tiene entre 3 y 6 átomos en la estructura del anillo;

Z se selecciona entre el grupo que consiste en acilo, carbamoilo, formilo, amida, alcoxi, alcoxialquilo, urea, amina, amidina, alquilo, cicloalquilo, H, ciano, cianoalquilo, sulfonamida, hidroxi, hidroxialquilo, halógeno, sulfona, heterociclo opcionalmente sustituido, y heterociclil(CH2)mNH- opcionalmente sustituido, donde el sustituyente opcionalmente sustituido sobre el anillo heterociclilo, en cada caso, es en forma independiente R^9;

R^1 se selecciona entre el grupo que consiste en H, alquilo, alcoxi, haloalquilo, ciano, y halógeno;

R^2 se selecciona entre el grupo que consiste en H y F;

R^3, en cada caso, se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en H, alquilo, y halógeno;

R^4, en cada caso, se selecciona en forma independiente entre H y alquilo;

R^9, en cada caso, se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en alquilo, alcoxi, alcoxialquilo, amida, amina, aminoalquilo, acilo, haloalquilo, haloalcoxi, halógeno, hidroxi, hidroxialquilo, oxo, ciano, cianoalquilo, y sulfonilo;

cada p es en forma independiente 0, 1 o 2; y

cada m es en forma independiente 0, 1, 2, 3, o 4;

con la condición de que

cuando X^2 es N, R^3 se selecciona entre H y alquilo, X^3 es C-L^3-E^3, y L^3 es un enlace directo, E^3 no es morfolinilo; o

cuando X^2 se selecciona entre C-O-L^2-E^2 y C-N(R^4)-L^2-E^2, R^4 es H, y cada L^2 es un enlace directo, cada E^2 no es un anillo bicíclico de 6, 7, 8, 9, 10 u 11 miembros que contiene 0, 1, 2, 3 o 4 átomos seleccionados entre N, O, y S; o

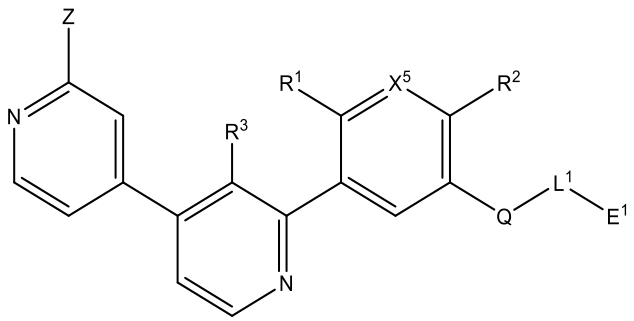
cuando X^3 se selecciona entre C-O-L^3-E^3 y C-N(R^4)-L^3-E^3, R^4 es H, y cada L^3 es un enlace directo, cada E^3 no es un anillo bicíclico de 6, 7, 8, 9, 10 u 11 miembros que contiene 0, 1, 2, 3 o 4 átomos seleccionados entre N, O, y S; o

cuando L^1 es un enlace directo, entonces E^1 no es heterociclilo unido por N; o

cuando Q es -C(O)-NH- y L^1 es un enlace directo, E^1 no es H; o

cuando Q es -NH-C(O)-, L^1-E^1 no es metilo no sustituido.

[000121] En algunas formas de realización, el compuesto está representado por la Fórmula I-OA:



Fórmula I-OA

o una sal farmacéuticamente aceptable, enantiómero, estereoisómero, o tautómero del mismo, donde:

X^5 se selecciona entre el grupo que consiste en N, CH, y CF;

Q se selecciona entre el grupo que consiste en -NH-C(O)- y -C(O)-NH-;

E^1 se selecciona entre el grupo que consiste en

cicloalquilo opcionalmente sustituido donde el sustituyente opcionalmente sustituido, en cada caso, se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en alquilo, alcoxi, amina, haloalquilo, haloalcoxi, halógeno, hidroxi, y ciano,

heteroarilo opcionalmente sustituido donde el sustituyente opcionalmente sustituido, en cada caso, se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en alquilo, alcoxi, amina, amida, sulfona, acilo, alcoxialquilo, haloalquilo, haloalcoxi, halógeno, hidroxi, ciano, hidroxialquilo, cianoalquilo, aminoalquilo, cicloalquilo y heterociclilo, donde

el sustituyente alquilo está opcionalmente sustituido en forma independiente, en cada caso, con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en cicloalquilo, ciano, alcoxi, y aminoalquilo,

el sustituyente cicloalquilo está opcionalmente sustituido en forma independiente, en cada caso, con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en cicloalquilo, ciano, alcoxi, y aminoalquilo, y

el sustituyente heterociclilo está opcionalmente sustituido en forma independiente, en cada caso, con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en alquilo, alcoxi, alcoxialquilo, amida, amina, aminoalquilo, acilo, haloalquilo, haloalcoxi, halógeno, hidroxi, hidroxialquilo, oxo, ciano, cianoalquilo, y sulfona,

arilo opcionalmente sustituido donde el sustituyente opcionalmente sustituido, en cada caso, se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en alquilo, alcoxi, amina, amida, acilo, alcoxialquilo, haloalquilo,

haloalcoxi, halógeno, hidroxi, ciano, hidroxialquilo, cianoalquilo, aminoalquilo, cicloalquilo y heterociclilo, donde

el sustituyente alquilo está opcionalmente sustituido en forma independiente, en cada caso, con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en cicloalquilo, ciano, alcoxi, y aminoalquilo,

el sustituyente cicloalquilo está opcionalmente sustituido en forma independiente, en cada caso, con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en cicloalquilo, ciano, alcoxi, y aminoalquilo, y

el sustituyente heterociclilo está opcionalmente sustituido en forma independiente, en cada caso, con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en alquilo, alcoxi, alcoxialquilo, amida, amina, aminoalquilo, acilo, haloalquilo, haloalcoxi, halógeno, hidroxi, hidroxialquilo, oxo, ciano, cianoalquilo, y sulfona, y

heterociclo opcionalmente sustituido, donde el sustituyente opcionalmente sustituido, en cada caso, se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en alquilo, alcoxi, alcoxialquilo, amida, amina, aminoalquilo, acilo, haloalquilo, haloalcoxi, halógeno, hidroxi, hidroxialquilo, oxo, ciano, cianoalquilo, y sulfona,

donde si L^1 es un enlace directo y E^1 es un heterociclo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido, el heterociclilo o heteroarilo está unido por C;

E^{11}, en cada caso, se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en H, alquilo, cicloalquilo, alcoxi, ciano, haloalcoxi, haloalquilo, hidroxi, hidroxialquilo, y halógeno;

o donde dos instancias de E^{11} tomadas junto con el átomo de carbono al cual se encuentran unidas forman un anillo cicloalquilo o heterociclilo que tiene entre 3 y 6 átomos en la estructura del anillo;

Z se selecciona entre el grupo que consiste en acilo, carbamoilo, formilo, amida, alcoxi, alcoxialquilo, urea, amina, amidina, alquilo, cicloalquilo, ciano, cianoalquilo, sulfonamida, hidroxi, hidroxialquilo, halógeno, sulfona, heterociclo opcionalmente sustituido, heterociclil$(CH_2)_m$NH- opcionalmente sustituido, donde el sustituyente opcionalmente sustituido sobre el anillo heterociclilo, en cada caso, es en forma independiente R^9;

R^1 se selecciona entre el grupo que consiste en H, alquilo, alcoxi, haloalquilo, ciano, y halógeno;

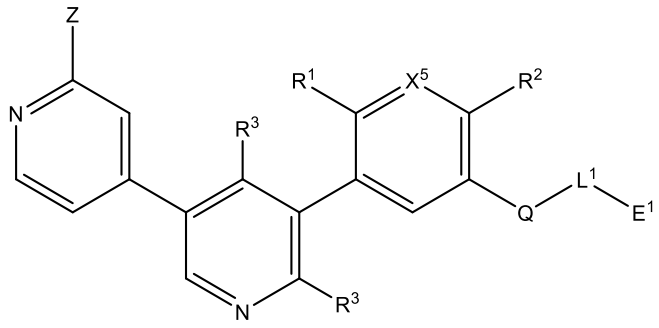
R^2 se selecciona entre el grupo que consiste en H y F;

R^3, en cada caso, se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en H, alquilo, y halógeno;

R^9, en cada caso, se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en alquilo, alcoxi, alcoxialquilo, amida, amina, aminoalquilo, acilo, haloalquilo, haloalcoxi, halógeno, hidroxi, hidroxialquilo, oxo, ciano, cianoalquilo, y sulfonilo; y

cada m es en forma independiente 0, 1, 2, 3, o 4.

[000122] En algunas formas de realización, el compuesto está representado por la Fórmula I-P:



Fórmula I-P

o una sal farmacéuticamente aceptable, enantiómero, estereoisómero, o tautómero del mismo, donde:

X^5 se selecciona entre el grupo que consiste en N, CH, y CF;

Q se selecciona entre el grupo que consiste en -NH-C(O)- y -C(O)-NH-;

L^1 se selecciona entre el grupo que consiste en un enlace directo y C_1-C_6alquilo opcionalmente sustituido, donde el sustituyente opcionalmente sustituido, en cada caso, es $(E^{11})_m$;

E^1 se selecciona entre el grupo que consiste en H, alcoxi, ciano, haloalcoxi, halógeno,

alquilo opcionalmente sustituido donde el sustituyente opcionalmente sustituido, en cada caso, se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en alquilo, alcoxi, amina, haloalquilo, haloalcoxi, halógeno, hidroxi, y ciano,

cicloalquilo opcionalmente sustituido donde el sustituyente opcionalmente sustituido, en cada caso, se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en alquilo, alcoxi, amina, haloalquilo, haloalcoxi, halógeno, hidroxi, y ciano,

heteroarilo opcionalmente sustituido donde el sustituyente opcionalmente sustituido, en cada caso, se selecciona en forma independiente

entre el grupo que consiste en alquilo, alcoxi, amina, amida, sulfona, acilo, alcoxialquilo, haloalquilo, haloalcoxi, halógeno, hidroxi, ciano, hidroxialquilo, cianoalquilo, aminoalquilo, cicloalquilo y heterociclilo, donde

el sustituyente alquilo está opcionalmente sustituido en forma independiente, en cada caso, con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en cicloalquilo, ciano, alcoxi, y aminoalquilo,

el sustituyente cicloalquilo está opcionalmente sustituido en forma independiente, en cada caso, con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en cicloalquilo, ciano, alcoxi, y aminoalquilo, y

el sustituyente heterociclilo está opcionalmente sustituido en forma independiente, en cada caso, con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en alquilo, alcoxi, alcoxialquilo, amida, amina, aminoalquilo, acilo, haloalquilo, haloalcoxi, halógeno, hidroxi, hidroxialquilo, oxo, ciano, cianoalquilo, y sulfona,

arilo opcionalmente sustituido donde el sustituyente opcionalmente sustituido, en cada caso, se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en alquilo, alcoxi, amina, amida, acilo, alcoxialquilo, haloalquilo, haloalcoxi, halógeno, hidroxi, ciano, hidroxialquilo, cianoalquilo, aminoalquilo, cicloalquilo y heterociclilo, donde

el sustituyente alquilo está opcionalmente sustituido en forma independiente, en cada caso, con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en cicloalquilo, ciano, alcoxi, y aminoalquilo,

el sustituyente cicloalquilo está opcionalmente sustituido en forma independiente, en cada caso, con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en cicloalquilo, ciano, alcoxi, y aminoalquilo, y

el sustituyente heterociclilo está opcionalmente sustituido en forma independiente, en cada caso, con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en alquilo, alcoxi, alcoxialquilo, amida, amina, aminoalquilo, acilo, haloalquilo, haloalcoxi, halógeno, hidroxi, hidroxialquilo, oxo, ciano, cianoalquilo, y sulfona, y

heterociclo opcionalmente sustituido, donde el sustituyente opcionalmente sustituido, en cada caso, se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en alquilo, alcoxi, alcoxialquilo, amida, amina, aminoalquilo, acilo, haloalquilo, haloalcoxi, halógeno, hidroxi, hidroxialquilo, oxo, ciano, cianoalquilo, y sulfona;

E^{11}, en cada caso, se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en H, alquilo, cicloalquilo, alcoxi, ciano, haloalcoxi, haloalquilo, hidroxi, hidroxialquilo, y halógeno;

o donde dos instancias de E^{11} tomadas junto con el átomo de carbono al cual se encuentran unidas forman un anillo cicloalquilo o heterociclilo que tiene entre 3 y 6 átomos en la estructura del anillo;

Z se selecciona entre el grupo que consiste en acilo, carbamoilo, formilo, amida, alcoxi, alcoxialquilo, urea, amina, amidina, alquilo, cicloalquilo, H, ciano, cianoalquilo, sulfonamida, hidroxi, hidroxialquilo, halógeno, sulfona, heterociclo opcionalmente sustituido, y heterociclil(CH2)mNH- opcionalmente sustituido, donde el sustituyente opcionalmente sustituido sobre el anillo heterociclilo, en cada caso, es en forma independiente R^9;

R^1 se selecciona entre el grupo que consiste en H, alquilo, alcoxi, haloalquilo, ciano, y halógeno;

R^2 se selecciona entre el grupo que consiste en H y F;

R^3, en cada caso, se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en H, alquilo, y halógeno;

R^9, en cada caso, se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en alquilo, alcoxi, alcoxialquilo, amida, amina, aminoalquilo, acilo, haloalquilo, haloalcoxi, halógeno, hidroxi, hidroxialquilo, oxo, ciano, cianoalquilo, y sulfonilo;

cada m es en forma independiente 0, 1, 2, 3, o 4,

con la condición de que

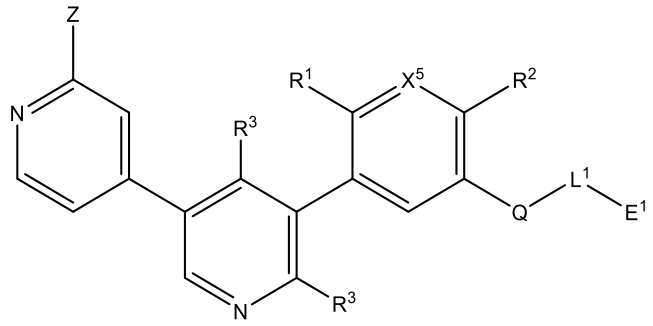
cuando L^1 es un enlace directo, entonces E^1 no es heterociclilo unido por N; o

cuando Q es -C(O)-NH- y L^1 es un enlace directo, E^1 no es H; o

cuando Q es -NH-C(O)-, L^1-E^1 no es metilo no sustituido; o

cuando R^3 es H, X^5 y X^6 son CH, y Q es -C(O)-NH-, entonces L^1-E^1 no es alquilo sustituido con amina.

[000123] En algunas formas de realización, el compuesto está representado por la Fórmula I-PA:



Fórmula I-PA

o una sal farmacéuticamente aceptable, enantiómero, estereoisómero, o tautómero del mismo, donde:

X^5 se selecciona entre el grupo que consiste en N, CH, y CF;

Q se selecciona entre el grupo que consiste en -NH-C(O)- y -C(O)-NH-;

L^1 se selecciona entre el grupo que consiste en un enlace directo y C_1-C_6alquilo opcionalmente sustituido, donde el sustituyente opcionalmente sustituido, en cada caso, es $(E^{11})_m$;

E^1 se selecciona entre el grupo que consiste en

cicloalquilo opcionalmente sustituido donde el sustituyente opcionalmente sustituido, en cada caso, se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en alquilo, alcoxi, amina, haloalquilo, haloalcoxi, halógeno, hidroxi, y ciano,

heteroarilo opcionalmente sustituido donde el sustituyente opcionalmente sustituido, en cada caso, se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en alquilo, alcoxi, amina, amida, sulfona, acilo, alcoxialquilo, haloalquilo, haloalcoxi, halógeno, hidroxi, ciano, hidroxialquilo, cianoalquilo, aminoalquilo, cicloalquilo y heterociclilo, donde

el sustituyente alquilo está opcionalmente sustituido en forma independiente, en cada caso, con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en cicloalquilo, ciano, alcoxi, y aminoalquilo,

el sustituyente cicloalquilo está opcionalmente sustituido en forma independiente, en cada caso, con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en cicloalquilo, ciano, alcoxi, y aminoalquilo, y

el sustituyente heterociclilo está opcionalmente sustituido en forma independiente, en cada caso, con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en alquilo, alcoxi, alcoxialquilo, amida, amina, aminoalquilo, acilo,

haloalquilo, haloalcoxi, halógeno, hidroxi, hidroxialquilo, oxo, ciano, cianoalquilo, y sulfona,

arilo opcionalmente sustituido donde el sustituyente opcionalmente sustituido, en cada caso, se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en alquilo, alcoxi, amina, amida, acilo, alcoxialquilo, haloalquilo, haloalcoxi, halógeno, hidroxi, ciano, hidroxialquilo, cianoalquilo, aminoalquilo, cicloalquilo y heterociclilo, donde

el sustituyente alquilo está opcionalmente sustituido en forma independiente, en cada caso, con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en cicloalquilo, ciano, alcoxi, y aminoalquilo,

el sustituyente cicloalquilo está opcionalmente sustituido en forma independiente, en cada caso, con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en cicloalquilo, ciano, alcoxi, y aminoalquilo, y

el sustituyente heterociclilo está opcionalmente sustituido en forma independiente, en cada caso, con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en alquilo, alcoxi, alcoxialquilo, amida, amina, aminoalquilo, acilo, haloalquilo, haloalcoxi, halógeno, hidroxi, hidroxialquilo, oxo, ciano, cianoalquilo, y sulfona, y

heterociclo opcionalmente sustituido, donde el sustituyente opcionalmente sustituido, en cada caso, se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en alquilo, alcoxi, alcoxialquilo, amida, amina, aminoalquilo, acilo, haloalquilo, haloalcoxi, halógeno, hidroxi, hidroxialquilo, oxo, ciano, cianoalquilo, y sulfona,

donde si L^1 es un enlace directo y E^1 es un heterociclo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido, el heterociclilo o heteroarilo está unido por C;

E^{11}, en cada caso, se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en H, alquilo, cicloalquilo, alcoxi, ciano, haloalcoxi, haloalquilo, hidroxi, hidroxialquilo, y halógeno;

o donde dos instancias de E^{11} tomadas junto con el átomo de carbono al cual se encuentran unidas forman un anillo cicloalquilo o heterociclilo que tiene entre 3 y 6 átomos en la estructura del anillo;

Z se selecciona entre el grupo que consiste en acilo, carbamoilo, formilo, amida, alcoxi, alcoxialquilo, urea, amina, amidina, alquilo, cicloalquilo, ciano, cianoalquilo, sulfonamida, hidroxi, hidroxialquilo, halógeno, sulfona, heterociclo opcionalmente sustituido, heterociclil$(CH_2)_m$NH- opcionalmente sustituido, donde el sustituyente opcionalmente sustituido sobre el anillo heterociclilo, en cada caso, es en forma independiente R^9;

R^1 se selecciona entre el grupo que consiste en H, alquilo, alcoxi, haloalquilo, ciano, y halógeno;

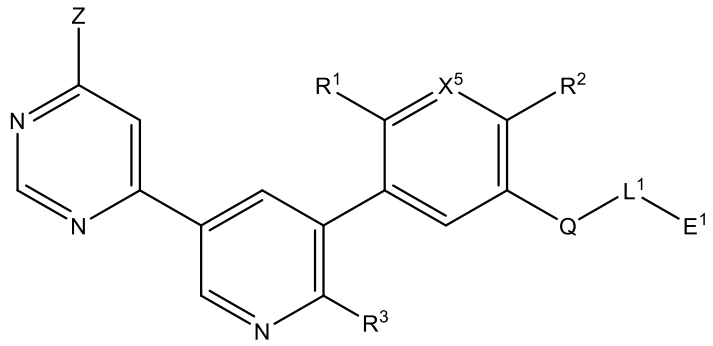
R^2 se selecciona entre el grupo que consiste en H y F;

R^3, en cada caso, se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en H, alquilo, y halógeno;

R^9, en cada caso, se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en alquilo, alcoxi, alcoxialquilo, amida, amina, aminoalquilo, acilo, haloalquilo, haloalcoxi, halógeno, hidroxi, hidroxialquilo, oxo, ciano, cianoalquilo, y sulfonilo; y

cada m es en forma independiente 0, 1, 2, 3, o 4.

[000124] En algunas formas de realización, el compuesto está representado por la Fórmula I-Q:



Fórmula I-Q

o una sal farmacéuticamente aceptable, enantiómero, estereoisómero, o tautómero del mismo, donde:

X^5 se selecciona entre el grupo que consiste en N, CH, y CF;

Q se selecciona entre el grupo que consiste en -NH-C(O)- y -C(O)-NH-;

L^1 se selecciona entre el grupo que consiste en un enlace directo y C_1-C_6alquilo opcionalmente sustituido, donde el sustituyente opcionalmente sustituido, en cada caso, es $(E^{11})_m$;

E^1 se selecciona entre el grupo que consiste en H, alcoxi, ciano, haloalcoxi, halógeno,

alquilo opcionalmente sustituido donde el sustituyente opcionalmente sustituido, en cada caso, se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en alquilo, alcoxi, amina, haloalquilo, haloalcoxi, halógeno, hidroxi, y ciano,

cicloalquilo opcionalmente sustituido donde el sustituyente opcionalmente sustituido, en cada caso, se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en alquilo, alcoxi, amina, haloalquilo, haloalcoxi, halógeno, hidroxi, y ciano,

heteroarilo opcionalmente sustituido donde el sustituyente opcionalmente sustituido, en cada caso, se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en alquilo, alcoxi, amina, amida, sulfona, acilo, alcoxialquilo, haloalquilo, haloalcoxi, halógeno, hidroxi, ciano, hidroxialquilo, cianoalquilo, aminoalquilo, cicloalquilo y heterociclilo, donde

el sustituyente alquilo está opcionalmente sustituido en forma independiente, en cada caso, con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en cicloalquilo, ciano, alcoxi, y aminoalquilo,

el sustituyente cicloalquilo está opcionalmente sustituido en forma independiente, en cada caso, con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en cicloalquilo, ciano, alcoxi, y aminoalquilo, y

el sustituyente heterociclilo está opcionalmente sustituido en forma independiente, en cada caso, con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en alquilo, alcoxi, alcoxialquilo, amida, amina, aminoalquilo, acilo, haloalquilo, haloalcoxi, halógeno, hidroxi, hidroxialquilo, oxo, ciano, cianoalquilo, y sulfona,

arilo opcionalmente sustituido donde el sustituyente opcionalmente sustituido, en cada caso, se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en alquilo, alcoxi, amina, amida, acilo, alcoxialquilo, haloalquilo, haloalcoxi, halógeno, hidroxi, ciano, hidroxialquilo, cianoalquilo, aminoalquilo, cicloalquilo y heterociclilo, donde

el sustituyente alquilo está opcionalmente sustituido en forma independiente, en cada caso, con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en cicloalquilo, ciano, alcoxi, y aminoalquilo,

el sustituyente cicloalquilo está opcionalmente sustituido en forma independiente, en cada caso, con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en cicloalquilo, ciano, alcoxi, y aminoalquilo, y

el sustituyente heterociclilo está opcionalmente sustituido en forma independiente, en cada caso, con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en alquilo, alcoxi, alcoxialquilo, amida, amina, aminoalquilo, acilo, haloalquilo, haloalcoxi, halógeno, hidroxi, hidroxialquilo, oxo, ciano, cianoalquilo, y sulfona, y

heterociclo opcionalmente sustituido, donde el sustituyente opcionalmente sustituido, en cada caso, se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en alquilo, alcoxi, alcoxialquilo, amida, amina, aminoalquilo, acilo, haloalquilo, haloalcoxi, halógeno, hidroxi, hidroxialquilo, oxo, ciano, cianoalquilo, y sulfona;

E^{11}, en cada caso, se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en H, alquilo, cicloalquilo, alcoxi, ciano, haloalcoxi, haloalquilo, hidroxi, hidroxialquilo, y halógeno;

o donde dos instancias de E^{11} tomadas junto con el átomo de carbono al cual se encuentran unidas forman un anillo cicloalquilo o heterociclilo que tiene entre 3 y 6 átomos en la estructura del anillo;

Z se selecciona entre el grupo que consiste en acilo, carbamoilo, formilo, amida, alcoxi, alcoxialquilo, urea, amina, amidina, alquilo, cicloalquilo, H, ciano, cianoalquilo, sulfonamida, hidroxi, hidroxialquilo, halógeno, sulfona, heterociclo opcionalmente sustituido, y heterociclil(CH2)mNH- opcionalmente sustituido, donde el sustituyente opcionalmente sustituido sobre el anillo heterociclilo, en cada caso, es en forma independiente R^9;

R^1 se selecciona entre el grupo que consiste en H, alquilo, alcoxi, haloalquilo, ciano, y halógeno;

R^2 se selecciona entre el grupo que consiste en H y F;

R^3, en cada caso, se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en H, alquilo, y halógeno;

R^9, en cada caso, se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en alquilo, alcoxi, alcoxialquilo, amida, amina, aminoalquilo, acilo, haloalquilo, haloalcoxi, halógeno, hidroxi, hidroxialquilo, oxo, ciano, cianoalquilo, y sulfonilo;

cada m es en forma independiente 0, 1, 2, 3, o 4,

con la condición de que

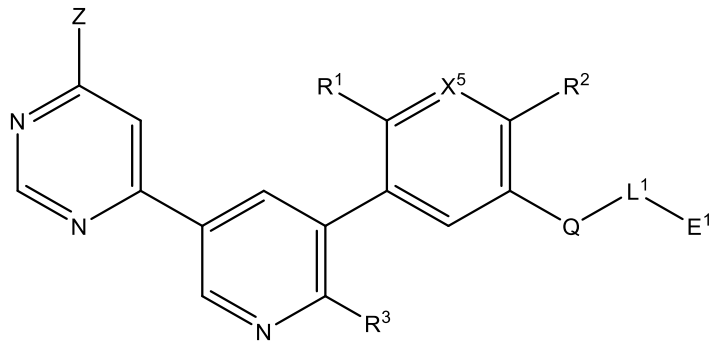
cuando L^1 es un enlace directo, entonces E^1 no es heterociclilo unido por N; o

cuando Q es -C(O)-NH- y L^1 es un enlace directo, E^1 no es H; o

cuando Q es -NH-C(O)-, L^1-E^1 no es metilo no sustituido; o

cuando R^3 es H, X^5 y X^6 son CH, y Q es -C(O)-NH-, entonces L^1-E^1 no es alquilo sustituido con amina.

[000125] En algunas formas de realización, el compuesto está representado por la Fórmula I-QA



Fórmula I-QA

o una sal farmacéuticamente aceptable, enantiómero, estereoisómero, o tautómero del mismo, donde:

X^5 se selecciona entre el grupo que consiste en N, CH, y CF;

Q se selecciona entre el grupo que consiste en -NH-C(O)- y -C(O)-NH-;

L^1 se selecciona entre el grupo que consiste en un enlace directo y C_1-C_6alquilo opcionalmente sustituido, donde el sustituyente opcionalmente sustituido, en cada caso, es $(E^{11})_m$;

E^1 se selecciona entre el grupo que consiste en

cicloalquilo opcionalmente sustituido donde el sustituyente opcionalmente sustituido, en cada caso, se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en alquilo, alcoxi, amina, haloalquilo, haloalcoxi, halógeno, hidroxi, y ciano,

heteroarilo opcionalmente sustituido donde el sustituyente opcionalmente sustituido, en cada caso, se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en alquilo, alcoxi, amina, amida, sulfona, acilo, alcoxialquilo, haloalquilo, haloalcoxi, halógeno, hidroxi, ciano, hidroxialquilo, cianoalquilo, aminoalquilo, cicloalquilo y heterociclilo, donde

el sustituyente alquilo está opcionalmente sustituido en forma independiente, en cada caso, con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en cicloalquilo, ciano, alcoxi, y aminoalquilo,

el sustituyente cicloalquilo está opcionalmente sustituido en forma independiente, en cada caso, con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en cicloalquilo, ciano, alcoxi, y aminoalquilo, y

el sustituyente heterociclilo está opcionalmente sustituido en forma independiente, en cada caso, con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en alquilo, alcoxi, alcoxialquilo, amida, amina, aminoalquilo, acilo, haloalquilo, haloalcoxi, halógeno, hidroxi, hidroxialquilo, oxo, ciano, cianoalquilo, y sulfona,

arilo opcionalmente sustituido donde el sustituyente opcionalmente sustituido, en cada caso, se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en alquilo, alcoxi, amina, amida, acilo, alcoxialquilo, haloalquilo, haloalcoxi, halógeno, hidroxi, ciano, hidroxialquilo, cianoalquilo, aminoalquilo, cicloalquilo y heterociclilo, donde

el sustituyente alquilo está opcionalmente sustituido en forma independiente, en cada caso, con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en cicloalquilo, ciano, alcoxi, y aminoalquilo,

el sustituyente cicloalquilo está opcionalmente sustituido en forma independiente, en cada caso, con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en cicloalquilo, ciano, alcoxi, y aminoalquilo, y

el sustituyente heterociclilo está opcionalmente sustituido en forma independiente, en cada caso, con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en alquilo, alcoxi, alcoxialquilo, amida, amina, aminoalquilo, acilo, haloalquilo, haloalcoxi, halógeno, hidroxi, hidroxialquilo, oxo, ciano, cianoalquilo, y sulfona, y

heterociclo opcionalmente sustituido, donde el sustituyente opcionalmente sustituido, en cada caso, se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en alquilo, alcoxi, alcoxialquilo, amida, amina,

aminoalquilo, acilo, haloalquilo, haloalcoxi, halógeno, hidroxi, hidroxialquilo, oxo, ciano, cianoalquilo, y sulfona,

donde si L^1 es un enlace directo y E^1 es un heterociclo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido, el heterociclilo o heteroarilo está unido por C;

E^{11}, en cada caso, se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en H, alquilo, cicloalquilo, alcoxi, ciano, haloalcoxi, haloalquilo, hidroxi, hidroxialquilo, y halógeno;

o donde dos instancias de E^{11} tomadas junto con el átomo de carbono al cual se encuentran unidas forman un anillo cicloalquilo o heterociclilo que tiene entre 3 y 6 átomos en la estructura del anillo;

Z se selecciona entre el grupo que consiste en acilo, carbamoilo, formilo, amida, alcoxi, alcoxialquilo, urea, amina, amidina, alquilo, cicloalquilo, ciano, cianoalquilo, sulfonamida, hidroxi, hidroxialquilo, halógeno, sulfona, heterociclo opcionalmente sustituido, heterociclil$(CH_2)_m$NH- opcionalmente sustituido, donde el sustituyente opcionalmente sustituido sobre el anillo heterociclilo, en cada caso, es en forma independiente R^9;

R^1 se selecciona entre el grupo que consiste en H, alquilo, alcoxi, haloalquilo, ciano, y halógeno;

R^2 se selecciona entre el grupo que consiste en H y F;

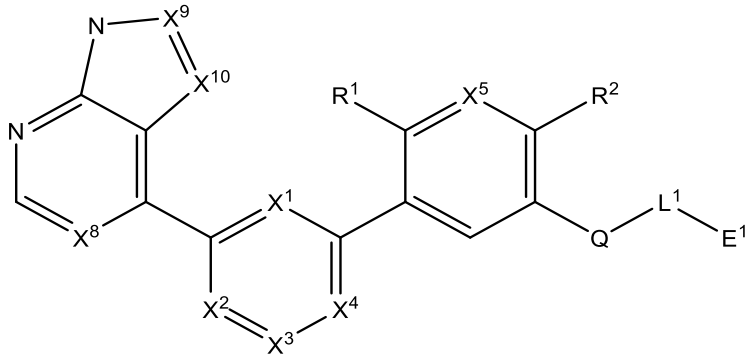
R^3, en cada caso, se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en H, alquilo, y halógeno;

R^9, en cada caso, se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en alquilo, alcoxi, alcoxialquilo, amida, amina, aminoalquilo, acilo,

haloalquilo, haloalcoxi, halógeno, hidroxi, hidroxialquilo, oxo, ciano, cianoalquilo, y sulfonilo; y

cada m es en forma independiente 0, 1, 2, 3, o 4.

[000126] En algunas formas de realización, el compuesto está representado por la Fórmula I-R:



Fórmula I-R

o una sal farmacéuticamente aceptable, enantiómero, estereoisómero, o tautómero del mismo, donde:

cada uno de X^1 y X^4 se selecciona en forma independiente entre CR^3 y N;

X^2 se selecciona entre el grupo que consiste en N, CH, C=O, C-O-L^2-E^2, C-L^2-E^2, C-N(R^4)-L^2-E^2, y N-L^2-E^2;

X^3 se selecciona entre el grupo que consiste en CH, C-L^3-E^3, C-O-L^3-E^3, C-N(R^4)-L^3-E^3, C=O, N, y N-L^3-E^3;

con la condición de que no más que dos de X^1, X^2, X^3, y X^4 son N;

cuando X^2 es N, X^3 se selecciona entre el grupo que consiste en CH, C-L^3-E^3, C-O-L^3-E^3, C-N(R^4)-L^3-E^3, y N;

cuando X^3 es N, X^2 se selecciona entre el grupo que consiste en N, CH, C-O-L^2-E^2, C-L^2-E^2, y C-N(R^4)-L^2-E^2;

cuando X^2 es C=O, X^3 es N-L^3-E^3;

cuando X^3 es C=O, X^2 es N-L^2-E^2;

X^5 se selecciona entre el grupo que consiste en N, CH, y CF;

cada uno de X^8, X^9, y X^{10} se selecciona en forma independiente entre CR^3 y N;

L^2 se selecciona entre el grupo que consiste en un enlace directo y C_1-C_6alquilo opcionalmente sustituido, donde el sustituyente opcionalmente sustituido, en cada caso, es $(E^{21})_p$;

L^3 se selecciona entre el grupo que consiste en un enlace directo y C_1-C_6alquilo opcionalmente sustituido, donde el sustituyente opcionalmente sustituido, en cada caso, es $(E^{31})_p$

Q se selecciona entre el grupo que consiste en -NH-C(O)- y -C(O)-NH-;

L^1 se selecciona entre el grupo que consiste en un enlace directo y C_1-C_6alquilo opcionalmente sustituido, donde el sustituyente opcionalmente sustituido, en cada caso, es $(E^{11})_m$;

E^1 se selecciona entre el grupo que consiste en H, alcoxi, ciano, haloalcoxi, halógeno,

alquilo opcionalmente sustituido donde el sustituyente opcionalmente sustituido, en cada caso, se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en alquilo, alcoxi, amina, haloalquilo, haloalcoxi, halógeno, hidroxi, y ciano,

cicloalquilo opcionalmente sustituido donde el sustituyente opcionalmente sustituido, en cada caso, se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en alquilo, alcoxi, amina, haloalquilo, haloalcoxi, halógeno, hidroxi, y ciano,

heteroarilo opcionalmente sustituido donde el sustituyente opcionalmente sustituido, en cada caso, se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en alquilo, alcoxi, amina, amida, sulfona, acilo, alcoxialquilo, haloalquilo, haloalcoxi, halógeno, hidroxi, ciano, hidroxialquilo, cianoalquilo, aminoalquilo, cicloalquilo y heterociclilo, donde

el sustituyente alquilo está opcionalmente sustituido en forma independiente, en cada caso, con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en cicloalquilo, ciano, alcoxi, y aminoalquilo,

el sustituyente cicloalquilo está opcionalmente sustituido en forma independiente, en cada caso, con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en cicloalquilo, ciano, alcoxi, y aminoalquilo, y

el sustituyente heterociclilo está opcionalmente sustituido en forma independiente, en cada caso, con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en alquilo, alcoxi, alcoxialquilo, amida, amina, aminoalquilo, acilo, haloalquilo, haloalcoxi, halógeno, hidroxi, hidroxialquilo, oxo, ciano, cianoalquilo, y sulfona,

arilo opcionalmente sustituido donde el sustituyente opcionalmente sustituido, en cada caso, se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en alquilo, alcoxi, amina, amida, acilo, alcoxialquilo, haloalquilo, haloalcoxi, halógeno, hidroxi, ciano, hidroxialquilo, cianoalquilo, aminoalquilo, cicloalquilo y heterociclilo, donde

el sustituyente alquilo está opcionalmente sustituido en forma independiente, en cada caso, con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en cicloalquilo, ciano, alcoxi, y aminoalquilo,

el sustituyente cicloalquilo está opcionalmente sustituido en forma independiente, en cada caso, con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en cicloalquilo, ciano, alcoxi, y aminoalquilo, y

el sustituyente heterociclilo está opcionalmente sustituido en forma independiente, en cada caso, con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en alquilo, alcoxi, alcoxialquilo, amida, amina, aminoalquilo, acilo, haloalquilo, haloalcoxi, halógeno, hidroxi, hidroxialquilo, oxo, ciano, cianoalquilo, y sulfona, y

heterociclo opcionalmente sustituido, donde el sustituyente opcionalmente sustituido, en cada caso, se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en alquilo, alcoxi, alcoxialquilo, amida, amina, aminoalquilo, acilo, haloalquilo, haloalcoxi, halógeno, hidroxi, hidroxialquilo, oxo, ciano, cianoalquilo, y sulfona;

E^{11}, en cada caso, se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en H, alquilo, cicloalquilo, alcoxi, ciano, haloalcoxi, haloalquilo, hidroxi, hidroxialquilo, y halógeno;

o donde dos instancias de E^{11} tomadas junto con el átomo de carbono al cual se encuentran unidas forman un anillo cicloalquilo o heterociclilo que tiene entre 3 y 6 átomos en la estructura del anillo;

E^2 se selecciona entre el grupo que consiste en hidroxi, alcoxi, alcoxialquilo, ciano, sulfonilo, H, alquilo, amina, amida, acilo, haloalcoxi, haloalquilo, y heterociclilo, donde heterociclilo está opcionalmente sustituido con una o más instancias de un sustituyente seleccionado en forma independiente entre el grupo que consiste en alquilo, alcoxi, amida, amina,

acilo, haloalquilo, haloalcoxi, halógeno, hidroxi, hidroxialquilo, oxo, ciano, y cianoalquilo;

E^{21}, en cada caso, se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en H, alquilo, cicloalquilo, alcoxi, ciano, cianoalquilo, haloalcoxi, haloalquilo, hidroxi, hidroxialquilo, y halógeno;

o donde dos instancias de E^{21} tomadas junto con el átomo de carbono al cual se encuentran unidas forman un anillo cicloalquilo o heterociclilo que tiene entre 3 y 6 átomos en la estructura del anillo;

E^3 se selecciona entre el grupo que consiste en hidroxi, alcoxi, alcoxilalquilo, ciano, sulfonilo, haloalcoxi, H, alquilo, acilo, amina, aminoalquilo, amida, haloalquilo, ciano, sulfona,

heterociclo opcionalmente sustituido, donde el sustituyente opcionalmente sustituido, en cada caso, se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en alquilo, alcoxi, alcoxialquilo, amida, amina, aminoalquilo, acilo, haloalquilo, haloalcoxi, halógeno, hidroxi, hidroxialquilo, oxo, ciano, cianoalquilo, o sulfona,

heteroarilo opcionalmente sustituido, donde el sustituyente opcionalmente sustituido, en cada caso, se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en alquilo, alcoxi, amida, amina, acilo, alcoxialquilo, haloalquilo, haloalcoxi, halógeno, hidroxi, hidroxialquilo, ciano, cianoalquilo, y heterociclilo, y

cicloalquilo opcionalmente sustituido, donde el sustituyente opcionalmente sustituido, en cada caso, se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en alquilo, alcoxi, haloalquilo, haloalcoxi, halógeno, hidroxi, y ciano;

E^{31}, en cada caso, se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en H, alquilo, cicloalquilo, alcoxi, alcoxialquilo, ciano, cianoalquilo, haloalcoxi, haloalquilo, hidroxi, hidroxialquilo, y halógeno;

o donde dos instancias de E^{31} tomadas junto con el átomo de carbono al cual se encuentran unidas forman un anillo cicloalquilo o heterociclilo que tiene entre 3 y 6 átomos en la estructura del anillo;

R^1 se selecciona entre el grupo que consiste en H, alquilo, alcoxi, haloalquilo, ciano, y halógeno;

R^2 se selecciona entre el grupo que consiste en H y F;

R^3, en cada caso, se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en H, alquilo, y halógeno;

R^4, en cada caso, se selecciona en forma independiente entre H y alquilo;

cada p es en forma independiente 0, 1 o 2; y

cada m es en forma independiente 0, 1, 2, 3, o 4;

con la condición de que

cuando X^1 y X^2 son N, cada uno de X^5 y X^6 se selecciona en forma independiente entre CH y CF, X^4 es CR^3, R^3 se selecciona entre H y alquilo, X^3 es C-L^3-E^3, y L^3 es un enlace directo, E^3 no es morfolinilo; o cuando X^1 y X^4 son N, cada uno de X^5 y X^6 se selecciona en forma independiente entre CH y CF, X^2 es C-L^2-E^2, L^2 es un enlace directo, E^2 se selecciona entre H y alquilo, X^3 es C-L^3-E^3, y L^3 es un enlace directo, E^3 no es morfolinilo; o

cuando X^2 se selecciona entre C-O-L^2-E^2 y C-N(R^4)-L^2-E^2, R^4 es H, cada L^2 es un enlace directo, cada E^2 no es un anillo bicíclico de 6, 7, 8, 9, 10 u 11 miembros que contiene 0, 1, 2, 3 o 4 átomos seleccionados entre N, O, y S; o

cuando X^3 se selecciona entre C-O-L^3-E^3 y C-N(R^4)-L^3-E^3, R^4 es H, cada L^3 es un enlace directo, cada E^3 no es un anillo bicíclico de 6, 7, 8, 9, 10 u 11 miembros que contiene 0, 1, 2, 3 o 4 átomos seleccionados entre N, O, y S; o

cuando L^1 es un enlace directo, entonces E^1 no es heterociclilo unido por N; o

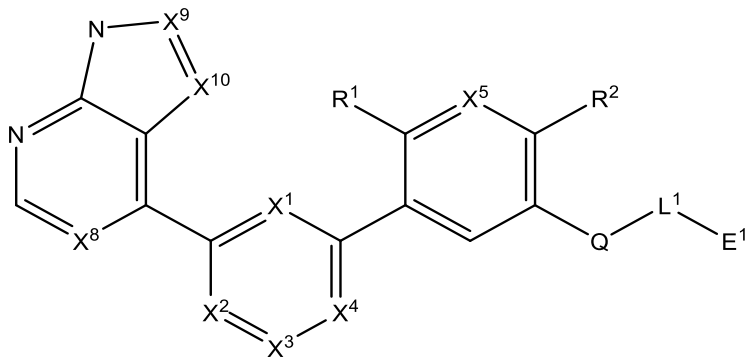
cuando X^6 es CH, X^5 es CH o CF, X^4 es CR^3, X^3 es N, Q es -C(O)NH-, L^1 es un enlace directo, y E^1 se selecciona entre el grupo que consiste en C_3-C_8 cicloalquilo, C_2-C_8 heterociclilo, C_6-C_{14} arilo, y C_1-C_9 heteroarilo, X^2 no es C-N(R^4)-L^2-E^2; o

cuando Q es -C(O)-NH- y L^1 es un enlace directo, E^1 no es H; o

cuando Q es -NH-C(O)-, L^1-E^1 no es metilo no sustituido; o

cuando X^3 es N, X^1 es CH o N, X^4 es CH, X^5 y X^6 son CH, X^2 es CH o C-NH_2, y Q es -C(O)-NH-, entonces L^1-E^1 no es alquilo sustituido con amina.

[000127] En algunas formas de realización, el compuesto está representado por la Fórmula I-RA:



Fórmula I-RA

o una sal farmacéuticamente aceptable, enantiómero, estereoisómero, o tautómero del mismo, donde:

cada uno de X^1 y X^4 se selecciona en forma independiente entre CR^3 y N;

cada uno de X^2 y X^3 se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en N y CH;

con la condición de que no más que dos de X^1, X^2, X^3, y X^4 son N;

cada uno de X^8, X^9, y X^{10} se selecciona en forma independiente entre CR^3 y N;

X^5 se selecciona entre el grupo que consiste en N, CH, y CF;

Q se selecciona entre el grupo que consiste en -NH-C(O)- y -C(O)-NH-;

L^1 se selecciona entre el grupo que consiste en un enlace directo y C_1-C_6alquilo opcionalmente sustituido, donde el sustituyente opcionalmente sustituido, en cada caso, es $(E^{11})_m$;

E^1 se selecciona entre el grupo que consiste en

cicloalquilo opcionalmente sustituido donde el sustituyente opcionalmente sustituido, en cada caso, se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en alquilo, alcoxi, amina, haloalquilo, haloalcoxi, halógeno, hidroxi, y ciano,

heteroarilo opcionalmente sustituido donde el sustituyente opcionalmente sustituido, en cada caso, se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en alquilo, alcoxi, amina, amida, sulfona, acilo, alcoxialquilo, haloalquilo, haloalcoxi, halógeno, hidroxi, ciano, hidroxialquilo, cianoalquilo, aminoalquilo, cicloalquilo y heterociclilo, donde

el sustituyente alquilo está opcionalmente sustituido en forma independiente, en cada caso, con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en cicloalquilo, ciano, alcoxi, y aminoalquilo,

el sustituyente cicloalquilo está opcionalmente sustituido en forma independiente, en cada caso, con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en cicloalquilo, ciano, alcoxi, y aminoalquilo, y

el sustituyente heterociclilo está opcionalmente sustituido en forma independiente, en cada caso, con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en alquilo, alcoxi, alcoxialquilo, amida, amina, aminoalquilo, acilo, haloalquilo, haloalcoxi, halógeno, hidroxi, hidroxialquilo, oxo, ciano, cianoalquilo, y sulfona,

arilo opcionalmente sustituido donde el sustituyente opcionalmente sustituido, en cada caso, se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en alquilo, alcoxi, amina, amida, acilo, alcoxialquilo, haloalquilo, haloalcoxi, halógeno, hidroxi, ciano, hidroxialquilo, cianoalquilo, aminoalquilo, cicloalquilo y heterociclilo, donde

el sustituyente alquilo está opcionalmente sustituido en forma independiente, en cada caso, con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en cicloalquilo, ciano, alcoxi, y aminoalquilo,

el sustituyente cicloalquilo está opcionalmente sustituido en forma independiente, en cada caso, con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en cicloalquilo, ciano, alcoxi, y aminoalquilo, y

el sustituyente heterociclilo está opcionalmente sustituido en forma independiente, en cada caso, con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en alquilo, alcoxi, alcoxialquilo, amida, amina, aminoalquilo, acilo, haloalquilo, haloalcoxi, halógeno, hidroxi, hidroxialquilo, oxo, ciano, cianoalquilo, y sulfona, y

heterociclo opcionalmente sustituido, donde el sustituyente opcionalmente sustituido, en cada caso, se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en alquilo, alcoxi, alcoxialquilo, amida, amina, aminoalquilo, acilo, haloalquilo, haloalcoxi, halógeno, hidroxi, hidroxialquilo, oxo, ciano, cianoalquilo, y sulfona,

donde si L^1 es un enlace directo y E^1 es un heterociclo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido, el heterociclilo o heteroarilo está unido por C;

E^{11}, en cada caso, se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en H, alquilo, cicloalquilo, alcoxi, ciano, haloalcoxi, haloalquilo, hidroxi, hidroxialquilo, y halógeno;

o donde dos instancias de E^{11} tomadas junto con el átomo de carbono al cual se encuentran unidas forman un anillo cicloalquilo o heterociclilo que tiene entre 3 y 6 átomos en la estructura del anillo;

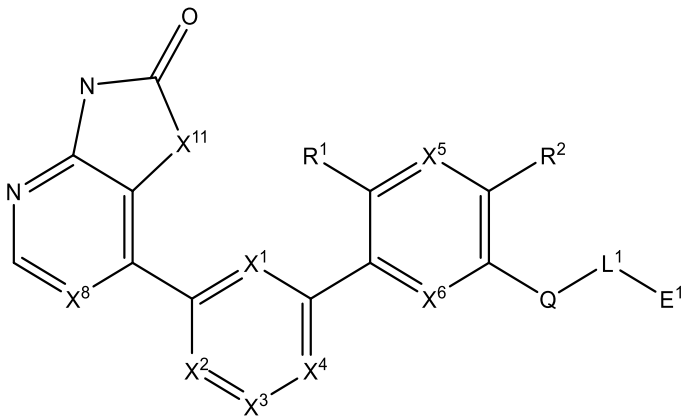
R^1 se selecciona entre el grupo que consiste en H, alquilo, alcoxi, haloalquilo, ciano, y halógeno;

R^2 se selecciona entre el grupo que consiste en H y F;

R^3, en cada caso, se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en H, alquilo, y halógeno; y

cada m es en forma independiente 0, 1, 2, 3, o 4.

[000128] En algunas formas de realización, el compuesto está representado por la Fórmula I-S:



Fórmula I-S

o una sal farmacéuticamente aceptable, enantiómero, estereoisómero, o tautómero del mismo, donde:

cada uno de X^1 y X^4 se selecciona en forma independiente entre CR^3 y N;

X^2 se selecciona entre el grupo que consiste en N, CH, C=O, C-O-L^2-E^2, C-L^2-E^2, C-N(R^4)-L^2-E^2, y N-L^2-E^2;

X^3 se selecciona entre el grupo que consiste en CH, C-L^3-E^3, C-O-L^3-E^3, C-N(R^4)-L^3-E^3, C=O, N, y N-L^3-E^3;

con la condición de que no más que dos de X^1, X^2, X^3, y X^4 son N;

cuando X^2 es N, X^3 se selecciona entre el grupo que consiste en CH, C-L^3-E^3, C-O-L^3-E^3, C-N(R^4)-L^3-E^3, y N;

cuando X^3 es N, X^2 se selecciona entre el grupo que consiste en N, CH, C-O-L^2-E^2, C-L^2-E^2, y C-N(R^4)-L^2-E^2;

cuando X^2 es C=O, X^3 es N-L^3-E^3;

cuando X^3 es C=O, X^2 es N-L^2-E^2;

X^5 se selecciona entre el grupo que consiste en N, CH, y CF;

X^8 se selecciona entre CR^3 y N;

X^{11} se selecciona entre el grupo que consiste en O, $C(R^{10})_2$, y NR^{11};

L^2 se selecciona entre el grupo que consiste en un enlace directo y C_1-C_6alquilo opcionalmente sustituido, donde el sustituyente opcionalmente sustituido, en cada caso, es $(E^{21})_p$;

L^3 se selecciona entre el grupo que consiste en un enlace directo y C_1-C_6alquilo opcionalmente sustituido, donde el sustituyente opcionalmente sustituido, en cada caso, es $(E^{31})_p$

Q se selecciona entre el grupo que consiste en -NH-C(O)- y -C(O)-NH-;

L^1 se selecciona entre el grupo que consiste en un enlace directo y C_1-C_6alquilo opcionalmente sustituido, donde el sustituyente opcionalmente sustituido, en cada caso, es $(E^{11})_m$;

E^1 se selecciona entre el grupo que consiste en H, alcoxi, ciano, haloalcoxi, halógeno,

alquilo opcionalmente sustituido donde el sustituyente opcionalmente sustituido, en cada caso, se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en alquilo, alcoxi, amina, haloalquilo, haloalcoxi, halógeno, hidroxi, y ciano,

cicloalquilo opcionalmente sustituido donde el sustituyente opcionalmente sustituido, en cada caso, se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en alquilo, alcoxi, amina, haloalquilo, haloalcoxi, halógeno, hidroxi, y ciano,

heteroarilo opcionalmente sustituido donde el sustituyente opcionalmente sustituido, en cada caso, se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en alquilo, alcoxi, amina, amida, sulfona, acilo, alcoxialquilo, haloalquilo, haloalcoxi, halógeno, hidroxi, ciano, hidroxialquilo, cianoalquilo, aminoalquilo, cicloalquilo y heterociclilo, donde

el sustituyente alquilo está opcionalmente sustituido en forma independiente, en cada caso, con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en cicloalquilo, ciano, alcoxi, y aminoalquilo,

el sustituyente cicloalquilo está opcionalmente sustituido en forma independiente, en cada caso, con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en cicloalquilo, ciano, alcoxi, y aminoalquilo, y

el sustituyente heterociclilo está opcionalmente sustituido en forma independiente, en cada caso, con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en alquilo, alcoxi, alcoxialquilo, amida, amina, aminoalquilo, acilo, haloalquilo, haloalcoxi, halógeno, hidroxi, hidroxialquilo, oxo, ciano, cianoalquilo, y sulfona,

arilo opcionalmente sustituido donde el sustituyente opcionalmente sustituido, en cada caso, se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en alquilo, alcoxi, amina, amida, acilo, alcoxialquilo, haloalquilo, haloalcoxi, halógeno, hidroxi, ciano, hidroxialquilo, cianoalquilo, aminoalquilo, cicloalquilo y heterociclilo, donde

el sustituyente alquilo está opcionalmente sustituido en forma independiente, en cada caso, con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en cicloalquilo, ciano, alcoxi, y aminoalquilo,

el sustituyente cicloalquilo está opcionalmente sustituido en forma independiente, en cada caso, con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en cicloalquilo, ciano, alcoxi, y aminoalquilo, y

el sustituyente heterociclilo está opcionalmente sustituido en forma independiente, en cada caso, con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en alquilo, alcoxi, alcoxialquilo, amida, amina, aminoalquilo, acilo,

haloalquilo, haloalcoxi, halógeno, hidroxi, hidroxialquilo, oxo, ciano, cianoalquilo, y sulfona, y

heterociclo opcionalmente sustituido, donde el sustituyente opcionalmente sustituido, en cada caso, se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en alquilo, alcoxi, alcoxialquilo, amida, amina, aminoalquilo, acilo, haloalquilo, haloalcoxi, halógeno, hidroxi, hidroxialquilo, oxo, ciano, cianoalquilo, y sulfona;

E^{11}, en cada caso, se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en H, alquilo, cicloalquilo, alcoxi, ciano, haloalcoxi, haloalquilo, hidroxi, hidroxialquilo, y halógeno;

o donde dos instancias de E^{11} tomadas junto con el átomo de carbono al cual se encuentran unidas forman un anillo cicloalquilo o heterociclilo que tiene entre 3 y 6 átomos en la estructura del anillo;

E^{2} se selecciona entre el grupo que consiste en hidroxi, alcoxi, alcoxialquilo, ciano, sulfonilo, H, alquilo, amina, amida, acilo, haloalcoxi, haloalquilo, y heterociclilo, donde heterociclilo está opcionalmente sustituido con una o más instancias de un sustituyente seleccionado en forma independiente entre el grupo que consiste en alquilo, alcoxi, amida, amina, acilo, haloalquilo, haloalcoxi, halógeno, hidroxi, hidroxialquilo, oxo, ciano, y cianoalquilo;

E^{21}, en cada caso, se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en H, alquilo, cicloalquilo, alcoxi, ciano, cianoalquilo, haloalcoxi, haloalquilo, hidroxi, hidroxialquilo, y halógeno;

o donde dos instancias de E^{21} tomadas junto con el átomo de carbono al cual se encuentran unidas forman un anillo cicloalquilo o heterociclilo que tiene entre 3 y 6 átomos en la estructura del anillo;

E^3 se selecciona entre el grupo que consiste en hidroxi, alcoxi, alcoxilalquilo, ciano, sulfonilo, haloalcoxi, H, alquilo, acilo, amina, aminoalquilo, amida, haloalquilo, ciano, sulfona,

heterociclo opcionalmente sustituido, donde el sustituyente opcionalmente sustituido, en cada caso, se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en alquilo, alcoxi, alcoxialquilo, amida, amina, aminoalquilo, acilo, haloalquilo, haloalcoxi, halógeno, hidroxi, hidroxialquilo, oxo, ciano, cianoalquilo, o sulfona,

heteroarilo opcionalmente sustituido, donde el sustituyente opcionalmente sustituido, en cada caso, se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en alquilo, alcoxi, amida, amina, acilo, alcoxialquilo, haloalquilo, haloalcoxi, halógeno, hidroxi, hidroxialquilo, ciano, cianoalquilo, y heterociclilo, y

cicloalquilo opcionalmente sustituido, donde el sustituyente opcionalmente sustituido, en cada caso, se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en alquilo, alcoxi, haloalquilo, haloalcoxi, halógeno, hidroxi, y ciano;

E^{31}, en cada caso, se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en H, alquilo, cicloalquilo, alcoxi, alcoxialquilo, ciano, cianoalquilo, haloalcoxi, haloalquilo, hidroxi, hidroxialquilo, y halógeno;

o donde dos instancias de E^{31} tomadas junto con el átomo de carbono al cual se encuentran unidas forman un anillo cicloalquilo o heterociclilo que tiene entre 3 y 6 átomos en la estructura del anillo;

R^1 se selecciona entre el grupo que consiste en H, alquilo, alcoxi, haloalquilo, ciano, y halógeno;

R^2 se selecciona entre el grupo que consiste en H y F;

R^3, en cada caso, se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en H, alquilo, y halógeno;

R^4, en cada caso, se selecciona en forma independiente entre H y alquilo;

R^{10}, en cada caso, se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en H, alquilo, cicloalquilo, y F;

R^{11}, en cada caso, se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en H, alquilo, y cicloalquilo;

cada p es en forma independiente 0, 1 o 2; y

cada m es en forma independiente 0, 1, 2, 3, o 4;

con la condición de que

cuando X^1 y X^2 son N, cada uno de X^5 y X^6 se selecciona en forma independiente entre CH y CF, X^4 es CR^3, R^3 se selecciona entre H y alquilo, X^3 es C-L^3-E^3, y L^3 es un enlace directo, E^3 no es morfolinilo; o

cuando X^1 y X^4 son N, cada uno de X^5 y X^6 se selecciona en forma independiente entre CH, y CF, X^2 es C-L^2-E^2, L^2 es un enlace directo, E^2 se selecciona entre H y alquilo, X^3 es C-L^3-E^3, y L^3 es un enlace directo, E^3 no es morfolinilo; o

cuando X^2 se selecciona entre C-O-L^2-E^2 y C-N(R^4)-L^2-E^2, R^4 es H, y cada L^2 es un enlace directo, cada E^2 no es un anillo bicíclico de 6, 7, 8, 9, 10 u 11 miembros que contiene 0, 1, 2, 3 o 4 átomos seleccionados entre N, O, y S; o

cuando X^3 se selecciona entre C-O-L^3-E^3 y C-N(R^4)-L^3-E^3, R^4 es H, y cada L^3 es un enlace directo, cada E^3 no es un anillo bicíclico de 6, 7, 8, 9, 10 u 11 miembros que contiene 0, 1, 2, 3 o 4 átomos seleccionados entre N, O, y S; o

cuando L^1 es un enlace directo, entonces E^1 no es heterociclilo unido por N; o

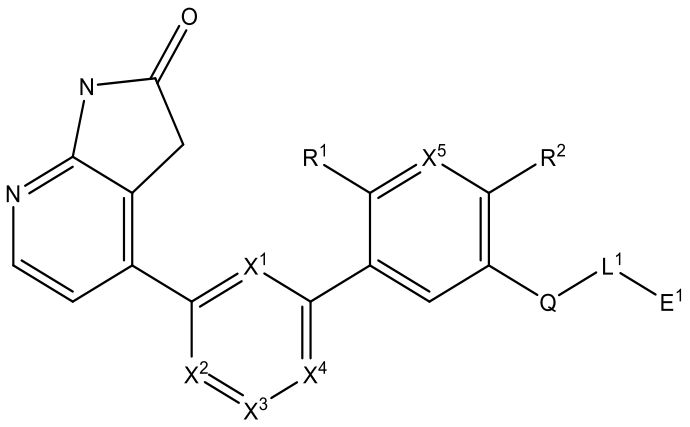
cuando X^6 es CH, X^5 es CH o CF, X^4 es CR^3, X^3 es N, Q es -C(O)NH-, L^1 es un enlace directo, y E^1 se selecciona entre el grupo que consiste en C_3-C_8 cicloalquilo, C_2-C_8 heterociclilo, C_6-C_{14} arilo, y C_1-C_9 heteroarilo, X^2 no es C-N(R^4)-L^2-E^2; o

cuando Q es -C(O)-NH- y L^1 es un enlace directo, E^1 no es H; o

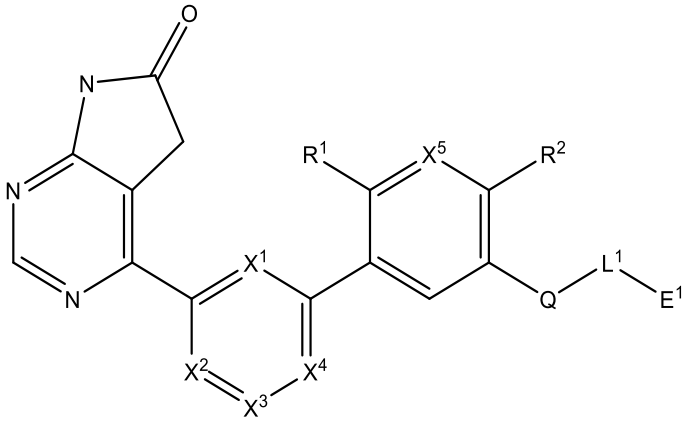
cuando Q es -NH-C(O)-, L^1-E^1 no es metilo no sustituido; o

cuando X^3 es N, X^1 es CH o N, X^4 es CH, X^5 y X^6 son CH, X^2 es CH o C-NH_2, y Q es -C(O)-NH-, entonces L^1-E^1 no es alquilo sustituido con amina.

[000129] En algunas formas de realización, el compuesto está representado por la Fórmula I-SA-i o Fórmula I-SA-ii:



Fórmula I-SA-i



Fórmula I-SA-ii

o una sal farmacéuticamente aceptable, enantiómero, estereoisómero, o tautómero del mismo, donde:

cada uno de X^1 y X^4 se selecciona en forma independiente entre CR^3 y N;

X^2 y X^3 se seleccionan en forma independiente entre sí entre el grupo que consiste en N y CH;

con la condición de que no más que dos de X^1, X^2, X^3, y X^4 son N;

X^5 se selecciona entre el grupo que consiste en N, CH, y CF;

Q se selecciona entre el grupo que consiste en -NH-C(O)- y -C(O)-NH-;

L^1 se selecciona entre el grupo que consiste en un enlace directo y C_1-C_6alquilo opcionalmente sustituido, donde el sustituyente opcionalmente sustituido, en cada caso, es $(E^{11})_m$;

E^1 se selecciona entre el grupo que consiste en

cicloalquilo opcionalmente sustituido donde el sustituyente opcionalmente sustituido, en cada caso, se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en alquilo, alcoxi, amina, haloalquilo, haloalcoxi, halógeno, hidroxi, y ciano,

heteroarilo opcionalmente sustituido donde el sustituyente opcionalmente sustituido, en cada caso, se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en alquilo, alcoxi, amina, amida, sulfona, acilo, alcoxialquilo, haloalquilo, haloalcoxi, halógeno, hidroxi, ciano, hidroxialquilo, cianoalquilo, aminoalquilo, cicloalquilo y heterociclilo, donde

el sustituyente alquilo está opcionalmente sustituido en forma independiente, en cada caso, con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en cicloalquilo, ciano, alcoxi, y aminoalquilo,

el sustituyente cicloalquilo está opcionalmente sustituido en forma independiente, en cada caso, con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en cicloalquilo, ciano, alcoxi, y aminoalquilo, y

el sustituyente heterociclilo está opcionalmente sustituido en forma independiente, en cada caso, con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en alquilo, alcoxi, alcoxialquilo, amida, amina, aminoalquilo, acilo, haloalquilo, haloalcoxi, halógeno, hidroxi, hidroxialquilo, oxo, ciano, cianoalquilo, y sulfona,

arilo opcionalmente sustituido donde el sustituyente opcionalmente sustituido, en cada caso, se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en alquilo, alcoxi, amina, amida, acilo, alcoxialquilo, haloalquilo, haloalcoxi, halógeno, hidroxi, ciano, hidroxialquilo, cianoalquilo, aminoalquilo, cicloalquilo y heterociclilo, donde

el sustituyente alquilo está opcionalmente sustituido en forma independiente, en cada caso, con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en cicloalquilo, ciano, alcoxi, y aminoalquilo,

el sustituyente cicloalquilo está opcionalmente sustituido en forma independiente, en cada caso, con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en cicloalquilo, ciano, alcoxi, y aminoalquilo, y

el sustituyente heterociclilo está opcionalmente sustituido en forma independiente, en cada caso, con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en alquilo, alcoxi, alcoxialquilo, amida, amina, aminoalquilo, acilo, haloalquilo, haloalcoxi, halógeno, hidroxi, hidroxialquilo, oxo, ciano, cianoalquilo, y sulfona, y

heterociclo opcionalmente sustituido, donde el sustituyente opcionalmente sustituido, en cada caso, se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en alquilo, alcoxi, alcoxialquilo, amida, amina, aminoalquilo, acilo, haloalquilo, haloalcoxi, halógeno, hidroxi, hidroxialquilo, oxo, ciano, cianoalquilo, y sulfona,

donde si L^1 es un enlace directo y E^1 es un heterociclo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido, el heterociclilo o heteroarilo está unido por C;

E^{11}, en cada caso, se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en H, alquilo, cicloalquilo, alcoxi, ciano, haloalcoxi, haloalquilo, hidroxi, hidroxialquilo, y halógeno;

o donde dos instancias de E^{11} tomadas junto con el átomo de carbono al cual se encuentran unidas forman un anillo cicloalquilo o heterociclilo que tiene entre 3 y 6 átomos en la estructura del anillo;

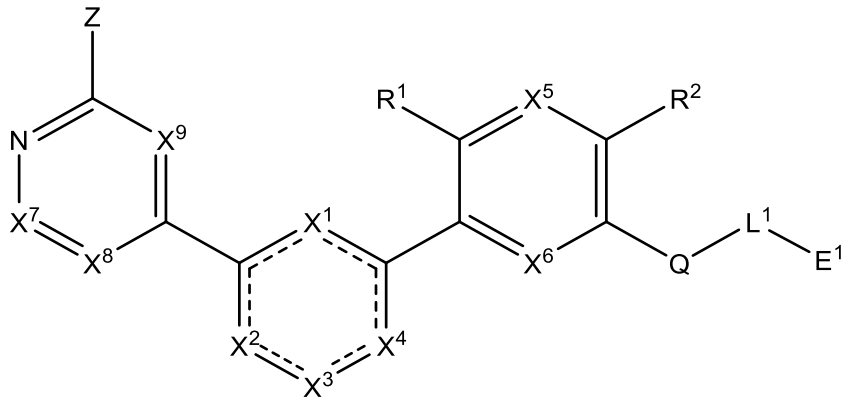
R^1 se selecciona entre el grupo que consiste en H, alquilo, alcoxi, haloalquilo, ciano, y halógeno;

R^2 se selecciona entre el grupo que consiste en H y F;

R^3, en cada caso, se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en H, alquilo, y halógeno; y

cada m es en forma independiente 0, 1, 2, 3, o 4.

[000130] En algunas formas de realización, el compuesto está representado por la Fórmula I-T:



Fórmula I-T

o una sal farmacéuticamente aceptable, enantiómero, estereoisómero, o tautómero del mismo, donde:

cada uno de X^1 y X^4 se selecciona en forma independiente entre CR^3 y N;

X^2 se selecciona entre el grupo que consiste en N, CH, C=O, C-O-L^2-E^2, C-L^2-E^2, C-N(R^4)-L^2-E^2, y N-L^2-E^2;

X^3 se selecciona entre el grupo que consiste en CH, C-L^3-E^3, C-O-L^3-E^3, C-N(R^4)-L^3-E^3, C=O, N, y N-L^3-E^3;

con la condición de que no más que dos de X^1, X^2, X^3, y X^4 son N;

cuando X^2 es N, X^3 se selecciona entre el grupo que consiste en CH, C-L^3-E^3, C-O-L^3-E^3, C-N(R^4)-L^3-E^3, y N;

cuando X^3 es N, X^2 se selecciona entre el grupo que consiste en N, CH, C-O-L^2-E^2, C-L^2-E^2, y C-N(R^4)-L^2-E^2;

cuando X^2 es C=O, X^3 es N-L^3-E^3;

cuando X^3 es C=O, X^2 es N-L^2-E^2;

X^5 se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en CH, CF, y N;

X^6 se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en CH, y CF;

X^7, X^8, y X^9 se seleccionan en forma independiente entre CR^3 y N;

con la condición de que no más que uno de X^7, X^8 y X^9 es N;

L^2 se selecciona entre el grupo que consiste en un enlace directo y C_1-C_6alquilo opcionalmente sustituido, donde el sustituyente opcionalmente sustituido, en cada caso, es $(E^{21})_p$;

L^3 se selecciona entre el grupo que consiste en un enlace directo y C_1-C_6alquilo opcionalmente sustituido, donde el sustituyente opcionalmente sustituido, en cada caso, es $(E^{31})_p$

Q se selecciona entre el grupo que consiste en -NH-C(O)- y -C(O)-NH-;

L^1 se selecciona entre el grupo que consiste en un enlace directo y C_1-C_6alquilo opcionalmente sustituido, donde el sustituyente opcionalmente sustituido, en cada caso, es $(E^{11})_m$;

E^1 se selecciona entre el grupo que consiste en H, alcoxi, ciano, haloalcoxi, halógeno,

alquilo opcionalmente sustituido donde el sustituyente opcionalmente sustituido, en cada caso, se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en alquilo, alcoxi, amina, haloalquilo, haloalcoxi, halógeno, hidroxi, y ciano,

cicloalquilo opcionalmente sustituido donde el sustituyente opcionalmente sustituido, en cada caso, se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en alquilo, alcoxi, amina, haloalquilo, haloalcoxi, halógeno, hidroxi, y ciano,

heteroarilo opcionalmente sustituido donde el sustituyente opcionalmente sustituido, en cada caso, se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en alquilo, alcoxi, amina, amida, sulfona, acilo, alcoxialquilo, haloalquilo, haloalcoxi, halógeno, hidroxi, ciano, hidroxialquilo, cianoalquilo, aminoalquilo, cicloalquilo y heterociclilo, donde

el sustituyente alquilo está opcionalmente sustituido en forma independiente, en cada caso, con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en cicloalquilo, ciano, alcoxi, y aminoalquilo,

el sustituyente cicloalquilo está opcionalmente sustituido en forma independiente, en cada caso, con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en cicloalquilo, ciano, alcoxi, y aminoalquilo, y

el sustituyente heterociclilo está opcionalmente sustituido en forma independiente, en cada caso, con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en alquilo, alcoxi, alcoxialquilo, amida, amina, aminoalquilo, acilo, haloalquilo, haloalcoxi, halógeno, hidroxi, hidroxialquilo, oxo, ciano, cianoalquilo, y sulfona,

arilo opcionalmente sustituido donde el sustituyente opcionalmente sustituido, en cada caso, se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en alquilo, alcoxi, amina, amida, acilo, alcoxialquilo, haloalquilo, haloalcoxi, halógeno, hidroxi, ciano, hidroxialquilo, cianoalquilo, aminoalquilo, cicloalquilo, y heterociclilo, donde

el sustituyente alquilo está opcionalmente sustituido en forma independiente, en cada caso, con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en cicloalquilo, ciano, alcoxi, y aminoalquilo,

el sustituyente cicloalquilo está opcionalmente sustituido en forma independiente, en cada caso, con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en cicloalquilo, ciano, alcoxi, y aminoalquilo, y

el sustituyente heterociclilo está opcionalmente sustituido en forma independiente, en cada caso, con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en alquilo, alcoxi, alcoxialquilo, amida, amina, aminoalquilo, acilo, haloalquilo, haloalcoxi, halógeno, hidroxi, hidroxialquilo, oxo, ciano, cianoalquilo, y sulfona, y

heterociclo opcionalmente sustituido, donde el sustituyente opcionalmente sustituido, en cada caso, se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en alquilo, alcoxi, alcoxialquilo, amida, amina,

aminoalquilo, acilo, haloalquilo, haloalcoxi, halógeno, hidroxi, hidroxialquilo, oxo, ciano, cianoalquilo, y sulfona;

E^{11}, en cada caso, se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en H, alquilo, cicloalquilo, alcoxi, ciano, haloalcoxi, haloalquilo, hidroxi, hidroxialquilo, y halógeno;

o donde dos instancias de E^{11} tomadas junto con el átomo de carbono al cual se encuentran unidas forman un anillo cicloalquilo o heterociclilo que tiene entre 3 y 6 átomos en la estructura del anillo;

E^{2} se selecciona entre el grupo que consiste en H, hidroxi, alcoxi, alcoxialquilo, ciano, sulfonilo, alquilo, amina, amida, acilo, haloalcoxi, haloalquilo, y heterociclilo, donde heterociclilo está opcionalmente sustituido con una o más instancias de un sustituyente seleccionado en forma independiente entre el grupo que consiste en alquilo, alcoxi, amida, amina, acilo, haloalquilo, haloalcoxi, halógeno, hidroxi, hidroxialquilo, oxo, ciano, y cianoalquilo;

E^{21}, en cada caso, se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en H, alquilo, cicloalquilo, alcoxi, ciano, cianoalquilo, haloalcoxi, haloalquilo, hidroxi, hidroxialquilo, y halógeno;

o donde dos instancias de E^{21} tomadas junto con el átomo de carbono al cual se encuentran unidas forman un anillo cicloalquilo o heterociclilo que tiene entre 3 y 6 átomos en la estructura del anillo;

E^{3} se selecciona entre el grupo que consiste en hidroxi, alcoxi, alcoxilalquilo, ciano, sulfonilo, haloalcoxi, H, alquilo, acilo, amina, aminoalquilo, amida, haloalquilo, ciano, sulfona,

heterociclo opcionalmente sustituido, donde el sustituyente opcionalmente sustituido, en cada caso, se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en alquilo, alcoxi, alcoxialquilo, amida, amina, aminoalquilo, acilo, haloalquilo, haloalcoxi, halógeno, hidroxi, hidroxialquilo, oxo, ciano, cianoalquilo, o sulfona,

heteroarilo opcionalmente sustituido, donde el sustituyente opcionalmente sustituido, en cada caso, se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en alquilo, alcoxi, amida, amina, acilo, alcoxialquilo, haloalquilo, haloalcoxi, halógeno, hidroxi, hidroxialquilo, ciano, cianoalquilo, y heterociclilo, y

cicloalquilo opcionalmente sustituido, donde el sustituyente opcionalmente sustituido, en cada caso, se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en alquilo, alcoxi, haloalquilo, haloalcoxi, halógeno, hidroxi, y ciano;

E^{31}, en cada caso, se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en H, alquilo, cicloalquilo, alcoxi, alcoxialquilo, ciano, cianoalquilo, haloalcoxi, haloalquilo, hidroxi, hidroxialquilo, y halógeno;

o donde dos instancias de E^{31} tomadas junto con el átomo de carbono al cual se encuentran unidas forman un anillo cicloalquilo o heterociclilo que tiene entre 3 y 6 átomos en la estructura del anillo;

Z se selecciona entre $-C(O)NHR^6$,$-NHC(O)R^7$, y $-NHC(O)OR^6$;

R^1 se selecciona entre el grupo que consiste en H, alquilo, alcoxi, haloalquilo, ciano, y halógeno;

R^2 se selecciona entre el grupo que consiste en H y F;

R^3, en cada caso, se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en H, alquilo, y halógeno;

R^4, en cada caso, se selecciona en forma independiente entre H y alquilo;

R^6, en cada caso, se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en H, alquilo, cicloalquilo, y heterociclilo, donde

cada uno de alquilo y cicloalquilo está opcionalmente sustituido con una o más instancias independientes de R^8; y

el heterociclilo está opcionalmente sustituido con una o más instancias de un sustituyente seleccionado en forma independiente entre el grupo que consiste en alquilo, alcoxi, alcoxialquilo, amida, amina, aminoalquilo, acilo, haloalquilo, haloalcoxi, halógeno, hidroxi, hidroxialquilo, oxo, ciano, cianoalquilo, y sulfona;

R^7 se selecciona entre el grupo que consiste en H, alquilo, cicloalquilo, y heterociclilo, donde

cada uno de alquilo y cicloalquilo está opcionalmente sustituido con una o más instancias de un sustituyente seleccionado en forma independiente entre el grupo que consiste en alquilo, ciano, amino, hidroxi, alcoxi, y heterociclilo, donde

el heterociclilo está opcionalmente sustituido con una o más instancias de un sustituyente seleccionado en forma independiente entre el grupo que consiste en alquilo, alcoxi, alcoxialquilo, amida, amina, aminoalquilo, acilo, haloalquilo, haloalcoxi, halógeno, hidroxi, hidroxialquilo, oxo, ciano, cianoalquilo, y sulfona;

R^8 se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo, cicloalquilo, y heterociclilo, donde

cada uno de alquilo y cicloalquilo está opcionalmente sustituido con una o más instancias de un sustituyente seleccionado en forma independiente entre el grupo que consiste en alquilo, ciano, amino, hidroxi, alcoxi, y heterociclilo, y

el heterociclilo está opcionalmente sustituido con una o más instancias de un sustituyente seleccionado en forma independiente entre el grupo que consiste en alquilo, alcoxi, alcoxialquilo, amida, amina, aminoalquilo, acilo, haloalquilo, haloalcoxi, halógeno, hidroxi, hidroxialquilo, oxo, ciano, cianoalquilo, y sulfona; y

cada p es en forma independiente 0, 1 o 2;

cada m es en forma independiente 0, 1, 2, 3, o 4;

con la condición de que

cuando X^1 y X^2 son N, cada uno de X^5 y X^6 se selecciona en forma independiente entre CH y CF, X^4 es CR^3, R^3 se selecciona entre H y alquilo, X^3 es $C\text{-}L^3\text{-}E^3$, y L^3 es un enlace directo, E^3 no es morfolinilo; o cuando X^1 y X^4 son N, cada uno de X^5 y X^6 se selecciona en forma independiente entre CH y CF, X^2 es $C\text{-}L^2\text{-}E^2$, L^2 es un enlace directo, E^2 se selecciona entre H y alquilo, X^3 es $C\text{-}L^3\text{-}E^3$, y L^3 es un enlace directo, E^3 no es morfolinilo; o

cuando X^2 se selecciona entre $C\text{-}O\text{-}L^2\text{-}E^2$ y $C\text{-}N(R^4)\text{-}L^2\text{-}E^2$, R^4 es H, cada L^2 es un enlace directo, cada E^2 no es un anillo bicíclico de 6, 7, 8, 9, 10 u 11 miembros que contiene 0, 1, 2, 3 o 4 átomos seleccionados entre N, O, y S; o

cuando X^3 se selecciona entre $C\text{-}O\text{-}L^3\text{-}E^3$ y $C\text{-}N(R^4)\text{-}L^3\text{-}E^3$, R^4 es H, cada L^3 es un enlace directo, cada E^3 no es un anillo bicíclico de 6, 7, 8, 9, 10 u 11 miembros que contiene 0, 1, 2, 3 o 4 átomos seleccionados entre N, O, y S; o

cuando L^1 es un enlace directo, entonces E^1 no es heterociclilo unido por N;

cuando X^6 es CH, X^5 es CH o CF, X^4 es CR^3, X^3 es N, Q es -C(O)NH-, L^1 es un enlace directo, y E^1 se selecciona entre el grupo que consiste en C_3-C_8 cicloalquilo, C_2-C_8 heterociclilo, C_6-C_{14} arilo, y C_1-C_9 heteroarilo, X^2 no es C-$N(R^4)$-L^2-E^2; o

cuando Q es -C(O)-NH- y L^1 es un enlace directo, E^1 no es H; o

cuando Q es -NH-C(O)-, L^1-E^1 no es metilo no sustituido; o

cuando X^3 es N, X^1 es CH o N, X^4 es CH, X^5 y X^6 son CH, X^2 es CH o C-NH_2, y Q es -C(O)-NH-, entonces L^1-E^1 no es alquilo sustituido con amina.

[000131] En algunas formas de realización, Z es -$NHC(O)R^6$, -$NHC(O)OR^6$, o -$C(O)NHR^7$, donde

R^6, en cada caso, se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en H, alquilo, cicloalquilo, y heterociclilo, donde

cada uno de alquilo y cicloalquilo está opcionalmente sustituido con una o más instancias independientes de R^8; y

el heterociclilo está opcionalmente sustituido con una o más instancias de un sustituyente seleccionado en forma independiente entre el grupo que consiste en alquilo, alcoxi, alcoxialquilo, amida, amina, aminoalquilo, acilo, haloalquilo, haloalcoxi, halógeno, hidroxi, hidroxialquilo, oxo, ciano, cianoalquilo, y sulfona; y

R^7 se selecciona entre el grupo que consiste en H, alquilo, cicloalquilo, y heterociclilo, donde

cada uno de alquilo y cicloalquilo está opcionalmente sustituido con una o más instancias de un sustituyente seleccionado en forma independiente entre el grupo que consiste en alquilo, ciano, amino, hidroxi, alcoxi, y heterociclilo, y

el heterociclilo está opcionalmente sustituido con una o más instancias de un sustituyente seleccionado en forma independiente entre el grupo que consiste en alquilo, alcoxi, alcoxialquilo, amida, amina, aminoalquilo, acilo, haloalquilo, haloalcoxi, halógeno, hidroxi, hidroxialquilo, oxo, ciano, cianoalquilo, y sulfona; y

R^8 se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo, cicloalquilo, y heterociclilo, donde

cada uno de alquilo y cicloalquilo está opcionalmente sustituido con una o más instancias de un sustituyente seleccionado en forma independiente entre el grupo que consiste en alquilo, ciano, amino, hidroxi, alcoxi, y heterociclilo, y

el heterociclilo está opcionalmente sustituido con una o más instancias de un sustituyente seleccionado en forma independiente entre el grupo que consiste en alquilo, alcoxi, alcoxialquilo, amida, amina, aminoalquilo, acilo, haloalquilo, haloalcoxi, halógeno, hidroxi, hidroxialquilo, oxo, ciano, cianoalquilo, y sulfona.

[000132] En algunas formas de realización, Z es -NHC(O)R^6, donde

R^6, en cada caso, se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en H, alquilo, cicloalquilo, y heterociclilo, donde

cada uno de alquilo y cicloalquilo está opcionalmente sustituido con una o más instancias independientes de R^8; y

el heterociclilo está opcionalmente sustituido con una o más instancias de un sustituyente seleccionado en forma independiente entre el grupo que consiste en alquilo, alcoxi, alcoxialquilo, amida, amina, aminoalquilo, acilo, haloalquilo, haloalcoxi, halógeno, hidroxi, hidroxialquilo, oxo, ciano, cianoalquilo, y sulfona; y

R^8 se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo, cicloalquilo, y heterociclilo, donde

cada uno de alquilo y cicloalquilo está opcionalmente sustituido con una o más instancias de un sustituyente seleccionado en forma independiente entre el grupo que consiste en alquilo, ciano, amino, hidroxi, alcoxi, y heterociclilo, y

el heterociclilo está opcionalmente sustituido con una o más instancias de un sustituyente seleccionado en forma independiente entre el grupo que consiste en alquilo, alcoxi, alcoxialquilo, amida, amina, aminoalquilo, acilo, haloalquilo, haloalcoxi, halógeno, hidroxi, hidroxialquilo, oxo, ciano, cianoalquilo, y sulfona.

[000133] En algunas formas de realización, Z es -NHC(O)R^6, donde R^6 es metilo, etilo, o iso-propilo. En algunas formas de realización, Z es -NHC(O)R^6, donde R^6 es metilo. En algunas formas de realización, Z es -NHC(O)R^6, donde R^6 es ciclopropilo o ciclobutilo. En algunas formas de realización, Z es -NHC(O)R^6, donde R^6 es ciclopropilo. En algunas formas de realización, Z es -NHC(O)R^6, donde R^6 es H. En algunas formas de realización, Z es -NHC(O)R^6, donde R^6 es $CH_2N(R^4)_2$. En algunas formas de realización, Z es -NHC(O)R^6, donde R^6 es CH_2-CN. En algunas formas de realización, Z es -NHC(O)R^6, donde R^6 es CH_2-OH. En algunas formas de realización, Z es -NHC(O)R^6, donde R^6 es CH_2-OMe.

[000134] En algunas formas de realización, Z es -C(O)NHR^7, donde

R^7 se selecciona entre el grupo que consiste en H, alquilo, cicloalquilo, y heterociclilo, donde

cada uno de alquilo y cicloalquilo está opcionalmente sustituido con una o más instancias de un sustituyente seleccionado en forma independiente entre el grupo que consiste en alquilo, ciano, amino, hidroxi, alcoxi, y heterociclilo, y

el heterociclilo está opcionalmente sustituido con una o más instancias de un sustituyente seleccionado en forma independiente entre el grupo que consiste en alquilo, alcoxi, alcoxialquilo, amida, amina, aminoalquilo, acilo, haloalquilo, haloalcoxi, halógeno, hidroxi, hidroxialquilo, oxo, ciano, cianoalquilo, y sulfona.

[000135] En algunas formas de realización, Z se selecciona entre el grupo que consiste en acilo, amida, alcoxi, alcoxialquilo, urea, amina, alquilo, cicloalquilo, H, ciano, cianoalquilo, sulfonamida, hidroxi, hidroxialquilo, halógeno, sulfona, heterociclo opcionalmente sustituido, y heterociclil(CH2)mNH- opcionalmente sustituido, donde el sustituyente opcionalmente sustituido sobre el anillo heterociclilo, en cada caso, es en forma independiente R^9.

[000136] En algunas formas de realización, Z es -C(O)NHR^7. En algunas formas de realización, Z es -C(O)NHR^7 donde R^7 es H. En algunas formas de realización, Z es -C(O)NHR^7 donde R^7 es alquilo. En algunas formas de realización, Z es -C(O)NHR^7 donde R^7 es metilo. En algunas formas de realización, Z es -C(O)NHR^7 donde R^7 es etilo. En algunas formas de realización, Z es -C(O)NHR^7 donde R^7 es *iso*-propilo. En algunas formas de

realización, Z es -NH_2. En algunas formas de realización, Z es carbamoilo. En algunas formas de realización, Z es formilo. En algunas formas de realización, Z es metilamino. En algunas formas de realización, Z es etilamino. En algunas formas de realización, Z es *beta*-hidroxietilamino. En algunas formas de realización, Z es *beta*-metoxietilamino. En algunas formas de realización, Z es heterociclilo. En algunas formas de realización, Z es oxetanilo, tetrahidrofuranilo, o tetrahidropiranilo. En algunas formas de realización, Z es morfolinilo. En algunas formas de realización, Z es heterociclilalquilamino. En algunas formas de realización, Z es oxetanilalquilamino. En algunas formas de realización, Z es azetidinilalquilamino. En algunas formas de realización, Z es tetrahidropiranilalquilamino. En algunas formas de realización, Z es heteroarilo. En algunas formas de realización, Z es pirazolilo. En algunas formas de realización, Z es oxazolilo. En algunas formas de realización, Z es oxadiazolilo. En algunas formas de realización, Z es tiazolilo. En algunas formas de realización, Z se selecciona entre el grupo que consiste en H, alquilo, y cicloalquilo. En algunas formas de realización, Z es H. En algunas formas de realización, Z es metilo. En algunas formas de realización, Z es etilo. En algunas formas de realización, Z es iso-propilo. En algunas formas de realización, Z es ciclopropilo.

[000137] En algunas formas de realización, Z es -$NHC(O)OR^6$, donde

R^6, en cada caso, se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en H, alquilo, cicloalquilo, y heterociclilo, donde

cada uno de alquilo y cicloalquilo está opcionalmente sustituido con una o más instancias independientes de R^8; y

el heterociclilo está opcionalmente sustituido con una o más instancias de un sustituyente seleccionado en forma independiente entre el grupo que consiste en alquilo, alcoxi, alcoxialquilo, amida, amina, aminoalquilo, acilo, haloalquilo, haloalcoxi, halógeno, hidroxi, hidroxialquilo, oxo, ciano, cianoalquilo, y sulfona; y

R^8 se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo, cicloalquilo, y heterociclilo, donde

cada uno de alquilo y cicloalquilo está opcionalmente sustituido con una o más instancias de un sustituyente seleccionado en forma independiente entre el grupo que consiste en alquilo, ciano, amino, hidroxi, alcoxi, y heterociclilo, y

el heterociclilo está opcionalmente sustituido con una o más instancias de un sustituyente seleccionado en forma independiente entre el grupo que consiste en alquilo, alcoxi, alcoxialquilo, amida, amina, aminoalquilo, acilo, haloalquilo, haloalcoxi, halógeno, hidroxi, hidroxialquilo, oxo, ciano, cianoalquilo, y sulfona.

[000138] En algunas formas de realización, Q es -NH-C(O)-.

[000139] En algunas formas de realización, Q es -C(O)-NH-.

[000140] En algunas formas de realización, X^1, X^4, X^5, X^6, X^7, X^8, y X^9 son cada uno CH; X^2 es N; y X^3 se selecciona entre el grupo que consiste en CH, C-L^3-E^3, C-O-L^3-E^3, y C-N(R^4)-L^3-E^3.

[000141] En algunas formas de realización, X^1, X^4, X^5, X^6, X^7, y X^9 son cada uno CH; X^2 y X^8 son N; y X^3 se selecciona entre el grupo que consiste en CH, C-L^3-E^3, C-O-L^3-E^3, y C-N(R^4)-L^3-E^3.

[000142] En algunas formas de realización, X^1 y X^4 son cada uno CR^3; X^3 se selecciona entre el grupo que consiste en CH, C-L^3-E^3, C-O-L^3-E^3, C-N(R^4)-L^3-E^3, y N; y X^2, X^5, X^6, X^7, X^8, y X^9 son CH.

[000143] En algunas formas de realización, X^1 y X^4 son cada uno CR^3; X^3 se selecciona entre el grupo que consiste en CH, C-L^3-E^3, C-O-L^3-E^3, C-N(R^4)-L^3-E^3, y N; X^8 es N; y X^2, X^5, X^6, X^7, y X^9 son CH.

[000144] En algunas formas de realización, X^1 y X^4 son cada uno CR^3; X^3 se selecciona entre el grupo que consiste en CH, C-L^3-E^3, C-O-L^3-E^3, C-N(R^4)-L^3-E^3, y N; X^5 es N; y X^2, X^6, X^7, X^8, y X^9 son CH.

[000145] En algunas formas de realización, X^1 y X^4 son cada uno CR^3; X^3 se selecciona entre el grupo que consiste en CH, C-L^3-E^3, C-O-L^3-E^3, C-N(R^4)-L^3-E^3, y N; X^5 y X^8 son N; y X^2, X^6, X^7, y X^9 son CH.

[000146] En algunas formas de realización, X^1 es CR^3 y X^3 se selecciona entre el grupo que consiste en CH, C-L^3-E^3, C-O-L^3-E^3, y C-N(R^4)-L^3-E^3, X^2 y X^4 son N; X^5, X^6, X^7, X^8, y X^9 son CH; y X^1 es CR^3.

[000147] En algunas formas de realización, X^1 es CR^3; X^4 se selecciona entre el grupo que consiste en CR^3 y N; X^3 es N-L^3-E^3; X^2 es C=O; y X^5, X^6, X^7, X^8, y X^9 son CH.

[000148] En algunas formas de realización, X^1 y X^4 son CR^3; X^3 es C=O; X^2 es N-L^2-E^2; y X^5, X^6, X^7, X^8, y X^9 son CH.

[000149] En algunas formas de realización, X^1 y X^4 son CR^3; X^2 es N; X^3 se selecciona entre el grupo que consiste en CH, C-L^3-E^3, C-O-L^3-E^3, C-N(R^4)-L^3-E^3, y N; X^7 es N; y X^5, X^6, X^8, y X^9 son CH.

[000150] En algunas formas de realización, X^1 y X^2 son N; X^4 es CR^3; X^3 se selecciona entre el grupo que consiste en CH, C-L^3-E^3, C-O-L^3-E^3, y C-N(R^4)-L^3-E^3; y X^5, X^6, X^7, X^8, y X^9 son CH.

[000151] En algunas formas de realización, X^1 y X^4 son N; X^5, X^6, X^7, X^8, y X^9 son cada uno CH; X^2 se selecciona entre el grupo que consiste en CH, C-L^2-E^2, C-O-L^2-E^2, C-N(R^4)-L^2-E^2 y N; y X^3 se selecciona entre el grupo que consiste en CH, C-L^3-E^3, C-O-L^3-E^3, y C-N(R^4)-L^3-E^3.

[000152] En algunas formas de realización, X^1 y X^3 son N; X^4 es CR^3, X^5, X^6, X^7, X^8, y X^9 son cada uno CH; y X^2 se selecciona entre el grupo que consiste en CH, C-L^2-E^2, C-O-L^2-E^2, y C-N(R^4)-L^2-E^2.

[000153] En algunas formas de realización, X^1 es N; X^4 es CR^3, X^5, X^6, X^7, X^8, y X^9 son cada uno CH; X^2 se selecciona entre el grupo que consiste en CH, C-L^2-E^2, C-O-L^2-E^2, y C-N(R^4)-L^2-E^2; y X^3 se selecciona entre el grupo que consiste en CH, C-L^3-E^3, C-O-L^3-E^3, y C-N(R^4)-L^3-E^3.

[000154] En algunas formas de realización, X^1 es CR^3; X^2, y X^6 son CH; y X^3, X^4, y X^5 son N.

[000155] En algunas formas de realización, X^1 es CR^3; X^2, X^5, y X^6 son CH; y X^3 y X^4 son N.

[000156] En algunas formas de realización, X^1 es CR^3; X^2, X^5, y X^6 son CH; y X^3, X^4, y X^8 son N.

[000157] En algunas formas de realización, E^3 se selecciona entre el grupo que consiste en H, alquilo, y cicloalquilo, donde cicloalquilo está opcionalmente sustituido con una o más instancias de un sustituyente seleccionado en forma

independiente entre el grupo que consiste en alquilo, alcoxi, haloalquilo, haloalcoxi, halógeno, hidroxi, y ciano.

[000158] En algunas formas de realización, E^3 se selecciona entre el grupo que consiste en hidroxi, alcoxi, y ciano.

[000159] En algunas formas de realización, E^3 es heterociclilo, donde heterociclilo está opcionalmente sustituido con una o más instancias de un sustituyente seleccionado en forma independiente entre el grupo que consiste en alquilo, alcoxi, alcoxialquilo, amida, amina, aminoalquilo, acilo, haloalquilo, haloalcoxi, halógeno, hidroxi, hidroxialquilo, oxo, ciano, cianoalquilo, y sulfona.

[000160] En algunas formas de realización, E^3 es cicloalquilo, donde cicloalquilo está opcionalmente sustituido con una o más instancias de un sustituyente seleccionado en forma independiente entre el grupo que consiste en alquilo, alcoxi, haloalquilo, haloalcoxi, halógeno, hidroxi, y ciano. En algunas formas de realización, E^3 es H. En algunas formas de realización, E^3 es alquilo. En algunas formas de realización, E^3 es metilo. En algunas formas de realización, E^3 es etilo. En algunas formas de realización, E^3 es iso-propilo. En algunas formas de realización, E^3 es ciclopropilo.

[000161] En algunas formas de realización, E^3 se selecciona entre el grupo que consiste en hidroxialquilo, cianoalquilo, hidroxi, alcoxi, alcoxialquilo, ciano, y sulfonilo. En algunas formas de realización, E^3 es hidroxi. En algunas formas de realización, E^3 es alcoxi. En algunas formas de realización, E^3 es metoxi.

[000162] En algunas formas de realización, E^3 es heterociclilo, donde el heterociclilo está opcionalmente sustituido con una o más instancias de un sustituyente seleccionado en forma independiente entre el grupo que consiste

en alquilo, alcoxi, alcoxialquilo, amida, amina, aminoalquilo, acilo, haloalquilo, haloalcoxi, halógeno, hidroxi, hidroxialquilo, oxo, ciano, cianoalquilo, y sulfona. En algunas formas de realización, E^3 es oxatanilo. En algunas formas de realización, E^3 es tetrahidrofuranilo. En algunas formas de realización, E^3 es tetrahidropiranilo. En algunas formas de realización, E^3 es azetidinilo. En algunas formas de realización, E^3 es pirrolidinilo. En algunas formas de realización, E^3 es morfolino. En algunas formas de realización, E^3 es piperazinilo. En algunas formas de realización, E^3 es piperidinilo.

[000163] En algunas formas de realización, E^2 se selecciona entre el grupo que consiste en H, hidroxi, alcoxi, alcoxialquilo, ciano, sulfonilo, y heterociclilo donde heterociclilo está opcionalmente sustituido con una o más instancias de un sustituyente seleccionado en forma independiente entre el grupo que consiste en alquilo, alcoxi, amida, amina, acilo, haloalquilo, haloalcoxi, halógeno, hidroxi, hidroxialquilo, oxo, ciano, y cianoalquilo, alquilo, amina, haloalcoxi, haloalquilo, y sulfona. En algunas formas de realización, E^2 es heterociclilo donde heterociclilo está opcionalmente sustituido con una o más instancias de un sustituyente seleccionado en forma independiente entre el grupo que consiste en alquilo, alcoxi, amida, amina, acilo, haloalquilo, haloalcoxi, halógeno, hidroxi, hidroxialquilo, oxo, ciano, y cianoalquilo. En algunas formas de realización, E^2 es H. En algunas formas de realización, E^2 es hidroxi o alcoxi. En algunas formas de realización, E^2 es alcoxialquilo. En algunas formas de realización, E^2 es ciano. En algunas formas de realización, E^2 es alquilo. En algunas formas de realización, E^2 es oxetanilo. En algunas formas de realización, E^2 es azetinilo. En algunas formas de realización, E^2 es pirrolidinilo. En algunas formas de realización, E^2 es tetrahidropiranilo. En

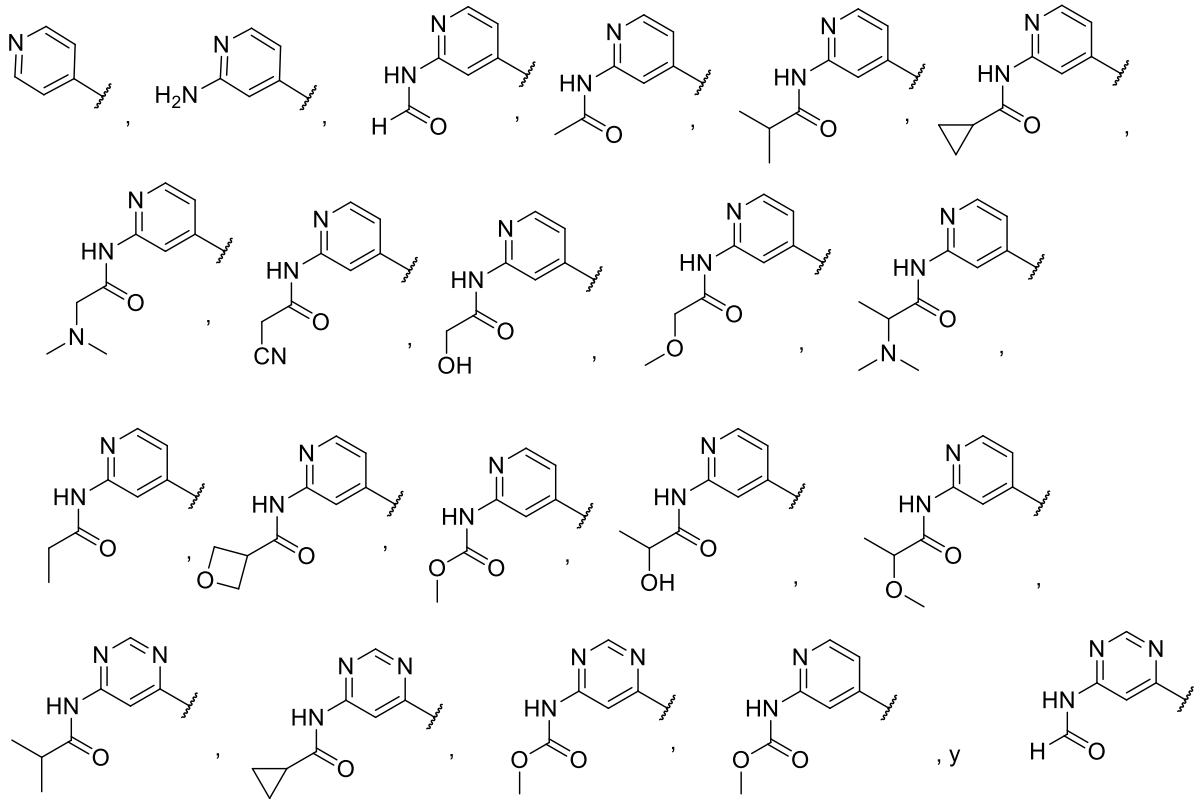
algunas formas de realización, E^2 es morfolino. En algunas formas de realización, E^2 es piperazinilo. En algunas formas de realización, E^2 es piperidinilo. En algunas formas de realización, E^2 se selecciona entre el grupo que consiste en hidroxi, alcoxi, alcoxialquilo, ciano, sulfonilo, y heterociclilo, donde heterociclilo está opcionalmente sustituido con una o más instancias de un sustituyente seleccionado en forma independiente entre el grupo que consiste en alquilo, alcoxi, amida, amina, acilo, haloalquilo, haloalcoxi, halógeno, hidroxi, hidroxialquilo, oxo, ciano, y cianoalquilo, H, alquilo, amina, haloalcoxi, haloalquilo, y sulfona.

[000164] En algunas formas de realización, R^1 se selecciona entre el grupo que consiste en H, alquilo, haloalquilo, ciano, y halógeno. En algunas formas de realización, R^1 es metilo o flúor. En algunas formas de realización, R^1 es H. En algunas formas de realización, R^1 es alquilo. En algunas formas de realización, R^1 es metilo. En algunas formas de realización, R^1 es etilo. En algunas formas de realización, R^1 es ciano. En algunas formas de realización, R^1 es F. En algunas formas de realización, R^1 es Cl. En algunas formas de realización, R^1 es CF_3.

[000165] En algunas formas de realización, R^2 se selecciona entre H y F. En algunas formas de realización, R^2 es H. En algunas formas de realización, R^2 es F.

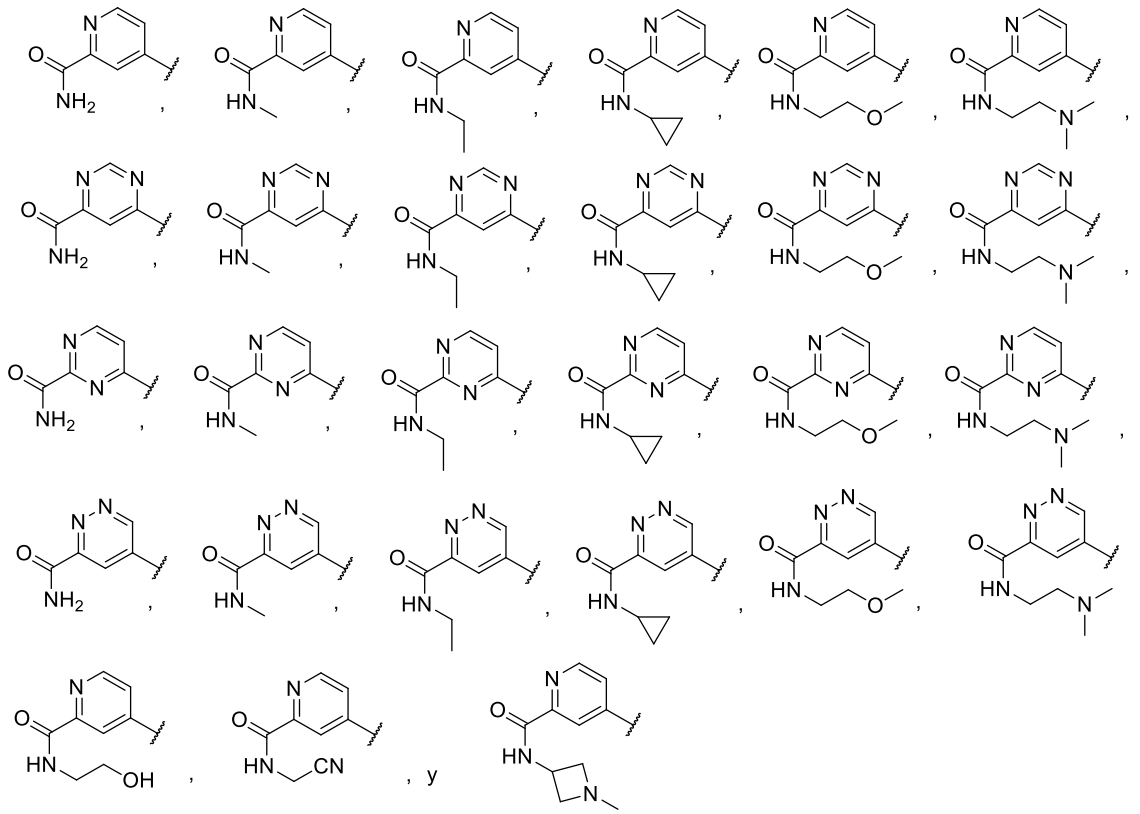
[000166] En algunas formas de realización, R^1 es metilo y R^2 es H. En algunas formas de realización, R^1 es metilo y R^2 es F.

[000167] En algunas formas de realización, el anillo Z-sustituido se selecciona entre el grupo que consiste en



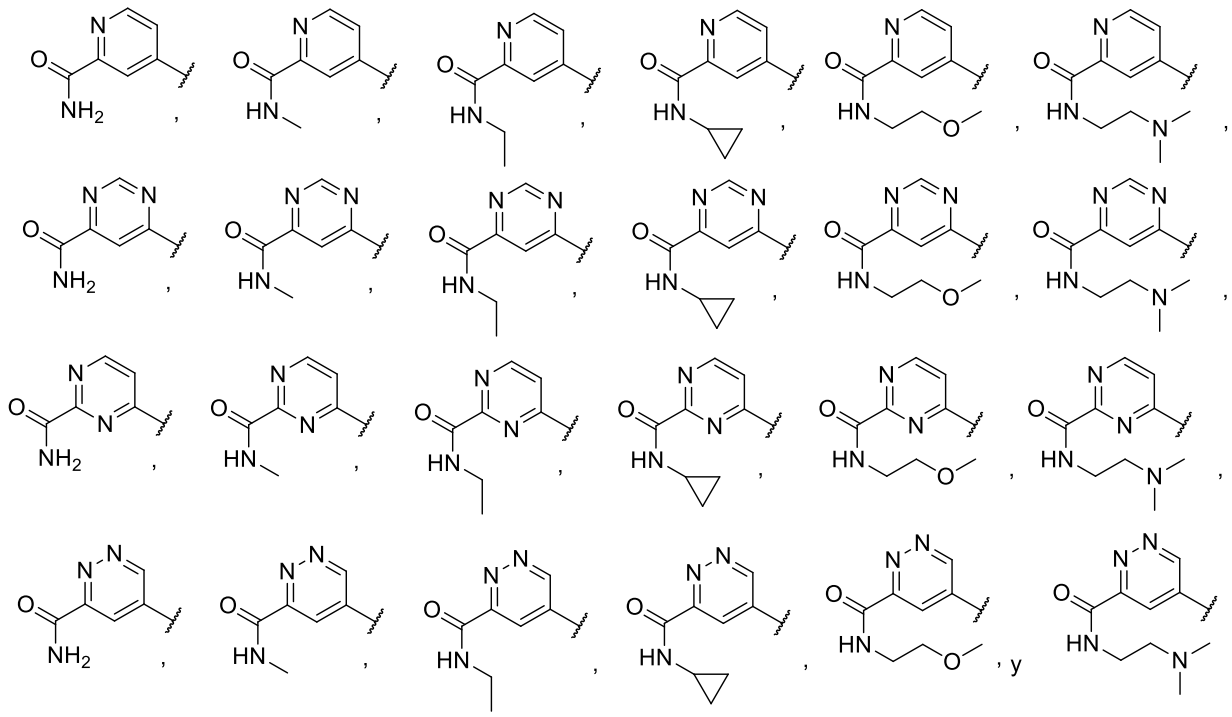
.

[000168] En algunas formas de realización, el anillo Z-sustituido se selecciona entre el grupo que consiste en



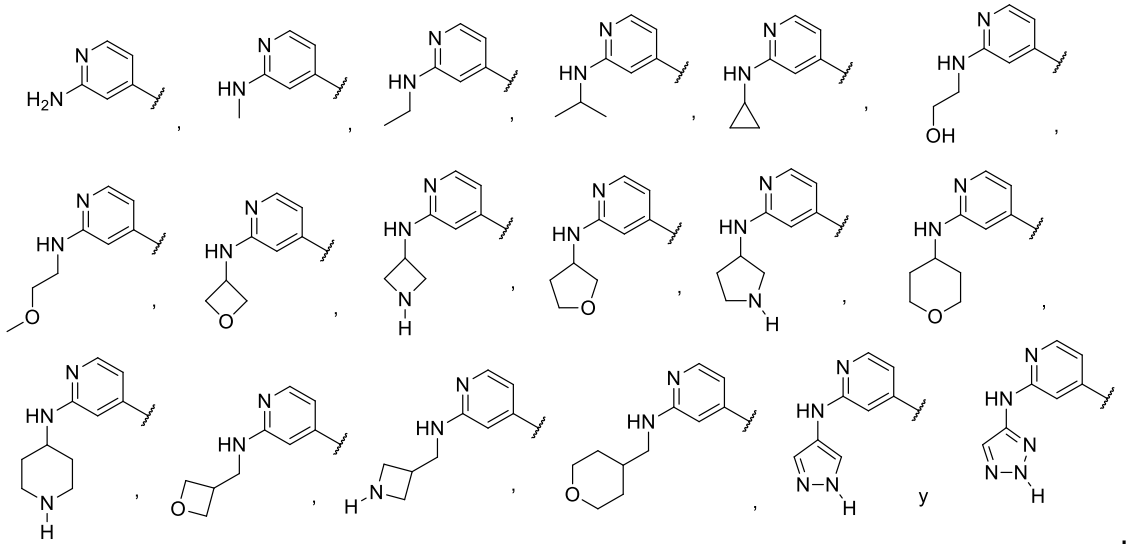
.

[000169] En algunas formas de realización, el anillo Z-sustituido se selecciona entre el grupo que consiste en



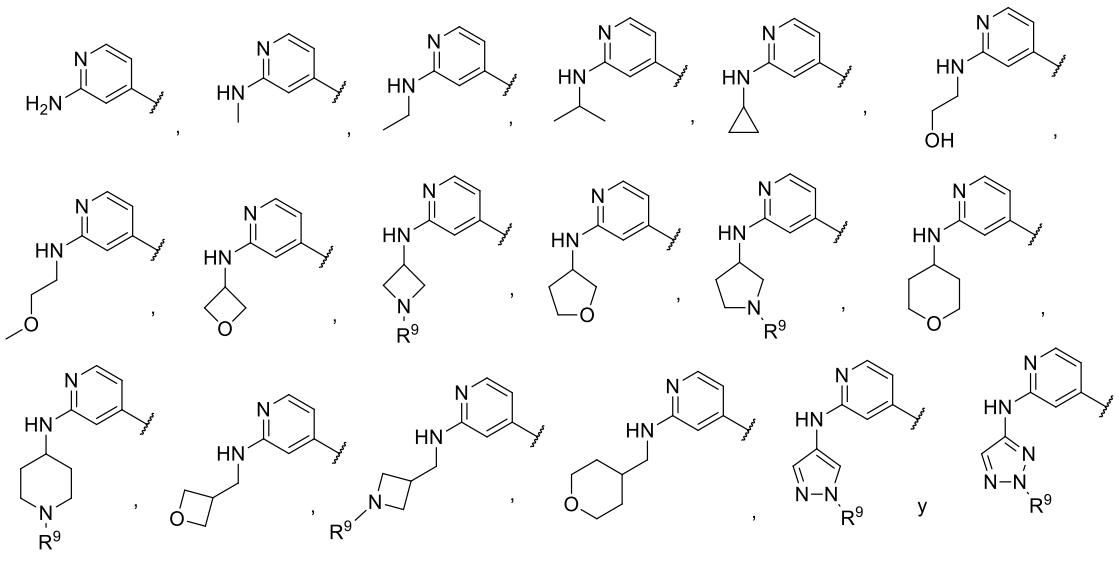
.

[000170] En algunas formas de realización, el anillo Z-sustituido se selecciona entre el grupo que consiste en



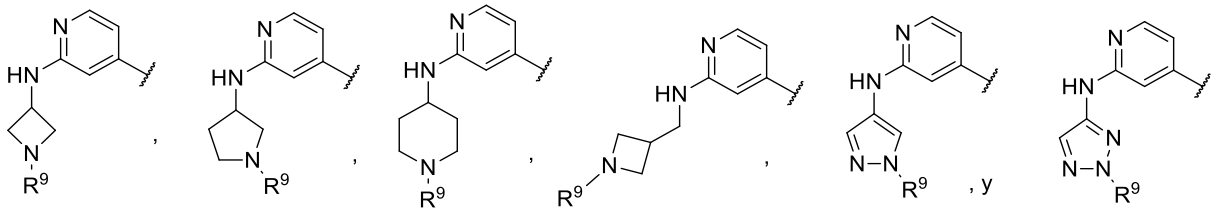
.

[000171] En algunas formas de realización, el anillo Z-sustituido se selecciona entre el grupo que consiste en



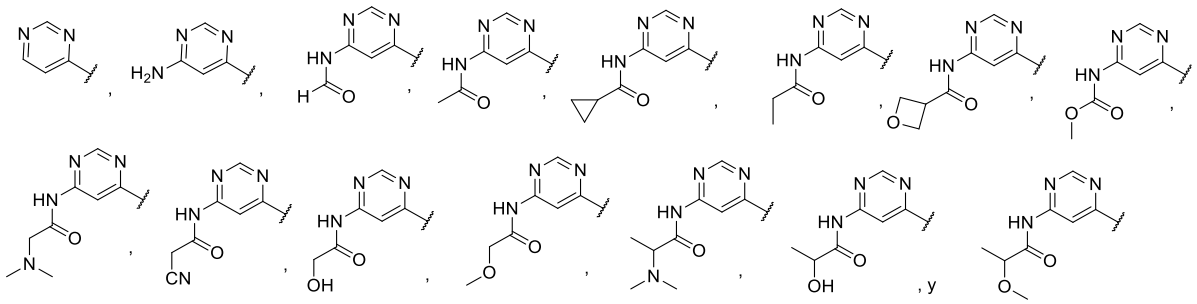
donde cada instancia de R^9 se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en alquilo, alcoxi, alcoxialquilo, amida, amina, aminoalquilo, acilo, haloalquilo, haloalcoxi, halógeno, hidroxi, hidroxialquilo, oxo, ciano, cianoalquilo, y sulfonilo.

[000172] En algunas formas de realización, el anillo Z-sustituido se selecciona entre el grupo que consiste en



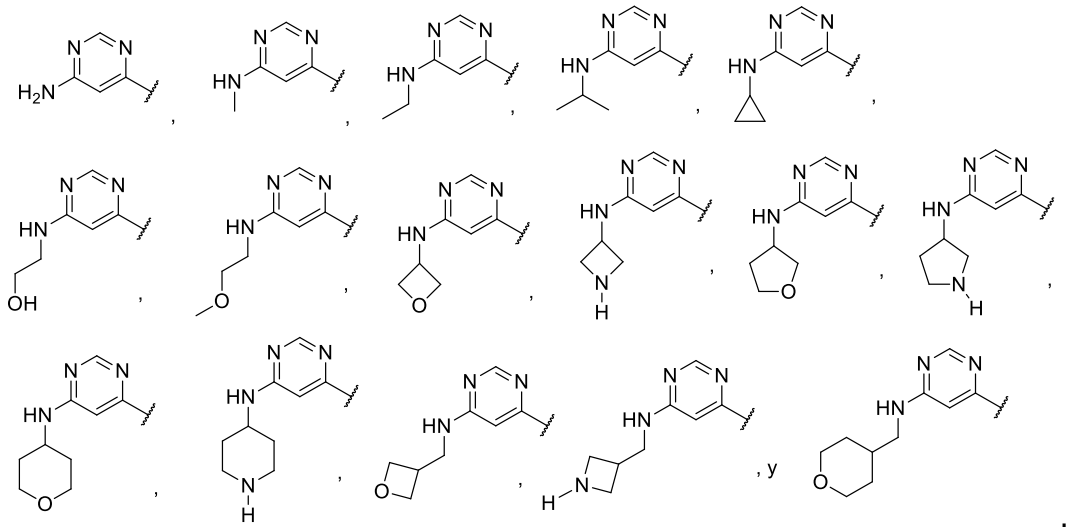
; donde cada instancia de R^9 se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en alquilo, alcoxi, alcoxialquilo, amida, amina, aminoalquilo, acilo, haloalquilo, haloalcoxi, halógeno, hidroxi, hidroxialquilo, oxo, ciano, cianoalquilo, y sulfonilo.

[000173] En algunas formas de realización, el anillo Z-sustituido se selecciona entre el grupo que consiste en



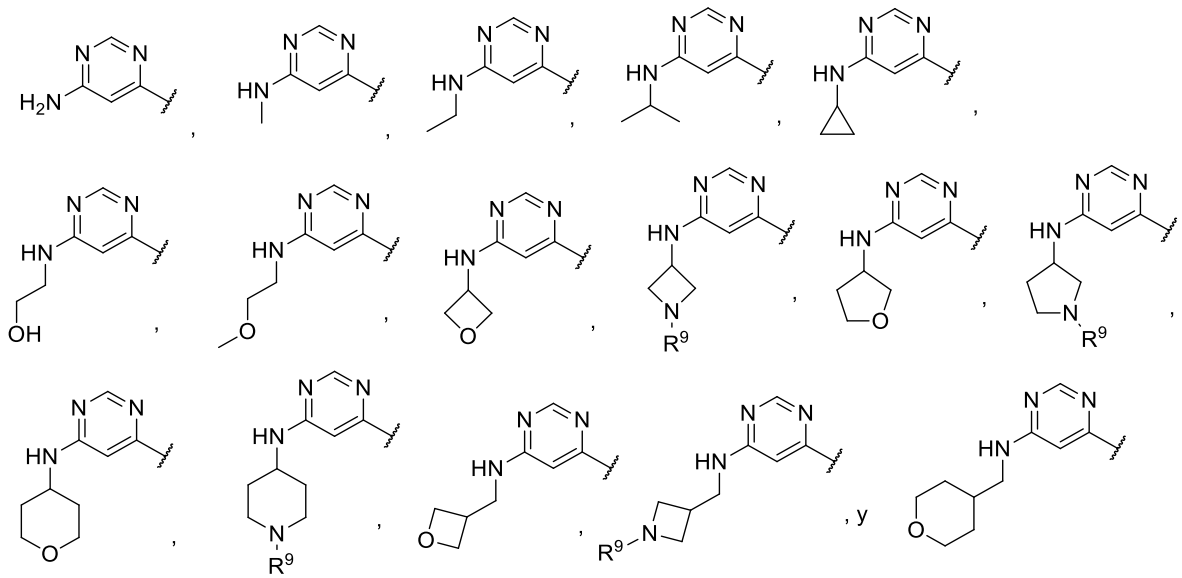
.

[000174] En algunas formas de realización, el anillo Z-sustituido se selecciona entre el grupo que consiste en



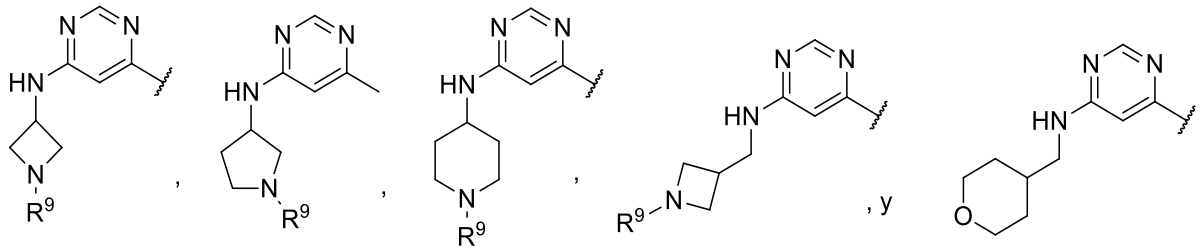
.

[000175] En algunas formas de realización, el anillo Z-sustituido se selecciona entre el grupo que consiste en



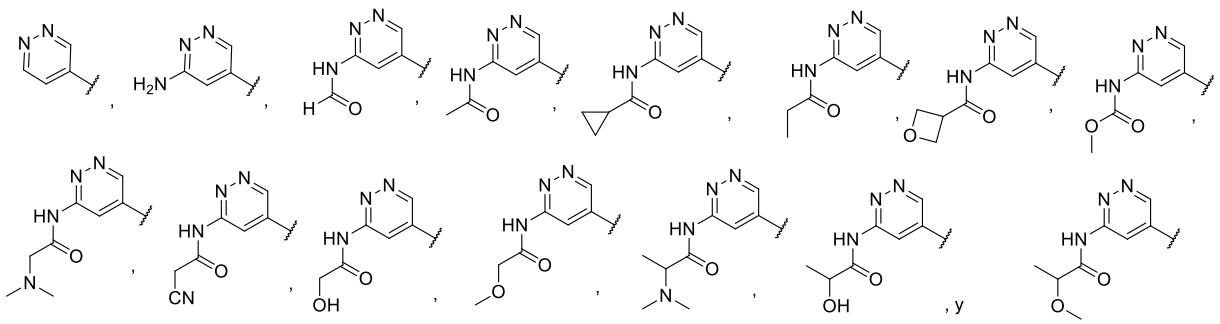
; donde cada instancia de R^9 se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en alquilo, alcoxi, alcoxialquilo, amida, amina, aminoalquilo, acilo, haloalquilo, haloalcoxi, halógeno, hidroxi, hidroxialquilo, oxo, ciano, cianoalquilo, y sulfonilo.

[000176] En algunas formas de realización, el anillo Z-sustituido se selecciona entre el grupo que consiste en



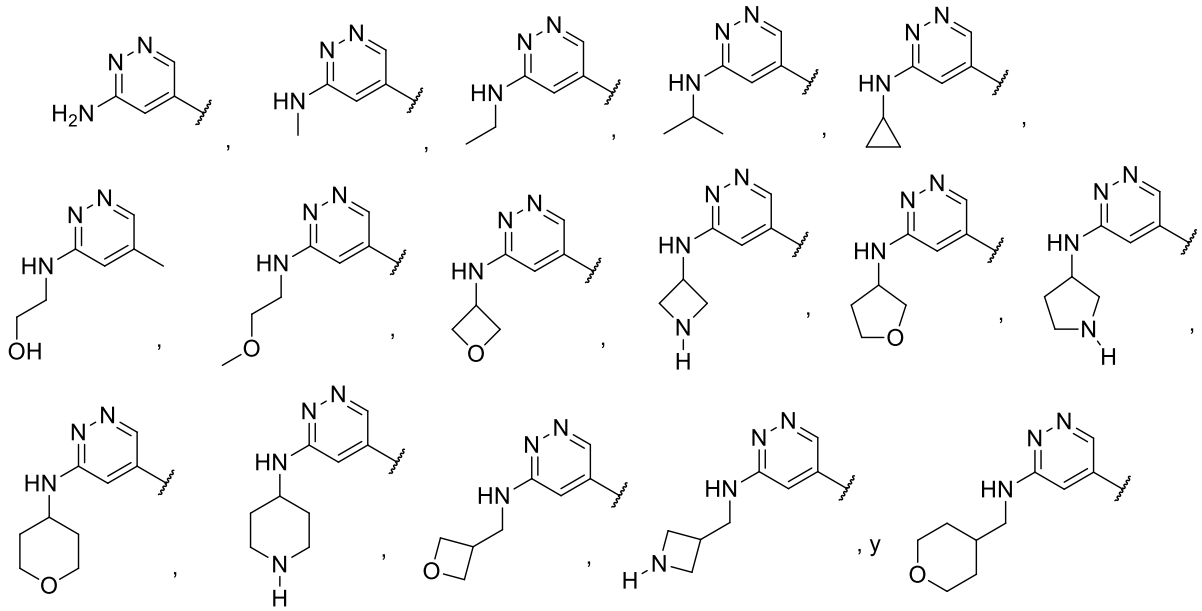
; donde cada instancia de R^9 se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en alquilo, alcoxi, alcoxialquilo, amida, amina, aminoalquilo, acilo, haloalquilo, haloalcoxi, halógeno, hidroxi, hidroxialquilo, oxo, ciano, cianoalquilo, y sulfonilo.

[000177] En algunas formas de realización, el anillo Z-sustituido se selecciona entre el grupo que consiste en



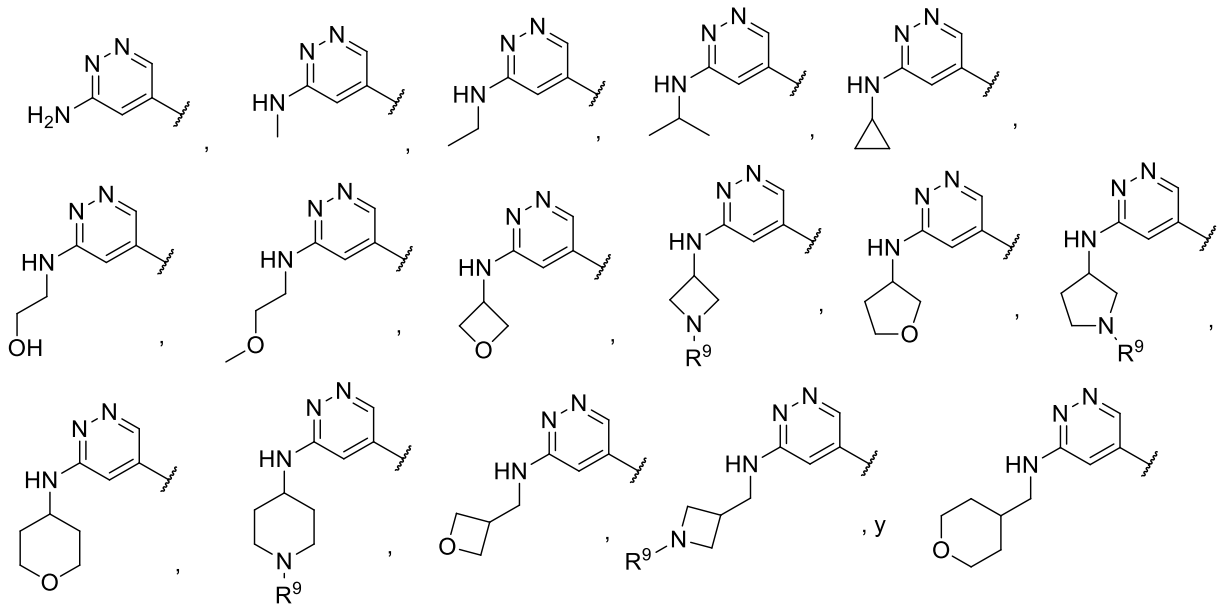
.

[000178] En algunas formas de realización, el anillo Z-sustituido se selecciona entre el grupo que consiste en



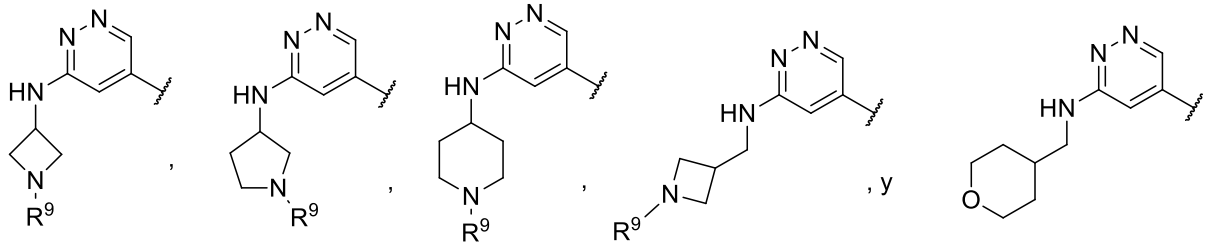
.

[000179] En algunas formas de realización, el anillo Z-sustituido se selecciona entre el grupo que consiste en



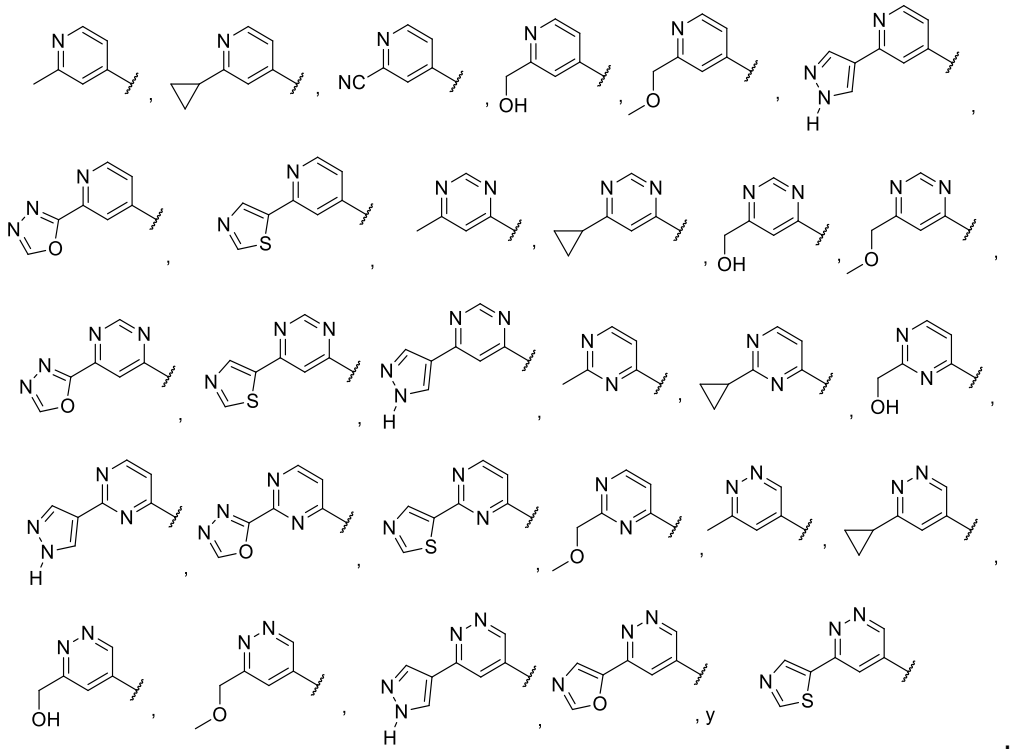
; donde cada instancia de R^9 se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en alquilo, alcoxi, alcoxialquilo, amida, amina, aminoalquilo, acilo, haloalquilo, haloalcoxi, halógeno, hidroxi, hidroxialquilo, oxo, ciano, cianoalquilo, y sulfonilo.

[000180] En algunas formas de realización, el anillo Z-sustituido se selecciona entre el grupo que consiste en

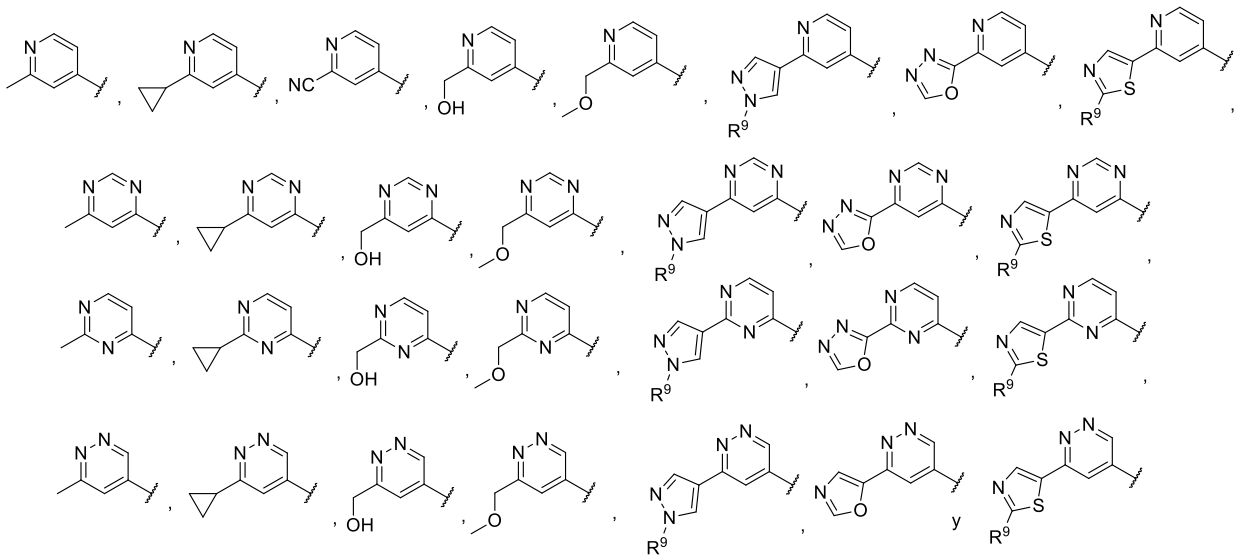


; donde cada instancia de R^9 se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en alquilo, alcoxi, alcoxialquilo, amida, amina, aminoalquilo, acilo, haloalquilo, haloalcoxi, halógeno, hidroxi, hidroxialquilo, oxo, ciano, cianoalquilo, y sulfonilo.

[000181] En algunas formas de realización, el anillo Z-sustituido se selecciona entre el grupo que consiste en

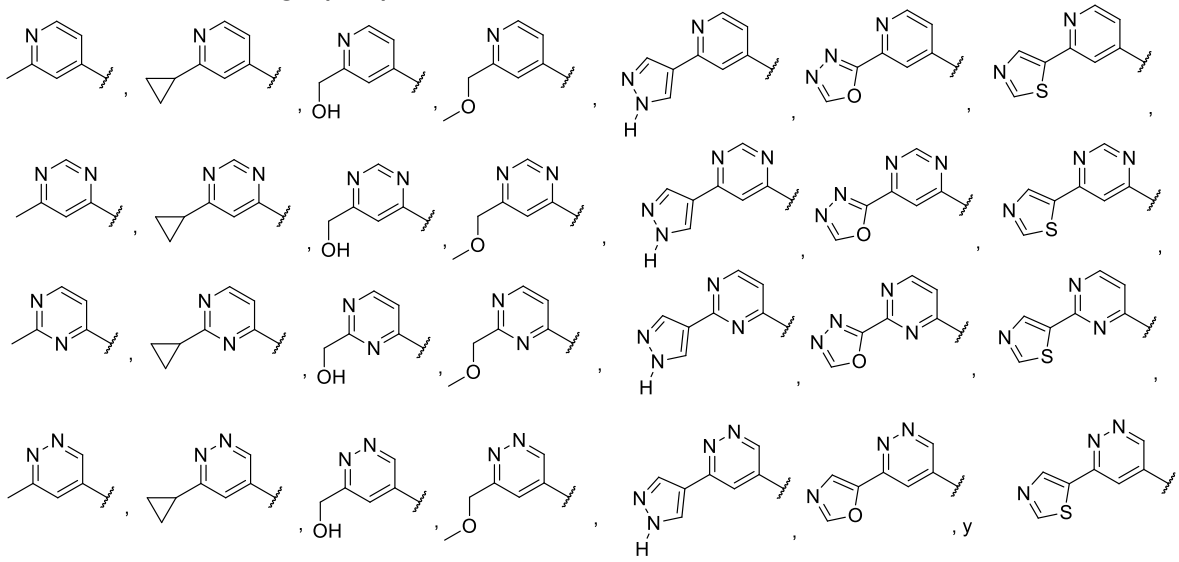


[000182] En algunas formas de realización, el anillo Z-sustituido se selecciona entre el grupo que consiste en



.

[000183] En algunas formas de realización, el anillo Z-sustituido se selecciona entre el grupo que consiste en

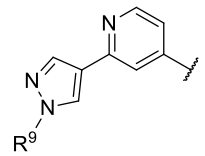
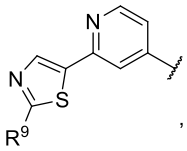
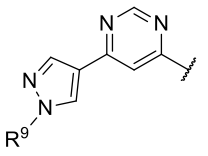
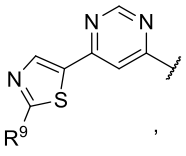
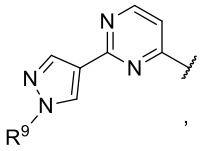
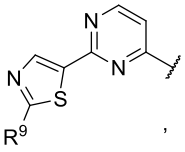
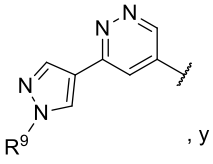
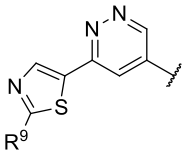


.

[000184] En algunas formas de realización, el anillo Z-sustituido se selecciona entre el grupo que consiste en; donde cada instancia de R^9 se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en alquilo,

alcoxi, alcoxialquilo, amida, amina, aminoalquilo, acilo, haloalquilo, haloalcoxi, halógeno, hidroxi, hidroxialquilo, oxo, ciano, cianoalquilo, y sulfonilo.

[000185] En algunas formas de realización, el anillo Z-sustituido se selecciona entre el grupo que consiste en


,

,

,

,

,

,

, y

; donde cada instancia de R^9 se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en alquilo, alcoxi, alcoxialquilo, amida, amina, aminoalquilo, acilo, haloalquilo, haloalcoxi, halógeno, hidroxi, hidroxialquilo, oxo, ciano, cianoalquilo, y sulfonilo.

[000186] En algunas formas de realización, E^1 se selecciona entre el grupo que consiste en H, alcoxi, ciano, haloalcoxi, halógeno,

alquilo opcionalmente sustituido donde el sustituyente opcionalmente sustituido, en cada caso, se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en alquilo, alcoxi, amina, haloalquilo, haloalcoxi, halógeno, hidroxi, y ciano,

cicloalquilo opcionalmente sustituido donde el sustituyente opcionalmente sustituido, en cada caso, se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en alquilo, alcoxi, amina, haloalquilo, haloalcoxi, halógeno, hidroxi, y ciano,

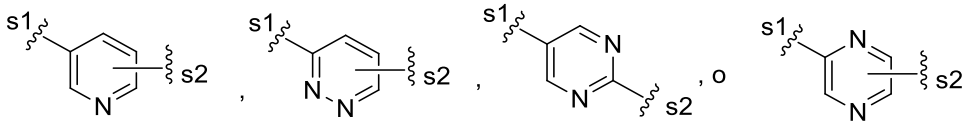
heteroarilo opcionalmente sustituido donde el sustituyente opcionalmente sustituido, en cada caso, se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en alquilo, alcoxi, amina, amida, sulfona, acilo, alcoxialquilo, haloalquilo, haloalcoxi, halógeno, hidroxi, ciano, hidroxialquilo, cianoalquilo, aminoalquilo, cicloalquilo y heterociclilo, donde

el sustituyente alquilo está opcionalmente sustituido en forma independiente, en cada caso, con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en cicloalquilo, ciano, alcoxi, y aminoalquilo,

el sustituyente cicloalquilo está opcionalmente sustituido en forma independiente, en cada caso, con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en cicloalquilo, ciano, alcoxi, y aminoalquilo,

el sustituyente heterociclilo está opcionalmente sustituido en forma independiente, en cada caso, con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en alquilo, alcoxi, alcoxialquilo, amida, amina, aminoalquilo, acilo, haloalquilo, haloalcoxi, halógeno, hidroxi, hidroxialquilo, oxo, ciano, cianoalquilo, y sulfona, y

el heteroarilo opcionalmente sustituido no es



donde s1 se encuentra en el sitio que tiene unión covalente con L^1; y s2 se encuentra en el sitio que tiene unión covalente con H o el sustituyente opcionalmente sustituido,

arilo opcionalmente sustituido donde el sustituyente opcionalmente sustituido, en cada caso, se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en alquilo, alcoxi, amina, amida, acilo, alcoxialquilo, haloalquilo,

haloalcoxi, halógeno, hidroxi, ciano, hidroxialquilo, cianoalquilo, aminoalquilo, cicloalquilo y heterociclilo, donde

el sustituyente alquilo está opcionalmente sustituido en forma independiente, en cada caso, con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en cicloalquilo, ciano, alcoxi, y aminoalquilo,

el sustituyente cicloalquilo está opcionalmente sustituido en forma independiente, en cada caso, con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en cicloalquilo, ciano, alcoxi, y aminoalquilo, y

el sustituyente heterociclilo está opcionalmente sustituido en forma independiente, en cada caso, con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en alquilo, alcoxi, alcoxialquilo, amida, amina, aminoalquilo, acilo, haloalquilo, haloalcoxi, halógeno, hidroxi, hidroxialquilo, oxo, ciano, cianoalquilo, y sulfona, y

heterociclo opcionalmente sustituido, donde el sustituyente opcionalmente sustituido, en cada caso, se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en alquilo, alcoxi, alcoxialquilo, amida, amina, aminoalquilo, acilo, haloalquilo, haloalcoxi, halógeno, hidroxi, hidroxialquilo, oxo, ciano, cianoalquilo, y sulfona.

[000187] En algunas formas de realización, E^1 se selecciona entre el grupo que consiste en H, alcoxi, ciano, haloalcoxi, halógeno,

alquilo opcionalmente sustituido donde el sustituyente opcionalmente sustituido, en cada caso, se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en alquilo, alcoxi, amina, haloalquilo, haloalcoxi, halógeno, hidroxi, y ciano,

cicloalquilo opcionalmente sustituido donde el sustituyente opcionalmente sustituido, en cada caso, se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en alquilo, alcoxi, amina, haloalquilo, haloalcoxi, halógeno, hidroxi, y ciano,

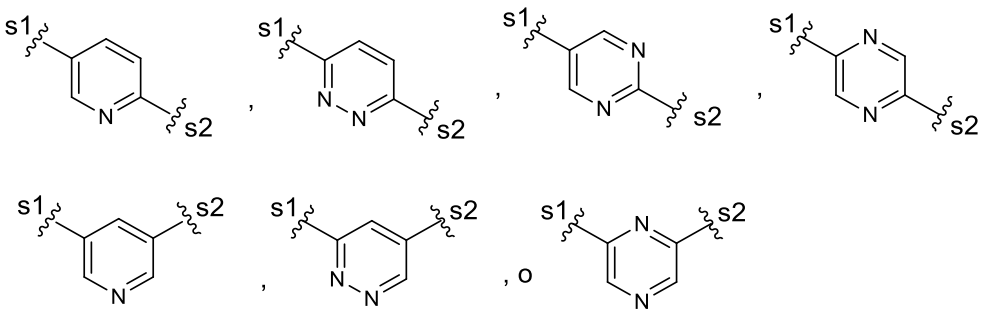
heteroarilo opcionalmente sustituido donde el sustituyente opcionalmente sustituido, en cada caso, se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en alquilo, alcoxi, amina, amida, sulfona, acilo, alcoxialquilo, haloalquilo, haloalcoxi, halógeno, hidroxi, ciano, hidroxialquilo, cianoalquilo, aminoalquilo, cicloalquilo y heterociclilo, donde

el sustituyente alquilo está opcionalmente sustituido en forma independiente, en cada caso, con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en cicloalquilo, ciano, alcoxi, y aminoalquilo,

el sustituyente cicloalquilo está opcionalmente sustituido en forma independiente, en cada caso, con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en cicloalquilo, ciano, alcoxi, y aminoalquilo,

el sustituyente heterociclilo está opcionalmente sustituido en forma independiente, en cada caso, con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en alquilo, alcoxi, alcoxialquilo, amida, amina, aminoalquilo, acilo, haloalquilo, haloalcoxi, halógeno, hidroxi, hidroxialquilo, oxo, ciano, cianoalquilo, y sulfona, y

el heteroarilo opcionalmente sustituido no es



donde s1 se encuentra en el sitio que tiene unión covalente con L^1; y s2 se encuentra en el sitio que tiene unión covalente con H o el sustituyente opcionalmente sustituido,

arilo opcionalmente sustituido donde el sustituyente opcionalmente sustituido, en cada caso, se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en alquilo, alcoxi, amina, amida, acilo, alcoxialquilo, haloalquilo, haloalcoxi, halógeno, hidroxi, ciano, hidroxialquilo, cianoalquilo, aminoalquilo, cicloalquilo y heterociclilo, donde

el sustituyente alquilo está opcionalmente sustituido en forma independiente, en cada caso, con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en cicloalquilo, ciano, alcoxi, y aminoalquilo,

el sustituyente cicloalquilo está opcionalmente sustituido en forma independiente, en cada caso, con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en cicloalquilo, ciano, alcoxi, y aminoalquilo, y

el sustituyente heterociclilo está opcionalmente sustituido en forma independiente, en cada caso, con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en alquilo, alcoxi, alcoxialquilo, amida, amina, aminoalquilo, acilo, haloalquilo, haloalcoxi, halógeno, hidroxi, hidroxialquilo, oxo, ciano, cianoalquilo, y sulfona, y

heterociclo opcionalmente sustituido, donde el sustituyente opcionalmente sustituido, en cada caso, se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en alquilo, alcoxi, alcoxialquilo, amida, amina, aminoalquilo, acilo, haloalquilo, haloalcoxi, halógeno, hidroxi, hidroxialquilo, oxo, ciano, cianoalquilo, y sulfona.

[000188] En algunas formas de realización, E^1 es heteroarilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido o fenilo opcionalmente sustituido, donde el sustituyente opcionalmente sustituido, en cada caso, se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en alquilo, alcoxi, amina, amida, acilo, alcoxialquilo, haloalquilo, haloalcoxi, halógeno, hidroxi, ciano, hidroxialquilo, cianoalquilo, aminoalquilo, cicloalquilo y heterociclilo, donde

el sustituyente alquilo está opcionalmente sustituido en forma independiente, en cada caso, con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en cicloalquilo, ciano, alcoxi, y aminoalquilo,

el sustituyente cicloalquilo está opcionalmente sustituido en forma independiente, en cada caso, con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en cicloalquilo, ciano, alcoxi, y aminoalquilo, y

el sustituyente heterociclilo está opcionalmente sustituido en forma independiente, en cada caso, con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en alquilo, alcoxi, alcoxialquilo, amida, amina, aminoalquilo, acilo, haloalquilo, haloalcoxi, halógeno, hidroxi, hidroxialquilo, oxo, ciano, cianoalquilo, y sulfona.

[000189] En algunas formas de realización, E^1 es heteroarilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido o fenilo opcionalmente sustituido, donde el sustituyente opcionalmente sustituido, en cada caso, se selecciona en forma

independiente entre el grupo que consiste en alquilo, alcoxi, alcoxialquilo, haloalquilo, haloalcoxi halógeno, ciano, cianoalquilo, y ciclopropilo, donde el sustituyente alquilo está opcionalmente sustituido en forma independiente, en cada caso, con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en cicloalquilo, ciano, alcoxi, y aminoalquilo, y el sustituyente cicloalquilo está opcionalmente sustituido en forma independiente, en cada caso, con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en cicloalquilo, ciano, alcoxi, y aminoalquilo.

[000190] En algunas formas de realización, E^1 se selecciona entre el grupo que consiste en H, alcoxi, ciano, haloalcoxi, halógeno, y alquilo opcionalmente sustituido donde el sustituyente opcionalmente sustituido, en cada caso, se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en alquilo, alcoxi, amina, haloalquilo, haloalcoxi, halógeno, hidroxi, y ciano.

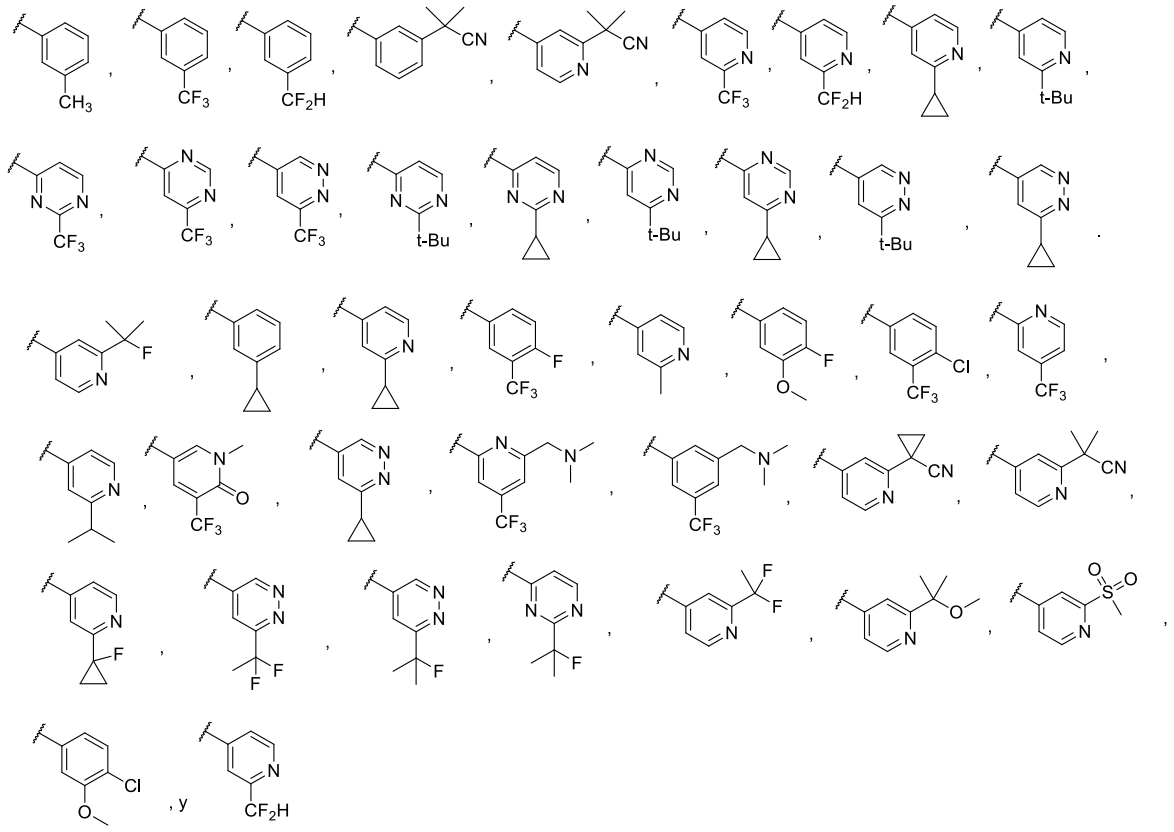
[000191] En algunas formas de realización, E^1 se selecciona entre el grupo que consiste en alcoxi, ciano, haloalcoxi, y alquilo opcionalmente sustituido donde el sustituyente opcionalmente sustituido, en cada caso, se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en alquilo, alcoxi, amina, haloalquilo, haloalcoxi, halógeno, hidroxi, y ciano.

[000192] En algunas formas de realización, E^1 es cicloalquilo opcionalmente sustituido donde el sustituyente opcionalmente sustituido, en cada caso, se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en alquilo, alcoxi, amina, haloalquilo, haloalcoxi, halógeno, hidroxi, y ciano.

[000193] En algunas formas de realización, E^1 es heterociclilo opcionalmente sustituido, donde el sustituyente opcionalmente sustituido, en

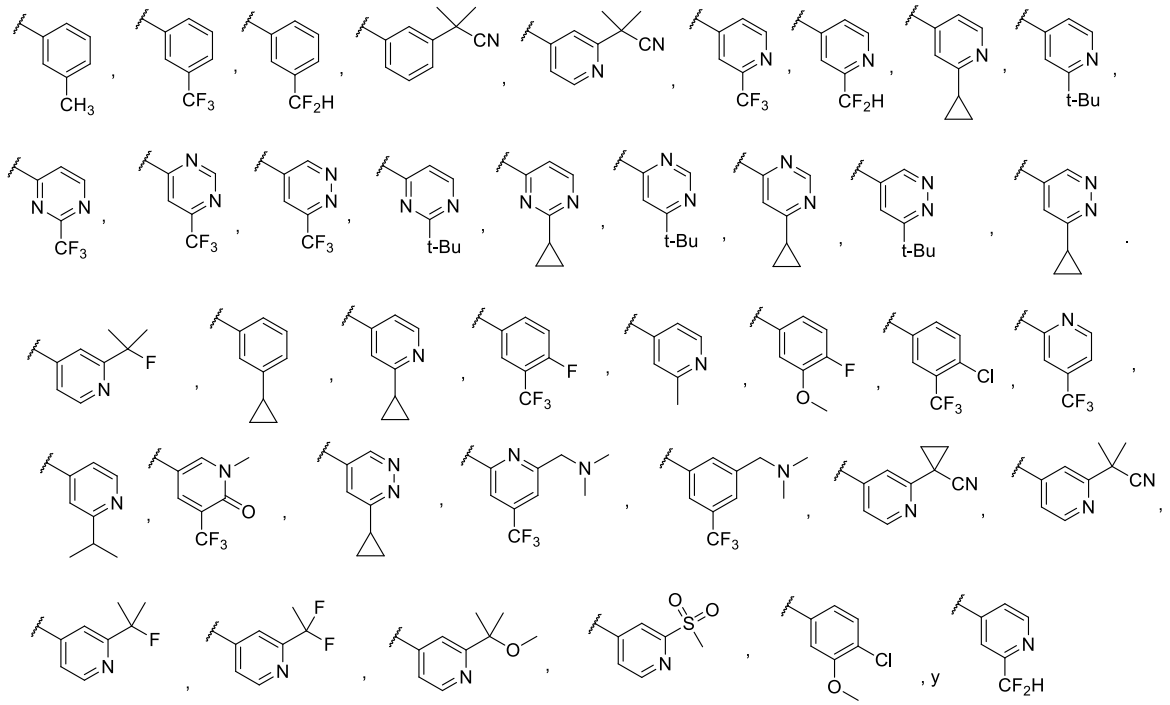
cada caso, se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en alquilo, alcoxi, alcoxialquilo, amida, amina, aminoalquilo, acilo, haloalquilo, haloalcoxi, halógeno, hidroxi, hidroxialquilo, oxo, ciano, cianoalquilo, y sulfona.

[000194] En algunas formas de realización, E^1 se selecciona entre el grupo que consiste en



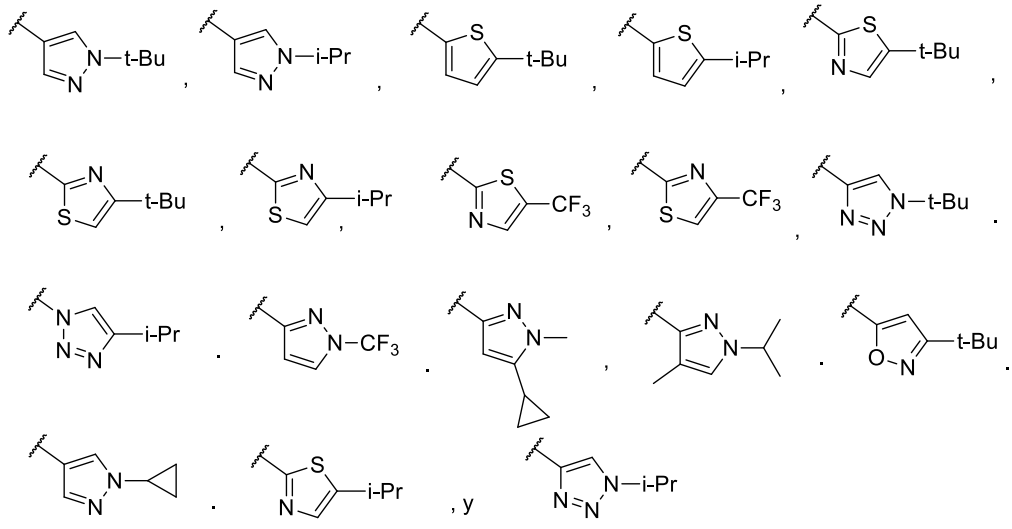
.

[000195] En algunas formas de realización, E^1 se selecciona entre el grupo que consiste en



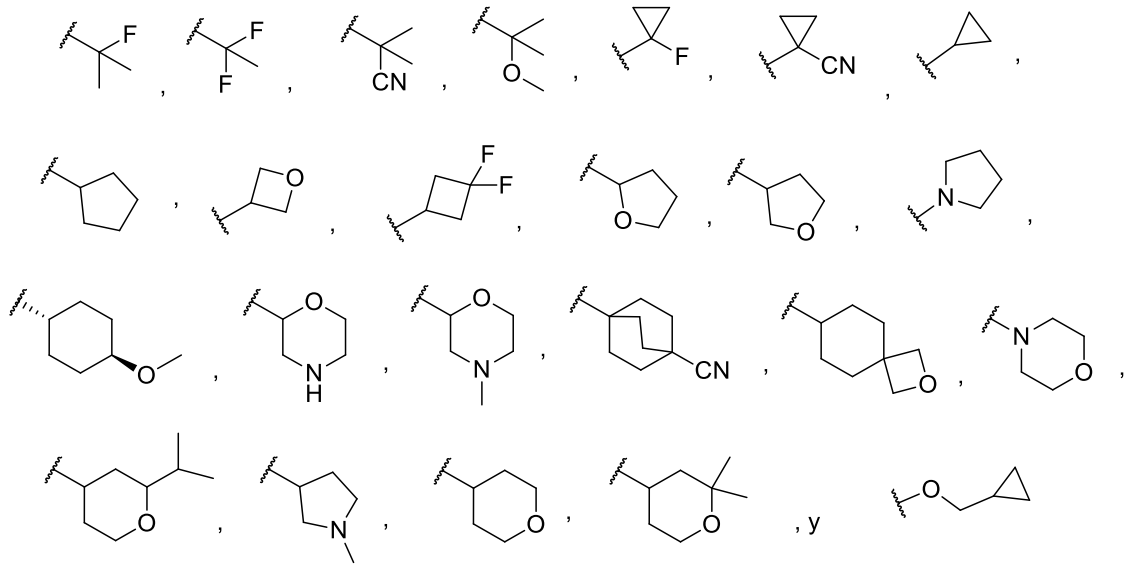
.

[000196] En algunas formas de realización, E^1 se selecciona entre el grupo que consiste en



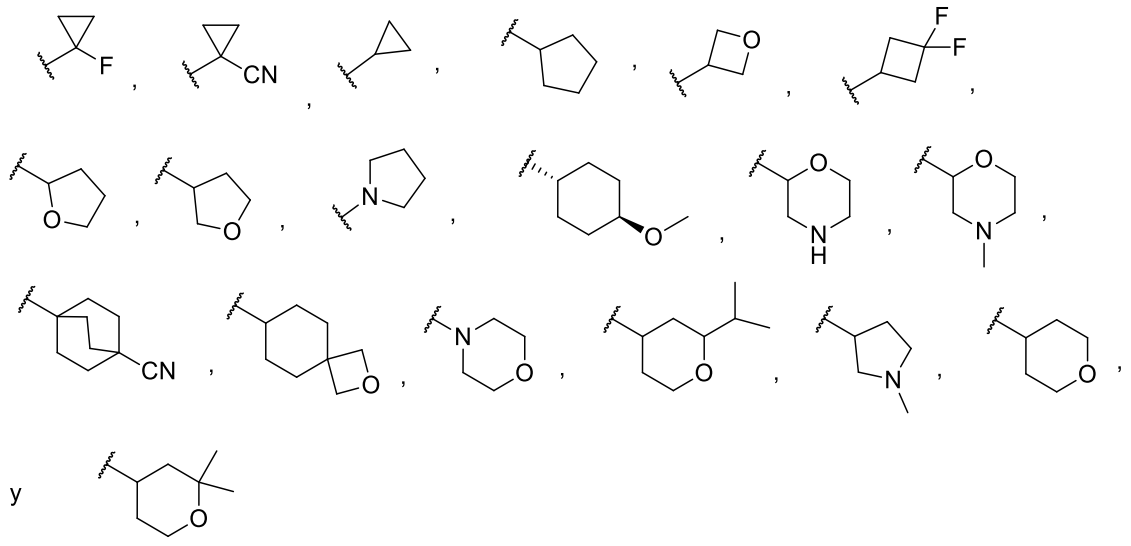
.

[000197] En algunas formas de realización, E^1 se selecciona entre el grupo que consiste en

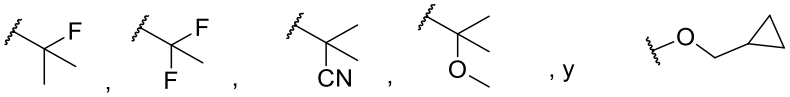


.

[000198] En algunas formas de realización, E^1 se selecciona entre el grupo que consiste en



.

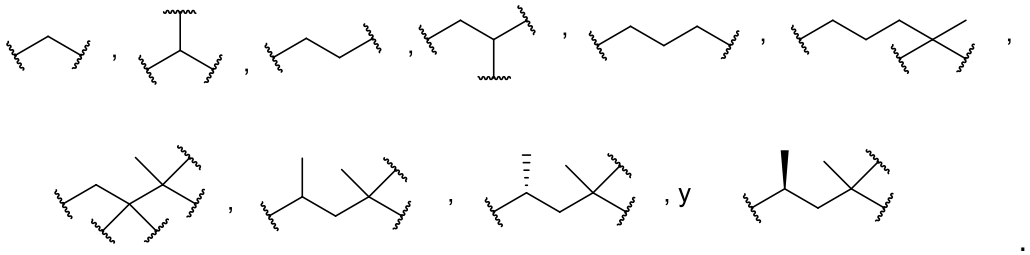
[000199] En algunas formas de realización, E^1 se selecciona entre el grupo que consiste en  .

[000200] En algunas formas de realización, L^3 es un enlace directo. En algunas formas de realización, L^3 es C_1-C_6alquilo opcionalmente sustituido con $(E^{31})_p$. En algunas formas de realización, L^3 es etileno. En algunas formas de realización, L^3 es propileno.

[000201] En algunas formas de realización, X^3 se selecciona entre el grupo que consiste en CH, C-L^3-E^3, C-O-L^3-E^3, C-N(R^4)-L^3-E^3, C=O, N, y N-L^3-E^3. En algunas formas de realización, X^3 es CH. En algunas formas de realización, X^3 es C-L^3-E^3. En algunas formas de realización, X^3 es C-O-L^3-E^3. En algunas formas de realización, X^3 es C-N(R^4)-L^3-E^3. En algunas formas de realización, X^3 es C=O. En algunas formas de realización, X^3 es N. En algunas formas de realización, X^3 es N-L^3-E^3.

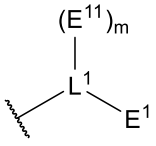
[000202] En algunas formas de realización, X^2 se selecciona entre el grupo que consiste en N, CH, C=O, C-O-L^2-E^2, C-L^2-E^2, C-N(R^4)-L^2-E^2, y N-L^2-E^2. En algunas formas de realización, X^2 es N. En algunas formas de realización, X^2 es CH. En algunas formas de realización, X^2 es C(O). En algunas formas de realización, X^2 es C-O-L^2-E^2. En algunas formas de realización, X^2 es C-L^2-E^2. En algunas formas de realización, X^2 es C-N(R^4)-L^2-E^2. En algunas formas de realización, X^2 es N-L^2-E^2.

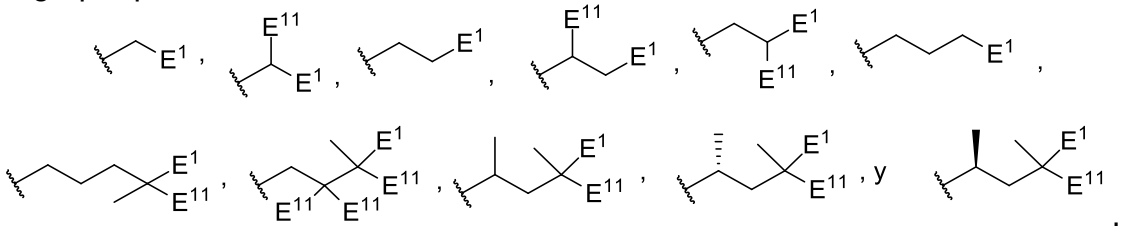
[000203] En algunas formas de realización, L^1 se selecciona entre el grupo que consiste en enlace directo,

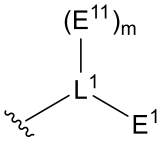


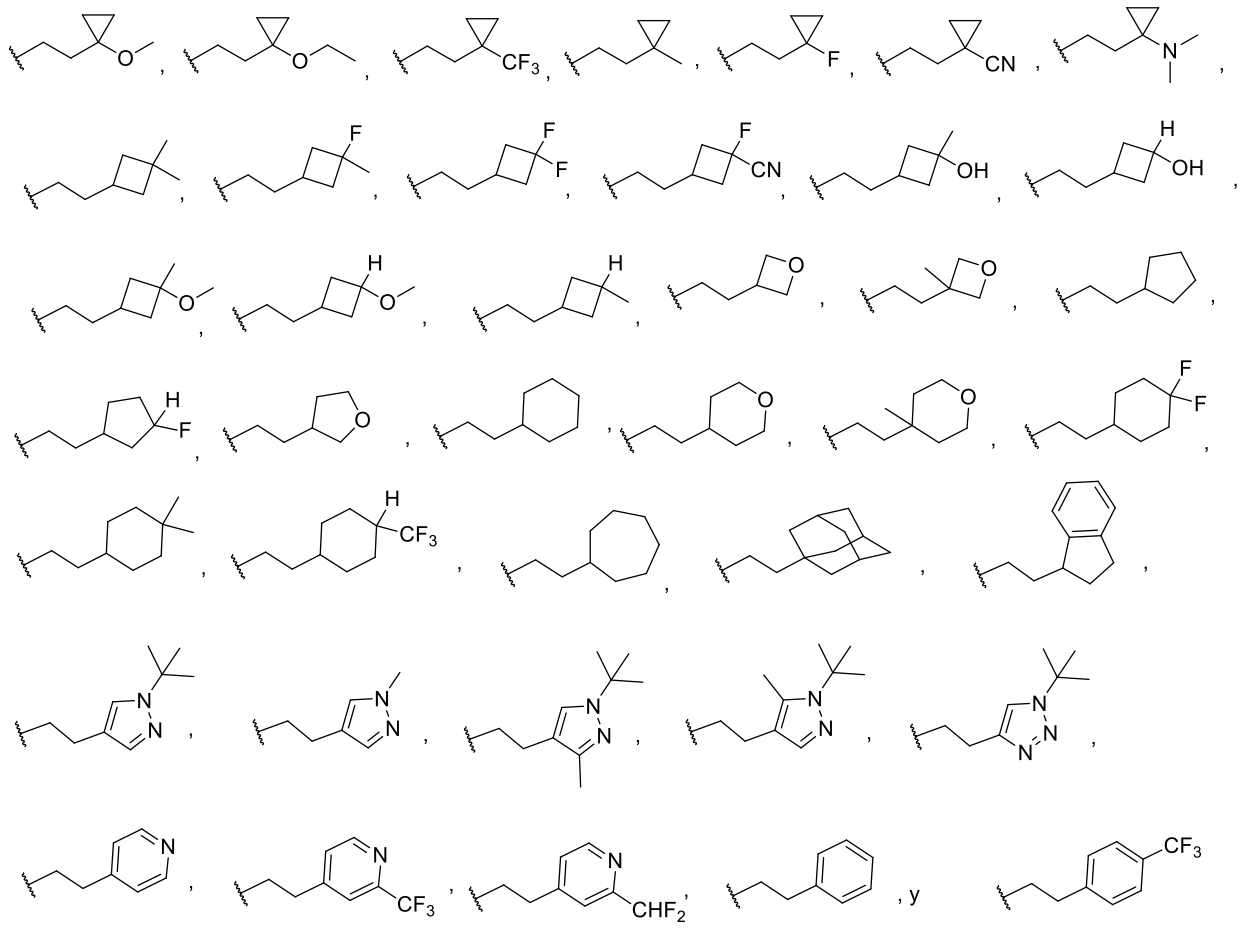
.

[000204] En algunas formas de realización, L^1 es un enlace directo. En algunas formas de realización, L^1 es un C_1-C_6 alquilo opcionalmente sustituido con $(E^{11})_m$. En algunas formas de realización, L^1 se toma junto con R^3 y el átomo de N al cual L^1 y R^3 se encuentran unidos para formar un heterociclo que tiene entre 4 y 6 átomos en la estructura del anillo.

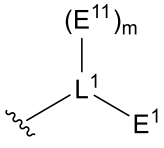
[000205] En algunas formas de realización,  se selecciona entre el grupo que consiste en

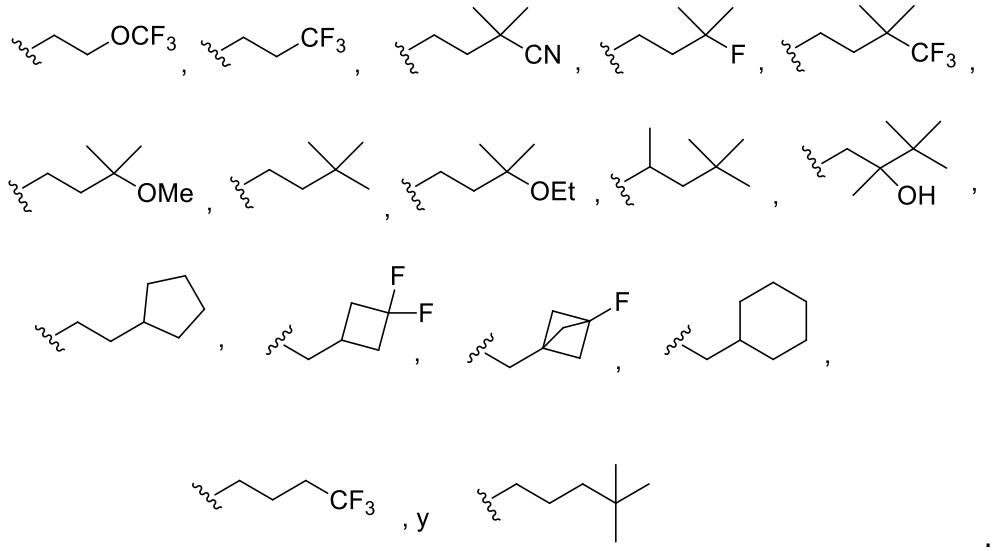


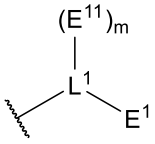
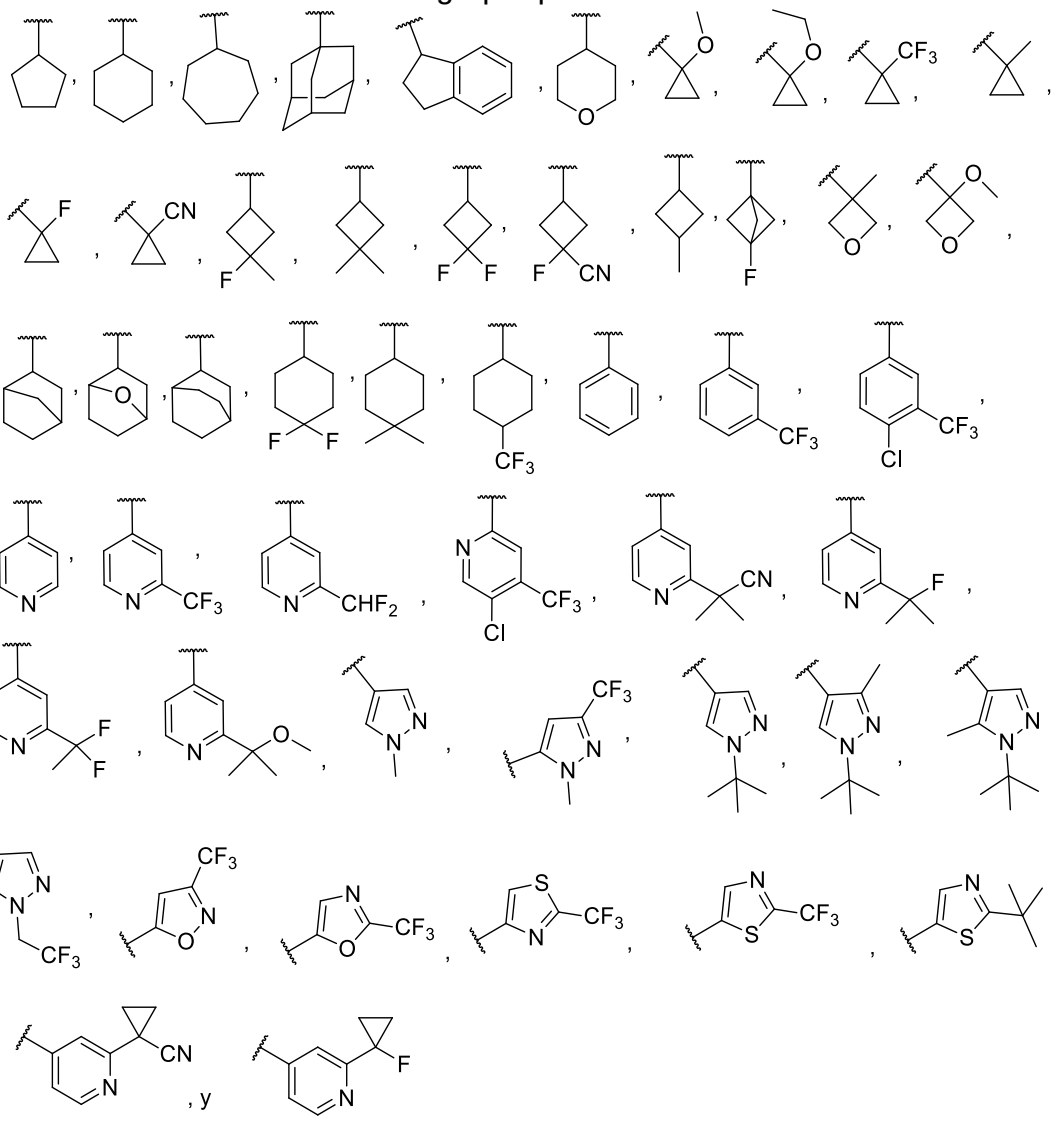
[000206] En algunas formas de realización,  se selecciona entre el grupo que consiste en

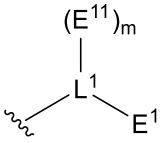
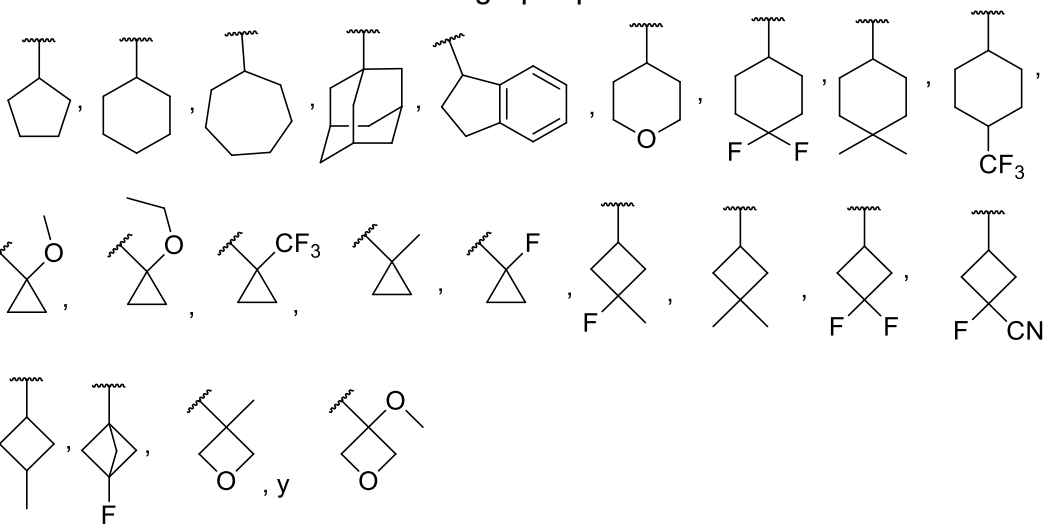


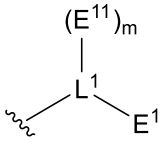
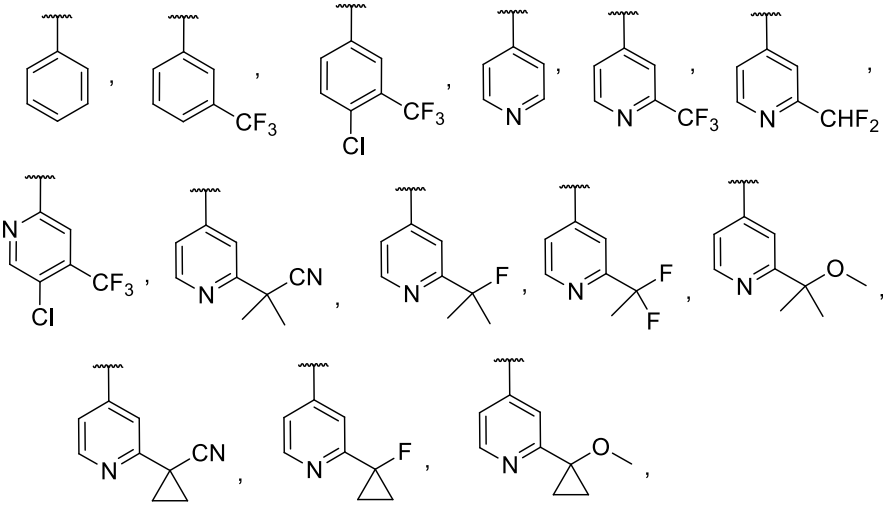
.

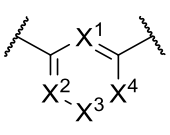
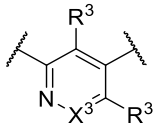
[000207] En algunas formas de realización,  se selecciona entre el grupo que consiste en

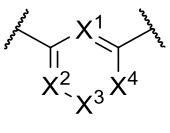
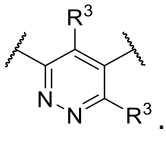

OCF3
CF3
CN
F
CF3
OMe
OEt
OH
F
F
CF3
, y

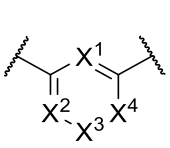
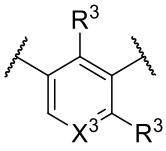
[000208] En algunas formas de realización, cuando L^1 es un enlace directo,  se selecciona entre el grupo que consiste en  .

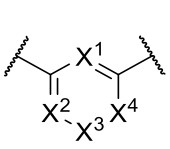
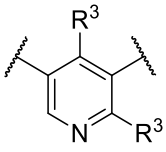
[000209] En algunas formas de realización, cuando L^1 es un enlace directo,  se selecciona entre el grupo que consiste en  .

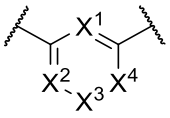
[000210] En algunas formas de realización, L^1 es un enlace directo,  se selecciona entre el grupo que consiste en  .

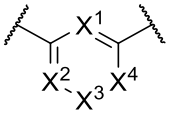
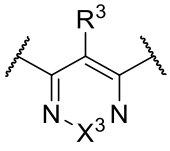
[000211] En algunas formas de realización,  es  , donde X^3 se selecciona entre el grupo que consiste en CH, C-L^3-E^3, C-O-L^3-E^3, y C-N(R^4)-L^3-E^3.

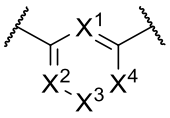
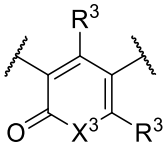
[000212] En algunas formas de realización,  es  .

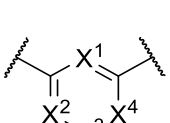
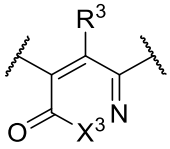
[000213] En algunas formas de realización,  es  , donde X^3 se selecciona entre el grupo que consiste en CH, C-L^3-E^3, C-O-L^3-E^3, y C-N(R^4)-L^3-E^3.

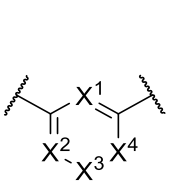
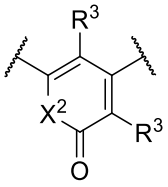
[000214] En algunas formas de realización,  es  .

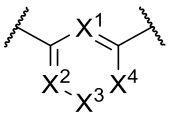
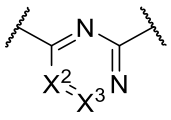
[000215] En algunas formas de realización,  es  .

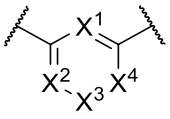
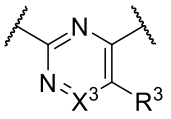
[000216] En algunas formas de realización,  es  , donde X^3 se selecciona entre el grupo que consiste en CH, C-L^3-E^3, C-O-L^3-E^3, y C-N(R^4)-L^3-E^3.

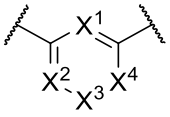
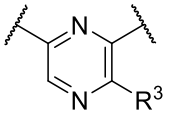
[000217] En algunas formas de realización,  es  , donde X^3 es N-L^3-E^3.

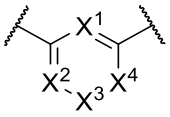
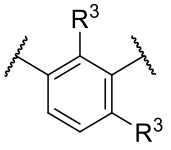
[000218] En algunas formas de realización,  es  , donde X^3 es N-L^3-E^3.

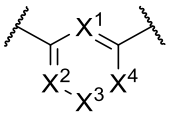
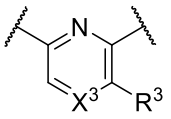
[000219] En algunas formas de realización,  es  , donde X^2 es N-L^2-E^2.

[000220] En algunas formas de realización,  es  , donde X^2 se selecciona entre el grupo que consiste en CH, C-O-L^2-E^2, C-L^2-E^2, y C-N(R^4)-L^2-E^2; y donde X^3 se selecciona entre el grupo que consiste en CH, C-L^3-E^3, C-O-L^3-E^3, y C-N(R^4)-L^3-E^3.

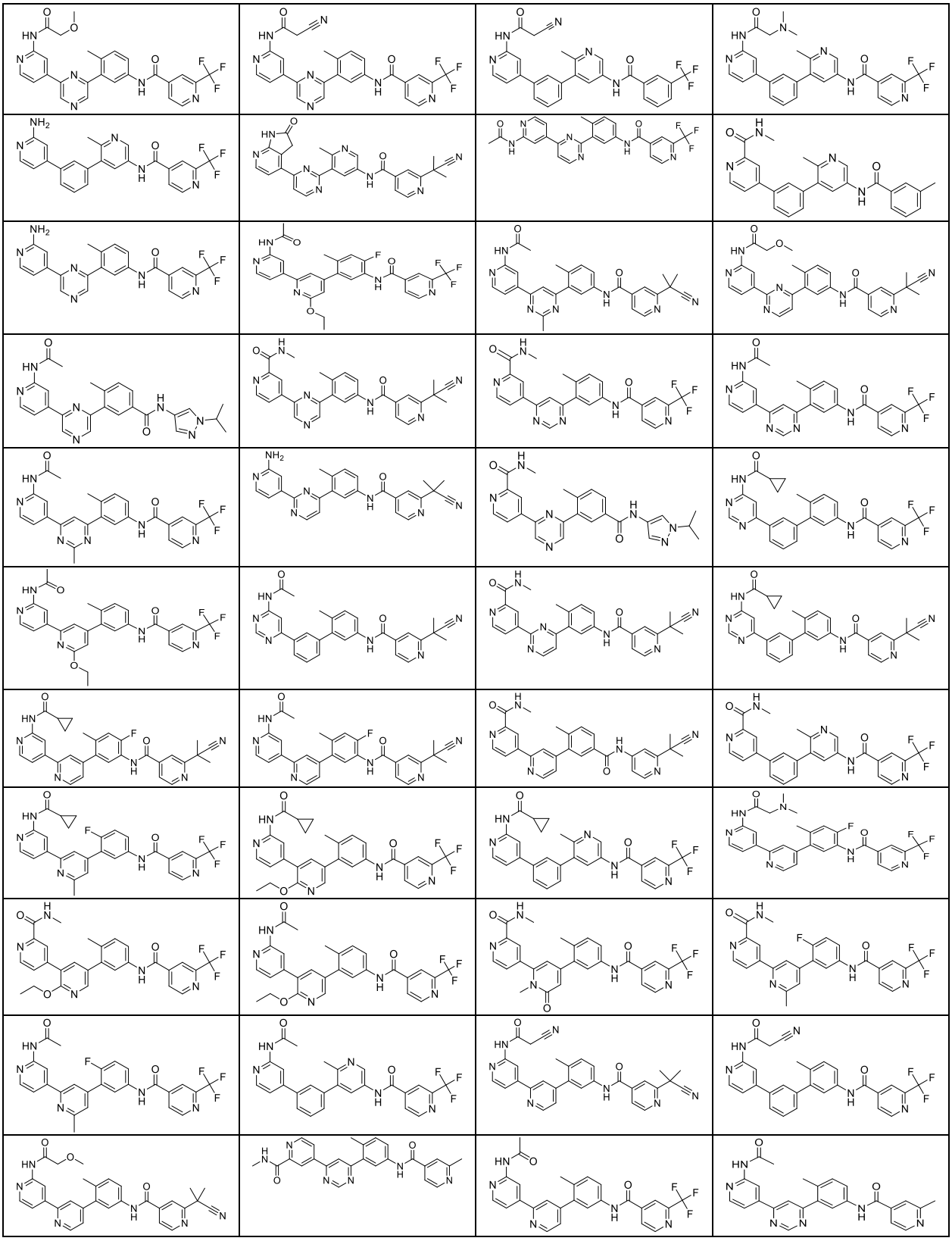
[000221] En algunas formas de realización,  es  , donde X^3 se selecciona entre el grupo que consiste en CH, C-L^3-E^3, C-O-L^3-E^3, y C-N(R^4)-L^3-E^3.

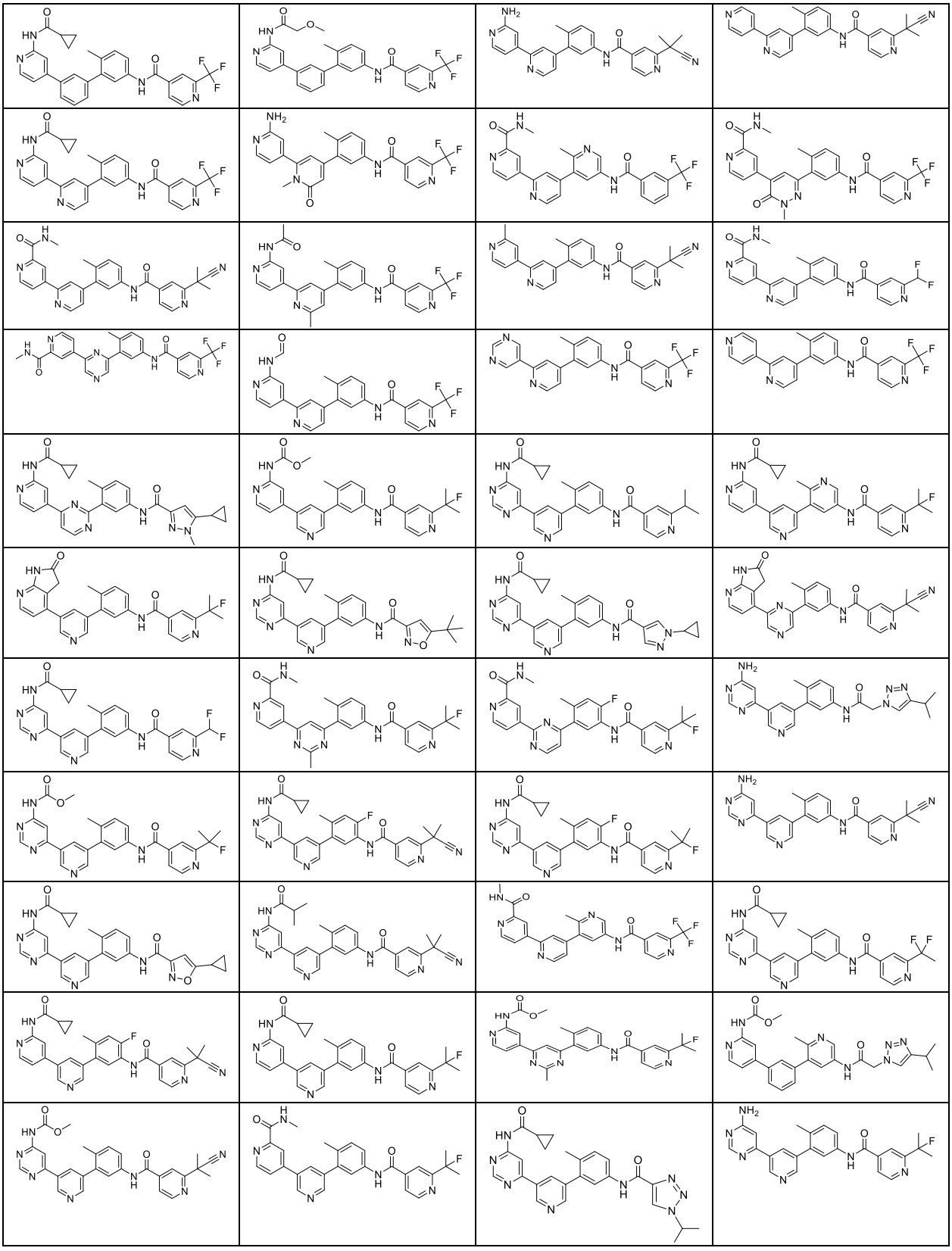
[000222] En algunas formas de realización,  es  .

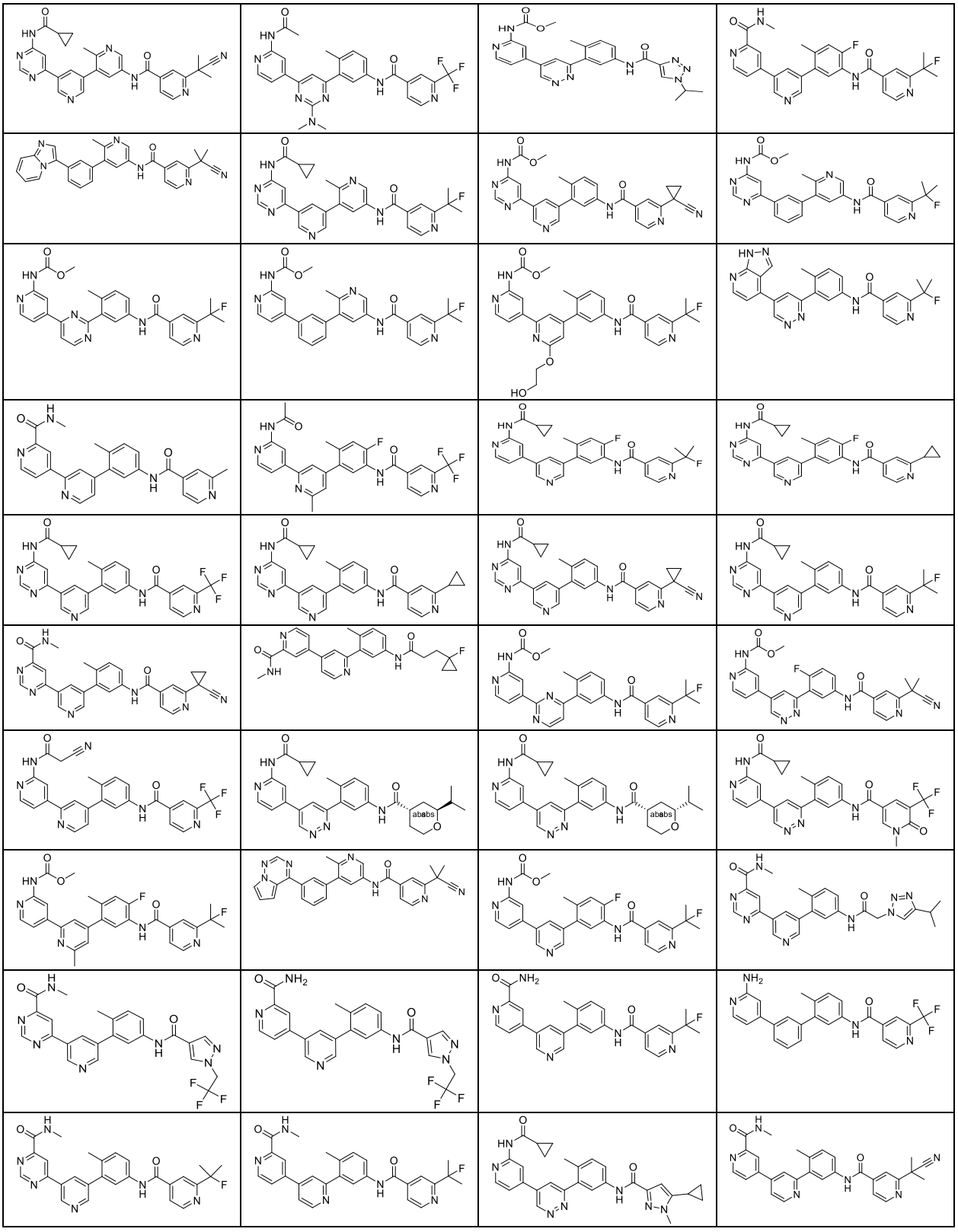
[000223] En algunas formas de realización,  es  .

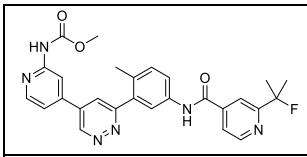
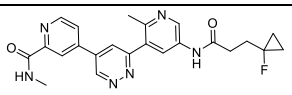
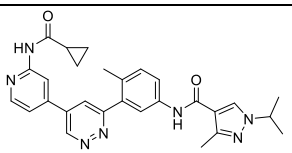
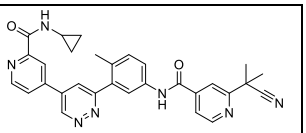
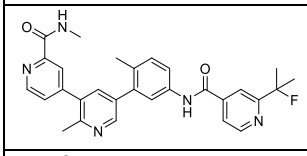
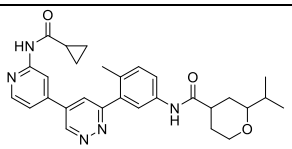
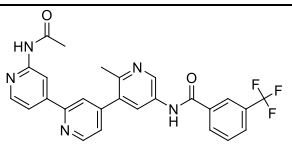
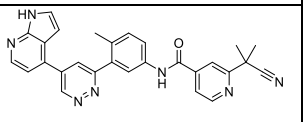
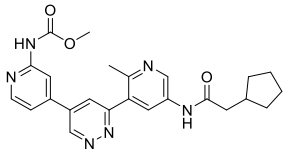
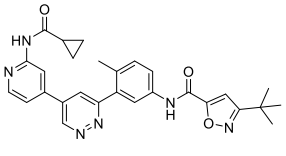
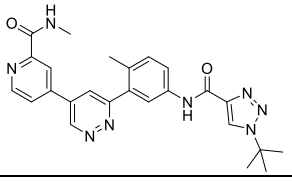
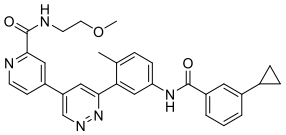
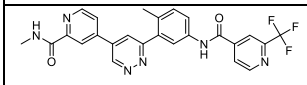
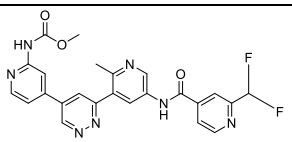
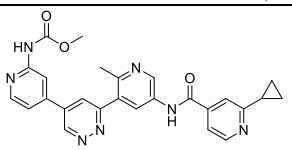
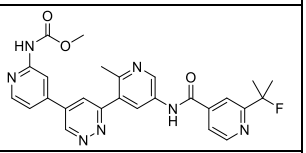
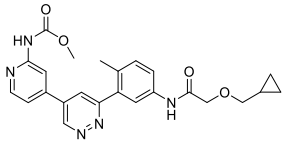
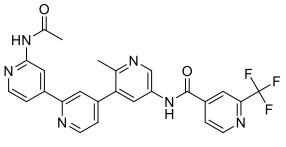
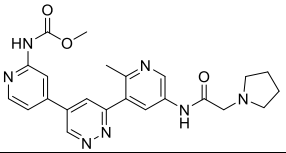
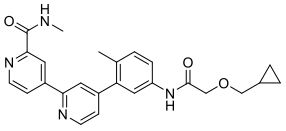
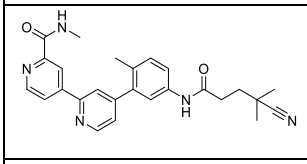
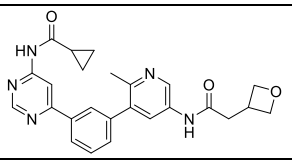
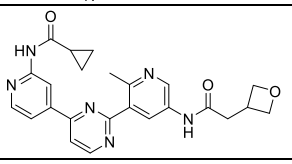
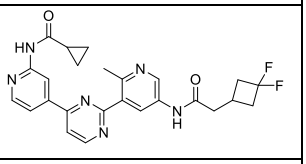
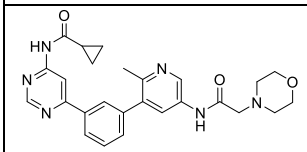
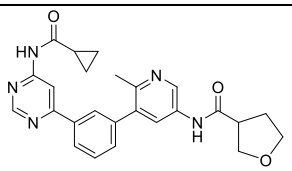
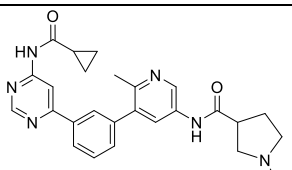
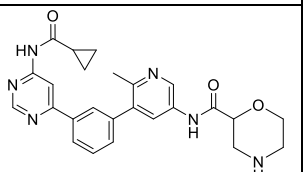
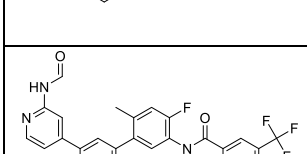
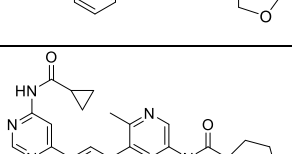
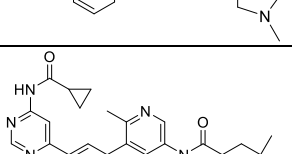
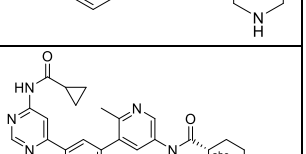
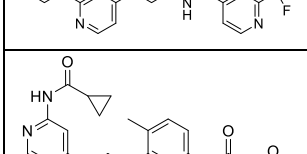
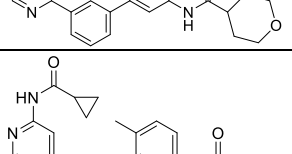
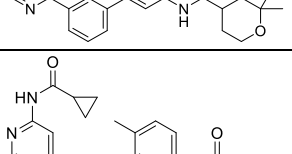
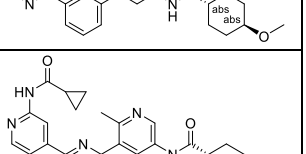
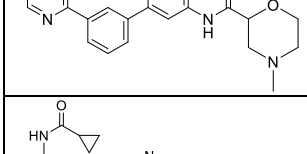
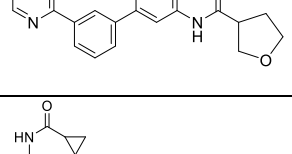
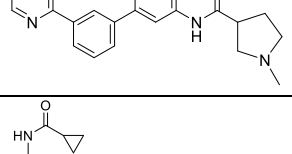
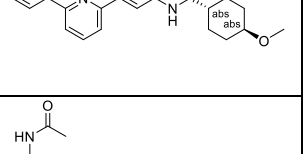
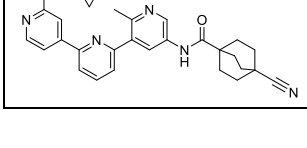
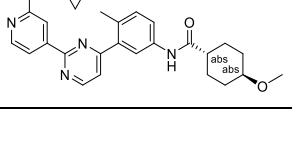
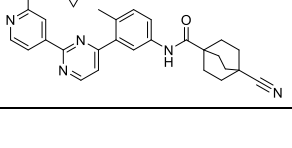
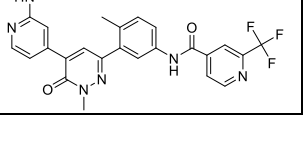
[000224] En algunas formas de realización,  es  , donde X^3 se selecciona entre el grupo que consiste en CH, C-L^3-E^3, C-O-L^3-E^3, y C-N(R^4)-L^3-E^3.

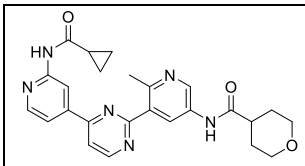
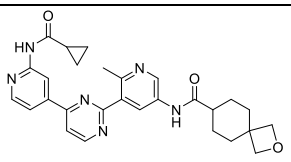
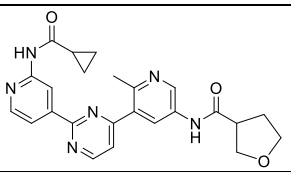
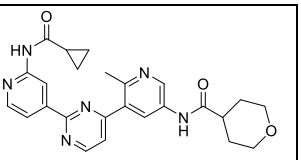
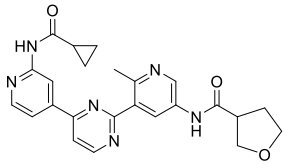
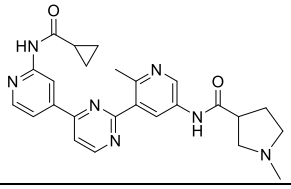
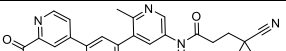
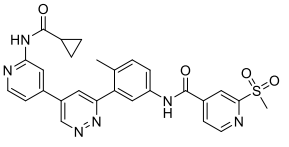
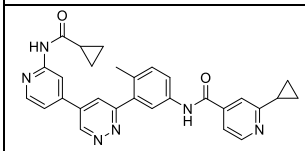
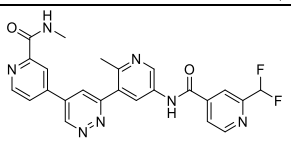
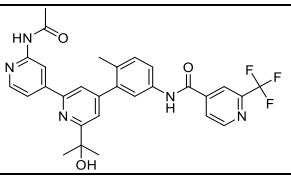
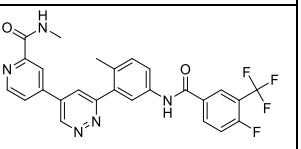
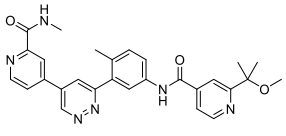
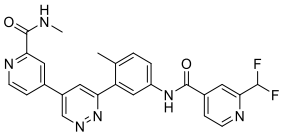
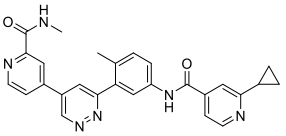
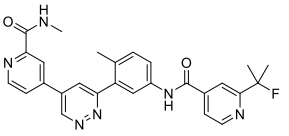
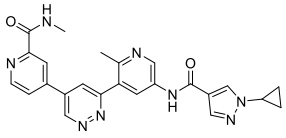
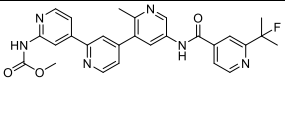
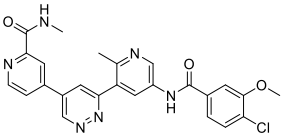
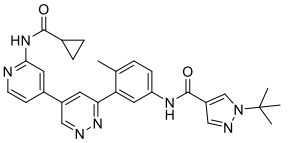
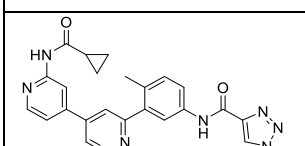
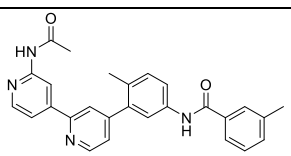
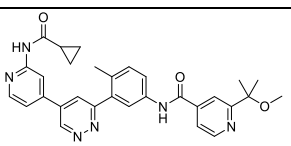
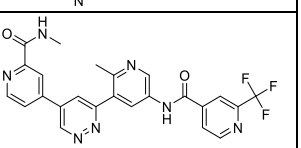
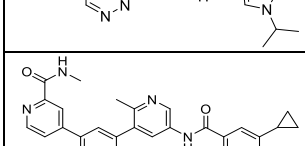
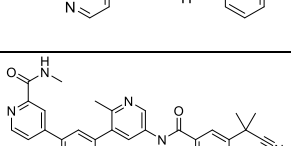
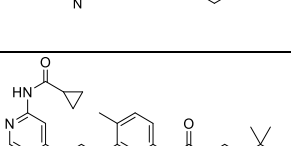
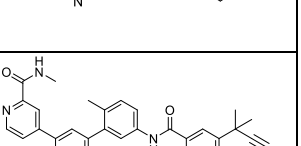
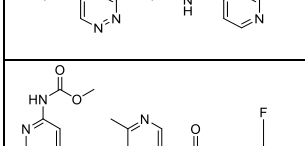
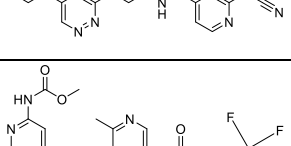
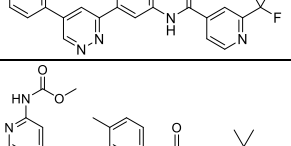
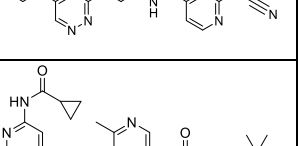
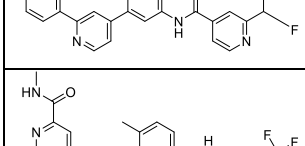
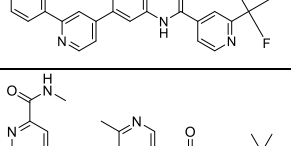
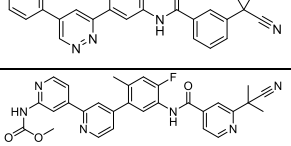
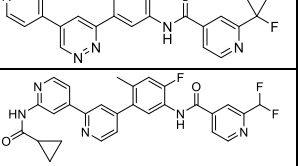
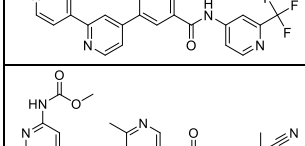
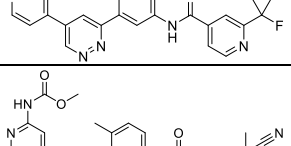
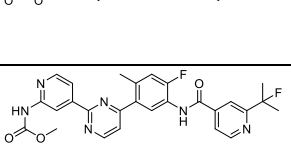
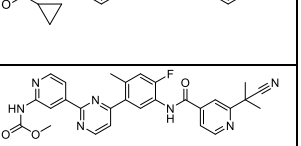
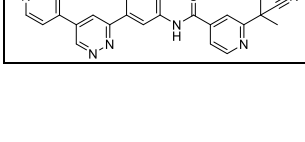
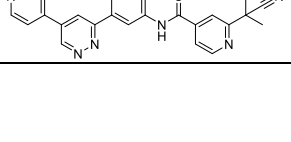
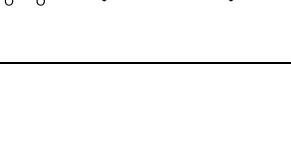
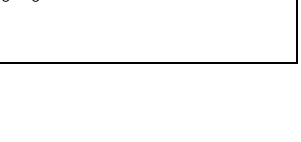
[000225] En algunas formas de realización, el compuesto se selecciona entre el grupo que consiste en:

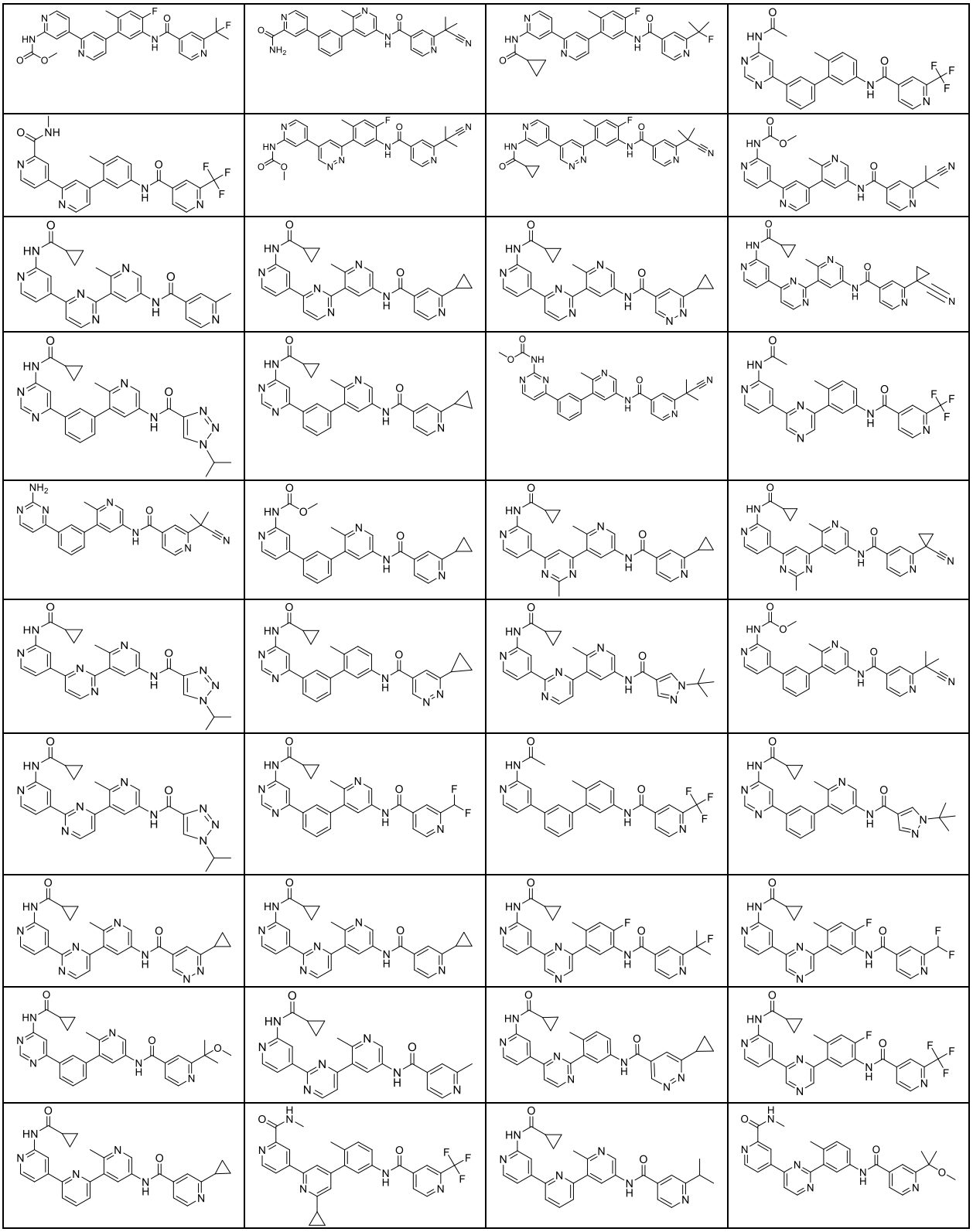


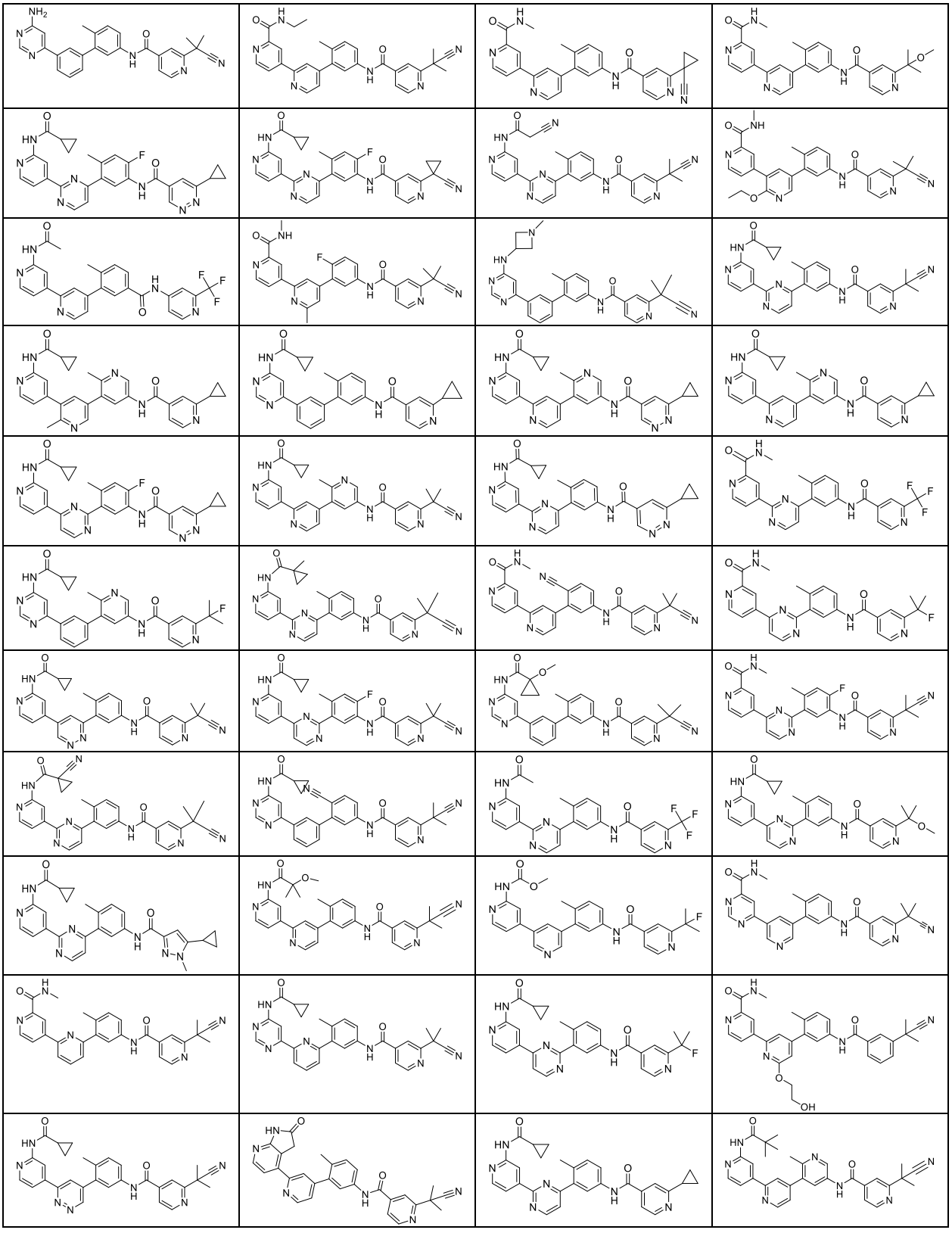


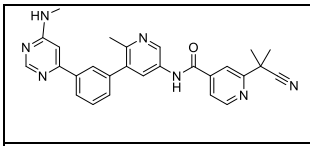
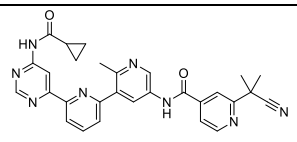
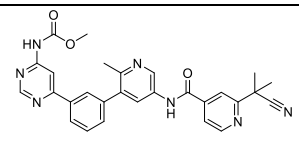
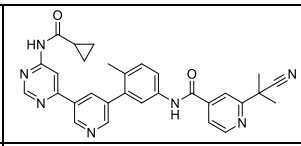
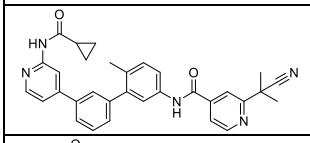
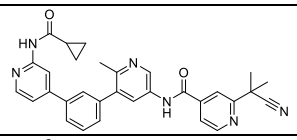
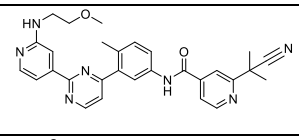
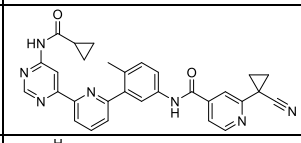
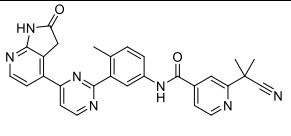
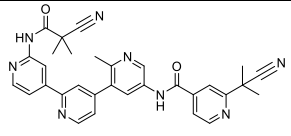
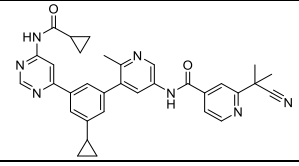
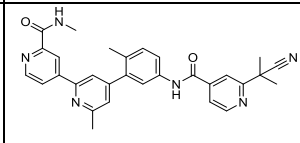
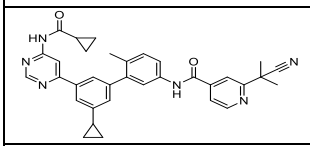
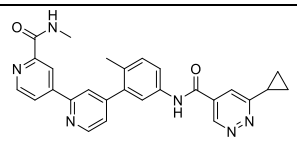
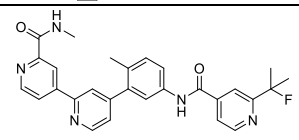
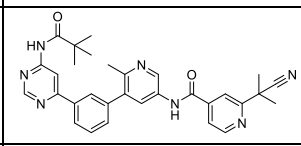
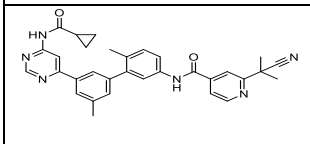
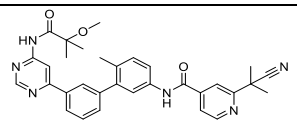
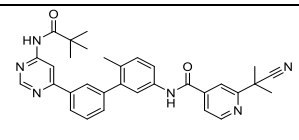
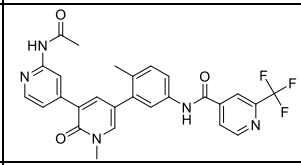
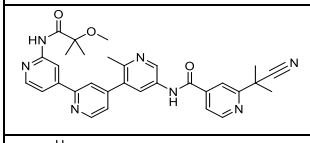
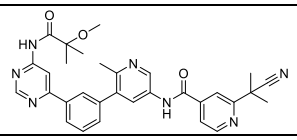
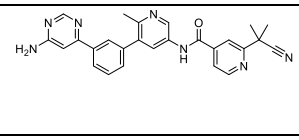
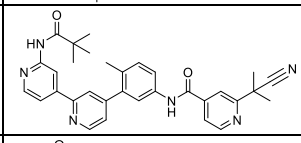
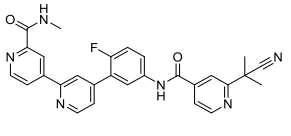
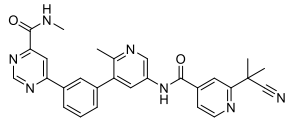
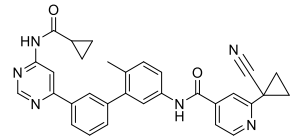
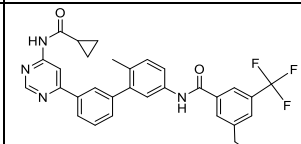
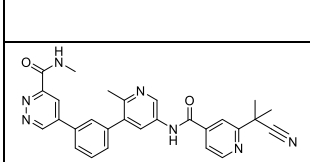
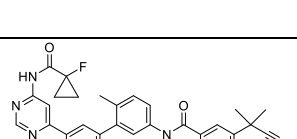
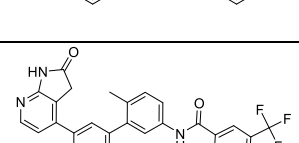
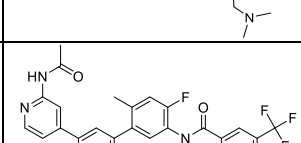
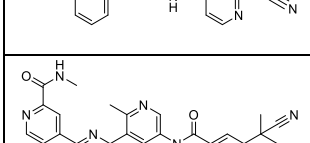
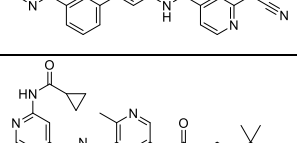
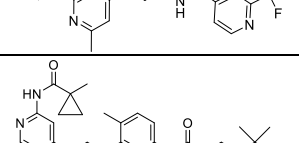
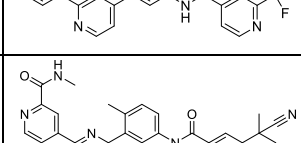
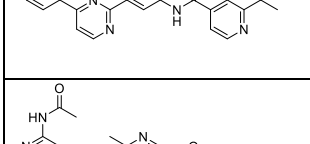
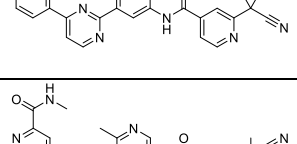
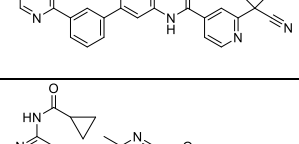
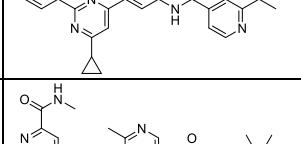
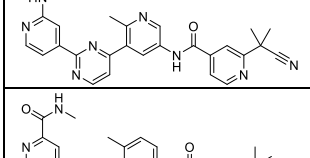
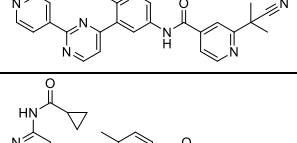
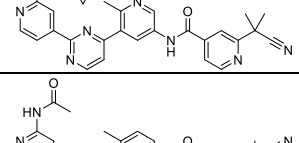
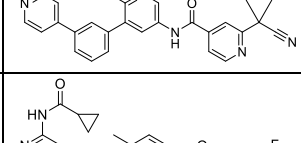
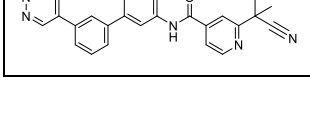
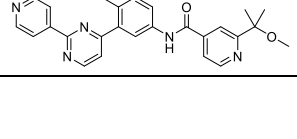
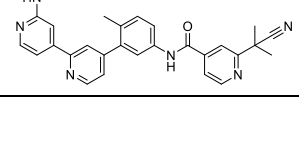
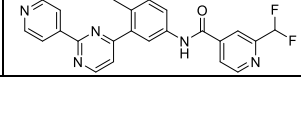


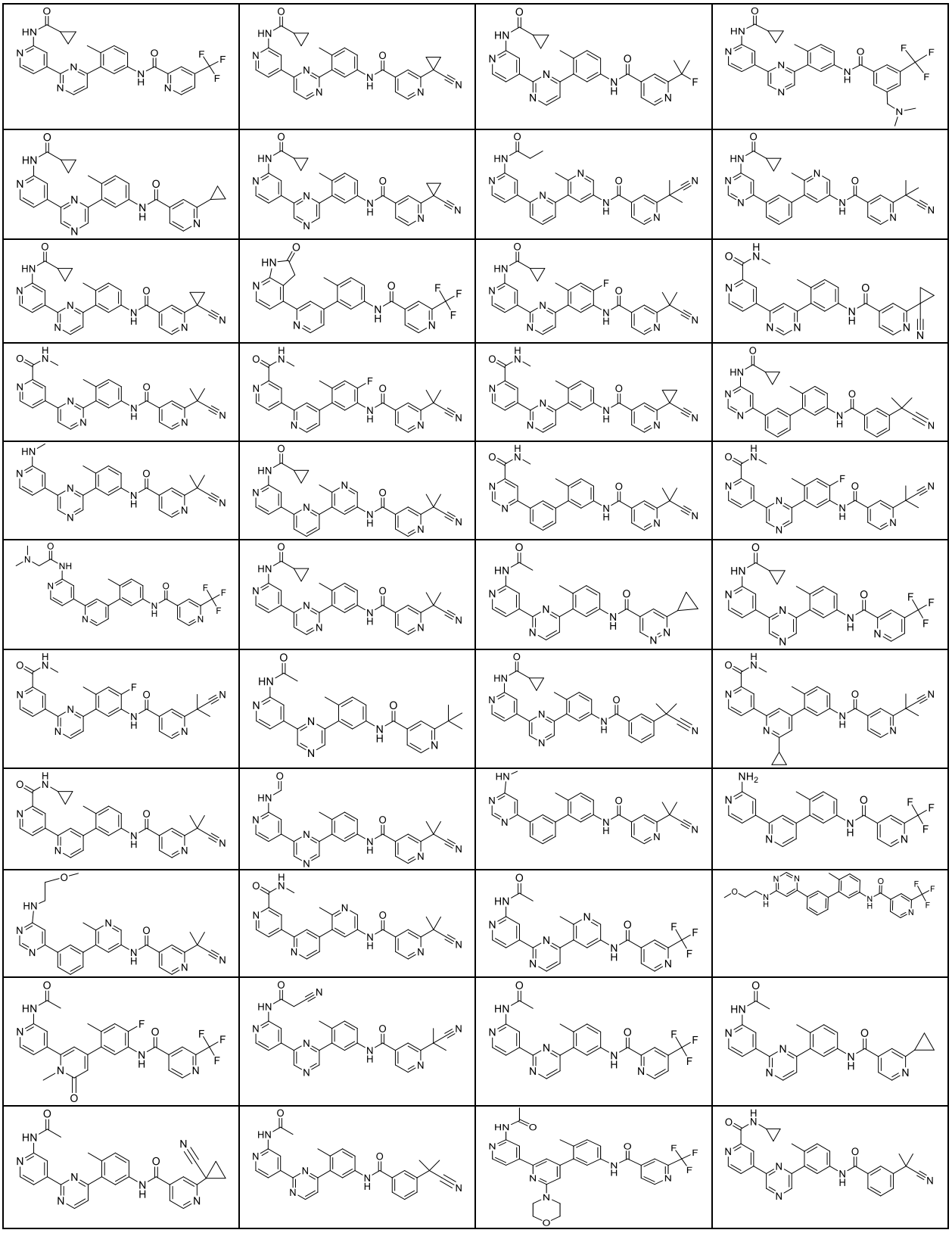
			
			
			
			
			
			
			
			
			
			
			

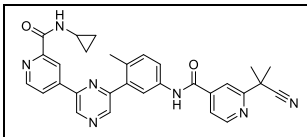
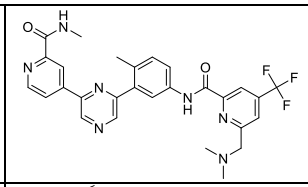
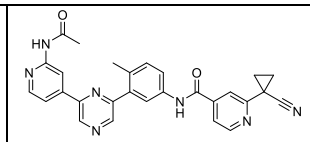
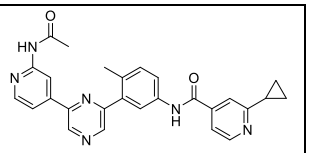
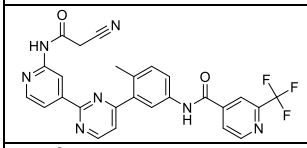
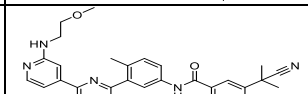
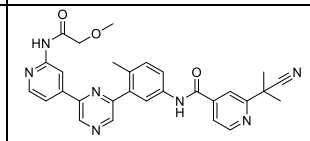
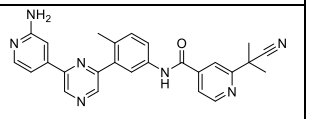
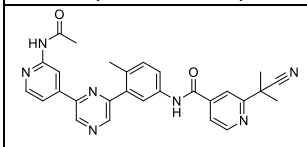
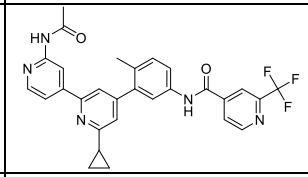
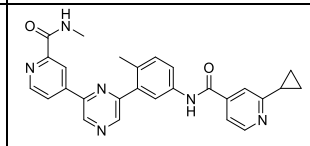
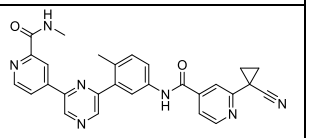
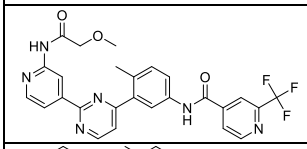
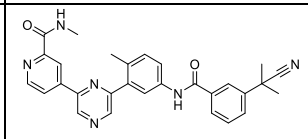
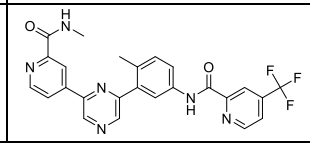
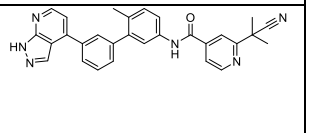
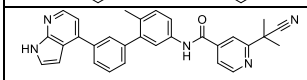
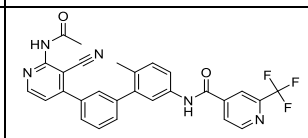
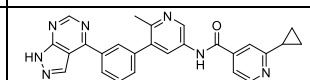
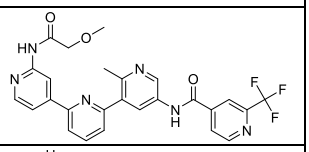
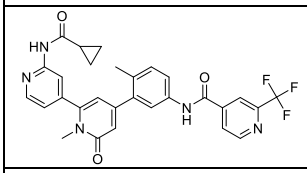
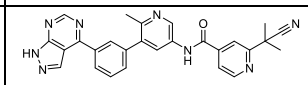
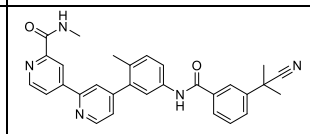
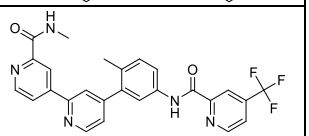
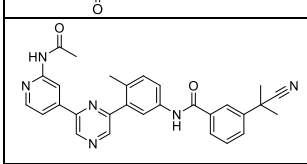
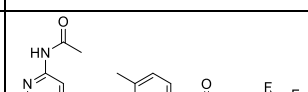
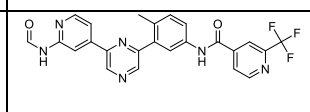
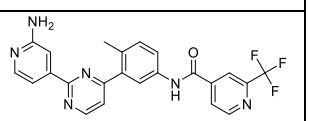
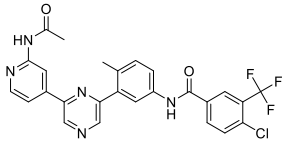
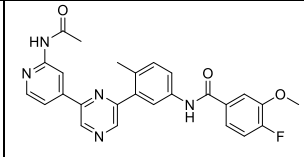
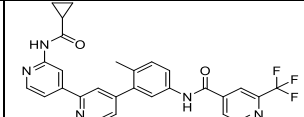
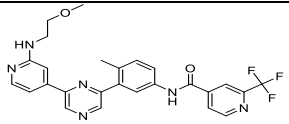
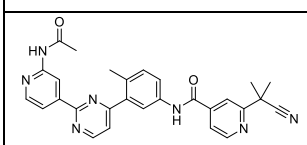
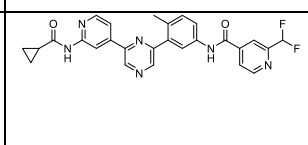
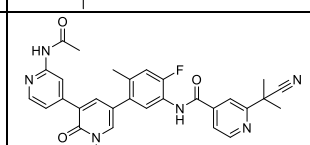
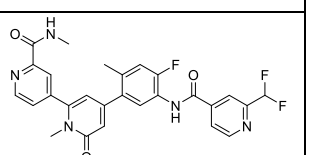
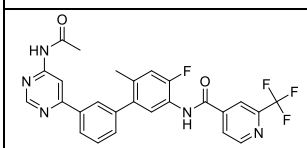
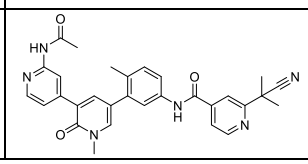
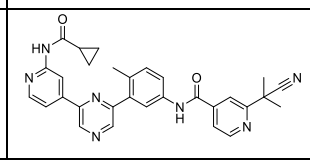
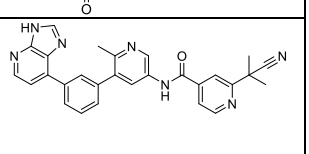
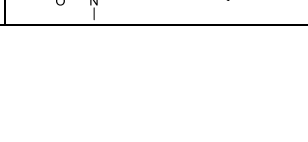
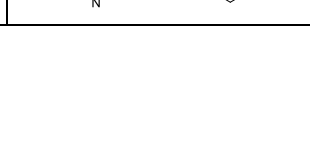
			
			
			
			
			
			
			
			
			
			
			

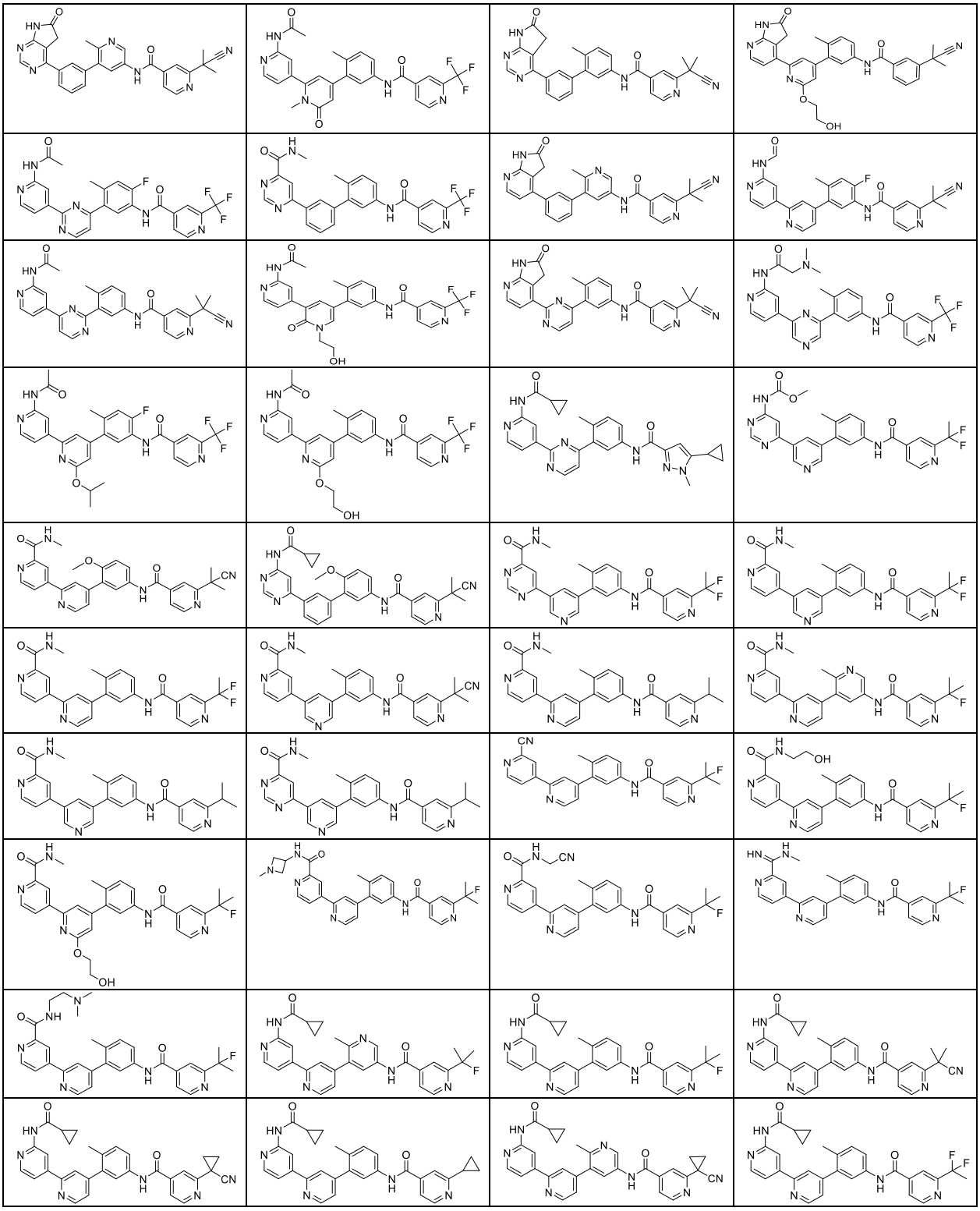


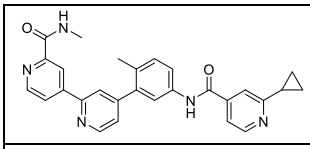
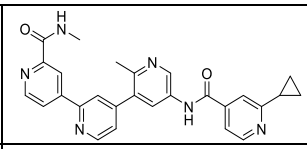
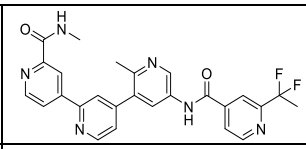
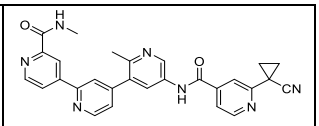
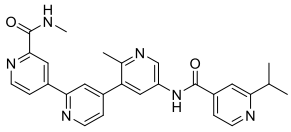
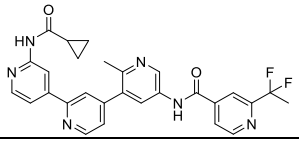
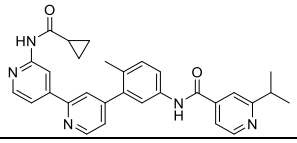
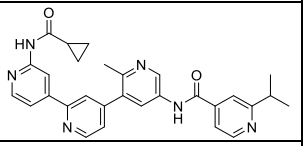
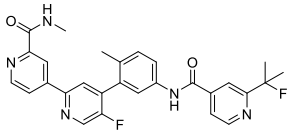
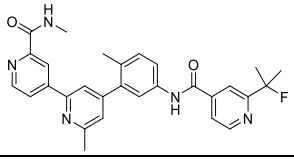
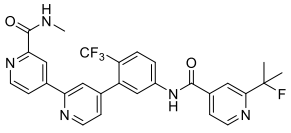
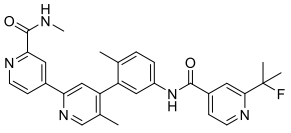
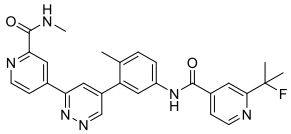
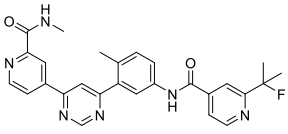
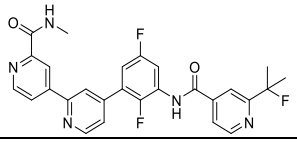
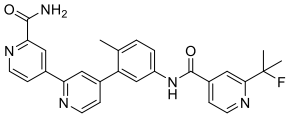
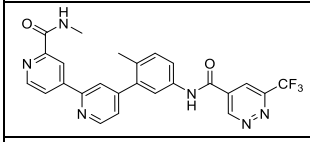
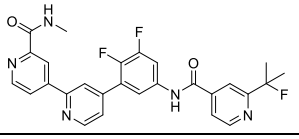
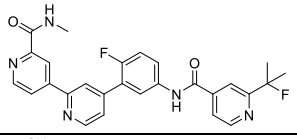
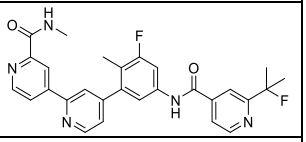
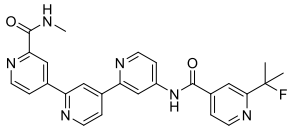
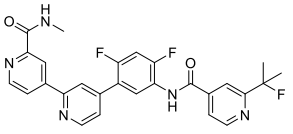
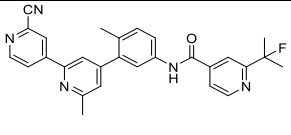
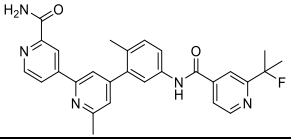
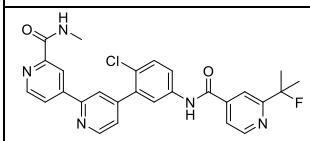
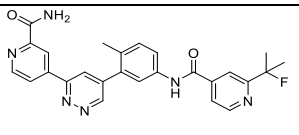
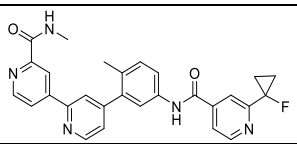
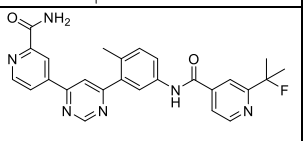
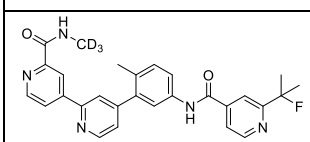
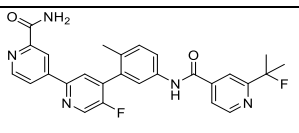
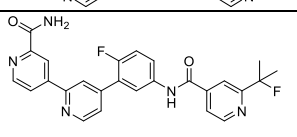
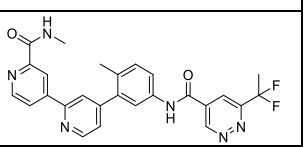
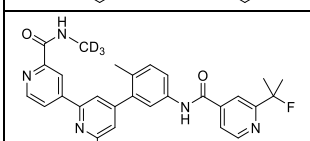
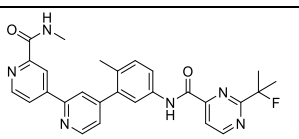
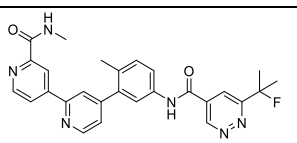
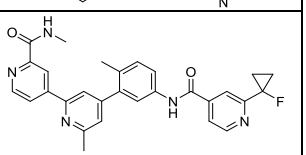
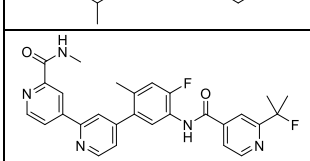
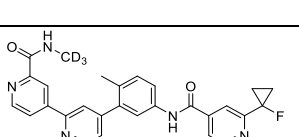
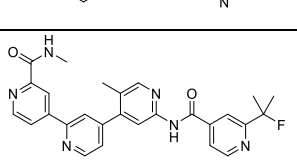
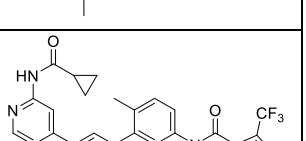
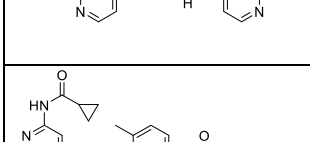
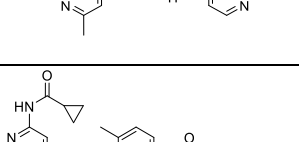
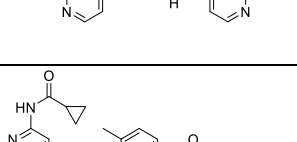
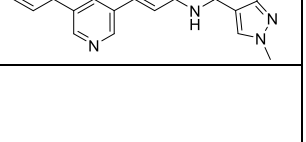
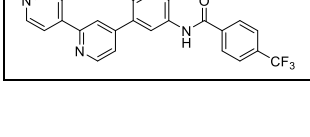
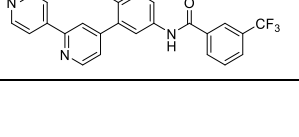
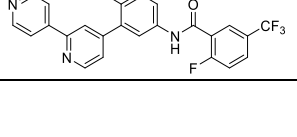
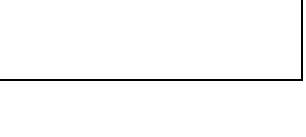






y sales aceptables farmacéuticamente, enantiómeros, estereoisómeros, y tautómeros de los mismos.

Métodos de tratamiento

[000226] Los compuestos que se describen en la presente pueden actuar como inhibidores de RAF, por ejemplo, inhibidores de BRAF o inhibidores de CRAF, y por ello son de utilidad en el tratamiento de enfermedades y trastornos en pacientes que lo necesitan, tal como el cáncer. Los ejemplos de cánceres incluyen, pero en un sentido no taxativo, melanoma, mieloma múltiple, cáncer de tiroides, cáncer de ovario, cáncer colorrectal, cáncer de colon, cáncer de páncreas, cáncer de pulmón, cáncer de vejiga, tumores del estroma gastrointestinal, tumores sólidos, cánceres hematológicos, leucemia mielogénica aguda (AML) u otros cánceres causados por la activación de la vía de señalización RAS→RAF→MEK→ERK. En algunas formas de realización, un cáncer descrito en la presente es un cáncer impulsado por BRAF V600X, un cáncer con BRAF mutado atípico, un cáncer de fusión BRAF, un cáncer de fusión CRAF o un cáncer con RAF mutante. En algunas formas de realización, el cáncer tiene una mutación BRAF oncogénica. En algunas formas de realización, el cáncer tiene una mutación RAF oncogénica. En algunas formas de realización, la mutación oncogénica RAS es una mutación RAS Q61R o Q61K. En algunas formas de realización, el cáncer tiene una mutación NF1 oncogénica. En algunas formas de realización, el cáncer de pulmón es cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCL). En algunas formas de realización,

el cáncer colorrectal es cáncer de colon. En algunas formas de realización, el cáncer colorrectal es cáncer rectal.

[000227] Los compuestos provistos en la presente se pueden administrar a pacientes (animales y humanos) que necesitan de dicho tratamiento a dosificaciones que proporcionarán una eficacia farmacéutica óptima. Se podrá apreciar que la dosis requerida para su uso en cualquier aplicación particular varía de un paciente a otro, no solo con el compuesto o la composición particular seleccionado, sino también con la ruta de administración, la naturaleza de la condición bajo tratamiento, la edad y la condición del paciente, la medicación concurrente o las dietas especiales que luego seguirá el paciente, y otros factores conocidos por los expertos en la materia, donde la dosificación apropiada finalmente será a discreción del médico a cargo. Para el tratamiento de las condiciones y enfermedades clínicas indicadas precedentemente, un compuesto provisto en la presente se puede administrar por vía oral, subcutánea, tópica, parenteral, mediante un aerosol para inhalación o por vía rectal en formulaciones de dosificación unitaria que contienen los vehículos, adyuvantes y transportadores no tóxicos convencionales farmacéuticamente aceptables. La administración parenteral puede incluir inyecciones subcutáneas, intravenosas o inyecciones intramusculares o técnicas de infusión.

[000228] El tratamiento se puede continuar por un período tan largo o tan corto como se deseara. Las composiciones se pueden administrar según un régimen de, por ejemplo, una a cuatro o más veces por día. Un periodo de tratamiento adecuado puede comprender, por ejemplo, por lo menos aproximadamente una semana, por lo menos aproximadamente dos semanas,

por lo menos aproximadamente un mes, por lo menos aproximadamente seis meses, por lo menos aproximadamente 1 año o un período indefinido. El período de tratamiento se puede terminar cuando se haya alcanzado el resultado deseado.

Terapias combinadas

[000229] Los compuestos que se describen en la presente, por ejemplo, un compuesto de Fórmula I definido en la presente (o un compuesto de Fórmula I-A, I-AA, I-AB, I-AC, I-B, I-B, I-C, I-CA, I-D, I-DA, I-DB, I-E, I-EA, I-EB, I-F, I-FA, I-G, I-GA, I-H, I-HA, I-J, I-JA, I-K, I-KA, I-L, I-LA, I-M, I-N, I-NA, I-O, I-O, I-P, I-PA, I-Q, I-QA, I-R, I-RA, I-S, I-SA-i, I-SA-ii o I-T), se pueden administrar en combinación con uno o más agentes terapéuticos adicionales para tratar un trastorno descrito en la presente, tal como un cáncer descrito en la presente. Por ejemplo, en la presente divulgación se provee una composición farmacéutica que comprende un compuesto descrito en la presente, por ejemplo, un compuesto de Fórmula I definido en la presente (o un compuesto de Fórmula I-A, I-AA, I-AB, I-AC, I-B, I-B, I-C, I-CA, I-D, I-DA, I-DB, I-E, I-EA, I-EB, I-F, I-FA, I-G, I-GA, I-H, I-HA, I-J, I-JA, I-K, I-KA, I-L, I-LA, I-M, I-N, I-NA, I-O, I-O, I-P, I-PA, I-Q, I-QA, I-R, I-RA, I-S, I-SA-i, I-SA-ii o I-T), uno o más agentes terapéuticos adicionales y un excipiente farmacéuticamente aceptable. En algunas formas de realización, se administra un compuesto de Fórmula I definido en la presente (o un compuesto de Fórmula I-A, I-AA, I-AB, I-AC, I-B, I-B, I-C, I-CA, I-D, I-DA, I-DB, I-E, I-EA, I-EB, I-F, I-FA, I-G, I-GA, I-H, I-HA, I-J, I-JA, I-K, I-KA, I-L, I-LA, I-M, I-N, I-NA, I-O, I-O, I-P, I-PA, I-Q, I-QA, I-R, I-RA, I-S, I-SA-i, I-SA-ii o I-T) y un agente terapéutico adicional. En algunas formas de realización, se administran un compuesto de Fórmula I definido en la presente

(o un compuesto de Fórmula I-A, I-AA, I-AB, I-AC, I-B, I-B, I-C, I-CA, I-D, I-DA, I-DB, I-E, I-EA, I-EB, I-F, I-FA, I-G, I-GA, I-H, I-HA, I-J, I-JA, I-K, I-KA, I-L, I-LA, I-M, I-N, I-NA, I-O, I-O, I-P, I-PA, I-Q, I-QA, I-R, I-RA, I-S, I-SA-i, I-SA-ii o I-T) y dos agentes terapéuticos adicionales. En algunas formas de realización, se administran un compuesto de Fórmula I definido en la presente (o un compuesto de Fórmula I-A, I-AA, I-AB, I-AC, I-B, I-B, I-C, I-CA, I-D, I-DA, I-DB, I-E, I-EA, I-EB, I-F, I-FA, I-G, I-GA, I-H, I-HA, I-J, I-JA, I-K, I-KA, I-L, I-LA, I-M, I-N, I-NA, I-O, I-O, I-P, I-PA, I-Q, I-QA, I-R, I-RA, I-S, I-SA-i, I-SA-ii o I-T) y tres agentes terapéuticos adicionales. La terapia combinada se puede lograr mediante la administración de dos o más agentes terapéuticos, cada uno de los cuales se formula y administra por separado. Por ejemplo, un compuesto de Fórmula I definido en la presente (o un compuesto de Fórmula I-A, I-AA, I-AB, I-AC, I-B, I-B, I-C, I-CA, I-D, I-DA, I-DB, I-E, I-EA, I-EB, I-F, I-FA, I-G, I-GA, I-H, I-HA, I-J, I-JA, I-K, I-KA, I-L, I-LA, I-M, I-N, I-NA, I-O, I-O, I-P, I-PA, I-Q, I-QA, I-R, I-RA, I-S, I-SA-i, I-SA-ii o I-T) y un agente terapéutico adicional se pueden formular y administrar por separado. La terapia combinada también se puede lograr mediante administración de dos o más agentes terapéuticos en una sola formulación, por ejemplo, una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula I (o un compuesto de Fórmula I-A, I-AA, I-AB, I-AC, I-B, I-B, I-C, I-CA, I-D, I-DA, I-DB, I-E, I-EA, I-EB, I-F, I-FA, I-G, I-GA, I-H, I-HA, I-J, I-JA, I-K, I-KA, I-L, I-LA, I-M, I-N, I-NA, I-O, I-O, I-P, I-PA, I-Q, I-QA, I-R, I-RA, I-S, I-SA-i, I-SA-ii o I-T) como un agente terapéutico y uno o más agentes terapéuticos adicionales tal como un inhibidor de la vía MAPK o un agente quimioterapéutico. Por ejemplo, se puede administrar un compuesto de Fórmula I definido en la presente (o un compuesto de Fórmula I-A, I-AA, I-AB, I-

AC, I-B, I-B, I-C, I-CA, I-D, I-DA, I-DB, I-E, I-EA, I-EB, I-F, I-FA, I-G, I-GA, I-H, I-HA, I-J, I-JA, I-K, I-KA, I-L, I-LA, I-M, I-N, I-NA, I-O, I-O, I-P, I-PA, I-Q, I-QA, I-R, I-RA, I-S, I-SA-i, I-SA-ii o I-T) y un agente terapéutico adicional en una sola formulación. La terapia combinada también abarca otras combinaciones. Si bien los dos o más agentes en la terapia combinada se pueden administrar de manera simultánea, no es necesario que sea así. Por ejemplo, la administración de un primer agente (o combinación de agentes) puede preceder la administración de un segundo agente (o de una combinación de agentes) en minutos, horas, días o semanas. Por consiguiente, dichos dos o más agentes se pueden administrar dentro de minutos entre sí o dentro de 1, 2, 3, 6, 9, 12, 15, 18 o 24 horas entre sí o entre 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 12, 14 días entre sí o entre 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 semanas entre sí. En algunos casos son posibles intervalos aún más prolongados. Aunque en muchos casos resulta deseable que dichos dos o más agentes usados en una terapia combinada puedan estar presentes en el cuerpo del paciente al mismo tiempo, no es necesario que sea así.

[000230] La terapia combinada también puede incluir dos o más administraciones de uno o más de los agentes usados en la combinación usando una secuencia diferente de los agentes que componen dicha combinación. Por ejemplo, si se usan el agente X y el agente Y en una combinación, se podría administrarlos de manera sucesiva en cualquier combinación de uno o más tiempos, por ejemplo, en el siguiente orden X-Y-X, X-X-Y, Y-X-Y, Y-Y-X, X-X-Y-Y, etc.

[000231] En algunas formas de realización, los compuestos que se describen en la presente se combinan con otros agentes incluidos inhibidores

de la vía MAPK. En algunas formas de realización, el otro agente es un inhibidor de RAS. En algunas formas de realización, el otro agente es un inhibidor de RAS. En algunas formas de realización, el otro agente es un inhibidor de KRAS oncogénico. En algunas formas de realización, el otro agente es un inhibidor de KRAS G12C. En algunas formas de realización, el otro agente es un inhibidor de RAS. En algunas formas de realización, el otro agente es un inhibidor de KRAS G12D. En algunas formas de realización, el otro agente es un inhibidor de MEK. En algunas formas de realización, el otro agente es un inhibidor de ERK.

[000232] En algunas formas de realización, los compuestos que se describen en la presente se combinan con un agente inmunomodulador. En algunas formas de realización, el inmunomodulador aumenta la respuesta inmunológica adaptativa. En algunas formas de realización, el inmunomodulador aumenta la actividad de las células presentadoras de antígenos. En algunas formas de realización, el agente inmunomodulador aumenta la actividad antitumoral de células mieloides, inclusive macrófagos. En algunas formas de realización, el inmunomodulador aumenta la actividad antitumoral de células asesinas naturales. En algunas formas de realización, el agente inmunomodulador aumenta la actividad de las células T efectoras, inclusive células T citotóxicas.

[000233] En algunas formas de realización, dichos uno o más agentes terapéuticos adicionales que se pueden administrar en combinación con un compuesto provisto en la presente pueden comprender 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.

[000234] Los ejemplos de inhibidores de MEK incluyen, pero en un sentido no taxativo, trametinib, selumetinib, cobimetinib, binimetinib y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. Los ejemplos de inhibidores de ERK incluyen, pero en un sentido no taxativo, ulixertinib, SCH772984, LY3214996, ravoxertinib, VX-11e, ASN-007, GDC-0994, MK-8353, ASTX-029, LTT462, KO-947 y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. Los ejemplos de inhibidores de Ras incluyen, pero en un sentido no taxativo, AMG-510, MRTX849, ARS-1620, ARS-3248, LY3499446 y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

[000235] En algunas formas de realización, los agentes terapéuticos adicionales pueden ser agentes inmunomoduladores que incluyen, pero en un sentido no taxativo, los agentes terapéuticos anti-PD-1 o anti-PDL-1 que incluyen pembrolizumab, nivolumab, pidilizumab, cemiplimab, atezolizumab, durvalumab, BMS-936559 o avelumab. En algunas formas de realización, los agentes terapéuticos adicionales pueden ser agentes terapéuticos anti-TIM3 (anti-HAVcr2) que incluyen, pero en un sentido no taxativo, TSR-022 o MBG453, agentes terapéuticos anti-LAG3 que incluyen, pero en un sentido no taxativo, LAG525 o TSR-033, anti-4-1BB (anti-CD37, anti-TNFRSF9), agentes terapéuticos agonistas de CD40 que incluyen, pero en un sentido no taxativo, SGN-40, CP-870,893 o RO7009789, agentes terapéuticos anti-CD47 que incluyen, pero en un sentido no taxativo, Hu5F9-G4, agentes terapéuticos anti-CD20, agentes terapéuticos anti-CD38, agonistas de STING que incluyen, pero en un sentido no taxativo, ADU-S100, MK-1454, ASA404 o amidobenzimidazoles. En algunas formas de realización, los agentes terapéuticos adicionales pueden ser agentes anti-CTLA4 que incluyen

ipilimumab, tremelimumab. En algunas formas de realización, los agentes terapéuticos adicionales pueden ser agentes hipometilantes que incluyen, pero en un sentido no taxativo, azacitidina o decitabina, otros agentes terapéuticos inmunomoduladores que incluyen, pero en un sentido no taxativo, inhibidores del factor de crecimiento epidérmico, estatinas, metformina, bloqueantes del receptor de angiotensina, talidomida, lenalidomida, pomalidomida, prednisona o dexametasona. En algunas formas de realización, los agentes terapéuticos adicionales pueden ser agentes inmunoterapéuticos que incluyen agentes terapéuticos dirigidos, vacunas contra cáncer y una terapia con células CAR-T.

[000236] Los compuestos que se describen en la presente se pueden administrar en combinación con otros agentes terapéuticos conocidos para el tratamiento de cánceres. Dichos otros agentes terapéuticos incluyen una terapia de radiación, agentes antitubulina, agentes alquilantes de ADN, agentes que inhiben la síntesis de ADN, agentes intercalantes de ADN, agentes antiestrógeno, antiandrógenos, esteroides, agentes anti-EGFR, inhibidores de quinasas, inhibidores de mTOR, inhibidores de PI3 quinasa, inhibidores de quinasas dependientes de ciclina, inhibidores de CD4/CD6 quinasa, inhibidores de topoisomerasas, inhibidores de histona desacetilasa (HDAC), inhibidores de la metilación de ADN, agentes anti-HER2, agentes antiangiogénicos, inhibidores de proteasomas, inhibidores de PARP (poli ADP ribosa polimerasa), inhibidores de quinasas reguladoras del ciclo celular, talidomida, lenalidomida y conjugados de anticuerpo-fármaco (ADC).

[000237] En una forma de realización, los agentes terapéuticos adicionales pueden ser agentes quimioterapéuticos que incluyen, pero en un sentido no taxativo, agentes antitubulina (por ejemplo, paclitaxel, partículas unidas a

proteína paclitaxel para una suspensión inyectable incluidos, pero en un sentido no taxativo, nab-paclitaxel, eribulina, docetaxel, ixabepilona, vincristina, auristatinas o maitansinoides), vinorelbina, agentes alquilantes de ADN (inclusive, pero en un sentido no taxativo, cisplatino, carboplatino, oxaliplatino, ciclofosfamida, ifosfamida, temozolomida), agentes intercalantes de ADN o inhibidores de ADN topoisomerasa (incluidas, pero en un sentido no taxativo, antraciclinas tales como doxorubicina, doxorubicina liposómica pegilada, daunorubicina, idarubicina, mitoxantrona o epirubicina, camptotecinas tales como topotecán, irinotecán o exatecán), 5-fluorouracilo, capecitabine, citarabina, decitabina, 5-azacitadina, gemcitabine y metotrexato.

[000238] En algunas formas de realización, los agentes terapéuticos adicionales pueden ser inhibidores de quinasas que incluyen, pero en un sentido no taxativo, erlotinib, gefitinib, neratinib, afatinib, osimertinib, lapatanib, crizotinib, brigatinib, ceritinib, alectinib, lorlatinib, everolimus, temsirolimus, abemaciclib, LEE011, palbociclib, cabozantinib, ripretinib, sunitinib, pazopanib, sorafenib, regorafenib, sunitinib, axitinib, dasatinib, imatinib, nilotinib, idelalisib, ibrutinib, BLU-667, Loxo 292, larotrectinib y quizartinib,

[000239] En algunas formas de realización, los agentes terapéuticos adicionales pueden ser agentes antiestrógeno que incluyen, pero en un sentido no taxativo, tamoxifeno, fulvestrant, anastrozol, letrozol y exemestano, agentes antiandrógeno que incluyen, pero en un sentido no taxativo, acetato de abiraterona, enzalutamida, nilutamida, bicalutamida, flutamida, acetato de ciproterona, agentes esteroides que incluyen, pero en un sentido no taxativo, prednisona y dexametasona, inhibidores de PARP que incluyen, pero en un sentido no taxativo, neraparib, olaparib, talazoparib y rucaparib, inhibidores de

topoisomerasa I que incluyen, pero en un sentido no taxativo, irinotecán, camptotecina, exatecán y topotecán, inhibidores de topoisomerasa II que incluyen, pero en un sentido no taxativo, antraciclinas, etopósido, fosfato de etopósido y mitoxantrona, inhibidores de histona desacetilasa (HDAC) que incluyen, pero en un sentido no taxativo, vorinostat, romidepsina, panobinostat, ácido valproico y belinostat, inhibidores de la metilación de ADN que incluyen, pero en un sentido no taxativo, DZNep y 5-aza-2′-desoxicitidina, inhibidores de proteasomas que incluyen, pero en un sentido no taxativo, bortezomib y carfilzomib, agentes biológicos que incluyen, pero en un sentido no taxativo, trastuzumab, ado-trastuzumab, pertuzumab, cetuximab y panitumumab.

[000240] En algunas formas de realización, los agentes terapéuticos adicionales pueden ser agentes antiangiogénicos que incluyen, pero en un sentido no taxativo, bevacizumab, rebastinib, aflibercept y AMG386.

[000241] En algunas formas de realización, los agentes terapéuticos adicionales pueden ser conjugados de anticuerpo-fármaco (ADC) que incluyen, pero en un sentido no taxativo, ADC que contienen cargas útiles de DM1, DM4, MMAE, MMAF o camptotecina, brentuximab vedotina y trastuzumab emtansina, radioterapia, vacunas terapéuticas incluyendo, pero en un sentido no taxativo, sipuleucel-T.

[000242] En algunas formas de realización, el agente terapéutico adicional puede comprender inhibidores de autofagia, inhibidores del tráfico de vesículas, incluyendo pero en un sentido no taxativo, inhibidores de ULK tales como inhibidores de ULK1, inhibidores de ULK2, inhibidores de ULK1/ULK2, inhibidores de VPS34, inhibidores de PPT1 o agentes de bloqueo lisosómico.

En algunas formas de realización, el agente terapéutico adicional puede ser DCC-3116, SAR405, SB02024, hidroxicloroquina, cloroquina y LYS05.

[000243] En algunas formas de realización, el agente terapéutico adicional puede comprender inhibidores de EGFR incluyendo, pero en un sentido no taxativo, cetuximab, osimertinib y afatinib, y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

[000244] En algunas formas de realización, el agente terapéutico adicional se selecciona entre un análogo de una hormona de liberación de la hormona luteinizante (LHRH), que incluye goserelina y leuprolida.

[000245] En algunas formas de realización, el agente terapéutico adicional se selecciona del 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, vandetanib, ARQ-197, MK-0457, MLN8054, PHA-739358, R-763, AT-9263, pemetrexed, erlotinib, dasatanib, nilotinib, decatanib, panitumumab, amrubicina, oregovomab, Lep-etu, nolatrexed, AZD 2171, batabulina, atumtunab, zanolimumab, edotecarina, tetrandrina, rubitecán, tesmilifeno, oblimerseno, ticilimumab, ipilimumab, gosipol, Bio 111, 131-I-TM-601, ALT-110, BIO 140, CC 8490, cilengitida, gimatecán, IL13-PE38QQR, INO 1001, $IPdR_1$ KRX-0402, lucantona, LY 317615, neuradiab, vitespan, Rta 744, alanosina (Sdx 102), talampanel, atrasentán, XR 311, romidepsina, ADS-100380, sunitinib, 5-fluorouracilo, vorinostat, etopósido, gemcitabine, doxorubicina, irinotecán, doxorubicina liposómica, 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]pirimidi-5-il)-etil]benzoílo]- sal

disódica, heptahidratada, camptotecina, irinotecán marcado con PEG, tamoxifeno, citrato de toremifeno, anastrazol, exemestano, letrozol, DES (dietilestilbestrol), estradiol, estrógeno, estrógeno conjugado, bevacizumab, IMC-1C11, CHIR-258, 3-[5-(metilsulfonilpiperadinmetil)-indolil]-quinolona, vatalanib, AG-013736, AVE-0005, la sal acetato de [D-Ser(tBu) 6, Azgly 10], acetato de (piro-Glu-His-Trp-Ser-Tyr-D-Ser(tBu)-Leu-Arg-Pro-Azgly-NH_2 [$C_{59}H_{84}N_{18}O_{14}$-$(C_2H_4O_2)_x$ donde x = 1 a 2,4], acetato de 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, ionafarnib, BMS-214662, tipifarnib; amifostina, NVP-LAQ824, ácido hidroxámico suberoilanalida, ácido valproico, tricostatina A, FK-228, SU11248, sorafenib, KRN951, aminoglutetimida, arnsacrina, anagrelidea L-asparaginasa, vacuna contra el bacilo de Calmette-Guerin (BCG), bleomicina, buserelina, busulfán, carboplatino, carmustina, clorambucilo, cisplatino, cladribina, clodronato, ciproterona, citarabina, dacarbazina, dactinomicina, daunorubicina, dietilestilbestrol, epirubicina, fludarabine, fludrocortisona, fluoximesterona, flutamida, gemcitabine, gleevac, hidroxiurea, idarubicina, ifosfamida, imatinib, leuprolida, levamisol, lomustina, mecloretamina, melfalán, 6-mercaptopurina, mesna, metotrexato, mitomicina, mitotano, mitoxantrona, nilutamida, octreotida, oxaliplatino, pamidronato, pentostatina, plicamicina, porfímero, procarbazina, raltitrexed, rituximab, estreptozocina, tenipósido, testosterona, talidomida, tioguanina, tiotepa, tretinoína, vindesina, ácido 13-cis-retinoico, mostaza de fenilalanina, mostaza de uracilo, estramustina,

altretamina, floxuridina, 5-desoxiuridina, citosina arabinósido, 6-mecaptopurina, desoxicoformicina, calcitriol, valrubicina, mitramicina, vinblastina, vinorelbina, topotecán, razoxina, marimastat, COL-3, neovastat, BMS-275291, escualamina, endostatina, SU5416, SU6668, EMD121974, interleuquina-12, IM862, angiostatina, vitaxina, droloxifeno, idoxifeno, espironolactona, finasteride, cimitidina, trastuzumab, denileuquina diftitox, gefitinib, bortezimib, irinotecán, topotecán, doxorubicina, docetaxel, vinorelbina, bevacizumab (anticuerpo monoclonal) y erbitux, paclitaxel libre de cremofor, epitilona B, BMS-247550, BMS-310705, droloxifeno, 4-hidroxitamoxifeno, pipendoxifeno, ERA-923, arzoxifeno, fulvestrant, acolbifeno, lasofoxifeno, idoxifeno, TSE-424, HMR-3339, ZK186619, PTK787/ZK 222584, VX-745, PD 184352, rapamicina, 40-O-(2-hidroxietil)-rapamicina, temsirolimus, AP-23573, RAD001, ABT-578, BC-210, LY294002, LY292223, LY292696, LY293684, LY293646, wortmanina, ZM336372, L-779450, PEG-filgrastim, darbepoetina, eritropoyetina, factor estimulante de colonias de granulocitos, zolendronato, prednisona, cetuximab, factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos, histrelina, interferón alfa-2a pegilada, interferón alfa-2a, interferón alfa-2b pegilada, interferón alfa-2b, azacitidina, PEG-L-asparaginasa, lenalidomida, gemtuzumab, hidrocortisona, interleuquina-11, dexrazoxana, alemtuzumab, ácido todo-transretinoico, ketoconazol, interleuquina-2, megestrol, inmunoglobulina, mostaza de nitrógeno, metolprednisolona, ibritgumomab tiuxetano, andrógenos, decitabina, hexametilmelamina, bexaroteno, tositumomab, trióxido arsénico, cortisona, editronato, mitotano, ciclosporina, daunorubicina liposómica, asparaginasa Edwina, estroncio 89, casopitant, netupitant, un antagonista del receptor de NK-1, palonosetrón, aprepitant,

difenhidramina, hidroxizina, metoclopramida, lorazepam, alprazolam, haloperidol, droperidol, dronabinol, dexametasona, metilprednisolona, proclorperazina, granisetrón, ondansetrón, dolasetrón, tropisetrón, pegfilgrastim, eritropoyetina, epoyetina alfa y darbepoetina alfa, ipilumumab y mezclas de los mismos.

Composiciones farmacéuticas y kits

[000246] Otro aspecto de esta divulgación provee composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos divulgados en la presente formulados junto con un vehículo farmacéuticamente aceptable. En particular, la presente divulgación provee composiciones farmacéuticas que comprende los compuestos, divulgados en la presente, formulados junto con uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables. Estas formulaciones incluyen aquellas que son adecuadas para una 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 cualquier caso dado dependerá del grado y la severidad de la condición bajo tratamiento y de la naturaleza del compuesto particular utilizado. Por ejemplo, las composiciones divulgadas se pueden formular como una dosis unitaria y/o se puede formular para una administración oral o subcutánea.

[000247] Los ejemplos de las composiciones farmacéuticas que se pueden usar en la forma de una preparación farmacéutica, por ejemplo, en una forma sólida, semisólida o líquida, que contiene uno o más de los compuestos descritos en la presente, como un ingrediente activo, en una mezcla con un vehículo o excipiente orgánico o inorgánico adecuado para aplicaciones

externas, enterales o parenterales. El ingrediente activo se puede conformar, por ejemplo, con los vehículos no tóxicos farmacéuticamente aceptables habituales, para comprimidos, pélets, cápsulas, supositorios, soluciones, emulsiones, suspensiones y cualquier otra forma adecuada para usar. El compuesto activo objeto está incluido en la composición farmacéutica en una cantidad suficiente como para producir el efecto deseado en el proceso o la condición de la enfermedad.

[000248] Para la preparación de composiciones sólidas, tales como comprimidos, el ingrediente activo principal se puede mezclar con un vehículo farmacéutico, por ejemplo ingredientes para la conformación de comprimidos convencionales tales 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 provisto en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable no tóxica del mismo. Cuando se menciona que estas composiciones de preformulación son homogéneas, significa que el ingrediente activo se dispersa homogéneamente en toda la composición, de modo que ésta puede subdividirse en formas de dosificación individuales, igualmente eficaces, tales como comprimidos, píldoras y cápsulas.

[000249] En las formas de dosificación sólidas para una administración oral (cápsulas, comprimidos, píldoras, grageas, polvos, gránulos y semejantes), se puede mezclar la composición objeto con uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables, tales como citrato de sodio o fosfato dicálcico y/o cualquiera de los siguientes: (1) rellenos o extensores, tales 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, tales como glicerol; (4) agentes desintegradores, tales como agar-agar, carbonato de calcio, almidón de papa o tapioca, ácido algínico, determinados silicatos y carbonato de sodio; (5) agentes que demoran la solubilización, tales como parafina; (6) aceleradores de la absorción, tales como compuestos de amonio cuaternario; (7) agentes humectantes, tales como alcohol cetílico y monoestearato de glicerol; (8) absorbentes, tales como caolín y arcilla 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, comprimidos y píldoras, las composiciones también pueden comprender agentes amortiguadores. También se pueden emplear composiciones sólidas de un tipo similar tales como rellenos en cápsulas de gelatina blanda y dura usando excipientes tales como lactosa o azúcares lácteos, así como polietilenglicoles de peso molecular alto, y semejantes.

[000250] Un comprimido o tableta se puede preparar por compresión o moldeado, opcionalmente con uno o más ingredientes accesorios. Los comprimidos obtenidos por compresión se pueden preparar usando un aglutinante (por ejemplo, gelatina o hidroxipropilmetilcelulosa), un lubricante, un diluyente inerte, un conservante, un desintegrante (por ejemplo, almidón glicolato de sodio o carboximetilcelulosa de sodio entrecruzada), un agente tensioactivo o un agente dispersante. Se pueden preparar comprimidos moldeados efectuando un moldeo de una mezcla de la composición objeto,

humedecido con un diluyente líquido inerte, en una máquina apropiada. Los comprimidos, y otras formas de dosificación sólidas, tales como grageas, cápsulas, píldoras y gránulos, opcionalmente se pueden ranurar o preparar con recubrimientos y cubiertas, tales como recubrimientos entéricos y otros recubrimientos bien conocidos en la técnica de la formulación farmacéutica.

[000251] Las composiciones para inhalación o insuflación incluyen soluciones y suspensiones en solventes acuosos u orgánicos farmacéuticamente aceptables, o mezclas de los mismos, y polvos. 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 de dosificación líquidas pueden contener diluyentes inertes que se usan comúnmente en la técnica tales como, por ejemplo, agua u otros solventes, agentes solubilizantes y emulsionantes tales como alcohol etílico, alcohol isopropílico, carbonato de etilo, acetato de etilo, alcohol bencílico, benzoato de bencilo, propilenglicol, 1,3-butilenglicol, aceites (en particular, aceites de semilla de algodón, cacahuete, de maíz, de germen, de oliva, de ricino, y de sésamo), glicerol, alcohol tetrahidrofuranílico, polietilenglicoles y ésteres de ácido graso de sorbitán, ciclodextrinas y mezclas de los mismos.

[000252] Las suspensiones, además de la composición objeto, pueden contener agentes de suspensión, tales como, por ejemplo, alcoholes isoestearílicos etoxilados, polioxietilen sorbitol y ésteres de sorbitán, celulosa microcristalina, metahidróxido de aluminio, bentonita, agar-agar y tragacanto, y mezclas de los mismos.

[000253] Las formulaciones para una administración rectal o vaginal se pueden presentar como un supositorio, que se puede preparar mezclando una composición objeto con uno o más excipientes o vehículos no irritantes adecuados que comprenden, por ejemplo, manteca de cacao, polietilenglicol, una cera para supositorios o un salicilato, y que sean sólidos a temperatura ambiente, pero líquidos a la temperatura corporal y, por ende, se van a fundir en la cavidad corporal y liberar el agente activo.

[000254] Las formas de dosificación para una administración transdérmica de una composición objeto incluyen polvos, aerosoles, ungüentos, pastas, cremas, lociones, geles, soluciones, parches e inhalantes. El componente activo se puede mezclar bajo condiciones estériles con un vehículo farmacéuticamente aceptable y con cualquier conservante, solución amortiguadora o propelente que pudiera ser necesario.

[000255] Los ungüentos, pastas, cremas y geles pueden contener, además de una composición objeto, excipientes tales como grasas animales y vegetales, aceites, ceras, parafinas, almidón, goma tragacanto, derivados de celulosa, polietilenglicoles, silicatos, bentonitas, ácido silícico, talco y óxido de zinc, o mezclas de los mismos.

[000256] Los polvos y aerosoles pueden contener, además de una composición objeto, 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 propelentes típicos, tales como clorofluorohidrocarburos e hidrocarburos no sustituidos volátiles, tales como butano y propano.

[000257] Como alternativa, las composiciones y los compuestos de la presente divulgación se pueden administrar mediante un aerosol. Esto se puede efectuar preparando un aerosol acuoso, una preparación liposómica o partículas sólidas que contienen al compuesto. Se podría usar una suspensión no acuosa (por ejemplo, un propelente de fluorocarbono). Se pueden usar nebulizadores sónicos porque minimizan la exposición del agente al corte, lo cual puede dar como resultado la degradación de los compuestos contenidos en las composiciones objeto. Comúnmente, un aerosol acuoso se elabora mediante formulación de una solución o suspensión acuosa de una composición objeto junto con vehículos farmacéuticamente aceptables y estabilizantes convencionales. Los vehículos y estabilizantes varían según los requerimientos de la composición objeto particular, pero típicamente incluyen agentes tensioactivos no iónicos (Tweens, Pluronics o polietilenglicol), proteínas inocuas como albúmina sérica, ésteres de sorbitán, ácido oleico, lecitina, aminoácidos tal como glicina, agentes amortiguadores, sales, azúcares o alcoholes de azúcares. Los aerosoles generalmente se preparan a partir de soluciones isotónicas.

[000258] Las composiciones farmacéuticas de la presente divulgación que son adecuadas para una administración parenteral comprenden una composición objeto en combinación con una o más soluciones, dispersiones, suspensiones o emulsiones estériles isotónicas acuosas o no acuosas farmacéuticamente aceptables, o polvos estériles que pueden ser reconstituidos en soluciones o dispersiones inyectables estériles justo antes de su uso, que pueden contener antioxidantes, soluciones amortiguadoras,

bacteriostatos, solutos que vuelven a la formulación isotónica con respecto a la sangre del receptor pretendido o agentes de suspensión o espesantes.

[000259] Los ejemplos de vehículos acuosos y no acuosos adecuados que se pueden emplear en las composiciones farmacéuticas provistas en la presente incluyen agua, etanol, polioles (tal como glicerol, propilenglicol, polietilenglicol y similares), y mezclas adecuadas de los mismos, aceites vegetales, tal como aceite de oliva, y ésteres orgánicos inyectables, tal como oleato de etilo y ciclodextrinas. Se puede mantener una fluidez adecuada, por ejemplo, mediante el uso de materiales de recubrimiento tal como lecitina, por medio del mantenimiento del tamaño de partícula deseado en el caso de las dispersiones y por medio del uso de agentes tensioactivos.

[000260] En otra forma de realización, se proveen formulaciones farmacéuticas enterales que incluyen un compuesto divulgado y 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 medio ácido del estómago, y que son predominantemente solubles en los fluidos intestinales a valores de pH específicos. El intestino delgado forma parte del tracto gastrointestinal (intestino) entre el estómago y el intestino grueso, e incluye el duodeno, yeyuno e íleo. El pH en el duodeno es de aproximadamente 5,5, el pH en el yeyuno es de aproximadamente 6,5 y el pH del íleo distal es de aproximadamente 7,5.

[000261] Por lo tanto, los materiales entéricos no son solubles, por ejemplo, hasta un valor de 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 aproximadamente 9,6, de aproximadamente 9,8 o de aproximadamente 10,0. Los ejemplos de materiales entéricos incluyen acetato ftalato de celulosa (CAP), ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMCP), acetato ftalato de polivinilo (PVAP), acetato succinato de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMCAS), acetato trimelitato de celulosa, succinato de hidroxipropilmetilcelulosa, acetato succinato de celulosa, acetato hexahidroftalato de celulosa, propionato ftalato de celulosa, acetato maleato de celulosa, acetato butirato de celulosa, acetato propionato de celulosa, copolímero de ácido metilmetacrílico y metacrilato de metilo, copolímero de acrilato de metilo, metilmetacrilato y ácido metacrílico, copolímero de éter metilvinílico y anhídrido maleico (serie Gantrez ES), copolímero de metilacrilato de etilo-metilmetacrilato-etilacrilato de clorotrimetilamonio, resinas naturales tales como zeína, goma laca y colofonia 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 precedentes es conocida o se puede determinar fácilmente *in vitro*. La enumeración precedente es un listado de materiales posibles, pero un experto en la materia, con el beneficio de la divulgación, comprenderá que no es exhaustivo y que hay otros materiales entéricos que puede cumplir con los objetivos que se describen en la presente.

[000262] Ventajosamente, en la presente se proveen kits que podrá usar, por ejemplo, un consumidor que necesita un tratamiento de cáncer. Dichos kits incluyen una forma de dosificación adecuada tal como las que se describieron precedentemente y también instrucciones que describen el método para usar dicha forma de dosificación para mediar, reducir o prevenir una inflamación. Las instrucciones explicarán la administración de la forma de dosificación al consumidor o personal médico de acuerdo con los modos de administración conocidos por los expertos en la materia. Dichos kits se podrían envasar y comercializar ventajosamente en unidades de kits individuales o múltiples. Un ejemplo de un kit con dichas características es un denominado paquete de tipo blister. Los paquetes de blísteres son bien conocidos en la industria del envasado, y se usan ampliamente para envasar formas de dosificación farmacéutica unitarias (comprimidos, cápsulas y semejantes). Los paquetes de blísteres generalmente consisten en una lámina de un material relativamente rígido, recubierto con una lámina de un material plástico preferiblemente transparente. Durante el proceso de envasado, se forman concavidades en la lámina plástica. Las concavidades tienen el tamaño y la forma de los comprimidos o las cápsulas que se van a envasar. A continuación, los comprimidos o las cápsulas se colocan en las concavidades y se sella la lámina de material relativamente rígido contra la lámina plástica, en la cara opuesta a la dirección en la que se hubieron formado las concavidades. Como resultado de ello, los comprimidos o las cápsulas se sellan en las concavidades entre la lámina de plástico y la lámina. Preferiblemente, la longitud de la lámina es tal que los comprimidos o las cápsulas se puedan extraer del envase tipo ampolla, aplicando presión manual en las concavidades, donde se forma una abertura

en la lámina a la altura de las concavidades. El comprimido o la cápsula se puede extraer a través de dicha abertura.

[000263] Puede ser deseable proveer un recordatorio en el kit, por ejemplo, en la forma de números junto con los comprimidos o cápsulas donde dichos números corresponden a los días del régimen en los cuales se deberán ingerir los comprimidos o cápsulas así especificados. Otro ejemplo de dicho recordatorio es un calendario impreso sobre la tarjeta, por ejemplo, como sigue "Primera Semana, Lunes, Martes, etc. . . . Segunda Semana, Lunes, Martes, …" etc. Otras variaciones de recordatorios serán fácilmente evidentes. Una "dosis diaria" puede comprender un solo comprimido o cápsula o varias píldoras o cápsulas a tomar en un día determinado. Además, una dosis diaria de un primer compuesto puede consistir en un comprimido o cápsula en tanto una dosis diaria del segundo compuesto puede consistir en varios comprimidos o cápsulas y viceversa. El recordatorio deberá reflejar esto.

EJEMPLOS

[000264] Los compuestos descritos en la presente pueden prepararse de diversas maneras en base a las explicaciones contenidas en la presente y procedimiento de síntesis conocidos en la especialidad. En la descripción de los métodos de síntesis provistos a continuación, debe comprenderse que todas las condiciones de reacción propuestas, incluyendo la elección de solvente, atmósfera de reacción, temperatura de reacción, duración del experimiento y procedimientos de tratamiento posterior, pueden seleccionarse de manera de coincidir con las condiciones estándar para dicha reacción, salvo que se indique lo contrario. Los especialistas en síntesis orgánica comprenderán que las funcionalidades presentes en las distintas porciones de

la molécula deben ser compatibles con los reactivos y reacciones que se proponen. Los sustituyentes que no son compatibles con las condiciones de reacción serán evidentes para los especialistas en la materia, y por lo tanto se indican métodos alternativos. Los materiales de partida para los ejemplos están disponibles comercialmente o se preparan por métodos estándar a partir de materiales conocidos.

[000265] En esta divulgación se usan las siguientes abreviaturas que tienen las siguientes definiciones: “ADP” es adenosina difosfato, “Ag_2CO_3” es acetato de plata, “ac.” es acuoso, “ATP” es adenosina trifosfato, “Ar” es gas argón, “Boc” es carbonato de t-butilo, “BSA” es seroalbúmina bovina, “conc” es concentrado, “Cs_2CO_3” es carbonato de cesio, “CuI” es ioduro de cobre (I), “DCM” es diclorometano, “DIEA” es *N*,*N*-diisopropiletilamina, “DMF” es *N*,*N*-dimetilformamida, “dppf” es 1,1′-bis(difenilfosfino)ferroceno, “DMSO-d_6” es sulfóxido de dimetilo-deuterio, “EDC” es 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida, “ESI” es ionización por electroaspersión, “EtOAc” es acetato de etilo, “EtOH” es etanol, “GST” es glutatión S-transferasa, “h” es hora u horas, “HATU” es hexafluorofosfato de azabenzotriazol tetrametiluronio, “H_2” es gas hidrógeno, “HCl” es ácido clorhídrico, “H_2O” es agua, “IC_{50}” es concentración inhibitoria máxima media, “K_2CO_3” es carbonato de potasio, “KOAc” es acetato de potasio, “K_3PO_4” es fosfato de potasio, “LiOH” es hidróxido de litio, “mCPBA” es ácido *meta*-cloroperoxibenzoico, “MeCN” es acetonitrilo, “MeOH” es metanol, “$MgSO_4$” es sulfato de magnesio, “MHz” es megahertz, “min” es minuto o minutos, “MS” es espectrometría de masa, “m/z” es número de masa/carga, “NaCN” es cianuro de sodio, “NADH” es nicotinamida adenina dinucleótido, “NaH” es hidruro de sodio, “$NaHCO_3$” es

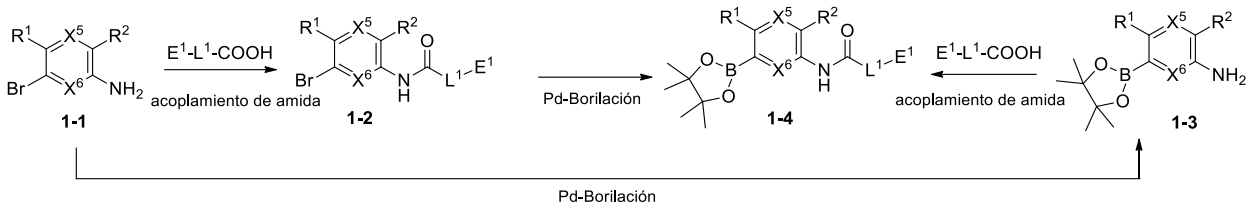
bicarbonato de sodio, “NaOEt” es metóxido de sodio, “Na_2SO_4” es sulfato de sodio, “NH_4Cl” es cloruro de amonio, “NH_4OH” es hidróxido de amonio, “RMN” es resonancia magnética nuclear, “OMs” es O-mesilato, “PBS” es solución salina regulada con fosfato, “Pd” es paladio, “Pd/C” es paladio sobre carbono, “$Pd(OAc)_2$” es acetato de paladio (II), “rt” es temperatura ambiente, que debe comprenderse como un rango de temperatura normales de laboratorio comprendidas entre 15-25 °C, “sat.” es saturado, “SFC” es cromatografía en fluído supercrítico, “SM” es material de partida, “S_NAr” es sustitución aromática nucleofílica, “TCFH” es hexafluorofosfato de cloro-*N*,*N*,*N*′,*N*′-tetrametilformamidinio, “T_3P” es anhídrido de ácido 1-propanfosfónico, “TBAF” es fluoruro de tetrabutilamonio, “TEA” es trietilamina, “TFA” es ácido trifluoroacético, “THF” es tetrahidrofurano, “Xantphos” es 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno, “X-Phos” es 2-diciclohexilfosfino-2′,4′,6′-triisopropilbifenilo y “$ZnCl_2$” es cloruro de zinc.

Química General

[000266] Los compuestos de ejemplo descritos en la presente pueden obtenerse por los métodos generales de síntesis ilustrados en los Esquemas a continuación, preparaciones de intermediarios y los Ejemplos adjuntos.

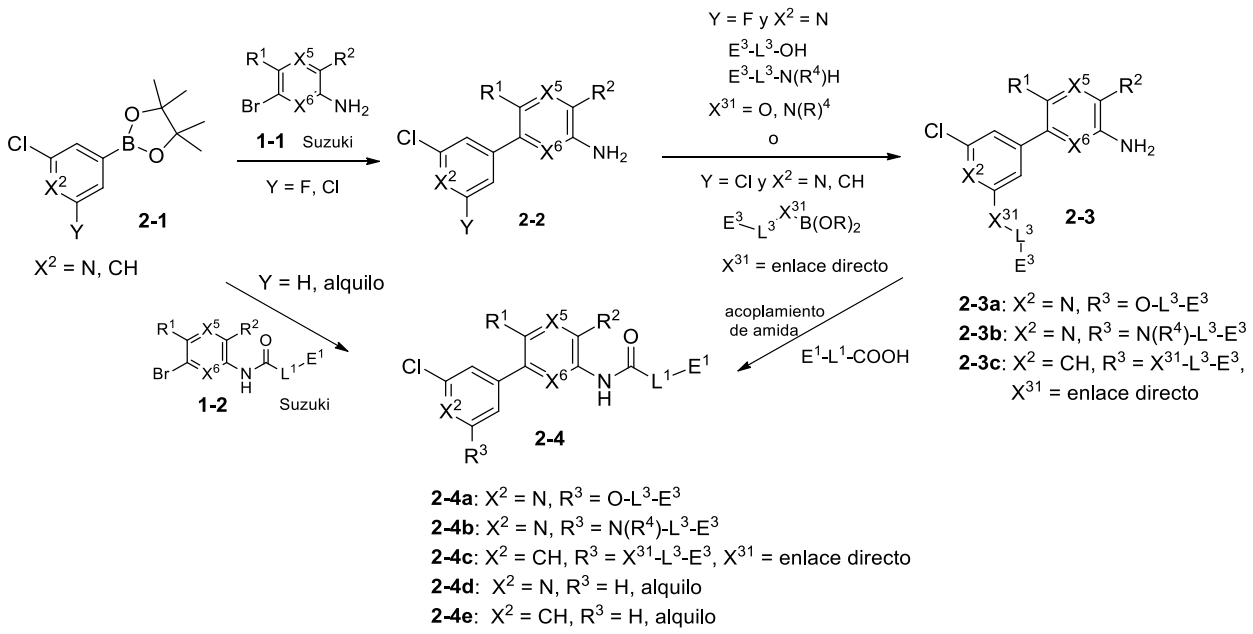
Esquemas de síntesis

Esquema 1



[000267] El Esquema 1 ilustra un ejemplo de preparación de los boronatos **1-4**. Las aminas **1-1** reaccionan con ácidos carboxílicos E^1-L^1-COOH (disponibles comercialmente o sintetizados por especialistas en la materia) para dar las amidas **1-2**. Los compuestos **1-2** luego de la borilación dan los boronatos **1-4**. La borilación es una reacción conocida por las personas especialistas en la materia (por ejemplo, reacción con bis(pinacolato)diboro catalizada con Pd (0)). De manera alternativa, los boronatos **1-4** pueden prepararse por reacción de acoplamiento de amida de **1-3** (disponibles comercialmente o sintetizadas por borilación catalizada por Pd a partir de **1-1**) con ácidos E^1-L^1-COOH en presencia de reactivos de acoplamiento como por ejemplo T3P, TCFH, HATU, y EDC.

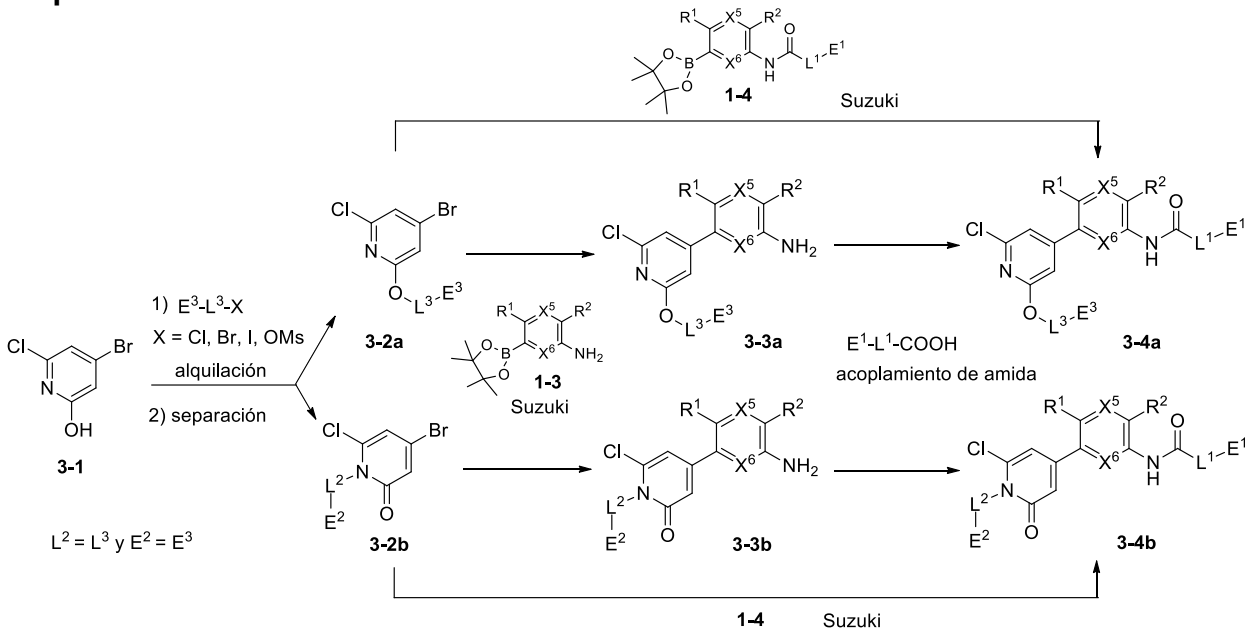
Esquema 2



[000268] El Esquema 2 ilustra un ejemplo de preparación de los intermediarios **2-4**. El tratamiento de los boronatos **2-1** (disponibles comercialmente o sintetizados por especialistas en la materia) con bromuros **1-1** en presencia de un catalizador de paladio (reacción de Suzuki) provee **2-2**. Los compuestos **2-2** (X^2 = N y Y = F) reaccionan con alcoholes E^3-L^3-OH o aminas E^3-L^3-N(R^4)H por reacción S_NAr en presencia de base para dar **2-3a** y **2-3b**, respectivamente. De manera alternativa, los compuestos **2-2** (X^2 = N o CH y Y = Cl) reaccionan con boronatos o ácidos borónicos E^3-L^3-X^{31}-$B(O)_2$ (X^{31} = enlace directo) bajo condiciones de acoplamiento catalizado por Pd (0) usando condiciones de la literatura conocidas por las personas especialistas en la materia para dar **2-3c**. Las aminas **2-3a**, **2-3b** y **2-3c** pueden hacerse reaccionar con ácidos E^1-L^1-COOH (disponibles comercialmente o sintetizados por especialistas en la materia) para formar amidas **2-4a**, **2-4b** y **2-4c**, respectivamente bajo condiciones típicas de acoplamiento de amida. En otra

forma de realización, la reacción de Suzuki de **2-1** (X^2 = N, CH y Y = H, alquilo: disponibles comercialmente o sintetizados por especialistas en la materia) con boronatos **1-2** provee los intermediarios **2-4d** y **2-4e**, respectivamente.

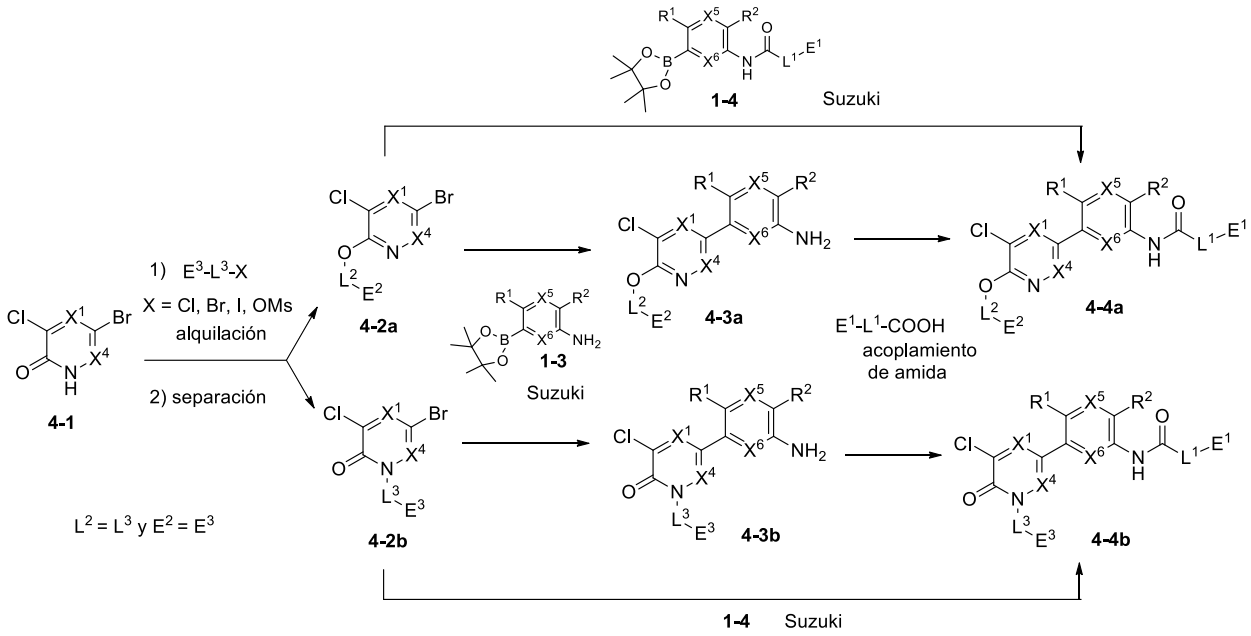
Esquema 3



[000269] El Esquema 3 ilustra un ejemplo de preparación de intermediarios **3-4a** y **3-4b**. 4-bromo-6-cloropiridin-2-ol (**3-1**) reacciona con reactivos de alquilación E^3-L^3-X (X = Cl, Br, I, OMs) en presencia de base como por ejemplo Ag_2CO_3 en un solvente aprótico como tolueno para dar una mezcla de compuestos *O*-alquilados (**3-2a**) y *N*- alquilados (**3-2b**) que pueden separarse por un método adecuado como por ejemplo purificación SFC, cristalización o cromatografía. Cada uno de **3-2a** y **3-2b** reacciona con boronatos **1-3** bajo condiciones de reacción de Suzuki para dar **3-3a** y **3-3b**, respectivamente. La reacción de acoplamiento de amida de **3-3a** y **3-3b** con ácidos carboxílicos E^1-

L^1-COOH provee **3-4a** y **3-4b**, respectivamente. En otra forma de realización, la reacción de Suzuki de **3-2a** y **3-2b** con boronatos **1-4** provee **3-4a** y **3-4b**, respectivamente.

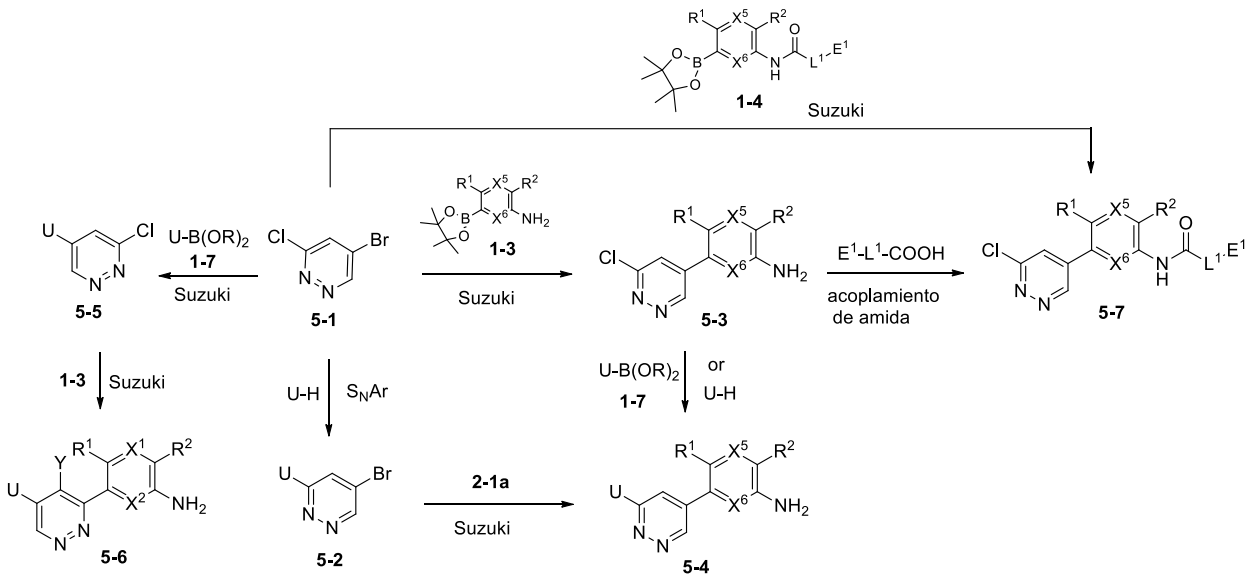
Esquema 4



[000270] El Esquema 4 ilustra un ejemplo de preparación de intermediarios **4-4a** y **4-4b**. De manera similar a la descrita en el esquema 3, **4-1** reacciona con reactivos de alquilación E^3-L^3-X (X = Cl, Br, I, OMs) para dar una mezcla de compuestos *O*-alquilados (**4-2a**) y *N*- alquilados **(4-2b**) que pueden separarse por un método adecuado conocido por las personas especialistas en la materia. La reacción de Suzuki de **4-2a** y **4-2b** con boronatos **1-3** provee **4-3a** y **4-3b**, respectivamente. Finalmente, cada uno de **4-3a** y **4-3b** luego del tratamiento con ácidos carboxílicos E^1-L^1-COOH bajo condiciones de acoplamiento de

amida provee **4-4a** y **4-4b**, respectivamente. En otra forma de realización, la reacción de Suzuki de **4-2a** y **4-2b** con boronatos **1-4** provee **4-4a** y **4-4b**, respectivamente.

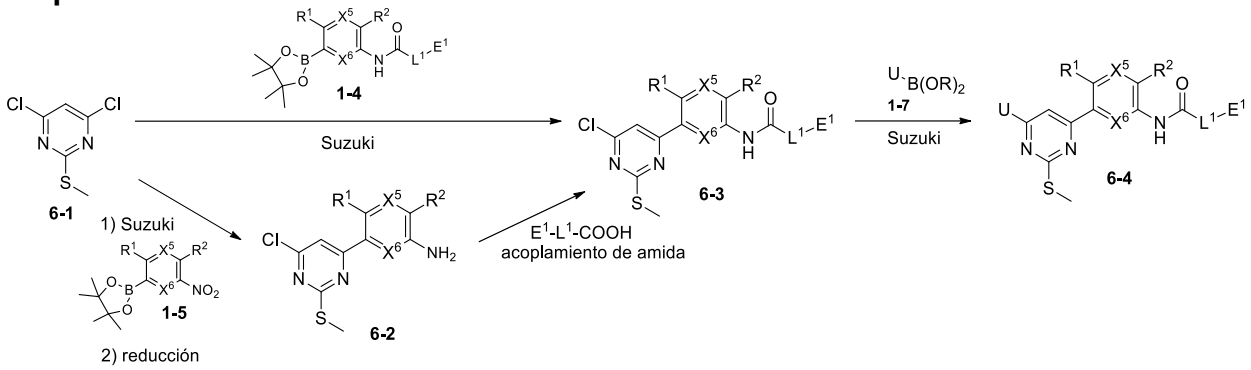
Esquema 5



[000271] El Esquema 5 ilustra un ejemplo de preparación de intermediarios piridazina **5-4**, **5-6** y **5-7**. 5-Bromo-3-cloropiridazina **5-1** reacciona con alcoholes o aminas U-H para dar **5-2** por reacción S_NAr. Los bromuros U-sustituidos **5-2** reaccionan con boronatos **1-3** para dar **5-4** por reacción de Suzuki catalizada por Pd**.** De manera alternativa, el tratamiento de 5-bromo-3-cloropiridazina **5-1** con boronatos **1-3** bajo condiciones de reacción de Suzuki provee **5-3**. Los cloruros **5-3** reaccionan con boronatos o ácidos borónicos U-$B(O)_2$ **1-7** para dar **5-4** por reacción de Suzuki catalizada por Pd (0). Los cloruros **5-3** reaccionan

con ácidos carboxílicos E^1-L^1-COOH bajo condiciones de acoplamiento de amida para dar intermediarios **5-7**. De manera alternativa, los intermediarios **5-7** pueden prepararse directamente a partir de **5-1** con boronatos **1-4** por reacción de Suzuki. El tratamiento de 5-bromo-3-cloropiridazina **5-1** con boronatos o ácidos borónicos U-$B(O)_2$ **1-7** bajo condiciones de reacción de Suzuki provee **5-5**. Los cloruros U-sustituidos **5-5** reaccionan con boronatos **1-3** para dar **5-6** por reacción de Suzuki catalizada por Pd (0).

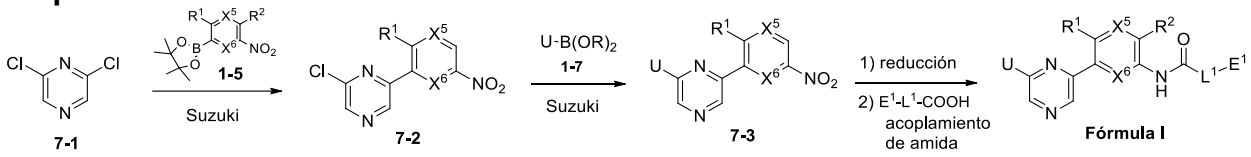
Esquema 6



[000272] El Esquema 6 ilustra un ejemplo de preparación de intermediarios **6-4**. 4,6-Dicloro-2-(metiltio)pirimidina (**6-1**) reacciona con boronatos **1-5** en presencia de un catalizador de paladio (reacción de Suzuki), y luego se somete a reducción de nitro del intermediario resultante bajo condiciones suaves de reducción (zinc o hierro metálico con cloruro de amonio) para dar **6-2**. Los compuestos **6-2** luego del tratamiento con ácidos carboxílicos E^1-L^1-COOH bajo condiciones de acoplamiento de amida proveen **6-3**. De manera alternativa, **6-3** pueden prepararse directamente a partir de **6-1** con boronatos **1-4** por reacción de Suzuki. Finalmente, los cloruros **6-3** reaccionan con boronatos o ácidos

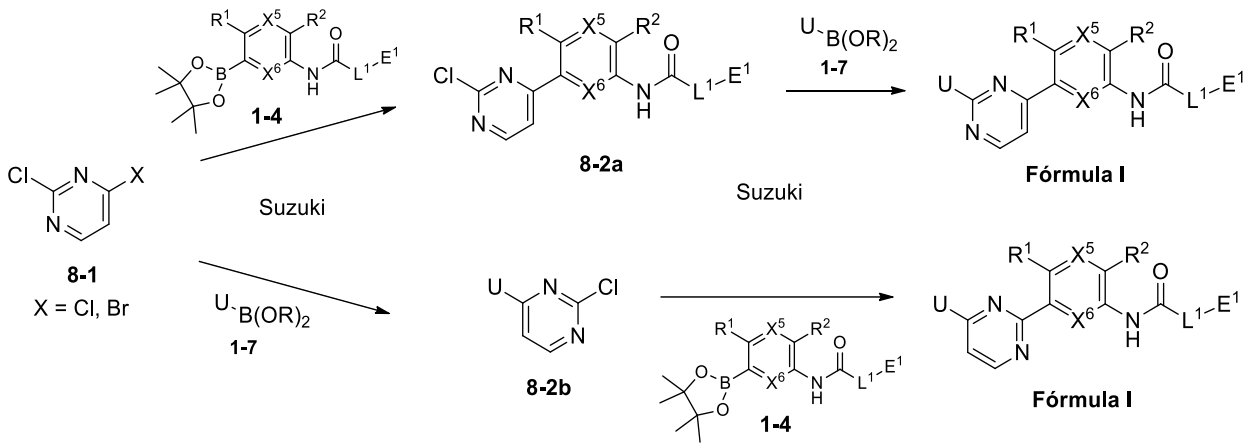
borónicos U-B(O)$_2$ **1-7** (disponibles comercialmente o sintetizados por especialistas en la materia) por reacción de Suzuki para dar **6-4**.

Esquema 7



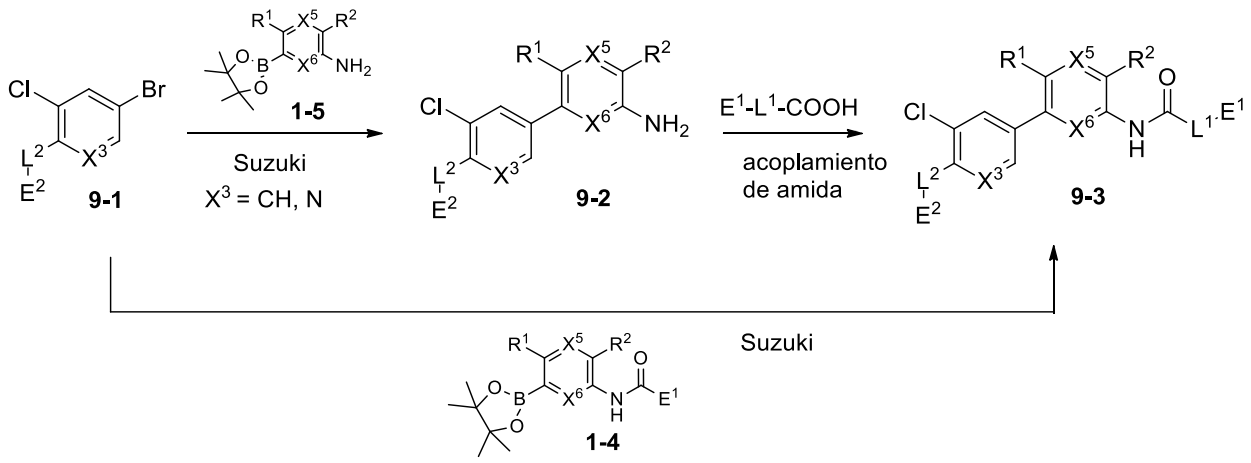
[000273] El Esquema 7 ilustra un ejemplo de preparación de compuestos de fórmula **I**. 2,6-Dicloropirazina (**7-1**) reacciona con boronatos **1-5** por reacción de Suzuki para dar **7-2** que puede someterse a otra reacción de Suzuki con boronatos o ácidos borónicos U-B(O)$_2$ **1-7** para obtener **7-3**. Finalmente, la reducción de nitro de **7-3** bajo condiciones suaves de reducción (zinc o hierro metálico con cloruro de amonio) provee las aminas correspondientes que pueden hacerse reaccionar con ácidos carboxílicos E^1-L^1-COOH bajo condiciones de acoplamiento de amida para dar compuestos de fórmula **I**.

Esquema 8



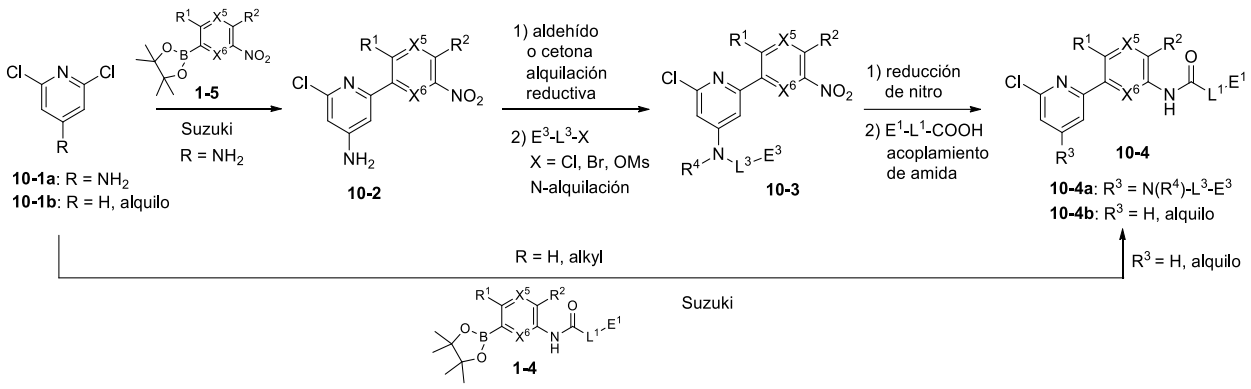
[000274] El Esquema 8 ilustra un ejemplo de preparación de compuestos de fórmula **I**. Los compuestos 2,4-dicloropirimidina o 4-bromo-2-cloropirimidina (**8-1**) reaccionan con boronatos **1-4** por reacción de Suzuki para dar **8-2a** que puede someterse a otra reacción de Suzuki con boronatos o ácidos borónicos U-B(O)$_2$ **1-7** para obtener compuestos de fórmula **I**. De manera similar, los compuestos 2,4-dicloropirimidina o 4-bromo-2-cloropirimidina (**8-1**) reaccionan con boronatos o ácidos borónicos U-B(O)$_2$ **1-7** por reacción de Suzuki para dar **8-2a** que puede someterse a otra reacción de Suzuki con boronatos **1-4** para obtener compuestos de fórmula **I**.

Esquema 9



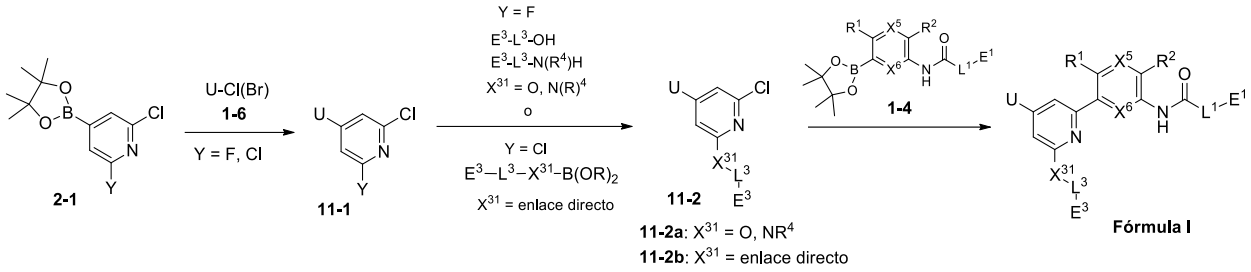
[000275] El Esquema 9 ilustra un ejemplo de preparación de intermediarios **9-3**. El tratamiento de bromuros **9-1** (disponibles comercialmente o sintetizados por especialistas en la materia) con boronatos **1-5** (disponibles comercialmente o sintetizados por especialistas en la materia) en presencia de un catalizador de paladio (reacción de Suzuki) provee aminas **9-2**. Las aminas 9-2 reaccionan con ácidos carboxílicos E^1-L^1-COOH bajo condiciones de acoplamiento de amida conocida por las personas especialistas en la materia para dar **9-3**. En otra forma de realización, los bromuros **9-1** reaccionan con boronatos **1-4** por reacción de Suzuki para dar **9-3**.

Esquema 10



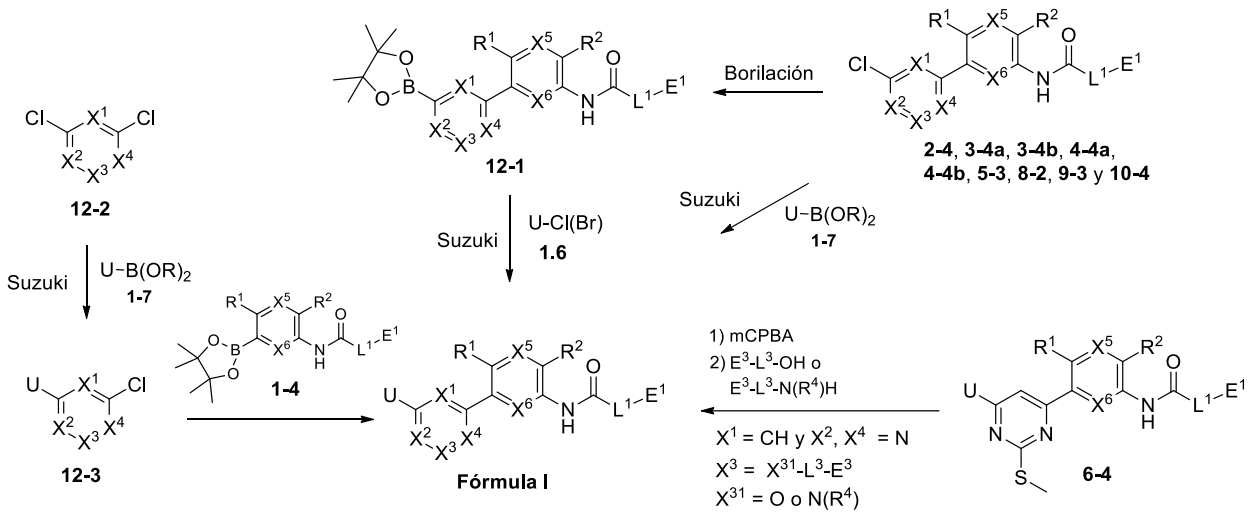
[000276] El Esquema 10 ilustra un ejemplo de preparación de intermediarios **10-4**. El tratamiento de 2,6-dicloropiridin-4-amina (**10-1a**, R = NH_2) con boronatos **1-5** (disponibles comercialmente o sintetizados por especialistas en la materia) en presencia de un catalizador de paladio (reacción de Suzuki) provee **10-2**. El tratamiento de **10-2** con aldehídos o cetonas para introducir R^4 por alquilación reductiva conocido por las personas especialistas en la materia provee las aminas secundarias con R^4 sustituido. La N-alquilación de las aminas secundarias con diferentes reactivos de alquilación (E^3-L^3-X: X = Cl, Br, OMs) en presencia de base provee **10-3**. La reducción de nitro de **10-3** bajo condiciones suaves de reducción (zinc o hierro metálico con cloruro de amonio) provee aminas que se hacen reaccionar con ácidos carboxílicos E^1-L^1-COOH bajo condiciones de acoplamiento de amida conocida por las personas especialistas en la materia para dar **10-4a** (R^3 = N(R^4)-L^3-E^3). En otra forma de realización, **10-1b** (R = H, alquilo) disponible comercialmente reacciona con boronatos **1-4** por reacción de Suzuki para dar **10-4b** (R^3 = H, alquilo).

Esquema 11



[000277] El Esquema 11 ilustra un ejemplo de preparación de compuestos de fórmula **I**. El tratamiento de los boronatos **2-1** (disponibles comercialmente o sintetizados por especialistas en la materia) con cloruros o bromuros **1-6** (disponibles comercialmente o sintetizados por especialistas en la materia) en presencia de un catalizador de paladio (reacción de Suzuki) provee **11-1**. El compuesto **11-1** (Y = F) reacciona con alcoholes E^3-L^3-OH o aminas E^3-L^3-$N(R^4)H$ por reacción S_NAr en presencia de base para dar **11-2a**. De manera alternativa, el compuesto **11-1** (Y = Cl) reacciona con boronatos o ácidos borónicos E^3-L^3-X^{31}-$B(O)_2$ (X^{31} = enlace directo) bajo condiciones de acoplamiento catalizado por Pd (0) usando condiciones de la literatura conocidas por las personas especialistas en la materia para dar **11-2b**. Finalmente, los cloruros **11-2** pueden hacerse reaccionar con boronatos **1-4** por reacción de Suzuki para dar compuestos de fórmula **I**.

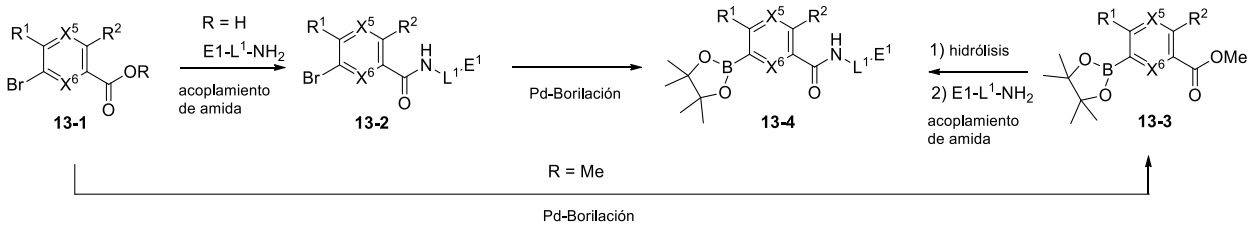
Esquema 12



[000278] El Esquema 12 ilustra un ejemplo de preparación de compuestos de fórmula **I**. Los compuestos de fórmula **I** pueden prepararse por reacción de Suzuki de cloruros (**2-4**, **3-4a**, **3-4b**, **4-4a**, **4-4b**, **5-3**, **8-2**, **9-4** y **10-4**) con boronatos o ácidos borónicos U-B(O)$_2$ **1-7** (disponibles comercialmente o sintetizados por especialistas en la materia). De manera alternativa, los cloruros (**2-4**, **3-4a**, **3-4b**, **4-4a**, **4-4b**, **5-3**, **8-2**, **9-4** y **10-4**) pueden convertirse a boronatos **12-1** por borilación bajo condiciones de Pd(0). Los boronatos **12-1** reaccionan con cloruros (o bromuros) U-sustituidos **1,6** (disponibles comercialmente o sintetizados por especialistas en la materia) por reacción de Suzuki para dar compuestos de fórmula **I**. Los dicloruros **12-2** (disponibles comercialmente o sintetizados por especialistas en la materia) reaccionan con boronatos o ácidos borónicos U-B(O)$_2$ **1-7** (disponibles comercialmente o sintetizados por especialistas en la materia) bajo condiciones de Suzuki para dar intermediarios **12-3**. Finalmente, los compuestos de fórmula **I** pueden prepararse por reacción de Suzuki de cloruros (**12-3**) con boronatos **1-4**. En

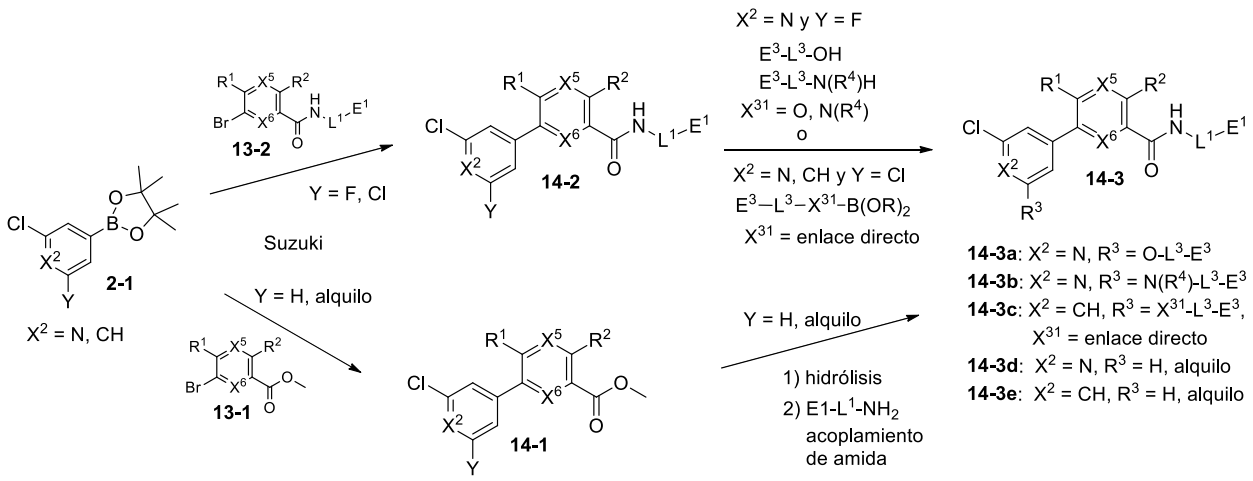
otra forma de realización, los sulfuros **6,4** se convierten a compuestos de fórmula **I** de acuerdo con una secuencia de reacción conocida de la literatura: una reacción de oxidación usando condiciones conocidas en la materia como por ejemplo mCPBA en DCM, seguida por reacción de sustitución del intermediario resultante con alcoholes disponibles comercialmente E^3-L^3-OH o aminas E^3-L^3-N(R^4)H.

Esquema 13



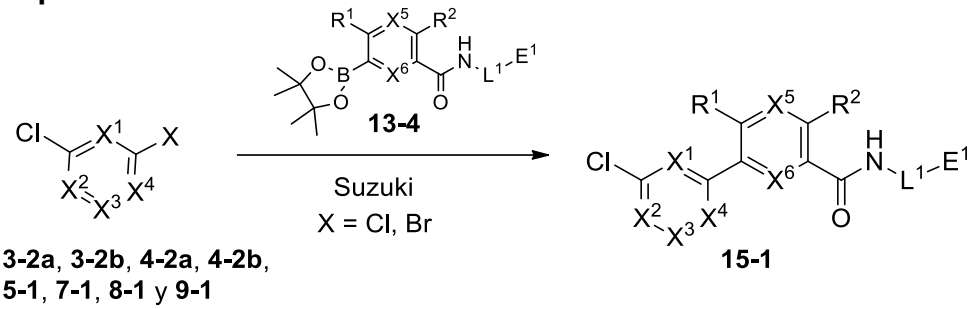
[000279] El Esquema 13 ilustra un ejemplo de preparación de los intermediarios clave **13-4**. Los ácidos carboxílicos **13-1** (R = H, disponibles comercialmente o sintetizados por especialistas en la materia) reaccionan con aminas E^1-L^1-NH_2 (disponibles comercialmente o sintetizadas por especialistas en la materia) bajo condiciones estándar de formación de enlace amida que son conocidas de la literatura para dar **13-2**. Los bromuros **13-2** se convierten a boronatos **13-4** por borilación catalizada por Pd. En otra forma de realización, **13-4** puede prepararse a partir de **13-3** (preparado por borilación catalizada por Pd de **13-1** (R = Me)) por hidrólisis, seguida por reacción de acoplamiento de amida del intermediario resultante con aminas E^{1}-NH_2.

Esquema 14



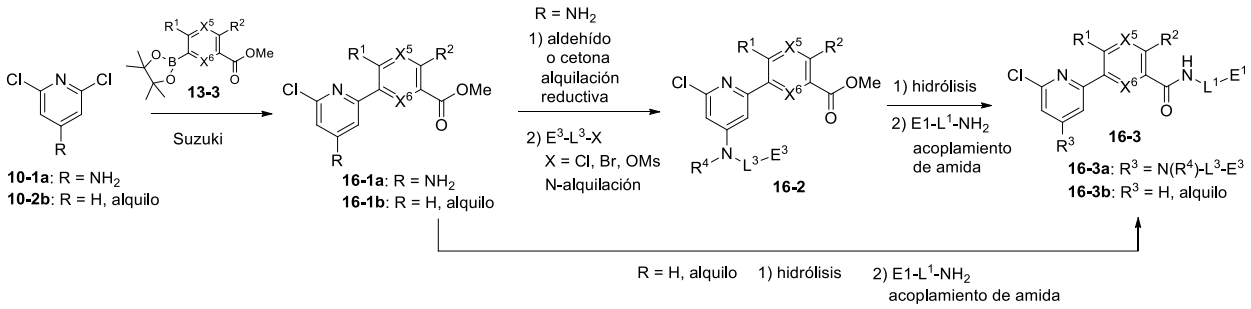
[000280] El Esquema 14 ilustra un ejemplo de preparación de intermediarios **14-3**. El tratamiento de los boronatos **2-1** (disponibles comercialmente o sintetizados por especialistas en la materia) con bromuros **13-2** en presencia de un catalizador de paladio (reacción de Suzuki) provee **14-2**. Los compuestos **14-2** (X^2 = N y Y = F) reaccionan con alcoholes E^3-L^3-OH o aminas E^3-L^3-N(R^4)H por reacción S_NAr en presencia de base para dar **14-3a** y **14-3b**, respectivamente. De manera alternativa, los compuestos **14-2** (X^2 = N o CH y Y = Cl) reaccionan con boronatos o ácidos borónicos E^3-L^3-X^{31}-$B(O)_2$ (X^{31} = enlace directo) bajo condiciones de acoplamiento catalizado por Pd (0) usando condiciones de la literatura conocidas por las personas especialistas en la materia para dar **14-3c**. En otra forma de realización, la reacción de Suzuki de **2-1** (X^2 = N o CH y Y = H o alquilo, disponible comercialmente) con bromuros **13-1** provee **14-1**. La hidrólisis de **14-1**, seguida por reacción de acoplamiento de amida del intermediario resultante con aminas E^1-L^1-NH_2 provee intermediarios **14-3d** y **14-3e**.

Esquema 15



[000281] El Esquema 15 ilustra un ejemplo de preparación de intermediarios **15-1**. Los compuestos **3-2a**, **3-2b**, **4-2a**, **4-2b**, **5-1**,**7-1**, **8-1**, y **9-1** reaccionan con boronatos **13-4** en presencia de un catalizador de paladio (reacción de Suzuki) para dar **15-1**.

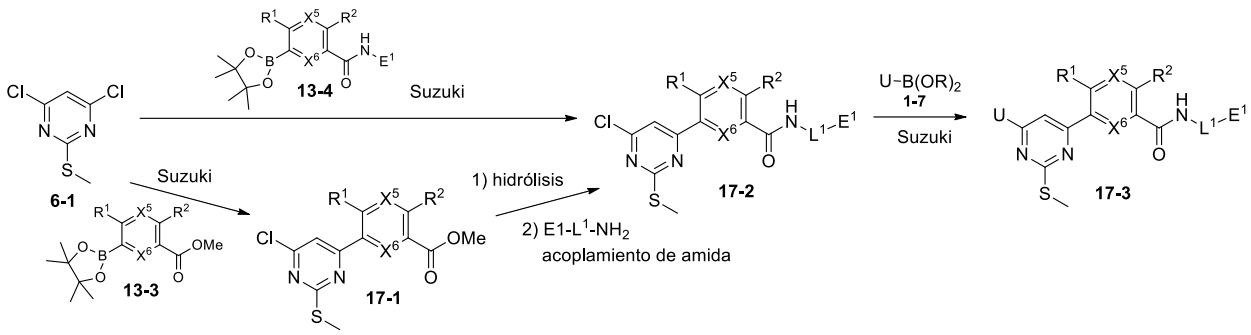
Esquema 16



[000282] El Esquema 16 ilustra un ejemplo de preparación de intermediarios **16-3**. Cada uno de **10-1a** y **10-1b** reacciona con boronatos **13-3** (disponibles comercialmente o sintetizados por especialistas en la materia) en presencia de un catalizador de paladio (reacción de Suzuki) para dar **16-1a** y **16-1b**, respectivamente. El tratamiento de **16-1a** (R = NH_2) con aldehídos o

cetonas para introducir R^4 bajo condiciones de alquilación reductiva conocido por las personas especialistas en la materia provee las aminas secundarias con R^4 sustituido. La N-alquilación de las aminas secundarias con diferentes reactivos de alquilación (E^3-L^3-X: X = Cl, Br, OMs) en presencia de base provee **16-2**. La hidrólisis de **16-2** provee los ácidos correspondientes que reaccionan con aminas E^1-L^1-NH_2 bajo condiciones de acoplamiento de amida para dar **16-3a**. De manera similar, la hidrólisis de **16-1b** (R = H, alquilo), seguida por reacción de acoplamiento de amida del intermediario resultante con aminas E^1-L^1-NH_2 provee **16-3b**.

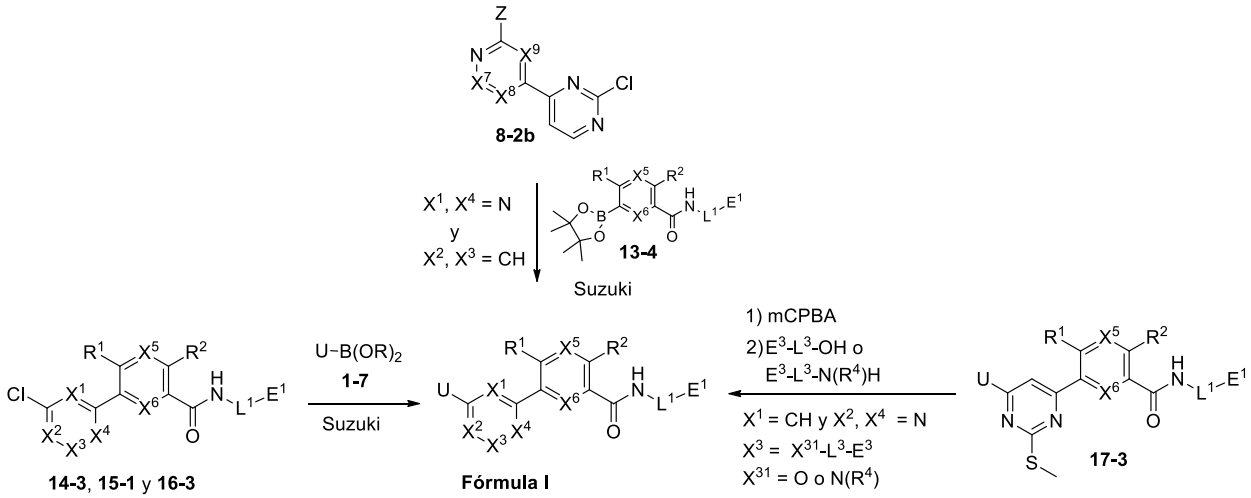
Esquema 17



[000283] El Esquema 17 ilustra un ejemplo de preparación de intermediarios **17-3**. 4,6-Dicloro-2-(metiltio)pirimidina (**6-1**) reacciona con boronatos **13-3** en presencia de un catalizador de paladio (reacción de Suzuki) para dar **17-1**. La hidrólisis de **17-1**, seguida por reacción de acoplamiento de amida del intermediario resultante con aminas E^1-L^1-NH_2 provee **17-2**. De manera alternativa, **17-2** pueden prepararse directamente a partir de **6-1** con boronatos **13-4** por reacción de Suzuki. Los cloruros **17-2** reaccionan con

boronatos o ácidos borónicos U-B(O)$_2$ **1-7** (disponibles comercialmente o sintetizados por especialistas en la materia) por reacción de Suzuki para dar **17-3**.

Esquema 18



[000284] El Esquema 18 ilustra un ejemplo de preparación de compuestos de fórmula **I**. Los compuestos de fórmula **I** pueden prepararse por reacción de Suzuki de cloruros (**14-3**, **15-1** y **16-3**) con boronatos o ácidos borónicos U-B(O)$_2$ **1-7** (disponibles comercialmente o sintetizados por especialistas en la materia). El compuesto **8-2b** (X^1, X^4 = N y X^2, X^3 = CH) reacciona con boronatos 13-4 en presencia de un catalizador de paladio (reacción de Suzuki) para dar compuestos de fórmula **I**. En otra forma de realización, los sulfuros **17-3** se convierten a compuestos de fórmula **I** de acuerdo con una secuencia de reacción conocida de la literatura: una reacción de oxidación usando condiciones conocidas en la materia como por ejemplo mCPBA en DCM,

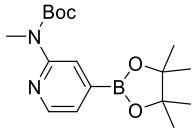
seguida por reacción de sustitución del intermediario resultante con alcoholes disponibles comercialmente E^3-L^3-OH o aminas E^3-L^3-N(R^4)H.

Preparación de Intermediarios.

[000285] Usando los procedimientos y métodos sintéticos descritos en la presente, y métodos conocidos por las personas especialistas en la materia, se prepararon los siguientes compuestos:

Método General A: Borilación

[000286] Intermediario **A1**: metil(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-il)carbamato de tert-butilo

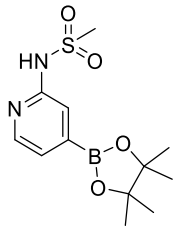
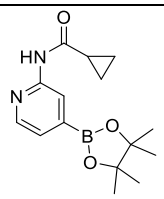
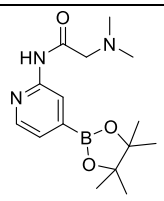
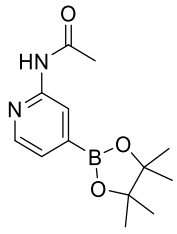


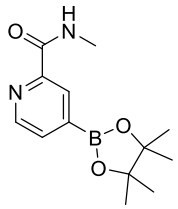
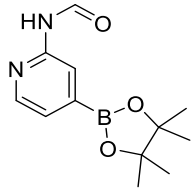
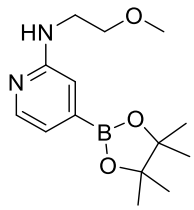
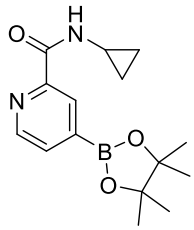
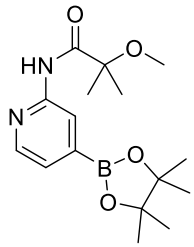
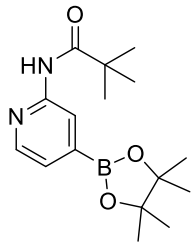
[000287] Una mezcla de (4-bromopiridin-2-il)(metil)carbamato de tert-butilo (0,82 g, 2,9 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (0,87 g, 3,4 mmol) y KOAc (0,84 g, 8,6 mmol) en DMF (15 mL) se dejó agitar a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se burbujeó con Ar durante 10 min. Se agregó aducto Pd(dppf)Cl_2.DCM (0,12 g, 0,14 mmol) y la mezcla de reacción se selló y se calentó a 80 ºC durante la noche. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con EtOAc (30 mL). La fase orgánica se separó y se lavó con salmuera (30 mL), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró, y se concentró bajo presión reducida para dar un aceite marrón. El aceite marrón se trató con hexanos (20 mL) y el sólido se filtró. El material filtrado se concentró hasta secar bajo vacío para dar metil(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-

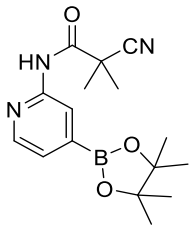
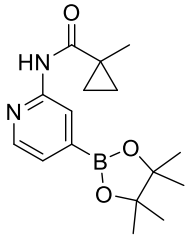
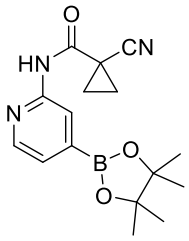
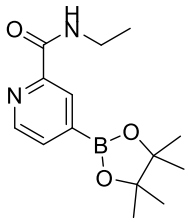
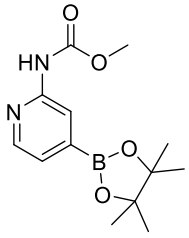
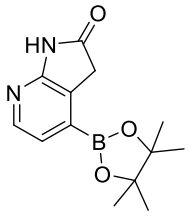
dioxaborolan-2-il)piridin-2-il)carbamato de tert-butilo (1,09 g, 100 % de rendimiento) como un sólido marrón. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8,40 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,27 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 3,29 (s, 3H), 1,48 (s, 9H), 1,30 (s, 12H); MS (ESI) m/z: 335,2 ($M+H^+$).

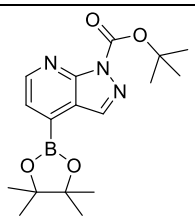
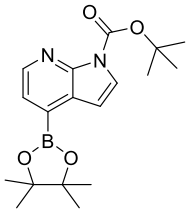
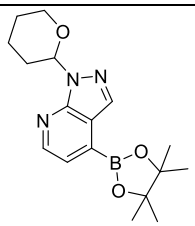
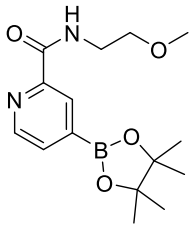
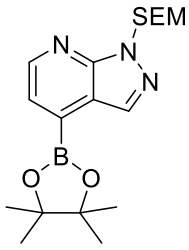
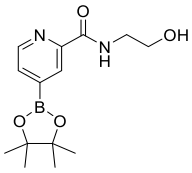
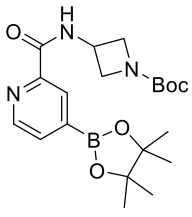
[000288] Usando el Método General A precedente, se prepararon los siguientes intermediarios de la Tabla A.

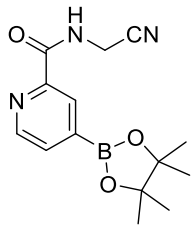
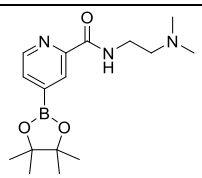
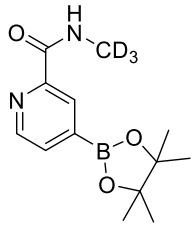
Tabla A.

Ej. Nro.	Producto	Rendimiento (%)	^{1}H RMN (400 o 500 MHz, DMSO-d_6): δ	MS (m/z: $M+H^+$)
A2		crudo	Sin datos	299,2
A3		crudo	10,7 (s, 1H), 8,28 (m, 2H), 7,22 (d, J = Hz, 1H), 1,15 (s, 12H), 1,06 (brs, 1H), 0,86 (m, 4H).	288,9
A4		crudo	Sin datos	224,0 (ácido borónico)
A5		crudo	10,4 (s, 1H), 8,31 (brs, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,23 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 2,09 (s, 3H), 1,30 (s, 12H).	263,3

A6		57	8,78 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 8,66 (d, J = 4,7 Hz, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,73 (dd, J = 1,2 y 4,7 Hz, 1H), 2,81 (d, J = 4,9 Hz, 3H), 1,32 (s, 12H).	Sin datos
A7		crudo	10,5 (brs, 1H), 9,28 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 8,29 (m, 2H), 7,28 (m, 1H), 1,30 (s, 12H).	249,7
A8		crudo	8,09 (m, 1H), 6,78 (s, 1H), 6,60 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 6,57 (brm, 1H), 3,41 (brm, 4H), 3,24 (s, 3H), 1,27 (s, 12H).	279,3
A9		crudo	8,74 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 8,64 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,74 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 2,88-2,95 (m, 1H), 1,32 (s, 12H), 0,68 (m, 4H).	206,9 (ácido borónico)
A10		91	9,35 (s, 1H), 8,35 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,31 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 3,31 (s, 3H), 1,37 (s, 6H), 1,29 (s, 12H).	321,3
A11		crudo	Sin datos	305,3

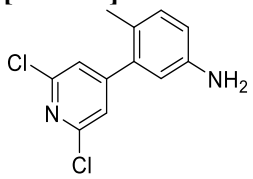
A12		crudo	Sin datos	234,2 (ácido borónico)
A13		crudo	9,51 (s, 1H), 8,34 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,28 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 1,41 (s, 3H), 1,30 (s, 12H), 1,12 (m, 2H), 0,66 (m, 2H).	303,1
A14		crudo	10,3 (s, 1H), 8,40 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,34 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 1,72 (m, 2H), 1,69 (m, 2H), 1,30 (s, 12H).	314,3
A15		Crudo	8,81 (brm, 1H), 8,66 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 8,22 (s, 1H),7,74 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 3,32 (m, 2H), 1,32 (s, 12H), 1,15 (t, J = 7,2 Hz, 3H).	195,1 (ácido borónico)
A16		42	10,2 (s, 1H), 8,28 (dd, J = 1,0 y 4,7 Hz, 1H), 8,10 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 7,20 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 3,66 (s, 3H), 1,30 (s, 12H).	Sin datos
A17		crudo	Sin datos	179,0

A18		crudo	Sin datos	286,2 (ácido borónico)
A19		crudo	Sin datos	Sin datos
A20		crudo	Sin datos	248,2 (ácido borónico)
A21		Crudo	8,68 (brs, 1H), 8,67 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,75 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 3,47 (m, 4H), 3,26 (s, 3H), 1,16 (s, 12H).	306,8
A22		60	8,63 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,50 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 5,79 (s, 2H), 3,52-3,59 (m, 2H), 1,37 (s, 12H), 0,79-0,88 (m, 2H), 0,08 (s, 9H).	376,1
A23		crudo	Sin datos	293,0
A24		crudo	Sin datos	404,0

A25		crudo	Sin datos	206,0 (ácido borónico)
A26		40	8,69 (m, 1H), 8,63 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,02 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,77 (dd, J = 2,0 y 5,2 Hz, 1H), 3,39 (m, 2H), 2,41 (m, 2H), 2,17 (s, 6H), 1,16 (s, 12H).	238,0
A27		crudo	Sin datos	184,0 (ácido borónico)

Método General B: Reacción de Acoplamiento Suzuki

[000289] Intermediario **B1**: 3-(2,6-dicloropiridin-4-il)-4-metilanilina

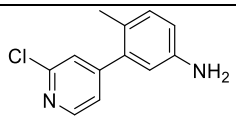
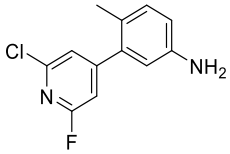
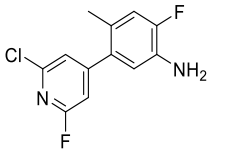
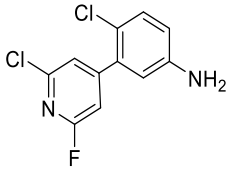
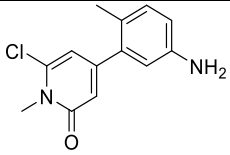


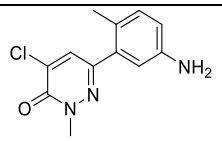
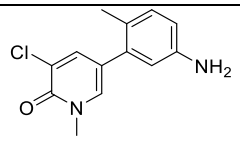
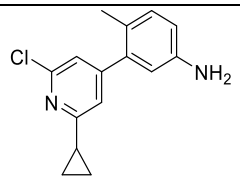
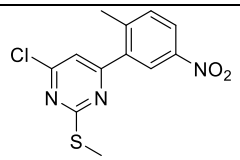
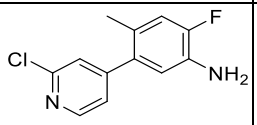
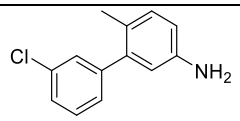
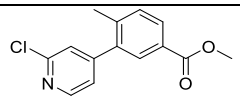
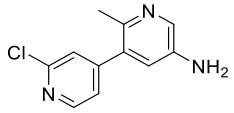
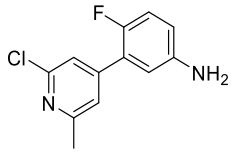
[000290] Una solución de 2,6-dicloro-4-iodopiridina (2,0 g, 7,3 mmol), y 4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina (2,0 g, 8,8 mmol) en 1,4-dioxano (50 mL) se trató con K_2CO_3 (2,0 N, 7,3 mL, 15 mmol). La mezcla de reacción se burbujeó con Ar durante 2 min y luego se agregó $Pd(dppf)Cl_2$ (0,3 g, 0,37 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 80 ºC durante 20 h y luego se enfrió a temperatura ambiente. La solución se filtró a través de una almohadilla de celite y se lavó con EtOAc (50 mL). El material filtrado se lavó con salmuera y la fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró, y se concentró bajo presión reducida para obtener el crudo. El material crudo se

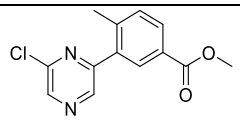
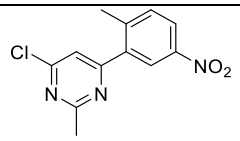
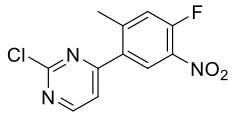
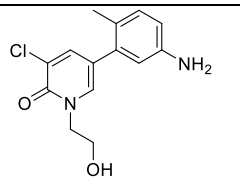
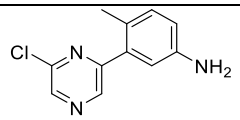
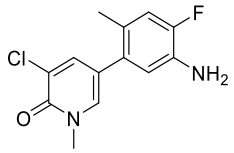
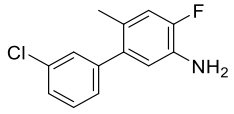
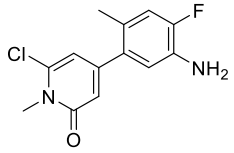
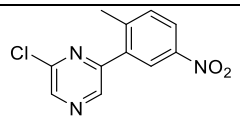
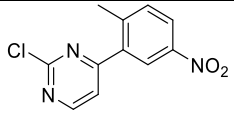
purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc/hexanos 0 a 70 %) para obtener 3-(2,6-dicloropiridin-4-il)-4-metilanilina (1,7 g, 92 % de rendimiento) como un sólido marrón claro. MS (ESI) m/z: 253,0 ($M+H^+$).

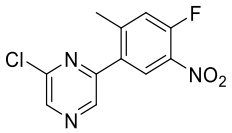
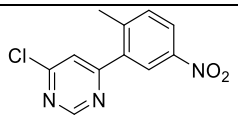
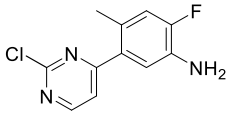
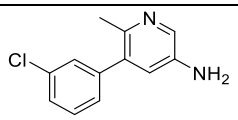
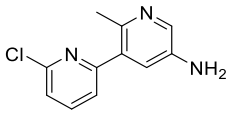
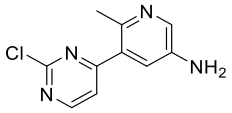
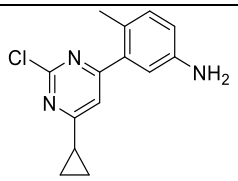
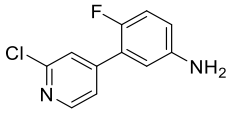
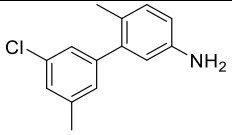
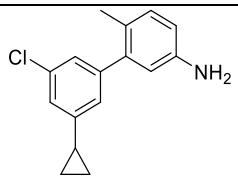
[000291] Usando el Método General B precedente, se prepararon los siguientes Intermediarios de la Tabla B.

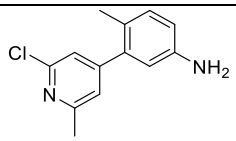
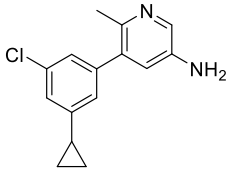
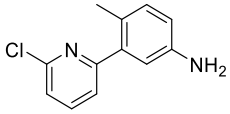
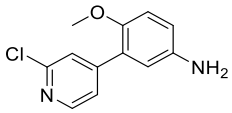
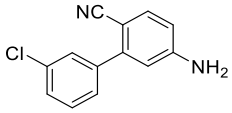
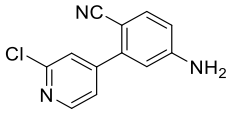
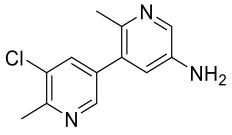
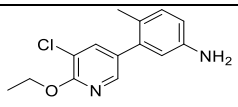
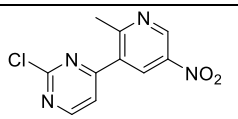
Tabla B.

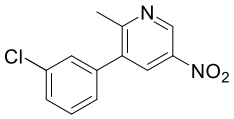
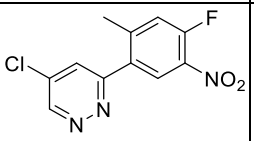
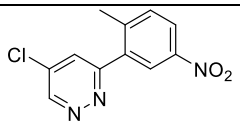
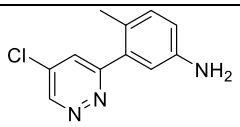
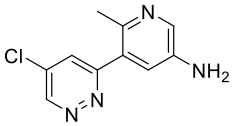
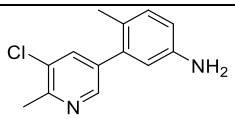
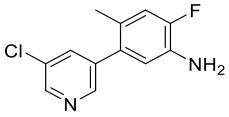
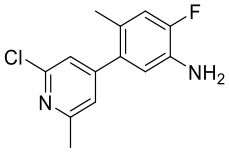
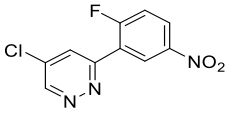
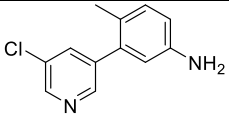
Ej. Nro.	Producto	Rendimiento (%)	^{1}H RMN (400 o 500 MHz, DMSO-d_6): δ	MS (m/z: $M+H^+$)
B2		76	8,41 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,42 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,35 (dd, J = 1,5 y 5,1 Hz, 1H), 6,96 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,56 (dd, J = 2,4 y 8,1 Hz, 1H), 6,46 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 5,03 (s, 2H), 2,06 (s, 3H).	219,2
B3		65	7,44 (s, 1H), 7,21 (s, 1H), 6,97 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,58 (dd, J = 2,4 y 8,4 Hz, 1H), 6,48 (brs, 1H), 5,00 (brs, 2H), 2,08 (s, 3H).	237,2
B4		50	7,44 (s, 1H), 7,22 (s, 1H), 7,00 (d, J = 12,4 Hz, 1H), 6,70 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 5,10 (brs, 2H), 2,11 (s, 3H).	255,0
B5		96	7,54 (s, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,20 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,66 (dd, J = 2,8 y 8,6 Hz, 1H), 6,61 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 5,48 (s, 2H).	257,0
B6		57	6,92 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,54 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 6,44 (d, J = 4,0 Hz, 2H), 6,26 (s, 1H), 5,00 (brs, 2H), 3,58 (s, 3H), 2,08 (s, 3H).	248,8

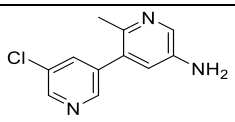
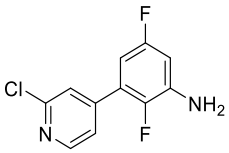
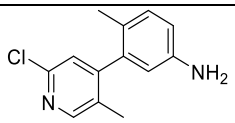
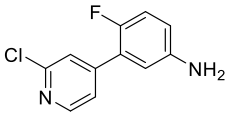
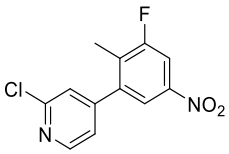
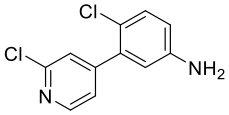
B7		26	6,95 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,88 (s, 1H), 6,58 (m, 1H), 6,43 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 5,00 (s, 2H), 3,66 (s, 3H), 1,95 (s, 3H).	250,2
B8		44	7,60 (s, 1H), 7,20 (brs, 1H), 7,11 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,63 (dd, J = 2,0 y 8,0 Hz, 1H), 6,51 (s, 1H), 3,66 (s, 3H), 2,22 (s, 3H). (en $CDCl_3$, no se observan los protones de NH_2)	248,8
B9		71	7,25 (s, 1H), 7,12 (s, 1H), 6,95 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,54 (m, 1H), 6,48 (s, 1H), 5,00 (brs, 2H), 2,14 (m, 1H), 2,08 (s, 3H), 1,02 (m, 2H), 0,88 (m, 2H).	259,2
B10		36	8,34 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,27 (m, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,66 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 2,56 (s, 3H), 2,51 (s, 3H).	296,0
B11		56	8,42 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,35 (dd, J = 1,4 y 5,1 Hz, 1H), 6,97 (d, J = 12,4 Hz, 1H), 6,66 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 5,09 (s, 2H), 2,08 (s, 3H).	237,0
B12		89	7,37-7,45 (m, 2H), 7,30 (s, 1H), 7,24 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,92 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,50 (dd, J = 8,0, 2,4 Hz, 1H), 6,43 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 4,93 (brs, 2H), 2,03 (s, 3H).	217,9
B13		90	8,48 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,93 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,51 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 3,84 (s, 3H), 2,31 (s, 3H).	262,2
B14		60	8,46 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,42 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 6,81(s, 1H), 5,2 (brs, 2H), 2,31 (s, 3H).	219,8
B15		56	7,38 (s, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,01 (m, 1H), 6,72 (dd, J = 2,8 y 6,4 Hz, 1H), 6,65 (m, 1H), 5,1 (brs, 2H), 2,51 (s, 3H).	236,8

B16		60	Sin datos	263,0
B17		49	Sin datos	464,0
B18		59	8,91 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,31 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,89 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 12,4 Hz, 1H), 2,51 (s, 3H).	268,0
B19		52	7,74 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,90 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,47 (dd, J = 2,0 y 8,0 Hz, 1H), 6,43 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 5,90 (brs, 2H), 4,90 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 4,05 (t, J = 5,2 Hz, 2H), 3,66 (m, 2H), 2,09 (s, 3H).	279,3
B20		63	8,76 (s, 1H), 8,74 (s, 1H), 6,99 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,71 (s, 1H), 6,63 (m, 1H), 5,0 (brs, 2H), 2,18 (s, 3H).	219,8
B21		41	7,73 (s, 2H), 6,89 (d, J = 12,4 Hz, 1H), 6,61 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 4,9 (brs, 2H), 3,54 (s, 3H), 2,09 (s, 3H).	266,9
B22		97	Sin datos	236,0
B23		28	6,92 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 6,64 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,45 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 6,24 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 5,0 (brs, 2H), 3,58 (s, 3H), 2,11 (s, 3H).	266,9
B24		63	Sin datos	250,0
B25		70	8,91 (d, J = 5,1Hz, 1H), 8,34 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,28 (dd, J = 2,5 y 8,4 Hz, 1H), 7,92 (d, J = 5,1Hz, 1H), 7,68 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 2,51 (s, 3H).	250,0

B26		20	Sin datos	268,0
B27		48	9,18 (s, 1H), 8,36 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,28 (dd, J = 2,5 y 8,5 Hz, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,68 (t, J = 9,0 Hz, 1H), 2,51 (s, 3H).	250,0
B28		59	Sin datos	238,0
B29		73	7,86 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,42-7,49 (m, 2H), 7,38 (s, 1H), 7,30 (m, 1H), 6,77 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 5,18 (brs, 2H), 2,22 (s, 3H).	218,9
B30		60	7,94 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,91 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,50 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 6,99 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 5,22 (brs, 2H), 2,33 (s, 3H).	219,9
B31		25	8,83 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,05 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,11 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 5,36 (brs, 2H), 2,39 (s, 3H).	220,9
B32		28	7,57 (s, 1H), 6,97 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,71 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,60 (dd, J = 2,4 y 8,0 Hz, 1H), 5,08 (brs, 2H), 2,22 (s, 3H), 2,21 (m, 1H), 1,17 (m, 2H), 1,11 (m, 2H).	259,9
B33		72	8,47 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,52 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,03 (m, 1H), 6,74 (m, 1H), 6,67 (m, 1H), 5,17 (brs, 2H).	222,9
B34		80	7,21 (s, 1H), 7,08 (s, 1H), 7,05 (s, 1H), 6,91 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,48 (dd, J = 2,4 y 8,0 Hz, 1H), 6,41 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 4,91 (brs, 2H), 2,36 (s, 3H), 2,03 (s, 3H).	231,9
B35		60	7,30 (brs, 1H), 7,05 (brd, J = 13,2 Hz, 1H), 6,92 (brt, J = 8,4 Hz, 2H), 6,48-6,53 (m, 1H), 6,42 (brm, 1H), 4,92 (brs, 2H), 2,08 (s, 3H), 2,02 (m, 1H), 0,96 (m, 2H), 0,79 (m, 2H).	258,1

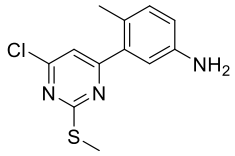
B36		48	7,21 (brs, 2H), 6,95 (brd, J = 8,0 Hz, 1H), 6,55 (dd, J = 2,0 y 8,0 Hz, 1H), 6,44 (brd, J = 2,4 Hz, 1H), 5,01 (brs, 2H), 2,48 (s, 3H), 2,06 (s, 3H).	233,1
B37		54	7,84 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,12 (s, 2H), 6,98 (s, 1H), 6,77 (m, 1H), 5,16 (brs, 2H), 2,22 (s, 3H), 2,01 (m, 1H), 0,92 (m, 2H), 0,76 (m, 2H).	259,0
B38		58	7,91 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 6,94 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,64 (brd, J = 2,4 Hz, 1H), 6,55 (dd, J = 2,4 y 8,0 Hz, 1H), 4,98 (brs, 2H), 2,14 (s, 3H).	219,1
B39		70	8,40 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 7,47 (dd, J = 1,2 y 5,2 Hz, 1H), 6,90 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,67 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 6,65 (s, 1H), 4,82 (brs, 2H), 3,66 (s, 3H).	234,9
B40		78	7,51 (d, J = 4,0 Hz, 4H), 7,45 (m, 1H), 6,64 (m, 2H), 6,28 (brs, 2H).	229,1
B41		62	8,53 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,54 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 6,71 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,69 (s, 1H), 6,39 (br s, 2H).	230,0
B42		48	Sin datos	234,2
B43		91	8,02 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,82 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,93 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,52 (dd, J = 2,4 y 8,0 Hz, 1H), 6,44 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 4,93 (brs, 2H), 4,41 (q, J = 6,8 Hz, 2H), 2,05 (s, 3H), 1,37 (t, J = 6,8 Hz, 3H).	263,0
B44		77	Sin datos	251,0

B45		62	9,29 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 8,38 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,66 (m, 2H), 7,49 (m, 1H), 2,56 (s, 3H).	248,9
B49		55	Sin datos	268,0
B50		59	9,48 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,42 (m, 2H), 8,30 (m, 1H), 7,69 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 2,40 (s, 3H).	250,0
B51		91	Sin datos	220,0
B52		55	9,42 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,16 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,97 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,04 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 5,31 (s, 2H), 2,32 (s, 3H).	221,0
B53		crudo	8,34 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 6,95 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,54 (dd, J = 2,4 y 8,1 Hz, 1H), 6,45 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 5,00 (s, 2H), 2,58 (s, 3H), 2,05 (s, 3H).	233,0
B54		87	Sin datos	237,0
B55		62	Sin datos	251,0
B56		25	9,53 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,12 (q, J = 3,2 Hz, 1H), 8,49 (dt, J = 7,2, 2,8 Hz, 1H), 8,43 (t, J = 2,0 Hz, 1H), 7,76 (t, J = 9,6 Hz, 1H).	254,1
B57		72	Sin datos	219,0

B58		66	Sin datos	220,2
B59		crudo	Sin datos	241,0
B60		84	Sin datos	233,0
B61		49	8,47 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,52 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,03 (dd, J = 8,8 y 10,9 Hz, 1H), 6,75 (dd, J = 2,8 y 6,6 Hz, 1H), 6,67 (m, 1H), 5,16(s, 2H).	223,0
B62		52	8,55 (dd, J = 0,7 y 5,1 Hz, 1H), 8,21 (dd, J = 2,3 y 9,4 Hz, 1H), 8,04 (m, 1H), 7,70 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,55 (dd, J = 1,5 y 5,1 Hz, 1H), 2,25 (d, J = 2,6 Hz, 3H).	267,0
B63		88	Sin datos	239,0
B64		81	Sin datos	220,0

Método General C: Reducción de nitro

[000292] Intermediario **B46**: 3-(6-cloro-2-(metiltio)pirimidin-4-il)-4-metilanilina

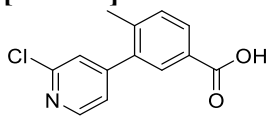


[000293] Una solución de 4-cloro-6-(2-metil-5-nitrofenil)-2-(metiltio)pirimidina (**B10**, 0,53 g, 1,8 mmol) en una mezcla de THF (6 mL) y MeOH (3 mL) se trató con NH_4Cl (0,096 g, 1,8 mmol) y zinc (1,17 g, 1,8 mmol).

La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h. La mezcla de reacción se diluyó con THF (15 mL) y se filtró a través de una almohadilla de celite. El material filtrado se concentró bajo presión reducida y el residuo se disolvió en EtOAc (30 mL). La solución se lavó con salmuera y la fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró bajo presión reducida para dar 3-(6-cloro-2-(metiltio)pirimidin-4-il)-4-metilanilina (**B46**, 0,49 g, 102 % de rendimiento) como un residuo anaranjado. MS (ESI) m/z: 266,0 ($M+H^+$).

Método General D: Hidrólisis

[000294] Intermediario **B47**: ácido 3-(2-cloropiridin-4-il)-4-metilbenzoico

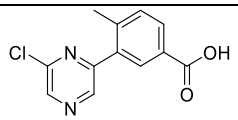


[000295] Una mezcla de 3-(2-cloropiridin-4-il)-4-metilbenzoato de metilo (**B13**, 0,32 g, 1,2 mmol) y LiOH (3,0 g, 71 mmol) en una mezcla de 1,4-dioxano (3,0 mL) y agua (3,0 mL) se calentó a 60 ºC durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con agua (30 mL). Se agregó HCl concentrado hasta que la mezcla de reacción alcanzó pH = 2. La solución se trató con DCM (50 mL) y luego se lavó con $NaHCO_3$ saturado (acuoso, 50 mL). La fase orgánica se secó sobre $MgSO_4$ anhidro, se filtró, y se concentró bajo presión reducida para obtener ácido 3-(2-cloropiridin-4-il)-4-metilbenzoico (**B47**, 0,31 g, 100 % de rendimiento) como un sólido blanco. MS (ESI) m/z: 248,0 ($M+H^+$).

[000296] Usando el Método General D precedente, se prepararon los siguientes intermediarios de la Tabla C.

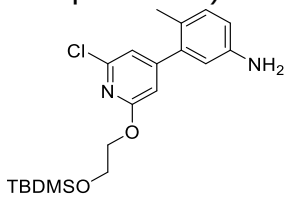
Tabla C.

Ej.	MP	Producto	Rend	^{1}H RMN (400 o 500 MHz,	MS (m/z:

Nro.			imiento (%)	DMSO-d_6): δ	M+H^+)
B48	B16		84	13,0 (brs, 1H), 8,91 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,96 (dd, J = 1,8 y 8,0 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 2,43 (s, 3H).	249,0

Método General E: Reacción de Sustitución Aromática-NaH como base

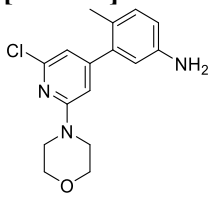
[000297] Intermediario **C1**: 3-(2-(2-((tert-butildimetilsilil)oxi)etoxi)-6-cloropiridin-4-il)-4-metilanilina



[000298] A una solución de 2-((tert-butildimetilsilil)oxi)etan-1-ol (0,42 g, 2,4 mmol) en DMF (5,0 mL) se agregó NaH (0,15 g, 3,8 mmol, 60 % en aceite mineral) en porciones bajo un baño de agua-hielo y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Una solución de 3-(2-cloro-6-fluoropiridin-4-il)-4-metilanilina (**B3**, 0,45 g, 1,9 mmol) en DMF (1 mL) se agregó a la mezcla de reacción y la mezcla de reacción se calentó a 40 ºC durante 2 h. La mezcla de reacción se detuvo con $NaHCO_3$ saturado (acuoso, 20 mL) bajo un baño de agua-hielo. La solución se extrajo con DCM (4 x 25 mL) y los materiales orgánicos combinados se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El material crudo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc/hexanos 5 a 40 %) para obtener 3-(2-(2-((tert-butildimetilsilil)oxi)etoxi)-6-cloropiridin-4-il)-4-metilanilina (0,47 g, 62 % de rendimiento). MS (ESI) m/z: 393,2 (M+H^+).

[000299] Método General F: **Reacción de Sustitución Aromática-Cs_2CO_3 como base**

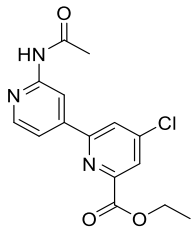
[000300] Intermediario **C2**: 3-(2-cloro-6-morfolinopiridin-4-il)-4-metilanilina



[000301] Una solución de 3-(2-cloro-6-fluoropiridin-4-il)-4-metilanilina (**B3**, 0,9 g, 3,6 mmol) en DMF (10 mL) se trató con Cs_2CO_3 (1,15 g, 3,6 mmol). Se agregó morfolina (0,9 mL, 10,7 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 90 ºC durante la noche. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y luego se detuvo con agua (80 mL). La solución se extrajo con EtOAc (2 x 70 mL) y los materiales orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$ anhidro, se filtró, se concentró bajo presión reducida. El material crudo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc/hexanos 0 a 60 %) para dar 3-(2-cloro-6-morfolinopiridin-4-il)-4-metilanilina (0,81 g, 75 % de rendimiento) como una masa gomosa. ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6): δ 6,92 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,63 (s, 1H), 6,59 (s, 1H), 6,52 (dd, J = 2,4 y 8,1 Hz, 1H), 6,43 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 4,97 (s, 2H), 3,67 (t, J = 4,8 Hz, 4H), 3,46 (t, J = 4,8 Hz, 4H), 2,05 (s, 3H); MS (ESI) m/z: 304,2 ($M+H^+$).

Método General G: reacción de Suzuki

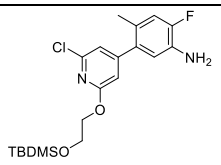
[000302] Intermediario **C3**: 2'-acetamido-4-cloro-[2,4'-bipiridin]-6-carboxilato de etilo

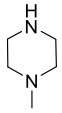
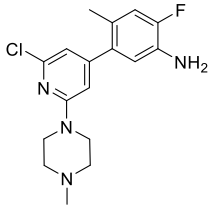
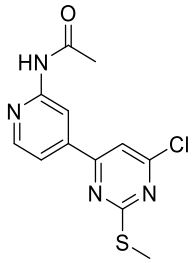
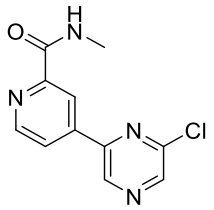
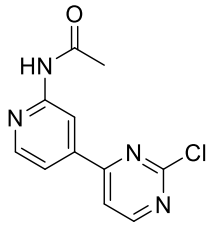
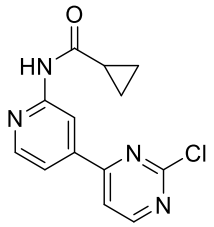
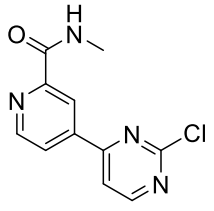


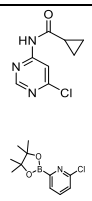
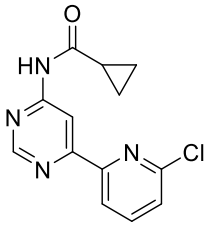
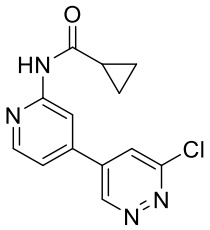
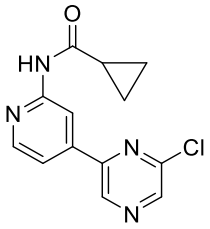
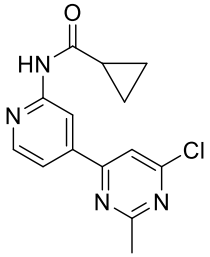
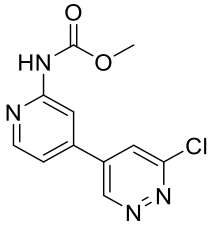
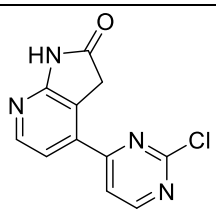
[000303] Una solución de 4,6-dicloropicolinato de etilo (3,0 g, 13,6 mmol) y N-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-il)acetamida (**A5**, 8,93 g, 34,1 mmol) en una mezcla de 1,4-dioxano (45 mL) y agua (5 mL) se trató con $NaHCO_3$ (2,3 g, 27,3 mmol). La mezcla de reacción se purgó con nitrógeno durante 20 min y luego se agregó $PdCl_2$(dppf)DCM aducto (0,55 g, 0,68 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 90 °C durante 6 h y luego se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (30 mL) y la solución se filtró a través de una almohadilla de celite. El material filtrado se lavó con agua (50 mL) y la fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El material crudo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc/heptano 0 a 60 %) para obtener 2'-acetamido-4-cloro-[2,4'-bipiridin]-6-carboxilato de etilo (0,8 g, 18 % de rendimiento) como un sólido marrón claro. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.6 (brs, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,47 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,14 (brs, 1H), 7,80 (brs, 1H), 4,40 (m, 2H), 2,13 (s, 3H), 1,15 (m, 3H); MS (ESI) m/z: 320,2 ($M+H^+$).

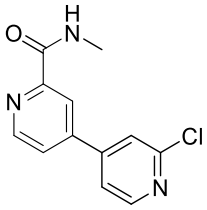
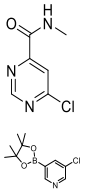
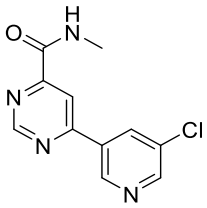
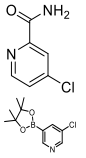
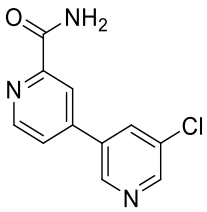
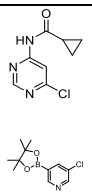
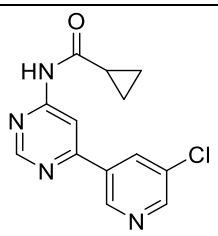
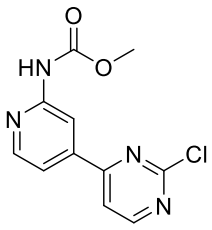
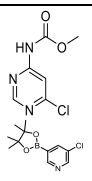
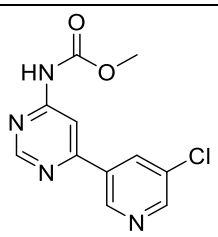
[000304] Usando los Métodos Generales E, F, y G precedentes, se prepararon los siguientes intermediarios de la Tabla D.

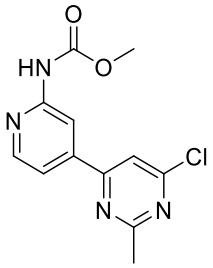
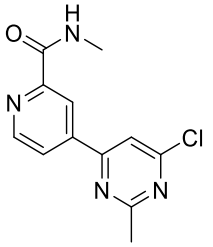
Tabla D.

Ej. Nro.	MP	Producto	Método	Rendimiento (%)	^{1}H RMN (400 o 500 MHz, DMSO-d_6): δ	MS (m/z: $M+H^+$)
C4	B4 		E	76	6,99 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 6,94 (d, J = 12,4 Hz, 1H), 6,66 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 6,63 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 5,08 (s, 2H), 4,33 (t, J = 4,8 Hz, 2H), 3,90 (t, J = 4,8 Hz, 2H), 2,06 (s, 3H),	411,2

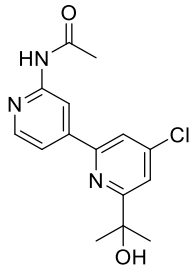
					0,83 (s, 9H), 0,02 (s, 6H).	
C5	B4 		F	95	Sin datos	335,2
C6	A5 		G	50	Sin datos	295,0
C7	A6 		G	65	9,48 (s, 1H), 8,93 (s, 1H), 8,88 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 8,82 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,30 (m, 1H), 2,85 (d, J = 4,8 Hz, 3H).	249,2
C8	A5 		G	27	10,7 (s, 1H), 8,94 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,51 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,16 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,77 (m, 1H), 2,13 (s, 3H).	249,2
C9	A3 		G	85	11,1 (s, 1H), 8,93 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,52 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,17 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,78 (dd, J = 1,6 y 5,2 Hz, 1H), 2,02 (m, 1H), 0,83 (m, 4H)	275,2
C10	A6 		G	13	8,98 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,92 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,85 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,78 (m, 1H), 8,38 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,31 (dd, J = 5,2, 1,9 Hz, 1H), 2,84 (d, J = 4,7 Hz, 3H).	249,2

C11			G	50	11,4 (s, 1H), 8,99 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 8,94 (s, 1H), 8,39 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 8,07 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 2,08 (m, 1H), 0,90 (m, 4H).	275,1
C12	A3 		G	31	Sin datos	275,2
C13	A3 		G	33	11,0 (s, 1H), 9,29 (s, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,48 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 1,2 y 5,2 Hz, 1H), 2,04 (m, 1H), 0,81-0,88 (m, 4H).	275,2
C14	A3 		G	35	11,00 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,50 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,82 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 2,70 (s, 3H), 2,04 (m, 1H), 0,83-0,85 (m, 4H).	289,2
C15	A16 		G	67	10,6 (s, 1H), 9,61 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 8,46 (dd, J = 0,8 y 5,2 Hz, 1H), 8,28 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,22 (dd, 0,8 y 1,7 Hz, 1H), 7,58 (dd, J = 1,7 y 5,2 Hz, 1H), 3,70 (s, 3H).	265,0
C17	A17 		G	25	11,3 (s, 1H), 8,96 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,26 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 8,16 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 3,93 (s, 2H).	247,0

C18	A6 		G	34	8,85 (brd, J = 4,8 Hz, 1H), 8,79 (dd, J = 0,8 y 5,2 Hz, 1H), 8,58 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 8,36 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 8,06 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,04 (m, 1H), 7,91 (dd, J = 1,6 y 5,2 Hz, 1H), 2,86 (d, J = 4,8 Hz, 3H).	248,1
C19			G	71	Sin datos	249,0
C20			G	59	Sin datos	234,0
C21			G	84	Sin datos	275,0
C22	A16 		G	45	10,4 (brs, 1H), 8,94 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,47 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 8,18 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,75 (dd, J = 5,2, 1,6 Hz, 1H), 3,71 (s, 3H).	265,0
C23			G	27	11,0 (brs, 1H), 9,13 (s, 1H), 8,93 (s, 1H), 8,79 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 3,75 (s, 3H).	264,8

C24	A16 		G	65	10,4 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,45 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,78 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 3,72 (s, 3H), 2,71 (s, 3H),	278,8
C25	A6 		G	35	8,89 (brd, J = 4,4 Hz, 1H), 8,83 (br m, 1H), 8,75 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,34 (dd, J = 2,0 y 5,2 Hz, 1H), 2,87 (d, J = 10,8 Hz, 3H), 2,49 (s, 3H).	263,0

[000305] Preparación del Ejemplo **C16**: N-(4-cloro-6-(2-hidroxipropan-2-il)-[2,4'-bipiridin]-2'-il)acetamida

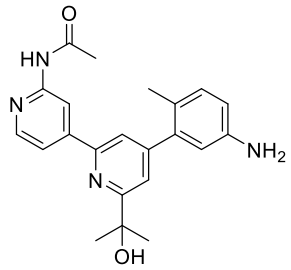


[000306] Una solución de 2'-acetamido-4-cloro-[2,4'-bipiridin]-6-carboxilato de etilo (**C3**, 1,0 g, 3,1 mmol) en THF (50 mL) se agitó a -78 °C. Se agregó metillitio (1,6 M en THF, 9,8 mL, 15,7 mmol) por goteo a -78 °C y luego la mezcla de reacción se agitó -78 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se dejó alcanzar gradualmente la temperatura ambiente y luego se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se detuvo con agua helada (20 mL) y la solución se extrajo con EtOAc (3 x 60 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El material crudo se purificó mediante cromatografía en

columna sobre gel de sílice (EtOAc/heptano 0 a 80 %) para obtener N-(4-cloro-6-(2-hidroxipropan-2-il)-[2,4'-bipiridin]-2'-il)acetamida (**C16**, 0,3 g, 31 % de rendimiento) como un sólido blanco. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.8 (brs, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,47 (brs, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,77 (brs, 2H), 5,4 (s, 1H), 2,13 (s, 3H), 1,50 (s, 6H); MS (ESI) m/z: 306,3 ($M+H^+$).

Método General H: reacción de Suzuki

[000307] Intermediario **D1**: N-(4-(5-amino-2-metilfenil)-6-(2-hidroxipropan-2-il)-[2,4'-bipiridin]-2'-il)acetamida

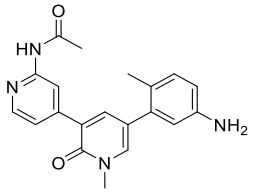
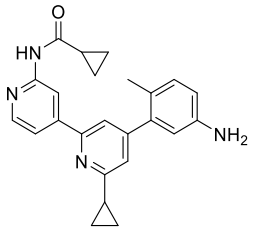
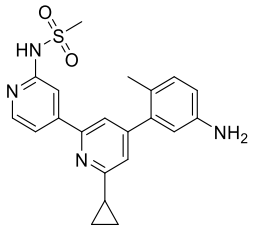
[000308] 

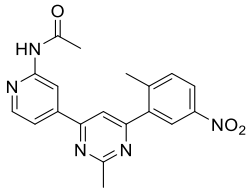
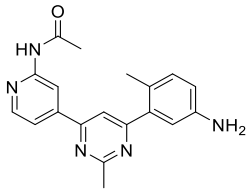
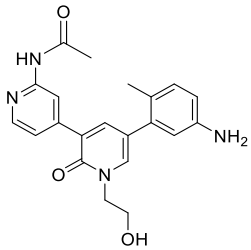
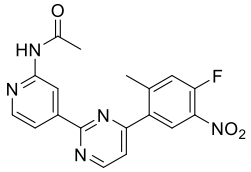
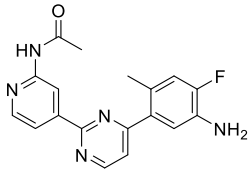
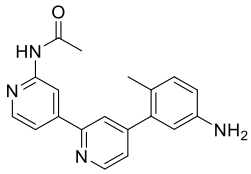
[000309] Una solución de N-(4-cloro-6-(2-hidroxipropan-2-il)-[2,4'-bipiridin]-2'-il)acetamida (**C16**, 0,28 g, 0,91 mmol) y 4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina (0,64 g, 2,75 mmol) en una mezcla de 1,4-dioxano (6 mL) y agua (1 mL) se trató con K_2CO_3 (0,38 g, 2,75 mmol). La mezcla de reacción se purgó con nitrógeno durante 10 min. Se agregó $PdCl_2$(dppf)DCM aducto (0,037 g, 0,045 mmol) y luego la mezcla se calentó a 90 °C durante 5 h. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y luego se diluyó con EtOAc (30 mL). La solución se filtró a través de una almohadilla de celite y se lavó con EtOAc (50 mL). El material filtrado se lavó con agua (10 mL) y la fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El material crudo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc/heptano 0 a 80 %) para obtener N-(4-(5-amino-2-metilfenil)-6-(2-

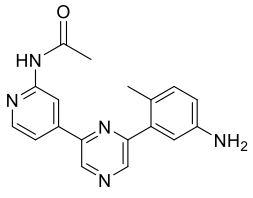
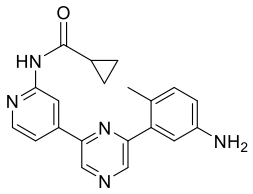
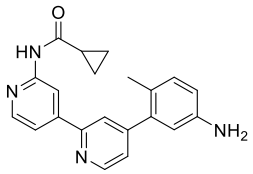
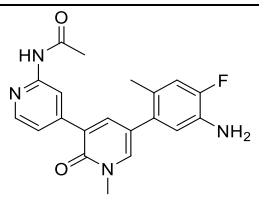
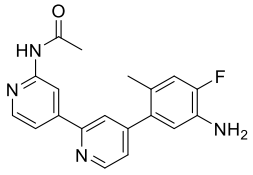
hidroxipropan-2-il)-[2,4'-bipiridin]-2'-il)acetamida (0,22 g, 64 % de rendimiento) como un sólido marrón claro. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.□ (brs, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,39 (brs, 1H), 7,78 (m, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 6,99 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,56 (m, 2H), 5,3 (s, 1H), 5,0 (brs, 2H), 2,11 (s, 6H), 1,55 (s, 6H); MS (ESI) m/z: 377,2 ($M+H^+$).

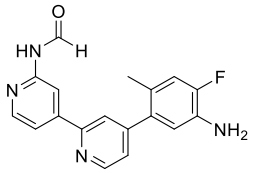
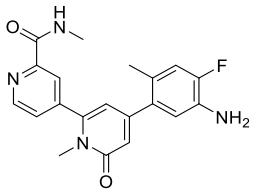
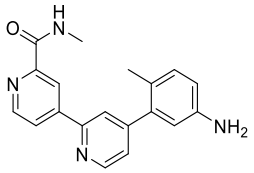
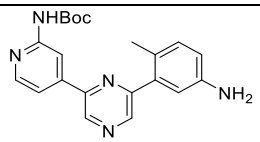
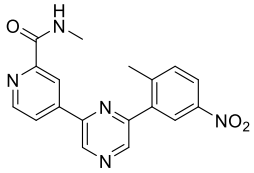
[000310] Usando el Método General H precedente, se prepararon los siguientes intermediarios de la Tabla E.

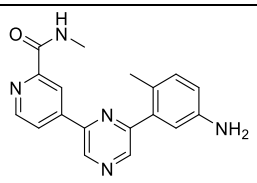
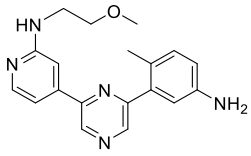
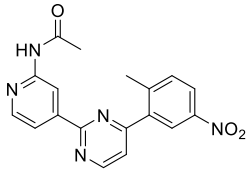
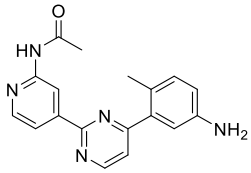
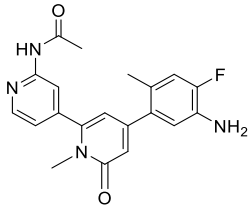
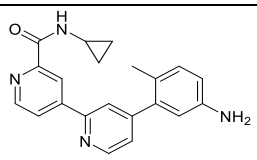
Tabla E.

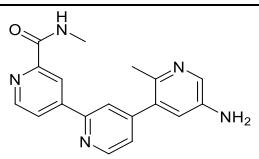
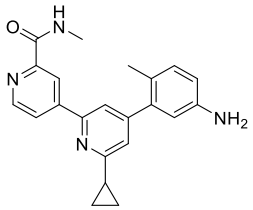
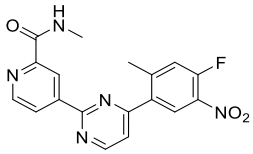
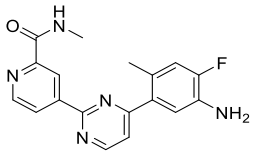
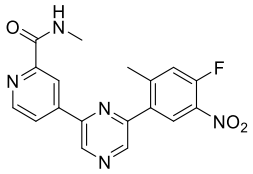
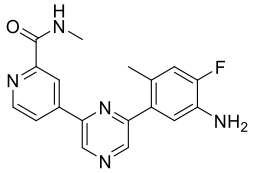
Ej. Nro.	MP	Producto	Rendimiento (%)	1H RMN (400 o 500 MHz, DMSO-d6): δ	MS (m/z: M+H+)
D2	A5 B8		46	10,4 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,28 (brs, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,49 (brs, 2H), 6,93 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,49 (s, 1H), 4,90 (brs, 2H), 3,57 (s, 3H), 2,13 (s, 3H), 2,09 (s, 3H).	349,3
D3	A3 B9		44	10,9 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,38 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,72 (m, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,26 (s, 1H), 6,96 (m, 1H), 6,56 (m, 1H), 6,44 (s, 1H), 4,90 (brs, 2H), 2,20 (m, 1H), 2,09 (s, 3H), 1,98 (m, 1H), 1,02 (m, 4H), 0,85 (m, 4H).	385,4
D4	A2 B9		40	10,9 (brs, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,63 (m, 2H), 7,73 (s, 1H), 7,98 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,56 (dd, J = 2,4 y 8,0 Hz, 1H), 6,52 (s, 1H), 5,00 (brs, 2H), 2,22 (m, 1H), 2,10 (s, 3H), 1,98 (s, 3H), 1,02 (m, 2H), 1,09 (m, 2H) .	395,3

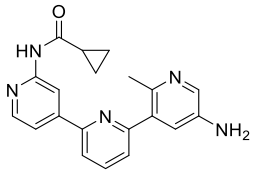
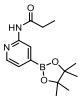
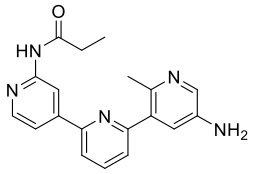
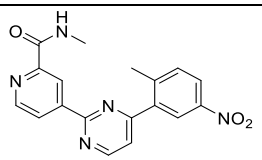
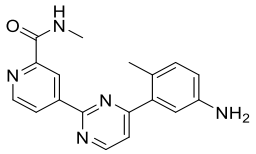
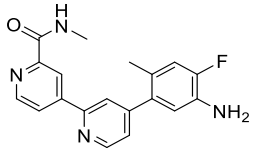
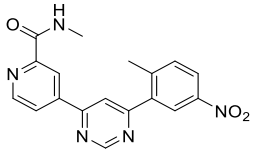
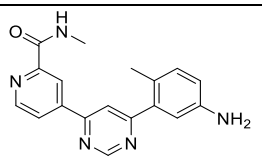
D5	A5 B17		60	Sin datos	364,2
D6	D5	 Método C	57	Sin datos	334,2
D7	B19		59	Sin datos	379,0
D8	A5 B18		crud o	Sin datos	368,2
D9	D8	 Método C	44	Sin datos	338,2
D10	A5 B2		62	10,6 (brs, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,75 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,42 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,78 (dd, J = 1,2 y 5,2 Hz, 1H), 7,42 (dd, J = 1,2 y 4,8 Hz, 1H), 6,99 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,59 (dd, J = 2,4 y 8,4 Hz, 1H), 6,54 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 5,00 (s, 2H), 2,12 (s, 3H), 2,08 (s, 3H).	319,1

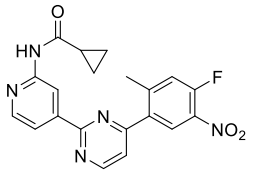
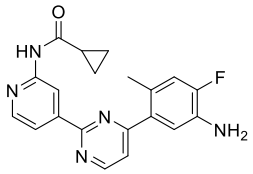
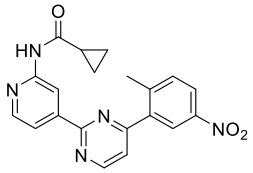
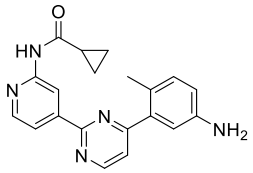
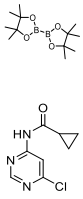
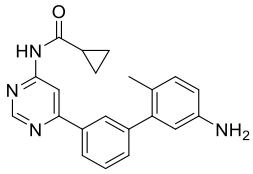
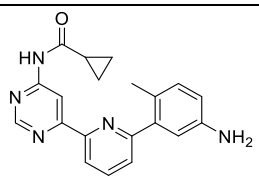
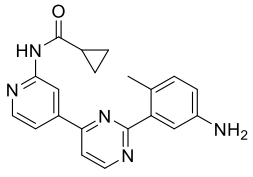
D11	A5 B20		42	10,6 (s, 1H), 9,43 (s, 1H), 8,95 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,47 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 7,84 (m, 1H), 7,03 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,77 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,63 (dd, J = 2,0 y 8,0 Hz, 1H), 5,0 (s, 2H), 2,29 (s, 3H), 2,12 (s, 3H).	320,4
D12	A3 B20		59	10,9 (s, 1H), 9,21 (s, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,48 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,83 (m, 1H), 7,02 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,75 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,64 (d, J = 2,4 y 8,0 Hz, 1H), 5,00 (s, 2H), 2,23 (s, 3H), 2,02 (m, 1H), 0,85 (m, 4H).	346,0
D13	A3 B2		61	10,8 (brs, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,75 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,42 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,78 (dd, J = 1,2 y 5,6 Hz, 1H), 7,42 (dd, J = 1,2 y 4,8 Hz, 1H), 6,99 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,58 (dd, J = 2,4 y 8,0 Hz, 1H), 6,53 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 5,0 (s, 2H), 2,10 (s, 3H), 2,02 (m, 1H), 0,83 (m, 4H).	345,3
D14	A5 B21		70	10,4 (brs, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,28 (m, 1H), 7,85 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,44 (brs, 1H), 6,94 (d, J = 12,4 Hz, 1H), 6,67 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 5,0 (s, 2H), 3,54 (s, 3H), 2,14 (s, 3H), 2,08 (s, 3H).	367,0
D15	A5 B11		84	10,5 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,76 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,40 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,78 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,41 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 7,00 (d, J = 12,4 Hz, 1H), 6,74 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 5,00 (s, 2H), 2,13 (s, 3H), 2,12 (s, 3H).	337,3

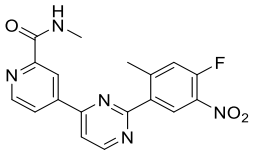
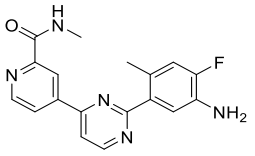
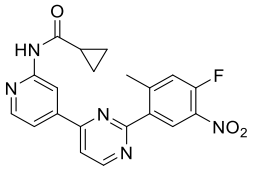
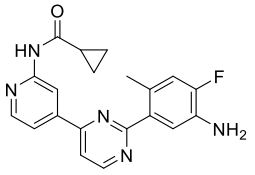
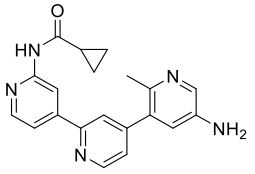
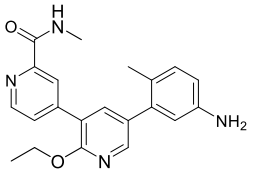
D16	A7 B11		37	10,8 (brs, 1H), 9,34 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 8,71 (brs, 1H), 8,37 (brs, 1H), 7,91 (m, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,43 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 6,99 (d, J = 12,4 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 5,00 (brs, 2H), 2,13 (s, 3H).	323,3
D17	A6 B23		87	8,87 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 8,76 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 8,09 (brs, 1H), 7,80 (dd, J = 1,6 y 5,2 Hz, 1H), 6,93 (d, J = 12,4 Hz, 1H), 6,70 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 6,36 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 6,18 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 5,0 (brs, 2H), 3,26 (s, 3H), 2,84 (d, J = 5,2 Hz, 3H), 2,15 (s, 3H).	367,0
D18	A6 B2		64	8,83 (m, 1H), 8,78 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,74 (m, 2 H), 8,30 (dd, J = 1,8 y 5,1 Hz, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,45 (dd, J = 1,5 y 5,0 Hz, 1H), 6,99 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,58 (dd, J = 2,4 y 8,1 Hz, 1H), 6,56 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 5,03 (s, 2H), 2,85 (d, J = 4,8 Hz, 3H), 2,11 (s, 3H).	319,2
D19	 B20		47	9,93 (s, 1H), 9,21 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,41 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,01 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,76 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,64 (dd, J = 2,4 y 8,4 Hz, 1H), 5,05 (brs, 2H), 2,24 (s 3H), 1,48 (s, 9H).	378,0
D20	A6 B24		84	Sin datos	350,2

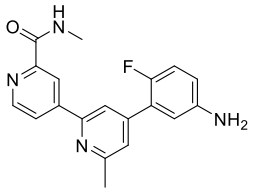
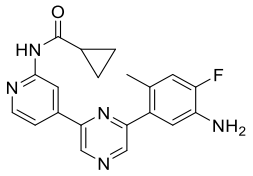
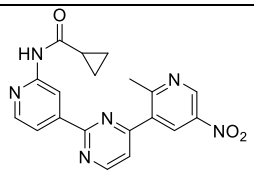
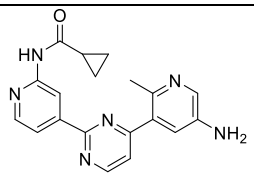
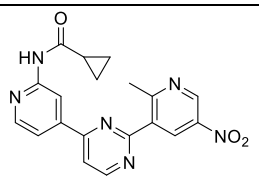
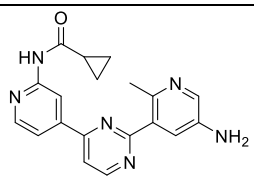
D21	D20	 Método C	82	Sin datos	320,2
D22	A8 B20		30	9,12 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,12 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,20 (brs, 1H), 7,00 (dd, J = 4,0 y 8,4 Hz, 1H), 6,81 (s, 1H), 6,75 (s, 1H), 6,63 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 5,03 (brs, 2H), 3,47 (s, 4H), 3,27 (s, 3H), 2,23 (s, 3H).	336,1
D23	A5 B25		crud o	Sin datos	350,2
D24	D23	 Método C	75	10,6 (s, 1H), 9,10 (s, 1H), 8,99 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,47 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,99 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,63 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,02 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,80 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 6,64 (m, 1H), 5,08 (s, 2H), 2,30 (s, 3H), 2,12 (s, 3H).	320,2
D25	A5 B23		44	10,7 (s, 1H), 8,43 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,29 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 6,92 (d, J = 12,4 Hz, 1H), 6,69 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,34 (s, 1H), 6,11 (s, 1H), 5,03 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 3,27 (s, 3H), 2,14 (s, 3H), 2,11 (s, 3H).	367,0
D26	A9 B2		78	8,79 (m, 2H), 8,74 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 8,19 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,31 (dd, J = 1,6 y 2,0 Hz, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,45 (dd, J = 1,2 y 4,0 Hz, 1H), 7,00 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,57 (m, 2H), 5,02 (brs, 2H), 2,91-2,98 (m, 1H), 2,12 (s, 3H), 0,74 (m, 4H).	345,2

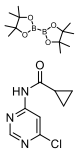
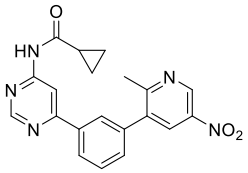
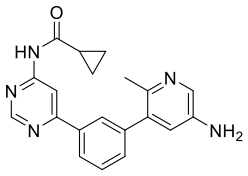
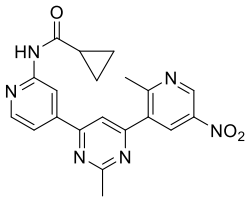
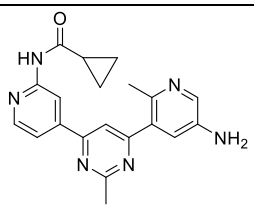
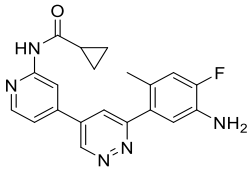
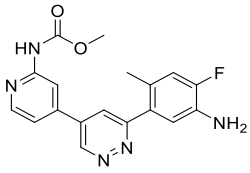
D27	A6 B14		61	8,85 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 8,82 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,77 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 8,75 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,32 (dd, J = 3,2 y 6,8 Hz, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,94 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,54 (m, 2H), 7,48 (m, 1H), 6,91 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 2,85 (d, J = 4,8 Hz 3H), 2,30 (s, 3H).	320,0
D28	A6 B9		75	8,83 (brm, 1H), 8,71 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,25 (m, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,34 (s, 1H), 6,98 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,55-6,61 (m, 2H), 5,01 (brs, 2H), 2,85 (d, J = 4,8 Hz, 3H), 2,25 (m, 1H), 2,12 (s, 3H), 1,02-1,09 (m, 4H).	359,3
D29	A6 B18		91	Sin datos	368,2
D30	D29	 Método C	83	9,03 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,95 (s, 1H), 8,87 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 8,82 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,47 (dd, J = 1,7 y 5,1 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,05 (m, 2H), 5,18 (s, 2H), 2,85 (d, J = 4,8 Hz, 3H), 2,32 (s, 3H).	Sin datos
D31	A6 B26		77	Sin datos	368,2
D32	D31	 Método C	86	Sin datos	338,2

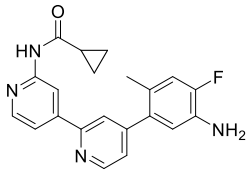
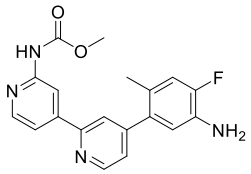
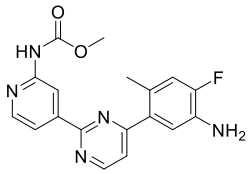
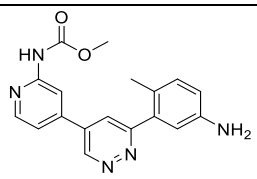
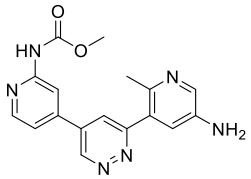
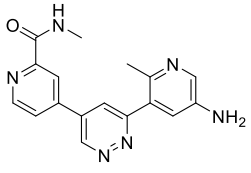
D33	A3 B30		95	10,9 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,43 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 8,04 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,98 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,92 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,77 (t, J = 4,4 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,04 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 5,22 (brs, 2H), 2,38 (s, 3H), 2,03 (m, 1H), 0,83 (m, 4H).	346,1
D34	B30 		55	10,5 (s, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,41 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,04 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,99 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,93 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,05 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 5,24 (brs, 2H), 2,43 (q, J = 7,6 Hz, 2H), 2,39 (s, 3H), 1,10 (t, J = 7,6 Hz, 3H).	334,2
D35	A6 B25		crudo	Sin datos	350,2
D36	D35	 Método C	56	Sin datos	320,2
D37	A6 B11		41	Sin datos	337,2
D38	A6 B27		71	Sin datos	350,2
D39	D38	 Método C	51	Sin datos	320,2

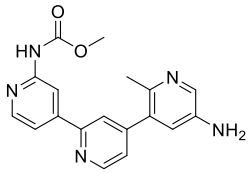
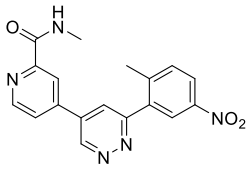
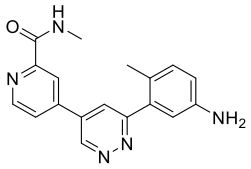
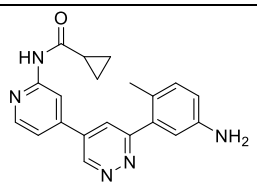
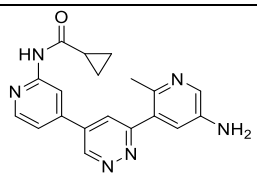
D40	A3 B18		crudo	Sin datos	394,2
D41	D40	 Método C	49	Sin datos	364,2
D42	A3 B25		crudo	Sin datos	376,2
D43	D42	 Método C	62	Sin datos	346,2
D44	B12 		72	11,3 (s, 1H), 8,95 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,01 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,91 (br s, 1H), 7,58 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,47 (brd, J = 8,0 Hz, 1H), 6,95 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,51 (brm, 2H), 4,93 (brs, 2H), 2,06 (s, 3H), 2,05 (m, 1H), 0,88 (m, 4H).	345,1
D45	C11 		51	11,3 (s, 1H), 9,05 (s, 1H), 8,98 (s, 1H), 8,35 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,04 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,57 (brd, J = 9,2 Hz, 1H), 6,98 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,66 (brs, 1H), 6,58 (brd, J = 8,0 Hz, 1H), 4,99 (brs, 2H), 2,25 (s, 3H), 2,06 (m, 1H), 0,88 (m, 4H).	346,1
D46	C9 		25	11,0 (s, 1H), 9,03 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,51 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,97 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,85 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,15 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,99 (d,	346,1

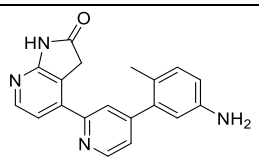
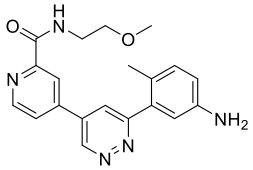
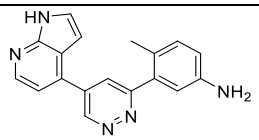
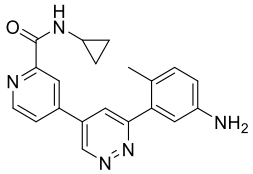
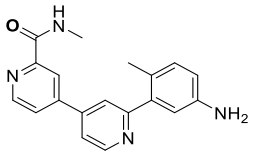
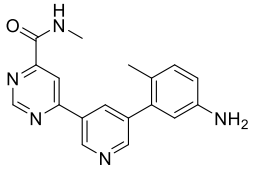
				J = 8,4 Hz, 1H), 6,63 (dd, J = 2,8 y 8,4 Hz, 1H), 5,02 (brs, 2H), 2,39 (s, 3H), 2,04 (m, 1H), 0,84 (m, 4H).	
D47	C10 		85	9,18 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 8,92 (brm, 1H), 8,88 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,74 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,40 (dd, J = 1,8 y 5,1 Hz, 1H), 8,34 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 12,4 Hz, 1H), 2,86 (d, J = 4,8 Hz, 3H), 2,76 (s, 3H).	368,2
D48	D47		crudo	Sin datos	338,2
D49	C9 		58	11,0 (s, 1H), 9,14 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 8,96 (s, 1H), 8,73 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,54 (dd, J = 0,8 y 5,2 Hz, 1H), 8,13 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 7,88 (dd, J = 1,6 y 5,2 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 12,5 Hz, 1H), 2,76 (s, 3H), 2,05 (m, 1H), 0,81-0,87 (m, 4H).	394,2
D50	D49		crudo	Sin datos	364,2
D51	A3 B14		63	Sin datos	346,2
D52	A6 B43		29	8,81 (q, J = 4,8 Hz, 1H), 8,67 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,18 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,87 (m, 2H), 6,95 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,52 (m, 2H), 4,93 (brs, 2H), 4,44 (q, J = 6,8 Hz, 2H), 2,83 (d, J = 4,8 Hz, 3H), 2,10 (s,	363,0

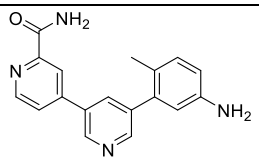
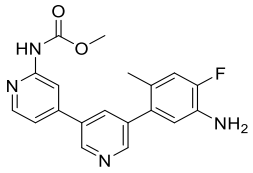
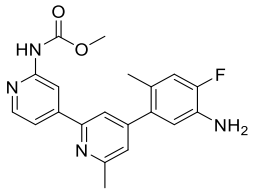
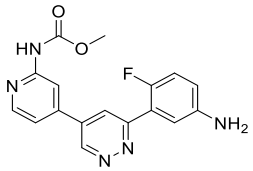
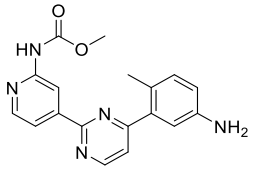
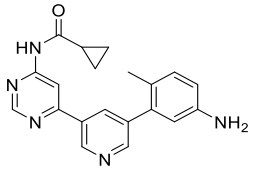
				3H), 1,34 (t, J = 7,2 Hz, 3H).	
D53	A6 B15		56	8,85 (brq, J = 5,6 Hz, 1H), 8,74 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,71 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 8,27 (dd, J = 1,6 y 5,2 Hz, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,04 (td, J = 2,0 y 8,8 Hz, 1H), 6,81 (dd, J = 2,8 y 6,8 Hz, 1H), 6,66 (dt, J = 3,2 y 8,4 Hz, 1H), 5,13 (brs, 2H), 2,85 (d, J = 4,8 Hz, 3H), 2,64 (s, 3H).	337,0
D54	C13 		54	10,9 (s, 1H), 9,21 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,48 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,84 (dd, J = 1,2 y 4,8 Hz, 1H), 7,03 (d, J = 12,4 Hz, 1H), 6,97 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 5,12 (brs, 2H), 2,22 (s, 3H), 2,14 (m, 1H), 0,79-0,89 (m, 4H).	364,1
D55	A3 B44		78	Sin datos	377,2
D56	D55		59	Sin datos	347,2
D57	C9 		44	11,1 (s, 1H), 9,40 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 9,20 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 9,02 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 8,98 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,55 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,19 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,91 (dd, J = 1,6 y 5,2 Hz, 1H), 2,98 (s, 3H), 2,05 (m, 1H), 0,82-0,87 (m, 4H).	377,2
D58	D57		90	Sin datos	347,2

D59	B45 		55	11,3 (s, 1H), 9,30 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,96 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,42 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,15 (m, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,70 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,69 (s, 1H), 2,58 (s, 3H), 2,07 (m, 1H), 0,86-0,92 (m, 4H).	376,2
D60	D59		67	11,3 (s, 1H), 8,95 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,04 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,88 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,62 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,84 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 5,20 (brs, 2H), 2,25 (s, 3H), 2,07 (m, 1H), 0,86-0,92 (m, 4H).	346,0
D61	C14 		38	11,0 (s,1H), 9,38 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,91 (s, 1H), 8,77 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,52 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,90 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 2,80 (s, 3H), 2,75 (s, 3H), 2,06 (m, 1H), 0,83-0,86 (m, 4H).	391,0
D62	D61		73	11,0 (s, 1H), 8,89 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 7,98 (d, J = 13,2 Hz, 2H), 7,86 (s, 1H), 7,13 (s, 1H), 5,30 (s, 2H), 2,75 (s, 3H), 2,49 (s, 3H), 2,04 (m, 1H), 0,84-0,87 (m, 4H).	361,3
D63	C12 		24	11,03 (s, 1H), 9,54 (s, 1H), 8,43-8,61 (m, 2H), 8,00 (s, 1H), 7,65 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,02 (d, J = 12,3 Hz, 1H), 6,95 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 5,12 (s, 2H), 2,17 (s, 3H), 2,07 (m, 1H), 0,86-0,80 (m, 4H).	364,2
D64	C15 		71	Sin datos	354,2

D65	A3 B11		67	10,88 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,74 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,41 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,78 (dd, J = 4,0, 1,2 Hz, 1H), 7,42 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 7,00 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 6,73 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 5,09 (s, 2H), 2,12 (s, 3H), 2,02 (m, 1H), 0,81-0,84 (m, 4H).	363,3
D66	A16 B11		54	10,28 (s, 1H), 8,75 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,36 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,74 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 7,42 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 7,00 (d, J = 12,4 Hz, 1H), 6,74 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 5,09 (s, 2H), 3,69 (s, 3H), 2,13 (s, 3H).	353,0
D67	A16 B28		60	10,35 (s, 1H), 9,00 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,44 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 7,96 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 7,06 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 7,02 (s, 1H), 5,17 (s, 2H), 3,70 (s, 3H), 2,33 (s, 3H).	354,0
D68	A16 B51		35	Sin datos	336,2
D69	C15 		22	10,44 (s, 1H), 9,59 (s, 1H), 8,45 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,15 (d, J = 15,9 Hz, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,62 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 7,10 (s, 1H), 5,29 (s, 2H), 3,69 (s, 3H), 2,33 (s, 3H).	337,0
D70	A6 B52		46	9,75 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,89 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 8,83 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,34 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,98 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,14 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 5,30 (s, 2H), 2,86 (d, J = 6,0 Hz, 3H), 2,32 (s,	321,1

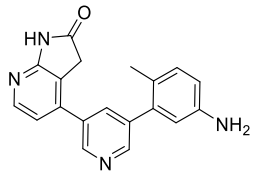
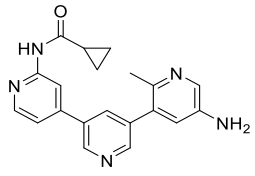
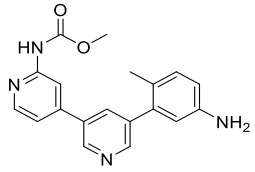
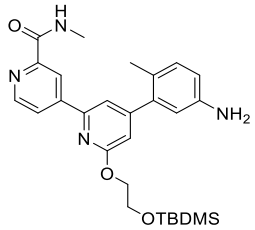
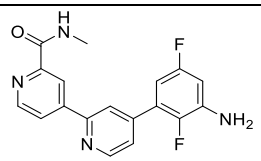
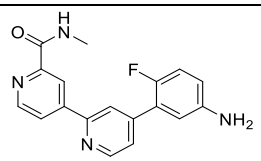
				3H).	
D71	A16 B14		71	10,28 (s, 1H), 8,77 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,60 (t, J = 1,1 Hz, 1H), 8,36 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 7,96 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,92 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 7,75 (dd, J = 5,2, 1,6 Hz, 1H), 7,48 (dd, J = 5,0, 1,5 Hz, 1H), 6,88 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 5,26 (s, 2H), 3,69 (s, 3H), 2,28 (s, 3H).	336,0
D72	A6 B50		crudo	Sin datos	Sin datos
D73	D72		20	9,70 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,87 (q, J = 4,8 Hz, 1H), 8,82 (dd, J = 5,2, 0,4 Hz, 1H), 8,50 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 8,21 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,19 (dd, J = 4,8, 1,6 Hz, 1H), 7,03 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,77 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,64 (dd, J = 8,0, 2,4 Hz, 1H), 5,05 (br s, 2H), 2,86 (br d, J = 4,8 Hz, 3H), 2,18 (s, 3H).	320,3
D74	C12 		54	11,01 (s, 1H), 9,54 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,53 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 8,50 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,97 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,66 (dd, J = 5,2, 2,0 Hz, 1H), 7,02 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,73 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,64 (dd, J = 8,0, 2,4 Hz, 1H), 5,04 (s, 2H), 2,15 (s, 3H), 2,05 (m, 1H), 0,81-0,85 (m, 4H).	346,1
D75	A3 B52		56	11,03 (s, 1H), 9,58 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,51 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,10 (s, 1H), 5,30 (s, 2H), 2,33 (s, 3H), 2,04 (m, 1H), 0,84-0,87 (m, 4H).	347,3

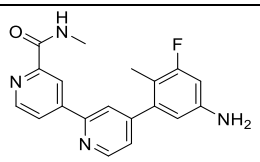
D76	A17 B2		8	Sin datos	317,2
D77	A21 B50	 reducción con Fe	54	9,71 (s, 1H), 8,82 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,22 (s, 2H), 7,03 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,77 (s, 1H), 6,65 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 5,04 (brs, 2H) 3,50 (brm, 4H), 3,28 (s, 3H), 2,10 (s, 3H).	364,2
D78	A19 B50	 reducción con Fe	65	9,61 (s, 1H), 8,38 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,47 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,03 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,83 (s, 1H), 6,75 (s, 2H), 6,63 (m, 1H), 5,05 (brs, 2H), 2,21 (s, 3H).	301,9
D79	A9 B50	 reducción con Fe	36	Sin datos	346,1
D80	C18 	 reducción con Fe	34	8,87 (m, 1H), 8,74-8,79 (m, 2H), 8,37 (s, 1H), 8,07 (m, 1H), 7,84 (d, J =3,6 Hz, 1H), 7,80 (m, 1H), 6,98 (m, 1H), 6,73 (m, 1H), 6,56 (dd, J = 8,0, 2,4 Hz, 1H), 4,97 (br s, 2H), 2,85 (d, J = 4,8 Hz, 3H), 2,18 (s, 3H).	319,3
D81	C19 		97	9,40 (s, 1H), 9,37 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 9,06 (q, J = 4,9 Hz, 1H), 8,70 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,50 (m, 1H), 6,99 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,59 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,53 (s, 1H), 5,02 (s, 2H), 2,86 (d, J = 4,8 Hz, 3H), 2,10 (s, 3H).	320,2

D82	C20 		crudo	Sin datos	350,0
D83	A16 B54		75	10,3 (s, 1H), 8,90 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,37 (m, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,49 (m, 1H), 7,01 (d, J = 12,3 Hz, 1H), 6,75 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 5,08 (s, 2H), 3,69 (s, 3H), 2,12 (s, 3H).	353,2
D84	A16 B55		83	10,3 (s, 1H), 8,55 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,34 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,71 (dd, J = 1,6 y 5,2 Hz, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,27 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 6,98 (d, J = 12,3 Hz, 1H), 6,72 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 5,07 (s, 2H), 3,69 (s, 3H), 2,60 (s, 3H), 2,12 (s, 3H).	
D85	A16 B56	 reducción con Fe	65	Sin datos	340,0
D86	A16 B25	 reducción con Fe	crudo	Sin datos	336,2
D87	C21 		84	11,4 (s, 1H), 9,16 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 9,00 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 8,68 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,23 (t, J = 2,4 Hz, 1H), 7,00 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,58 (dd, J = 2,4 y 8,1 Hz, 1H), 6,53 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 5,03 (s, 2H), 2,05-2,10 (m, 4H), 0,85-0,95 (m, 4H).	346,2
D88	A22		12	9,71 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,77 (d,	433,1

	B50	reducción con Fe		J = 4,8 Hz, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,19 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 7,04 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,82 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,65 (dd, J = 2,4 y 8,0 Hz, 1H), 5,86 (s, 2H), 5,06 (s, 2H), 3,64 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 2,23 (s, 3H), 0,85 (d, J = 2,0 Hz, 2H), 0,04 (s, 9H).	
D89	A16 C1		63	10,25 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,34 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,48 (s, 1H), 6,97 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,74 (s, 1H), 6,57 (dd, J = 8,0, 2,4 Hz, 1H), 6,51 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 5,02 (s, 2H), 4,51 (t, J = 4,4 Hz, 2H), 4,02 (t, J = 4,8 Hz, 2H), 3,69 (s, 3H), 2,09 (s, 3H), 0,86 (s, 9H), 0,05 (s, 6H).	509,1
D90	A16 B29		46	10,3 (s, 1H), 8,32 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,87 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,60 (m, 2H), 7,41-7,46 (m, 2H), 6,84 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 5,18 (s, 2H), 3,70 (s, 3H), 2,26 (s, 3H).	335,2
D91	C29 		44	10,8 (s, 1H), 8,89 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,05 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,88 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,63 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,85 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 5,19 (s, 2H), 3,74 (s, 3H), 2,26 (s, 3H).	336,2
D92	C23		38	9,19 (m, 2H), 8,88 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,00 (d, J = 8,4 Hz, 1H),6,57 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 6,54 (s, 1H) 5,02 (br s, 2H), 3,71 (s, 3H), 2,09 (s, 3H).	336,0

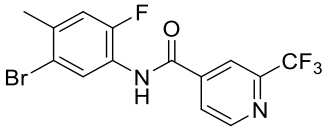
D93	C21		79	Sin datos	347,2
D94	B57 		42	9,29 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 9,13 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 8,69 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,41 (t, J = 2,0 Hz, 1H), 8,35 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,00 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,58 (dd, J = 8,4, 6,4 Hz, 1H), 6,54 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 5,03 (s, 2H), 2,04 (s, 3H), 1,48 (s, 9H). Protón de NH faltante.	375,9 negative
D95	A6 B57		66	Sin datos	319,2
D96	A3 B57		76	Sin datos	345,2
D97	B57 		50	11,0 (s, 1H), 9,17 (2,0 Hz, 1H), 9,00 (s, 1H), 8,68 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,00 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,57 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,54 (s, 1H), 5,04 (s, 2H), 2,78-2,85 (m, 1H), 2,10 (s, 3H), 1,11 (d, J = 8,4 Hz, 6H).	348,2
D98	C21		39	Sin datos	364,2
D99	C25		38	8,90 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 8,80 (m, 2H), 8,39 (dd, J = 1,2 y 5,2 Hz, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,02 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,80 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,64 (dd, J = 2,0 y 8,0 Hz, 1H), 5,06 (s, 2H), 2,86 (d, J = 4,8 Hz, 3H), 2,78 (s, 3H), 2,24	334,0

				(s, 3H).	
D100	A17 B57		19	Sin datos	347,0
D101	A3 B58		44	11,0 (s, 1H), 8,91 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,65 (s, 1,6 Hz, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,43 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,05 (t, J = 2,4 Hz, 1H), 7,91 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,54 (dd, J = 1,2 y 5,2 Hz, 1H), 6,88 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 5,25 (s, 2H), 2,27 (s, 3H), 2,02 (m, 1H), 0,83 (m, 4H).	346,0
D102	A16 B57		60	10,4 (s, 1H), 8,89 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,61 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,53 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,50 (m, 1H), 6,95 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,56 (s, 2H), 5,02 (s, 2H), 3,69 (s, 3H), 2,11 (s, 3H).	335,1
D103	A6 C1		25	8,83 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,72 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,27 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,68 (s, 1H), 6,98 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,78 (s, 1H), 6,58 (dd, J = 2,0 y 8,0 Hz, 1H), 6,53 (s, 1H), 5,02 (s, 2H), 4,53 (t, J = 4,4 Hz, 2H), 4,01 (t, J = 4,8 Hz, 2H), 2,85 (d, J = 4,4 Hz, 3H), 2,10 (s, 3H), 0,84 (s, 9H), 0,05 (s, 6H).	493,0
D104	A6 B59		53	Sin datos	341,2
D105	A6 B61		22	8,89 (q, J = 4,4 Hz, 1H), 8,83 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,76 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,73 (m, 1H), 8,31 (dd, J = 1,8 y 5,1 Hz, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,62 (dt, J = 1,7 y 5,1 Hz, 1H), 7,06 (dd, J = 8,8 y 10,8 Hz,	323,0

				1H), 6,85 (dd, J = 2,8 y 6,7 Hz, 1H), 6,69 (m, 1H), 5,17 (s, 2H), 2,86 (d, J = 4,8 Hz, 3H).	
D106	A6 B62 H_2/ Pd-C		34	8,84 (q, J = 4,4 Hz, 1H), 8,80 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 8,76 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 8,74 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 8,32 (dd, J = 1,8 y 5,1 Hz, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,46 (dd, J = 1,5 y 4,8 Hz, 1H), 6,39-6,48 (m, 2H), 5,37 (s, 2H), 2,86 (d, J = 4,8 Hz, 3H), 1,99 (d, J = 2,0 Hz, 3H).	337,0
D107	A6 B36		69	8,82-8,88 (m, 1H), 8,68-8,75 (m, 2H), 8,27 (dd, J = 1,9 y 5,2 Hz, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,31 (s, 1H), 6,98 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,51-6,60 (m, 2H), 5,02 (s, 2H), 2,84 (d, J = 4,8 Hz, 3H), 2,62 (s, 3H), 2,11 (s, 3H).	333,2
D108	A27 B36		45	Sin datos	336,2

Método General I: Reacción de acoplamiento de amida con cloruro de acilo

[000311] Intermediario **E1**: N-(5-bromo-2-fluoro-4-metilfenil)-2-(trifluorometil)isonicotinamida

[000312] 

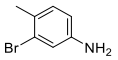
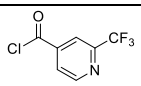
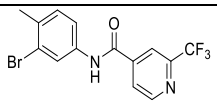
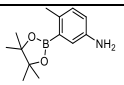
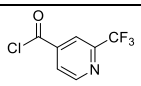
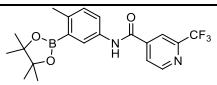
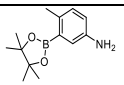
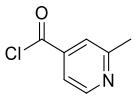
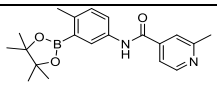
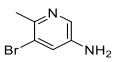
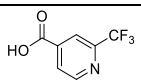
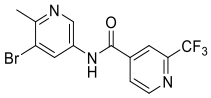
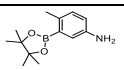
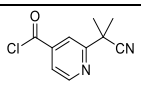
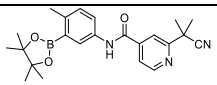
[000313] Una solución de ácido 2-(trifluorometil)isonicotínico (1,40 g, 7,4 mmol) en THF anhidro (25 mL) bajo Ar se enfrió a 0 ºC. Se agregó DMF (0,076 mL, 0,98 mmol) y luego se agregó dicloruro de oxalilo (0,84 mL, 9,8 mmol) por

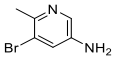
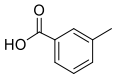
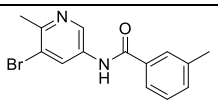
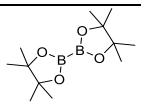
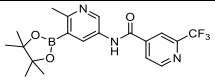
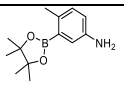
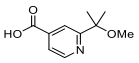
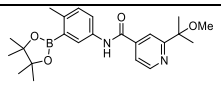
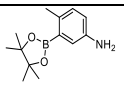
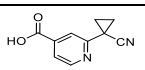
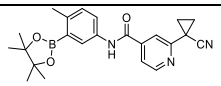
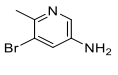
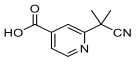
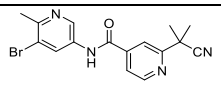
goteo. La mezcla de reacción se agitó a 0 ºC durante 1 h calentando lentamente a temperatura ambiente. La mezcla se concentró hasta una sequedad casi completa (aproximadamente 1mL restante) y luego el residuo se disolvió en THF anhidro (15 mL). La solución se agitó a 0 ºC bajo Ar. Una solución de 5-bromo-2-fluoro-4-metilanilina (1,0 g, 4,9 mmol) y DIEA (1,88 mL, 10,8 mmol) en THF anhidro (10 mL) se agregó por goteo a 0 ºC a una solución de cloruro de 2-(trifluorometil)isonicotinoilo en THF. La mezcla de reacción se agitó a 0 ºC durante 10 min y luego se calentó a temperatura ambiente lentamente durante 1 h. La mezcla se detuvo con $NaHCO_3$ saturado (acuoso, 50 mL) y luego la solución se extrajo con EtOAc (3 x 30 mL). Los materiales orgánicos combinados se lavaron con salmuera (50 mL), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El material crudo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (DCM/MeOH 0 a 5 %) para dar N-(5-bromo-2-fluoro-4-metilfenil)-2-(trifluorometil)isonicotinamida (1,29 g, 70 % de rendimiento) como un sólido blanco. MS (ESI) m/z: 377,0 ($M+H^+$) y 379,0.

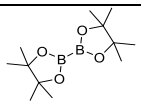
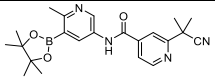
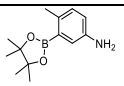
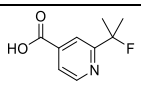
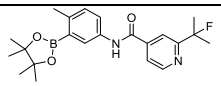
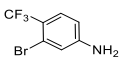
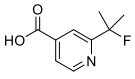
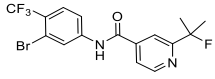
[000314] Usando el Método General I precedente, se prepararon los siguientes intermediarios de la Tabla F.

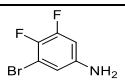
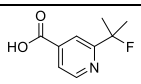
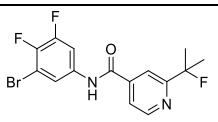
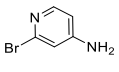
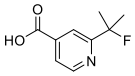
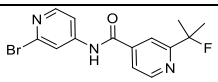
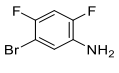
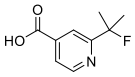
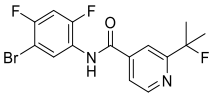
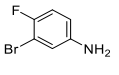
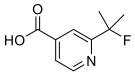
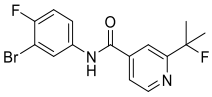
Tabla F.

Ej. Nro.	MP1	MP2	Producto	Rendimiento (%)	^{1}H RMN (400 o 500 MHz, DMSO-d_6): δ	MS (m/z: $M+H^+$)

E2				57	Sin datos	358,0 360,0
E3				crudo	Sin datos	407,2
E4				crudo	10,4 (s, 1H), 8,61 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,86 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,66 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,17 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 2,56 (s, 3H), 2,43 (s, 3H), 1,30 (s, 12H).	Sin datos
E5				89	10,9 (s, 1H), 9,01 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 8,79 (brs, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,19 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 2,56 (s, 3H).	360,0
E6				crudo	10,5 (s, 1H), 8,78 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,93 (m, 1H), 7,87 (m, 2H), 7,17 (m, 1H), 2,44 (s, 3H),	406,0

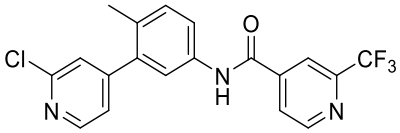
					1,76 (s, 6H), 1,30 (s, 12H).	
E7				75	10,5 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 7,78 (brs, 1H), 7,75 (t, J = 4,8 Hz, 1H), 7,44 (brs, 2H), 2,54 (s, 3H), 2,40 (s, 3H).	306,8
E8	E5		 Método A	60	10,8 (s, 1H), 8,97 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,33 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 8,21 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 7,43-7,56 (m, 1H), 2,62 (s, 3H), 1,33 (s, 12H).	408,0
E9				crudo	Sin datos	411,1
E10				28	Sin datos	404,0
E11				91	10,8 (s, 1H), 8,83 (dd, J = 0,8 y 5,0 Hz, 1H), 8,78 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,44 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,87 (dd, J = 1,6	Sin datos

					y 5,0 Hz, 1H), 2,56 (s, 3H), 1,76 (s, 6H).	
E12	E11		 Método A	81	10,7 (s, 1H), 8,97 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 8,82 (dd, J = 0,8 y 5,0 Hz, 1H), 8,32 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,90 (dd, J = 1,5 y 5,0 Hz, 1H), 2,62 (s, 3H), 1,77 (s, 6H), 1,33 (s, 12H).	Sin datos
E13				50	10,5 (s, 1H), 8,73 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,95 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,87 (dd, J = 2,0 y 8,0 Hz, 1H), 7,83 (dd, J = 1,6 y 5,2 Hz, 1H), 7,19 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 2,44 (s, 3H), 1,71 (d, J = 22,4 Hz, 6H), 1,31 (s, 12H).	399,3
E14				100	Sin datos	405,0 407,0

E15				100	10,8 (s, 1H), 8,75 (dt, J = 1,0 y 5,1 Hz, 1H), 7,99 (dt, J = 1,0 y 2,1 Hz, 1H), 7,85-7,94 (m, 2H), 7,77 (dd, J = 1,6 y 5,1 Hz, 1H), 1,68 (d, J = 22,2 Hz, 6H)	Sin datos
E16				crudo		
E17				crudo	Sin datos	373,0 375,0
E18				crudo	Sin datos	355,0 357,0

Método General J: Reacción de acoplamiento de amida con HATU

[000315] Intermediario **F1**: N-(3-(2-cloropiridin-4-il)-4-metilfenil)-2-(trifluorometil)isonicotinamida

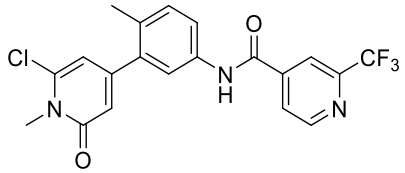


[000316] Una solución de ácido 2-(trifluorometil)isonicotínico (2,63 g, 14 mmol) en DMF (34 mL) se trató con HATU (5,23 g, 14 mmol) y DIEA (3,61 mL, 21 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 10 min y luego se agregó 3-(2-cloropiridin-4-il)-4-metilanilina (**B2**, 1,50 g, 6,9 mmol). La reacción luego se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. y luego se enfrió a temperatura

ambiente. La mezcla de reacción se detuvo con agua helada (100 mL) y se dejó agitar durante 90 min. El sólido amarillo se filtró y se disolvió en MeOH. La solución se concentró bajo presión reducida para dar un aceite amarillo. El aceite amarillo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc/hexanos 0 a 50 %) para dar N-(3-(2-cloropiridin-4-il)-4-metilfenil)-2-(trifluorometil)isonicotinamida (1,49 g, 55 % de rendimiento) como un sólido amarillo. ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6): δ 10,7 (s, 1H), 8,99 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,49 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,18 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,78 (dd, J = 2,2 y 8,3 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,46 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,37 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 2,24 (s, 3H); MS (ESI) m/z: 392,0 ($M+H^+$).

Método General K: Reacción de acoplamiento de amida con T3P

[000317] Intermediario **F2**: N-(3-(6-cloro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)-4-metilfenil)-2-(trifluorometil)isonicotinamida

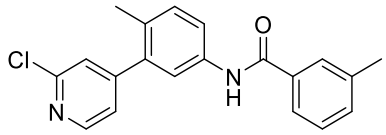


[000318] Una solución de 4-(5-amino-2-metilfenil)-6-cloro-1-metilpiridin-2(1H)-ona (**B6**, 0,6 g, 2,4 mmol) y ácido 2-(trifluorometil)isonicotínico (0,55 g, 7,2 mmol) en THF (12 mL), se trató con DIEA (1,2 g, 9,6 mmol). Se agregó T3P (50 % en EtOAc, 4,6 mL, 7,2 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 6 h. La mezcla de reacción se detuvo con agua (12 mL) y la solución se extrajo con EtOAc (3 x 30 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (30 mL), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró, y se concentró bajo presión reducida para dar N-(3-(6-cloro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)-4-metilfenil)-2-(trifluorometil)isonicotinamida (0,95 g,

93 % de rendimiento) como un sólido marrón. ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6): δ 10,7 (s, 1H), 8,99 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,19 (d, J = 4,0 Hz, 1H)), 7,74 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,33 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,55 (s, 1H), 6,35 (s, 1H), 3,61 (s, 3H), 2,27 (s, 3H); MS (ESI) m/z: 422,0 ($M+H^+$).

Método General L: Reacción de acoplamiento de amida con cloruro de acilo

[000319] Intermediario **F3**: N-(3-(2-cloropiridin-4-il)-4-metilfenil)-3-metilbenzamida

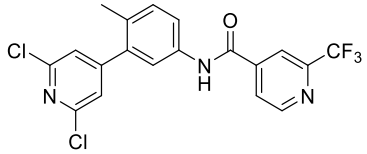


[000320] Una mezcla de DMF (0,071 mL, 0,91 mmol) y ácido 3-metilbenzoico (0,75 g, 5,5 mmol) en THF (15 mL) se enfrió a 0 ºC. Se agregó cloruro de oxalilo (0,80 mL, 9,1 mmol) por goteo y la mezcla de reacción se agitó durante 30 min bajo las mismas condiciones. La mezcla se concentró hasta secar y luego se agregó THF (20 mL) y se concentró (se repitió dos veces). Una mezcla de 3-(2-cloropiridin-4-il)-4-metilanilina (**B2**, 1,0 g, 4,6 mmol) y DIEA (1,8 mL, 10,1 mmol) en THF (30 mL) se enfrió a 0 ºC y la solución del cloruro de ácido en THF (20 mL) se agregó a la solución de amina. La mezcla de reacción se agitó bajo las mismas condiciones durante 30 min. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida y el residuo se trató con $NaHCO_3$ saturado (acuoso, 50 mL) y DCM (30 mL). La fase acuosa se extrajo con DCM (2 x 30 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre $MgSO_4$ anhidro, se filtró, y se concentró bajo presión reducida para obtener N-(3-(2-cloropiridin-4-il)-4-metilfenil)-3-metilbenzamida (1,54 g, crudo). ^{1}H RMN (500

MHz, DMSO-d_6): δ 10,3 (s, 1H), 8,48 (d, J = 5,1Hz, 1H), 7,75 (m, 4H), 7,54 (s, 1H), 7,45 (dd, J = 1,5 y 5,1 Hz, 1H), 7,39 (m, 2H), 7,32 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 2,39 (s, 3H), 2,23 (s, 3H); MS (ESI) m/z: 337,0 ($M+H^+$).

Método General M: reacción de Suzuki

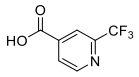
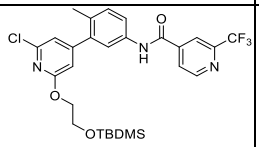
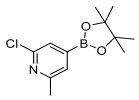
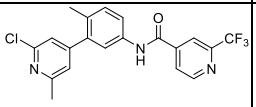
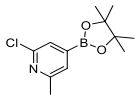
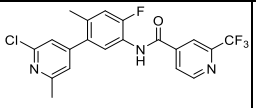
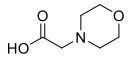
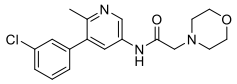
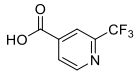
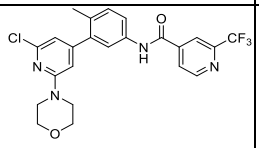
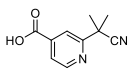
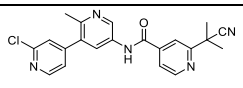
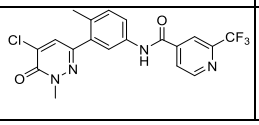
[000321] Intermediario **F4**: N-(3-(2,6-dicloropiridin-4-il)-4-metilfenil)-2-(trifluorometil)isonicotinamida

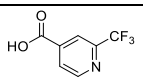
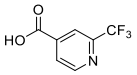
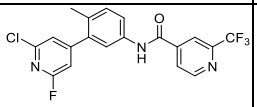
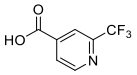
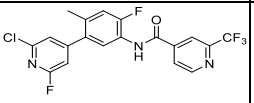
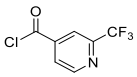
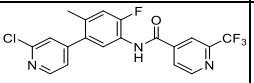
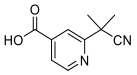
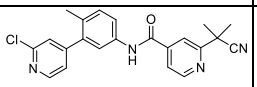
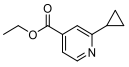
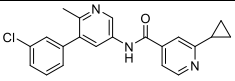
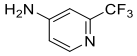
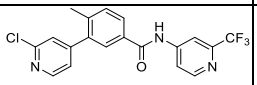


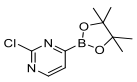
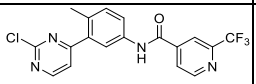
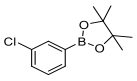
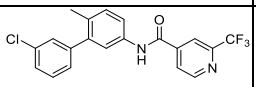
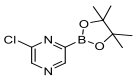
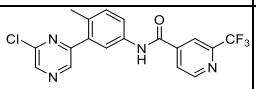
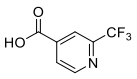
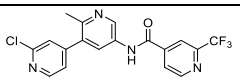
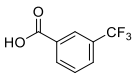
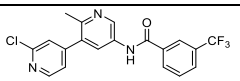
[000322] Una mezcla de 2,6-dicloro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (1,53 g, 5,6 mmol), N-(3-bromo-4-metilfenil)-2-(trifluorometil)isonicotinamida (**E2**, 2,0 g, 5,6 mmol) y K_2CO_3 (1,54 g, 11 mmol) en una mezcla de 1,4-dioxano (25 mL) y agua (3 mL) se burbujeó con Ar durante 2 min. Se agregó $Pd(dppf)Cl_2$ (0,10 g, 0,14 mmol) y luego se burbujeó con Ar nuevamente durante 2 min. La mezcla de reacción se calentó a 85 ºC durante 2 h y luego se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (100 mL) y la solución se filtró a través de una almohadilla de celite. El material filtrado se trató con $NaHCO_3$ saturado (acuoso, 125 mL) y luego la fase orgánica se secó sobre $MgSO_4$ anhidro, se filtró, y se concentró bajo presión reducida para dar un sólido marrón. El material crudo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc/hexanos 0 a 50 %) para obtener N-(3-(2,6-dicloropiridin-4-il)-4-metilfenil)-2-(trifluorometil)isonicotinamida (2,22 g, 93 % de rendimiento) como un sólido color tostado. MS (ESI) m/z: 426,0 ($M+H^+$).

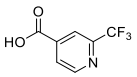
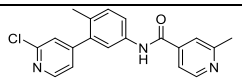
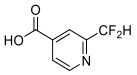
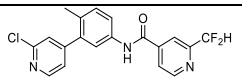
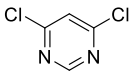
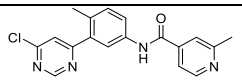
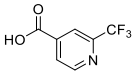
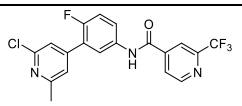
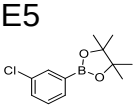
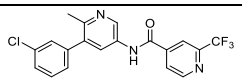
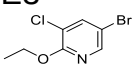
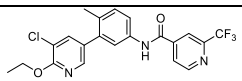
[000323] Usando los Métodos Generales J, K, L y M precedentes, se prepararon los siguientes intermediarios de la Tabla G.

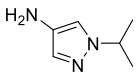
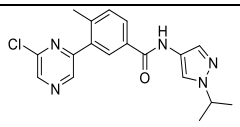
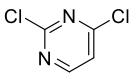
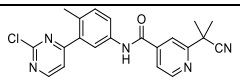
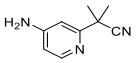
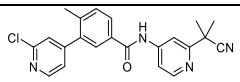
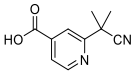
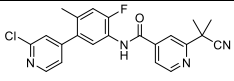
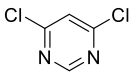
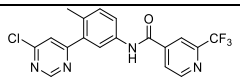
Tabla G.

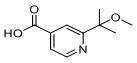
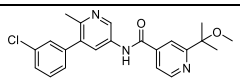
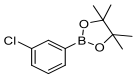
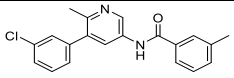
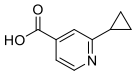
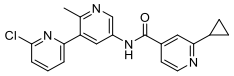
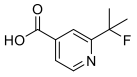
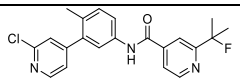
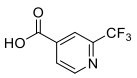
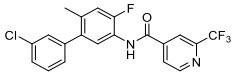
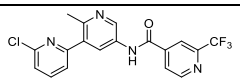
Ej. Nro.	MP	Producto	Método	Rendimiento (%)	^{1}H RMN (400 o 500 MHz, DMSO-d_6): δ	MS (m/z: $M+H^+$)
F5	C1 		J	69	Sin datos	566,2
F6	E2 		M	45	Sin datos	406,0
F7	E1 		M	40	Sin datos	424,0
F8	B29 		J	crudo	Sin datos	346,2
F9	C2 		J	93	10,7 (s, 1H), 8,98 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,18 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,33 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,73 (s, 1H), 6,69 (s, 1H), 3,68 (t, J = 4,7 Hz, 4H), 3,49 (t, J = 4,7 Hz, 4H), 2,23 (s, 3H).	477,2
F10	B14 		K	45	Sin datos	392,2
F11	B7		J	41	10,7 (s, 1H), 8,99 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,18 (d, J = 8,0	421,3 ($M-H^+$)

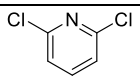
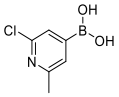
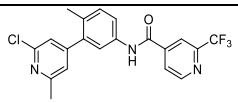
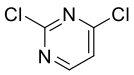
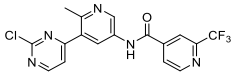
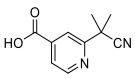
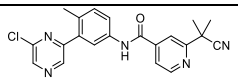
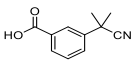
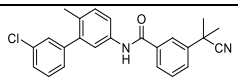
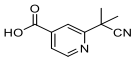
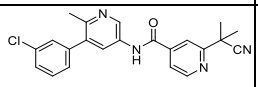
					Hz, 1H), 7,77 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,38 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,02 (s, 1H), 3,69 (s, 3H), 2,15 (s, 3H).	
F12	B3 		J	52	10,7 (s, 1H), 9,00 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,19 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,67 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,55 (m, 1H), 7,35 (m, 1H), 7,20 (s, 1H), 2,26 (s, 3H).	408,0 ($M-H^+$)
F13	B4 		J	53	10,7 (s, 1H), 9,01 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,19 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,41 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 7,34 (s, 1H), 2,31 (s, 3H).	426,0 ($M-H^-$)
F14	B11 		L	crudo	Sin datos	410,0
F15	B2 		J	58	Sin datos	391,2
F16	B29 		acoplamiento directo de amida con LiHMDS	91	Sin datos	364,2
F17	B16 	 Usando cloruro de oxalilo	L	crudo	10,6 (s, 1H), 8,66 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 8,52 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,28 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,05 (m, 1H), 7,98 (m, 1H), 7,94 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 7,55 (m,	392,0

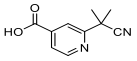
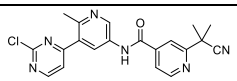
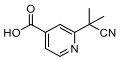
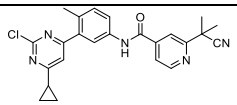
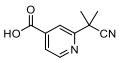
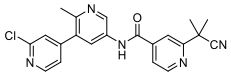
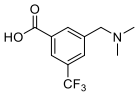
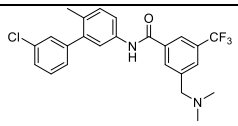
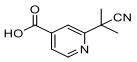
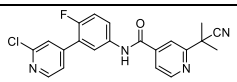
					2H), 2,35 (s, 3H).	
F18	E2 		M	53	10,8 (s, 1H), 8,96 (t, J = 5,0 Hz, 1H), 8,84 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,18 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,93 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,85 (dd, J = 2,2 y 8,4 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 2,38 (s, 3H).	393,0
F19	E2 		M	91	Sin datos	391,0
F20	E2 		M	35	10,8 (s, 1H), 8,99 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,20 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,91 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,86 (dd, J = 2,3 y 8,3 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 2,37 (s, 3H).	393,0
F21	B14 		J	75	10,9 (s, 1H), 9,01 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 8,90 (s, 1H), 8,54 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,21 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,53 (m, 1H), 2,45 (s, 3H).	393,1
F22	B14 		J	65	10,7 (s, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,53 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,28 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,99 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,81 (m, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,54 (m, 1H), 2,44 (s, 3H).	392,1

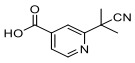
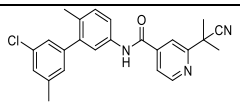
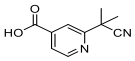
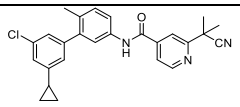
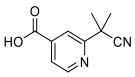
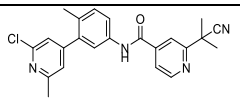
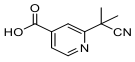
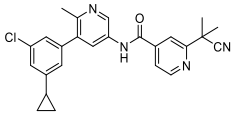
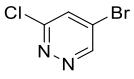
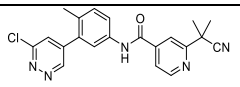
F23	B2 		J	crudo	Sin datos	338,2
F24	B2 	 Usando cloruro de oxalilo	L	crudo	10,7 (s, 1H), 8,90 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,49 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,05 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,79 (dd, J = 2,3 y 8,7 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,46 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,37 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,07 (t, J = 54,4 Hz, 1H), 2,24 (s, 3H).	374,0
F25	E4 		M	71	10,5 (s, 1H), 9,15 (s, 1H), 8,63 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,96 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,83 (dd, J = 2,3 y 8,3 Hz, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,65 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,36 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 2,57 (s, 3H), 2,38 (s, 3H).	339,2
F26	B15 		J	96	10,8 (s, 1H), 9,01 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,20 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 8,01 (brs, 1H), 7,99 (brs, 1H), 7,47 (m, 3H), 2,53 (s, 3H).	410,0
F27	E5 		M	69	10,9 (s, 1H), 9,01 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 8,86 (brs, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,21 (brs, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,50 (m, 3H), 7,42 (m, 1H), 2,42 (s, 3H).	392,3
F28	E3 		M	61	10,6 (s, 1H), 8,99 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,18 (brs, 1H), 8,12 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,74	436,0

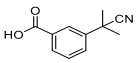
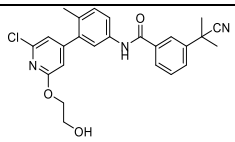
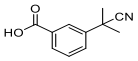
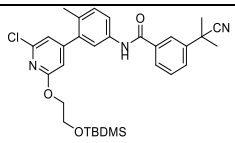
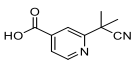
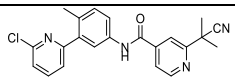
					(dd, J = 2,4 y 8,4 Hz, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,34 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,44 (q, J = 6,8 Hz, 2H), 2,24 (s, 3H), 1,38 (t, J = 6,8 Hz, 3H).	
F29	B48 		J	59	10,4 (s, 1H), 8,96 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,98 (dd, J = 1,9 y 8,0 Hz, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,52 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 4,47 (m, 1H), 2,44 (s, 3H), 1,40 (d, J = 6,7 Hz, 6H).	356,2
F30	E6 		M	41	10,7 (s, 1H), 8,86 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,81 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,94 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,87 (m, 2H), 7,79 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 2,39 (s, 3H), 1,76 (s, 6H).	No Dada
F31	B47 	 Usando CDI	J	6	Sin datos	391,2
F32	B11 		J	78	Sin datos	409,0
F33	E3 		M	64	10,8 (s, 1H), 8,99 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,86 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,20 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,95 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,88 (dd, J = 2,2 y 8,3 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 2,39 (s, 3H).	393,2

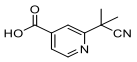
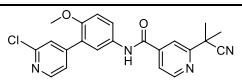
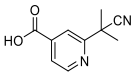
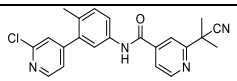
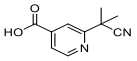
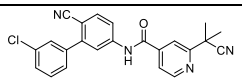
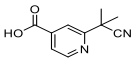
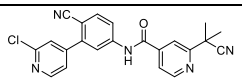
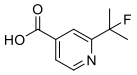
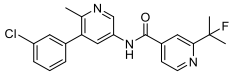
F34	B29 		J	35	10,7 (s, 1H), 8,88 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,74 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,05 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,77 (dd, J = 1,2 y 5,2 Hz, 1H), 7,50-7,58 (m, 4H), 3,12 (s, 3H), 2,42 (s, 3H), 1,51 (s, 6H).	396,2
F35	E7 		M	92	10,4 (s, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,77 (m, 1H), 7,75 (m, 3H), 7,49 (m, 3H), 2,40 (s, 6H).	337,0
F36	B30 		J	48	10,7 (s, 1H), 8,95 (s, 1H), 8,60 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,15 (brs, 1H), 8,02 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,69 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,57 (m, 1H), 2,54 (s, 3H), 2,19-2,28 (m, 1H), 0,98-1,04 (m, 4H).	365,0
F37	B2 			62	10,61 (s, 1H), 8,76 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,49 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,82 (m, 2H), 7,71 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,45 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,36 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 2,24 (s, 3H), 1,70 (d, J = 22,4 Hz, 6H).	383,9
F38	B22 	 Usando cloruro de oxalilo	L	89	10,6 (s, 1H), 8,99 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,18 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,45-7,53 (m, 3H), 7,41 (s, 1H), 7,31 (m, 2H), 2,24 (s, 3H).	409,2
F39	E8		M	67	11,0 (s, 1H), 9,01 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,94 (d,	392,9

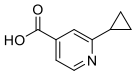
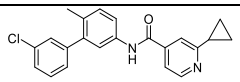
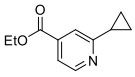
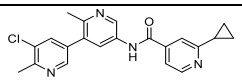
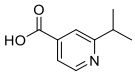
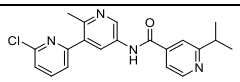
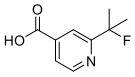
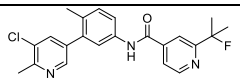
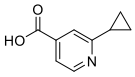
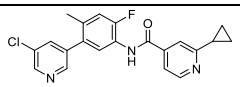
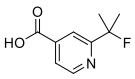
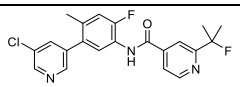
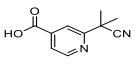
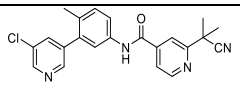
					J = 2,4 Hz, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,25 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,22 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 8,02 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 2,54 (s, 3H).	
F40	E2 		M	45	Sin datos	406,0
F41	E8 		M	50	11,0 (s, 1H), 9,01 (brm, 2H), 8,92 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,37 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,23 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,91 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 2,60 (s, 3H).	393,8
F42	B20 		L	76	10,7 (s, 1H), 8,89 (s, 1H), 8,82 (brm, 1H), 8,80 (s. 1H), 8,02 (s, 1H), 7,85-7,91 (m, 3H), 7,40 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 2,38 (s, 3H), 1,77 (s, 6H).	392,0
F43	B12 		L	80	10,3 (s, 1H), 8,04 (brm, 1H), 7,94 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,74 (m, 2H), 7,66 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,59 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,47 (m, 2H), 7,42 (brm, 1H), 7,35 (m, 1H), 7,30 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 2,21 (s, 3H), 1,74 (s, 6H).	389,0
F44	B29 		L	89	10,8 (s, 1H), 8,86 (t, J = 2,4 Hz, 1H), 8,83 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,03 (m, 2H), 7,89 (d, J =	

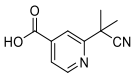
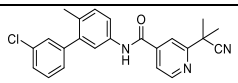
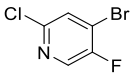
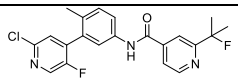
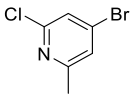
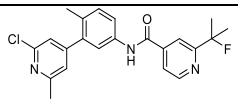
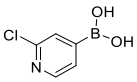
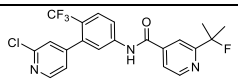
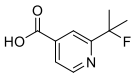
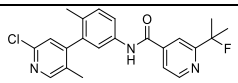
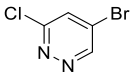
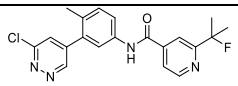
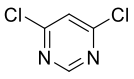
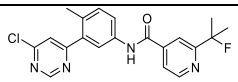
					4,8 Hz, 1H), 7,50-7,56 (m, 3H), 7,43 (dd, J = 1,6 y 6,4 Hz, 1H), 2,32 (s, 3H), 1,76 (s, 6H).	
F45	B31 		L	50	10,9 (s, 1H), 9,00 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,91 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,83 (m, 1H), 8,36 (brm, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,91 (d, J = 5,2 Hz, 2H), 2,60 (s, 3H), 1,77 (s, 6H).	393,0
F46	B32 		J	56	10,7 (brs, 1H), 8,81 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,85-7,95 (m, 3H), 7,69 (s, 1H), 7,38 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 2,38 (s, 3H), 2,26 (m, 1H), 1,77 (s, 6H), 1,25 (m, 2H), 1,17 (m, 2H).	432,0
F47	B14 		J	42	Sin datos	392,2
F48	B12 		K	45	10,4 (s, 1H), 8,19 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 7,84 (s, 1H), 7,75 (dd, J = 2,0 y 8,0 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 7,50 (m, 2H), 7,42 (s, 1H), 7,35 (m, 2H), 3,56 (s, 2H), 2,25 (s, 3H), 2,18 (s, 6H).	447,0
F49	B33 		K	78	10,7 (s, 1H), 8,82 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,53 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,02 (brm, 2H), 7,86-7,94 (m, 2H), 7,70 (brs, 1H), 6,61 (brd, J = 5,2 Hz, 1H), 7,44 (brt, J = 9,6 Hz, 1H), 1,76 (s, 6H).	394,9

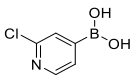
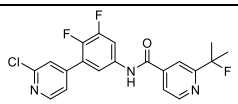
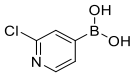
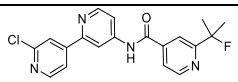
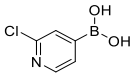
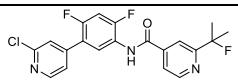
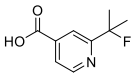
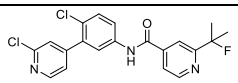
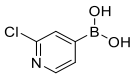
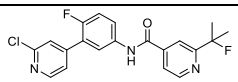
F50	B34 		J	80	10,5 (s, 1H), 8,81 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,86 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 7,70 (dd, J = 2,0 y 8,4 Hz, 1H), 7,63 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,30 (brm, 2H), 7,21 (s, 1H), 7,15 (s, 1H), 2,37 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 1,76 (s, 6H).	404,0
F51	B35 		K	74	10,6 (brs, 1H), 8,81 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,85 (brm, 1H), 7,73 (brm, 1H), 7,66 (brm, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,45 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,33 (brm, 1H), 7,15 (brm, 1H), 2,23 (s, 3H), 2,02 (m, 1H), 1,76 (s, 6H), 1,00 (m, 2H), 0,77 (m, 2H).	430,1
F52	B36 		K	28	10,6 (s, 1H), 8,81 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,86 (m, 1H), 7,77 (brm, 1H), 7,67 (brs, 1H), 7,28-7,37 (m, 3H), 2,49 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 1,76 (s, 6H).	405,2
F53	B37 		K	50	10,8 (brs, 1H), 8,83 (brm, 2H), 8,00 (m, 2H), 7,89 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 7,51 (brm, 1H), 7,25 (brs, 1H), 7,10 (brm, 1H), 2,41 (s, 3H), 2,02 (m, 1H), 1,76 (s, 6H), 0,98 (m, 2H), 0,83 (m, 2H).	431,0
F54	E6 		M	89	10,7 (s, 1H), 9,38 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,82 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,08 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,87 (dd, J = 1,6 y 5,0 Hz, 1H),	392,2

					7,82 (dd, J = 2,3 y 8,3 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,43 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 2,30 (s, 3H), 1,77 (s, 6H).	
F55	C1 		K	30	10,3 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,94 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,75 (m, 2H), 7,69 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,60 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,33 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,10 (s, 1H), 6,81 (s, 1H), 4,87 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 4,31 (t, J = 4,8 Hz, 2H), 3,73 (q, J = 5,2 Hz, 2H), 2,24 (s, 3H), 1,74 (s, 6H).	450,2
F56	C1 		K	28	10,3 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,93 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 7,75 (m, 2H), 7,68 (brs, 1H), 7,60 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,11 (s, 1H), 6,79 (s, 1H), 4,37 (t, J = 4,8 Hz, 2H), 3,93 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 2,23 (s, 3H), 1,74 (s, 6H), 0,84 (s, 9H), 0,05 (s, 6H).	564,3
F57	B38 		K	56	10,6 (s, 1H), 8,80 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,98 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,87 (dd, J = 1,2 y 5,2 Hz, 1H), 7,79-7,94 (m, 2H), 7,59 (d, J = 7,6, Hz, 1H), 7,53 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,35 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 2,32 (s, 3H), 1,76 (s, 6H).	391,0

F58	B39 		K	53	10,6 (s, 1H), 8,81 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 8,46 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,81-7,88 (m, 3H), 7,63 (s, 1H), 7,57 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,24 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 3,83 (s, 3H), 1,77 (s, 6H).	407,0
F59	B2 		K	78	10,6 (s, 1H), 8,81 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 8,50 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,86 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 7,77 (dd, J = 2,0 y 8,0 Hz, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,47 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 7,37 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 2,22 (s, 3H), 1,76 (s, 6H).	390,9
F60	B40 		K	51	11,0 (s, 1H), 8,84 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 8,03 (m, 4H), 7,88 (dd, J = 1,6 y 5,2 Hz, 1H), 7,67 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,56-7,62 (m, 3H), 1,77 (s, 6H).	401,2
F61	B41 		K	40	11,1 (s, 1H), 8,86 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 8,61 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 8,08 (brm, 3H), 8,02 (s, 1H), 7,88 (dd, J = 1,6 y 5,2 Hz, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,68 (m, 1H), 1,77 (s, 6H).	402,0
F62	B29 		J	68	10,8 (s, 1H), 8,87 (brs, 1H), 8,78 (brm, 1H), 8,05 (s, 2H), 8,83 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 7,51 (brm, 3H), 7,42 (brm, 1H), 2,41 (s, 3H), 1,71 (d, J = 22,0 Hz, 6H).	384,3

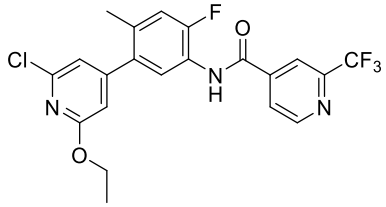
F63	B12 		K	72	10,4 (s, 1H), 8,56 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,71 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,55 (dd, J = 1,2 y 4,0 Hz, 1H), 7,43-7,51 (m, 2H), 7,41 (s, 1H), 7,28-7,37 (m, 2H), 2,21 (s, 3H), 2,18 (m, 1H), 0,97-1,01 (m, 4H).	363,2
F64	B42 		acoplamiento directo de amida con LiHMDS	crudo	Sin datos	379,2
F65	B30 		J	50	10,7 (s, 1H), 8,94 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,70 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,24 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,02 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,69 (m, 2H), 7,58 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 3,12 (m, 1H), 2,53 (s, 3H), 1,28 (d, J = 6,8 Hz, 6H).	367,3
F66	B53 		K	55	Sin datos	398,2
F67	B54 		K	crudo	Sin datos	382,0
F68	B54 		K	98	Sin datos	402,2
F69	B57 		J (EDC)	87	10,6 (s, 1H), 8,80 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,66 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,55 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,01 (s,	391,2

					1H), 7,99 (t, J = 2,2 Hz, 1H), 7,86 (dd, J = 1,5 y 5,1 Hz, 1H), 7,76 (m, 1H), 7,69 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,35 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 2,23 (s, 3H), 1,76 (s, 6H).	
F70	B12 		L	92	10,5 (s, 1H), 8,79 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,85 (d, J = 5,1Hz, 1H), 7,72 (dd, J = 2,4 y 8,1 Hz, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,44-7,50 (m, 2 H), 7,41 (s, 1H), 7,29-7,34 (m, 2 H), 2,21 (s, 3 H), 1,75 (s, 6 H).	390,2
F71	E13 		M	99	Sin datos	385,2
F72	E13 		M	crudo	Sin datos	398,2
F73	E14 		M	57	Sin datos	438,0
F74	B60 		L	85	Sin datos	398,0
F75	E13 		M	99	Sin datos	385,2
F76	E13 		M	48	10,7 (s, 1H), 9,16 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 8,76 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,05 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,97 (d, J = 2,3 Hz,	385,0

					1H), 7,93 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 7,82-7,89 (m, 2H), 7,38 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 2,39 (s, 3H), 1,74 (s, 3H), 1,68 (s, 3H)	
F77	E15 		M	39	Sin datos	406,2
F78	E16 		M	74	Sin datos	371,0
F79	E17 		M	crudo	Sin datos	406,0
F80	B63 		L	38	10,79 (s, 1H), 8,77 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,54 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,91-7,96 (m, 2H), 7,83 (dd, J = 1,6 y 5,0 Hz, 1H), 7,65 (m, 2H), 7,55 (dd, J = 1,1 y 5,0 Hz, 1H), 1,70 (d, J = 22,0 Hz, 6H).	404,0
F81	E18 		M	40	10,71 (s, 1H), 8,76 (dd, J = 1,0 y 5,1 Hz, 1H), 8,52 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,04(m, 2H), 7,92 (m, 1H), 7,82 (dd, J = 1,6 y 5,1 Hz, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,60 (m, 1H), 7,35 (m, 1H), 1,69 (d, J = 22,2 Hz, 6H).	388,0
F82	B11		L	39	Sin datos	402,0
F83	B64		J (EDC)	crudo	Sin datos	385,0

Método General N: Reacción de Sustitución

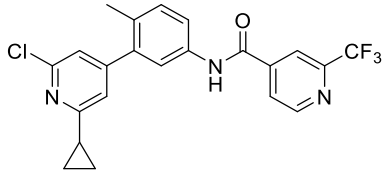
[000324] Ejemplo **G1**: N-(3-(2-cloro-6-etoxipiridin-4-il)-4-metilfenil)-2-(trifluorometil)isonicotinamida



[000325] Una solución de N-(5-(2-cloro-6-fluoropiridin-4-il)-2-fluoro-4-metilfenil)-2-(trifluorometil)isonicotinamida (**F13**, 0,3 g, 0,70 mmol) en 1,4-dioxano (3,0 mL) se trató con NaOEt (21% en etanol, 0,45 mL, 1,40 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 h. La mezcla de reacción se detuvo con agua (10 mL) y la solución se extrajo con EtOAc (3 x 20 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (10 mL), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró bajo presión reducida para obtener N-(5-(2-cloro-6-etoxipiridin-4-il)-2-fluoro-4-metilfenil)-2-(trifluorometil)isonicotinamida (0,25 g, 92 % de rendimiento) como un sólido marrón claro. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10,6 (s, 1H), 9,00 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,18 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,36 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 7,09 (s, 1H), 6,80 (s, 1H), 4,34 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 2,25 (s, 3H), 1,33 (t, J = 7,2 Hz, 3H); MS (ESI) m/z: 454,1 ($M+H^+$).

Método General O: reacción de Suzuki

[000326] Intermediario **G2**: N-(3-(2-cloro-6-ciclopropilpiridin-4-il)-4-metilfenil)-2-(trifluorometil)isonicotinamida

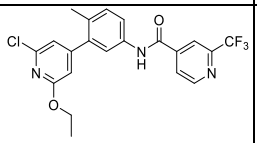
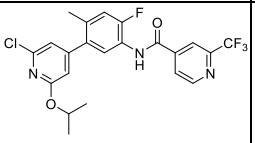
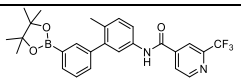
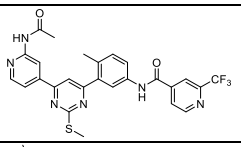
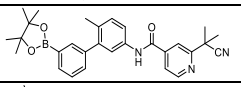
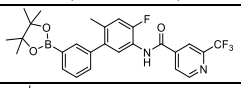
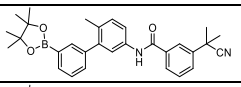
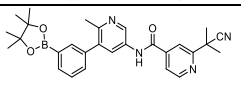


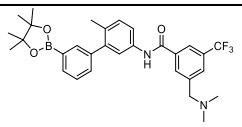
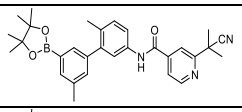
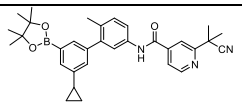
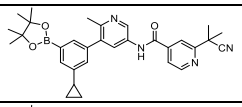
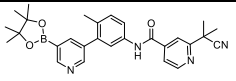
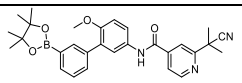
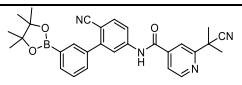
[000327] Una mezcla de ácido ciclopropilborónico (0,22 g, 2,5 mmol), N-(3-(2,6-dicloropiridin-4-il)-4-metilfenil)-2-(trifluorometil)isonicotinamida (**F4**, 1,0 g, 2,3 mmol) y K_3PO_4 (1,0 g, 4,7 mmol) en una mezcla de tolueno (10 mL) y agua (1,2 mL) se burbujeó con Ar durante 2 min. Se agregó $Pd(OAc)_2$ (53 mg, 0,23 mmol) y triciclohexilfosfano (0,10 g, 0,35 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 90 ºC durante 3 h. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y luego se diluyó con DCM (30 mL). La solución se filtró a través de una almohadilla de celite y el material filtrado se trató con $NaHCO_3$ saturado (acuoso, 50 mL). La fase orgánica se secó sobre $MgSO_4$ anhidro, se filtró, y se concentró bajo presión reducida para dar un aceite marrón. El material crudo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc/hexanos 0 a 50 %) para dar N-(3-(2-cloro-6-ciclopropilpiridin-4-il)-4-metilfenil)-2-(trifluorometil)isonicotinamida (0,23 g, 23 % de rendimiento) como un sólido transparente. ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6): δ 10,7 (s, 1H), 8,99 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,18 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,77 (dd, J = 2,2 y 8,4 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,36 (m, 2H), 7,24 (s, 1H), 2,24 (s, 3H), 2,17 (m, 1H), 1,01 (m, 2H), 0,95 (m, 2H); MS (ESI) m/z: 432,0 ($M+H^+$).

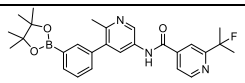
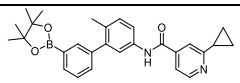
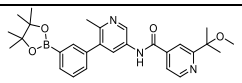
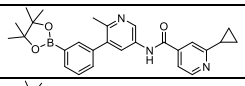
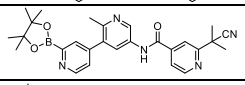
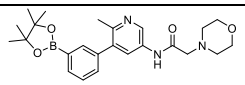
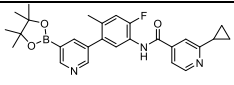
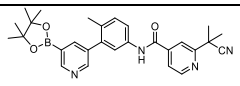
[000328] Usando los Métodos Generales A, N y O precedentes, se prepararon los siguientes intermediarios de la Tabla H.

[000329]

Tabla H.

Ej. Nro.	PM	Producto	Método	Rendimiento (%)	^{1}H RMN (400 o 500 MHz, DMSO-d_6): δ	MS (m/z: $M+H^+$)
G3	F12 		N	75	10,6 (s, 1H), 8,99 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,18 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 7,75 (dd, J = 2,0 y 8,4 Hz, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,35 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,08 (s, 1H), 6,79 (s, 1H), 4,31 (q, J = 6,8 Hz, 2H), 2,26 (s, 3H), 1,33 (t, J = 6,8 Hz, 3H).	436,0
G4	F13 		N	90	10,7 (s, 1H), 9,00 (d, J = 4,8 Hz 1H), 8,39 (d, J = 15,0 Hz 1H), 8,18 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,36 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 7,06 (s, 1H), 6,74 (s, 1H), 5,21 (m, 1H), 2,32 (s, 3H), 1,39 (d, J = 6,4 Hz, 6H).	468,3
G5	F19		A	crudo	Sin datos	387,0 (ácido borónico)
G6	C6 E3		O	11	Sin datos	539,2
G7	F70		A	crudo	Sin datos	482,0
G8	F38		A	crudo	Sin datos	501,0
G9	F43		A	60	Sin datos	481,1
G10	F44		A	crudo	10,8 (s, 1H), 8,88 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,83 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 8,03-8,11 (m, 2H), 7,94 (s, 1H), 7,88 (dd, J = 1,2 y 4,8 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,62 (m, 1H), 7,52 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 2,41 (s, 3H), 1,76 (s,	483,1

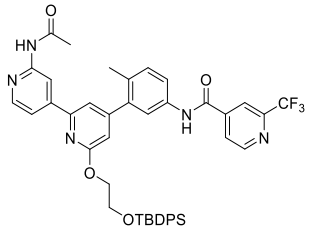
					6H), 1,30 (s, 12H).	
G11	F48		A	crudo	10,4 (s, 1H), 8,19 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 7,84 (s, 1H), 7,74 (m, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,68 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,47 (m, 1H), 7,42 (s, 2H), 7,29 (m, 1H), 3,56 (s, 2H), 2,20 (s, 3H), 2,18 (s, 6H), 1,30 (s, 12H).	539,1
G12	F50		A	crudo	Sin datos	496,1
G13	F51		A	41	10,5 (brs, 1H), 8,80 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 8,00 (brm, 1H), 7,86 (br d, J = 4,8 Hz, 1H), 7,72 (m, 2H), 7,59 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,37 (brs, 1H), 7,33 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 7,15 (s, 1H), 2,25 (s, 3H), 2,02 (m, 1H), 1,76 (s, 6H), 1,30 (s, 12H), 0,96 (m, 2H), 0,70 (m, 2H).	522,4
G14	F53		A	38	Sin datos	523,1
G15	B57 		A & J	crudo	Sin datos	483,1
G16	F58		A	57	10,5 (s, 1H), 7,80 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,88 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,80 (dd, J = 2,4 y 8,8 Hz, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,66 (m, 3H), 7,46 (t, J = 7,6 Hz, 1H),), 7,15 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 3,76 (s, 3H), 1,76 (s, 6H), 1,30 (s, 12H).	498,3
G17	F60		A	78	11,0 (s, 1H), 8,84 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,07 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,04 (dd, J = 2,0 y 8,4 Hz, 1H), 7,92-8,00 (m, 3H), 7,89 (dd, J = 1,2 y 5,2 Hz, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,78 (m, 1H), 7,58 (t, J	493,1

					= 7,6 Hz, 1H), 1,77 (s, 6H), 1,31 (s, 12H).	
G18	F62		A	79	10,7 (s, 1H), 8,89 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,77 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,09 (brs, 1H), 8,03 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,61 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,52 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 2,41 (s, 3H), 1,71 (d, J = 22,0 Hz, 6H), 1,31 (s, 12H).	476,4
G19	F63		A	80	10,4 (s, 1H), 8,56 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 7,74 (br m, 2H), 7,68 (brd, J = 7,6 Hz, 1H), 7,64-7,71 (brm, 2H), 7,57 (brm, 1H), 7,45-7,55 (m, 2H), 7,29 (brd, J = 8,4 Hz, 1H), 2,19 (s, 3H), 2,18 (m, 1H), 1,30 (s, 12H), 0,98 (m, 4H).	455,1
G20	F34		A	Crudo	10,7 (s, 1H), 8,89 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,74 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 8,03 (brm, 2H), 7,95 (s, 1H), 7,88 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,62 (m, 1H), 7,48-7,55 (m, 1H), 3,12 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 1,51 (s, 6H), 1,31 (s, 12H).	488,1
G21	F16		A	89	Sin datos	456,2
G22	F10		A	crudo	Sin datos	484,2
G23	F8		A	crudo	Sin datos	438,2
G24	F67		A	crudo	Sin datos	392,2 (ácido borónico)
G25	F69		A	crudo	Sin datos	401,2 (ácido borónic

						o)

Método General P: reacción de Suzuki

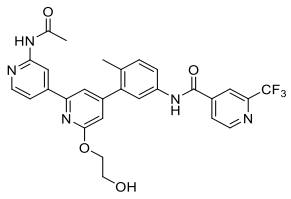
[000330] Ejemplo **1a**: N-(3-(2'-acetamido-6-(2-((tert-butildifenilsilil)oxi)etoxi)-[2,4'-bipiridin]-4-il)-4-metilfenil)-2-(trifluorometil)isonicotinamida

[000331] 

[000332] Una solución de N-(3-(2-(2-((tert-butildimetilsilil)oxi)etoxi)-6-cloropiridin-4-il)-4-metilfenil)-2-(trifluorometil)isonicotinamida (**F5**, 0,17 g, 0,30 mmol) y N-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-il)acetamida (**A5**, 0,12 g, 0,45 mmol) en una mezcla de EtOH (3,0 mL) y tolueno (3,0 mL) se trató con K_2CO_3 (2,0 N, 0,30 mL, 0,60 mmol). La mezcla de reacción se burbujeó con Ar durante 2 min y luego se agregó Xphos Pd G2 (24 mg, 0,03 mol). La mezcla se calentó a 80 ºC bajo Ar durante la noche. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se detuvo con $NaHCO_3$ saturado (acuoso, 30 mL). La solución se extrajo con DCM (4 x 25 mL). Los materiales orgánicos combinados se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró, y se concentró bajo presión reducida para dar un aceite marrón. El aceite marrón se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc/hexanos 0 a 80 %) para dar N-(3-(2'-acetamido-6-(2-((tert-butildimetilsilil)oxi)etoxi)-[2,4'-bipiridin]-4-il)-4-metilfenil)-2-(trifluorometil)isonicotinamida (0,18g, cruda) como un aceite amarillo.

Método General Q: Desprotección

[000333] Ejemplo **1**: N-(3-(2'-acetamido-6-(2-hidroxietoxi)-[2,4'-bipiridin]-4-il)-4-metilfenil)-2-(trifluorometil)isonicotinamida

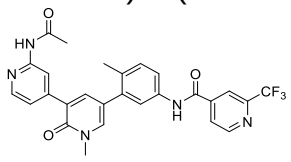


[000334]

[000335] Una solución de N-(3-(2'-acetamido-6-(2-((tert-butildimetilsilil)oxi)etoxi)-[2,4'-bipiridin]-4-il)-4-metilfenil)-2-(trifluorometil)isonicotinamida (**1a**, 0,18 g, 0,30 mmol) en THF (10 mL) se trató con TBAF (1,0 M en THF, 0,90 mL, 0,90 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La reacción se concentró bajo presión reducida. El material crudo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (MeOH/DCM 0 a 7 %) para obtener N-(3-(2'-acetamido-6-(2-hidroxietoxi)-[2,4'-bipiridin]-4-il)-4-metilfenil)-2-(trifluorometil)isonicotinamida (0,11 g, 68 % de rendimiento) como un sólido blanco. ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6): δ 10,7 (s, 1H), 10,6 (s, 1H), 8,98 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,40 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,19 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,78 (m, 2H), 7,74 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,38 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,89 (s, 1H), 4,88 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 4,46 (t, J = 5,1 Hz, 2H), 3,81 (m, 2H), 2,28 (s, 3H), 2,11 (s, 3H); MS (ESI) m/z: 552,2 ($M+H^+$).

Método General R: Reacción de acoplamiento de amida

[000336] Ejemplo **21**: N-(3-(2'-acetamido-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-[3,4'-bipiridin]-5-il)-4-metilfenil)-2-(trifluorometil)isonicotinamida



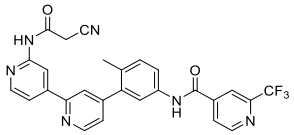
[000337]

[000338] Una solución de ácido 2-(trifluorometil)isonicotínico (0,13 g, 0,69 mmol) en DMF (5 mL) se trató con DIEA (0,5 mL, 2,87 mmol). Se agregó HATU (0,44 g, 1,15 mmol) y luego la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente

durante 15 min. Se agregó N-(5-(5-amino-2-metilfenil)-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-[3,4'-bipiridin]-2'-il)acetamida (**D2**, 0,2 g, 0,57 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. La mezcla se detuvo con agua helada (10 mL) y la solución se extrajo con EtOAc (4 x 30 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El material crudo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc/heptano 0 a 100 %) para obtener N-(3-(2'-acetamido-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-[3,4'-bipiridin]-5-il)-4-metilfenil)-2-(trifluorometil)isonicotinamida (0,055 g, 18 % de rendimiento) como un sólido amarillo pálido. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10,7 (s, 1H), 10,4 (s, 1H), 8,99 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,30 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,19 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 7,96 (brs, 1H), 7,72 (m, 3H), 7,48 (m, 1H), 7,34 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 3,60 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 2,08 (s, 3H); MS (ESI) m/z: 522,2 ($M+H^+$).

Método General S: Acoplamiento de amida y Sustitución

[000339] Ejemplo **39**: N-(3-(2'-(2-cianoacetamido)-[2,4'-bipiridin]-4-il)-4-metilfenil)-2-(trifluorometil)isonicotinamida



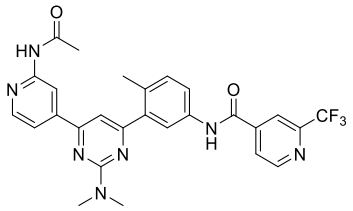
[000340] Una solución de N-(3-(2'-amino-[2,4'-bipiridin]-4-il)-4-metilfenil)-2-(trifluorometil)isonicotinamida (**16**, 0,10 g, 0,22 mmol) en EtOAc (10 ml) se trató con $NaHCO_3$ saturado (acuoso, 10 mL). Se agregó cloruro de 2-cloroacetilo (0,1 mL, 1,1 mmol) por goteo bajo un baño de agua-hielo y luego la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se

agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 20 mL). Los materiales orgánicos combinados se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró bajo presión reducida para obtener N-(3-(2'-(2-cloroacetamido)-[2,4'-bipiridin]-4-il)-4-metilfenil)-2-(trifluorometil)isonicotinamida (0,11 g, crudo).

[000341] Una solución de N-(3-(2'-(2-cloroacetamido)-[2,4'-bipiridin]-4-il)-4-metilfenil)-2-(trifluorometil)isonicotinamida (0,11 g, 0,22 mmol) en DMSO (5 mL) se trató con NaCN (0,022 g, 0,45 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se detuvo con $NaHCO_3$ saturado (acuoso, 40 mL) y la solución se extrajo con DCM (4 x 20 mL). Los materiales orgánicos combinados se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró bajo presión reducida para obtener N-(3-(2'-(2-cianoacetamido)-[2,4'-bipiridin]-4-il)-4-metilfenil)-2-(trifluorometil)isonicotinamida (0,026 g, 23 % de rendimiento) como un sólido amarillo. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11,0 (s, 1H), 10,8 (s, 1H), 8,98 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,82 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,79 (brs, 1H), 8,44 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,21 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,88 (dd, J = 1,6 y 5,3 Hz, 1H), 7,82 (dd, J = 2,2 y 8,3 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,53 (dd, J = 1,5 y 5,0 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,02 (s, 2H), 2,29 (s, 3H); MS (ESI) m/z: 517,2 ($M+H^+$).

Método General T: Oxidación y Sustitución

[000342] Ejemplo **41**: N-(3-(6-(2-acetamidopiridin-4-il)-2-(dimetilamino)pirimidin-4-il)-4-metilfenil)-2-(trifluorometil)isonicotinamida



[000343] Una suspensión de N-(3-(6-(2-acetamidopiridin-4-il)-2-(metiltio)pirimidin-4-il)-4-metilfenil)-2-(trifluorometil)isonicotinamida (**G6**, 0,15 g, 0,27 mmol) en DCM (5 mL) se enfrió a 0 ºC y se agregó *m*-CPBA (0,070 g, 0,30 mmol). La mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla de reacción se trató con solución saturada $NaHCO_3$ (25 mL) y se agitó durante 15 min. La fase acuosa se extrajo con DCM (2 x 25 mL) y los materiales orgánicos combinados se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró bajo presión reducida para obtener N-(3-(6-(2-acetamidopiridin-4-il)-2-(metilsulfinil)pirimidin-4-il)-4-metilfenil)-2-(trifluorometil)isonicotinamida (0,15 g, crudo).

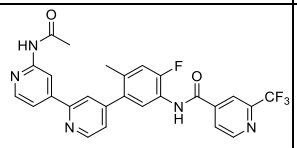
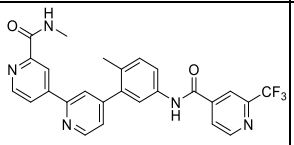
[000344] A una solución de N-(3-(6-(2-acetamidopiridin-4-il)-2-(metilsulfinil)pirimidin-4-il)-4-metilfenil)-2-(trifluorometil)isonicotinamida (0,15 g, 0,27 mmol) en THF (3 mL) se agregó dimetilamina (2 N en THF, 0,41 mL, 0,82 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La solución se detuvo con Na_2SO_3 5 % (acuoso, 30 mL) y luego se extrajo con DCM (3 x 25 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El material crudo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc/hexanos 0 a 50 %) para obtener N-(3-(6-(2-acetamidopiridin-4-il)-2-(dimetilamino)pirimidin-4-il)-4-metilfenil)-2-(trifluorometil)isonicotinamida (0,034 g, 23 % de rendimiento). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10,8 (s, 1H), 10,6 (s, 1H), 8,99 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,44 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,38 (s, 1H),

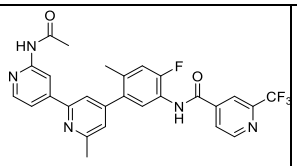
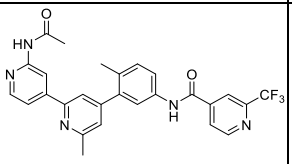
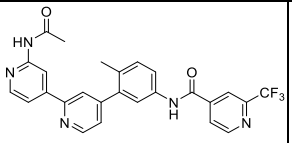
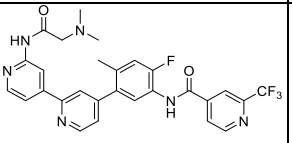
8,20 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,90 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,84 (dd, J = 2,3 y 8,3 Hz, 1H), 7,80 (dd, J = 1,6 y 5,2 Hz, 1H), 7,37 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,25 (s, 1H), 3,25 (s, 6H), 2,42 (s, 3H), 2,12 (s, 3H); MS (ESI) m/z: 536,2 ($M+H^+$).

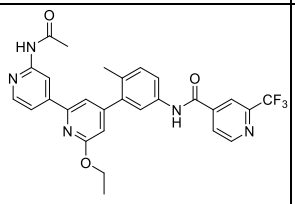
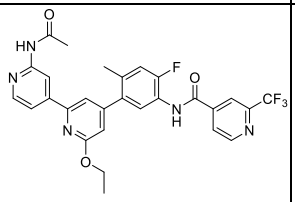
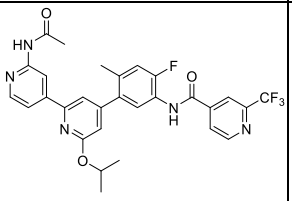
[000345] Usando los Métodos Generales K, P, Q, R, S y T precedentes, se prepararon los siguientes intermediarios de la Tabla I.

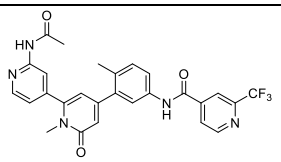
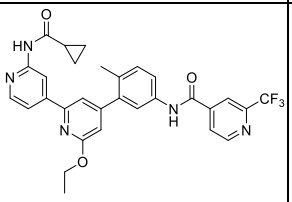
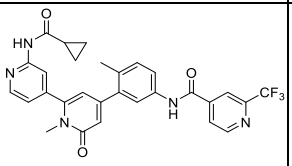
[000346]

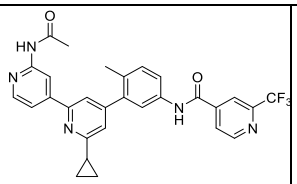
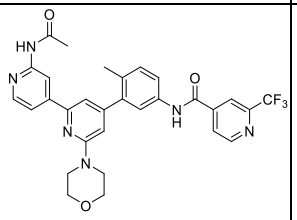
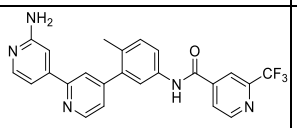
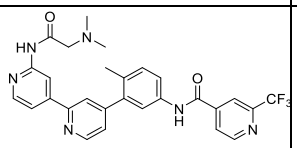
Tabla I.

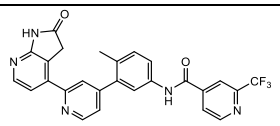
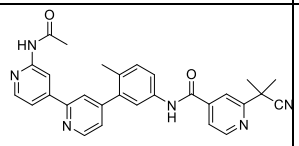
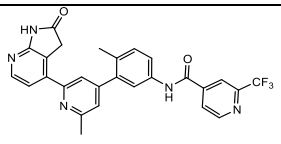
Ej. Nro.	MP	Producto	Método	Rendimiento (%)	^{1}H RMN (400 o 500 MHz, DMSO-d_6): δ	MS (m/z: $M+H^+$)
2	A5 F14		P	64	10,7 (s, 1H), 10,6 (s, 1H), 8,99 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,81 (t, J = 5,0 Hz, 2H), 8,40 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,19 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,79 (dd, J = 1,6 y 5,3 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 11,4 Hz, 1H), 2,32 (s, 3H), 2,11 (s, 3H).	510,2
3	A6 F1		P	41	10,8 (s, 1H), 8,99 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,85 (t, J = 5,0 Hz, 2H), 8,75 (m, 2H), 8,37 (s, 1H), 8,33 (dd, J = 1,8 y 5,1 Hz, 1H), 8,18 (m, 2H), 7,82 (dd, J = 2,3 y 8,3 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,54 (m, 1H), 7,40 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 2,85 (d, J = 4,8 Hz, 3H), 2,29 (s, 3H).	492,2

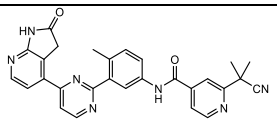
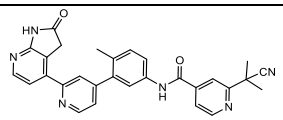
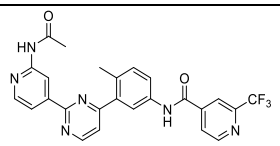
4	A5 F7		P	39	10,7 (s, 1H), 10,6 (s, 1H), 8,99 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,39 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,19 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,76 (dd, J = 1,6 y 5,3 Hz, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,61 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,37 (s, 1H), 2,62 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 2,11 (s, 3H).	524,2
5	A5 F6		P	57	10,7 (s, 1H), 10,6 (s, 1H), 8,98 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,39 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,19 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,80 (dd, J = 2,3 y 8,3 Hz, 1H), 7,77 (dd, J = 1,6 y 5,3 Hz, 1H), 7,72(m, 2H), 7,38 (m, 2H), 2,63 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 2,11 (s, 3H).	506,2
6	A5 F1		P	28	10,8 (s, 1H), 10,6 (s, 1H), 8,98 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,82 (t, J = 5,3 Hz, 2H), 8,41 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,19 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,80 (m, 2H), 7,74 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,52 (dd, J = 1,5 y 5,0 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 2,28 (s, 3H), 2,11 (s, 3H).	492,2
7	A4 F14		P	16	10,7 (s, 1H), 10,0 (s, 1H), 8,99 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,82 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,42 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,19 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,99 (s, 1H),	553,2

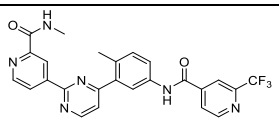
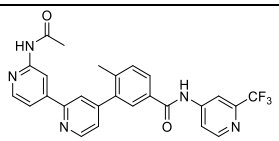
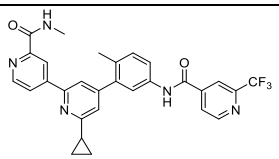
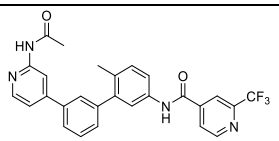
					7,83 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 11,3 Hz, 1H), 3,16 (s, 2H), 2,32 (s, 3H), 2,31 (s, 6H).	
8	A5 G3		P	30	10,7 (s, 1H), 10,6 (s,1H), 8,99 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,40 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,19 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 7,78 (m, 2H), 7,73 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,38 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,87 (s, 1H), 4,50 (m, 2H), 2,28 (s, 3H), 2,11 (s, 3H), 1,42 (t, J = 7,2 Hz, 3H).	536,1
9	A5 G1		P	21	10,7 (s, 1H), 10,5 (s,1H), 8,99 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,39 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,19 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 7,77 (m, 1H), 7,62 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,38 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 6,87 (s, 1H), 4,49 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 2,31 (s, 3H), 2,11 (s, 3H), 1,41 (t, J = 7,2 Hz, 3H).	554,1
10	A5 G4		P	12	10,7 (s, 1H), 10,5 (s,1H), 8,99 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,38 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,19 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,37 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 6,81 (s, 1H), 5,43 (m, 1H), 2,32 (s, 3H), 2,11 (s, 3H), 1,40 (d, J = 6,4	568,2

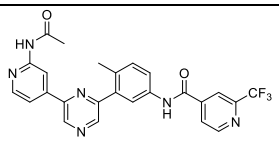
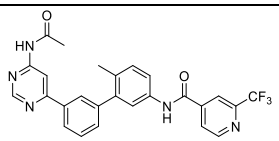
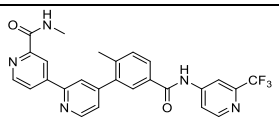
					Hz, 6H).	
11	A5 F2		P	34	10,7 (s, 1H), 10,6 (s, 1H), 8,98 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 8,44 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,18 (d, J = 3,6 Hz, 2H), 7,75 (dd, J = 2,0 y 8,0 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,33 (m, 2H), 6,45 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,20 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 3,30 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 2,11 (s, 3H).	522,1
12	A3 G3		P	20	10,8 (s, 1H), 10,7 (s,1H), 8,99 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,41 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,19 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 7,80 (m, 2H), 7,71 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,38 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,87 (s, 1H), 4,49 (q, J = 6,8 Hz, 2H), 2,23 (s, 3H), 2,02 (m, 1H), 1,39 (t, J = 6,8 Hz, 3H), 0,84 (m, 4H).	562,1
13	A3 F2		P	23	11,0 (s, 1H), 10,6 (s, 1H), 8,98 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,45 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,18 (s, 2H), 7,75 (dd, J = 2,0 y 8,0 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,32 (m, 2H), 6,45 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,19 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 3,30 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 2,02 (m, 1H), 0,83 (m, 4H).	548,1

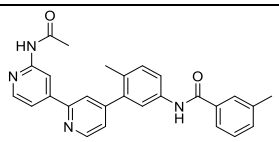
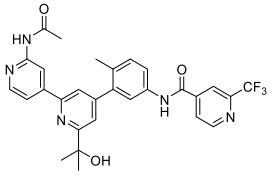
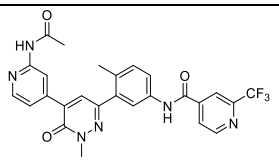
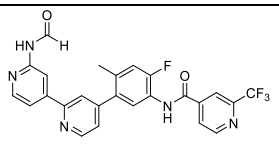
14	A5 G2		P	39	10,7 (s, 1H), 10,6 (s, 1H), 8,98 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,38 (m, 2H), 8,19 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,80 (m, 1H), 7,72 (m, 2H), 7,67 (s, 1H), 7,38 (m, 2H), 2,28 (s, 3H), 2,27 (m, 1H), 2,11 (s, 3H), 1,10 (m, 2H), 1,04 (m, 2H).	532,2
15	A5 F9		P	79	10,7 (s, 1H), 10,5 (s, 1H), 8,98 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,36 (m, 2H), 8,19 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,80 (dd, J = 2,2 y 8,3 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,37 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,24 (s, 1H), 6,88 (s, 1H), 3,74 (t, J = 4,7 Hz, 4H), 3,62 (t, J = 4,7 Hz, 4H), 2,27 (s, 3H), 2,10 (s, 3H).	577,2
16	 F1		P & Q	44	10,7 (s, 1H), 8,99 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,76 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,19 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,01 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,79 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,46 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,19 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 6,04 (s, 2H), 2,28 (s, 3H).	450,2
17	16		S	46	10,8 (s, 1H), 10,2 (brs, 1H), 8,99 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,83 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,43 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,20 (d, J = 5,0	535,2

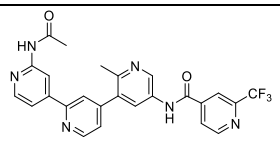
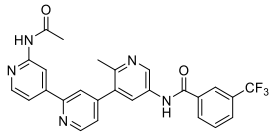
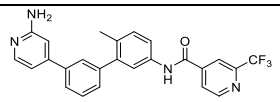
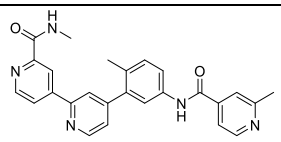
					Hz, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,86 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 7,81 (m, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,53 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,41 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 3,26 (brs, 2H), 2,41 (s, 6H), 2,29 (s, 3H).	
18	A17 F1		P	4	11,10 (s, 1H), 10,80 (s, 1H), 8,99 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,82 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,21 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,18 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,77-7,80 (m, 2H), 7,55 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 3,93 (s, 2H), 2,30 (s, 3H).	490,2
19	A5 F15		P	41	10,6 (s, 1H), 10,6 (s, 1H), 8,81 (m, 3H), 8,41 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,86 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,80 (m, 2H), 7,73 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 2,28 (s, 3H), 2,11 (s, 3H), 1,75 (s, 6H).	491,2
20	A17 F40		P	8	11,08 (s, 1H), 10,72 (s, 1H), 8,99 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,15-8,19 (m, 2H), 7,76-7,78 (m, 2H), 7,74 (s, 1H), 7,53 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,34 (s, 1H), 3,94 (s, 2H), 2,63 (s, 3H), 2,29 (s, 3 H).	504,2

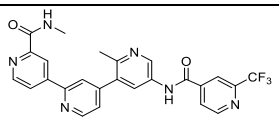
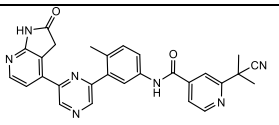
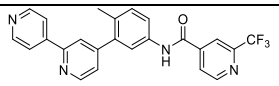
22	C17 E6		P	29	1H RMN (500 MHz, DMSO) ? 11,25 (s, 1H), 10,68 (s, 1H), 9,12 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,81 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,36 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,28 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 8,06-8,02 (m, 2H), 7,89 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,85 (dd, J = 8,3, 2,4 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 4,01 (s, 2H), 2,56 (s, 3H), 1,77 (s, 6H).	490,2
23	D76 		R (T3P)	16	1H RMN (500 MHz, DMSO) ? 11,13 (s, 1H), 10,64 (s, 1H), 8,83 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,81 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,19 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,87 (dd, J = 5,0, 1,6 Hz, 1H), 7,78 (dd, J = 8,2, 2,3 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,50 (dd, J = 4,9, 1,5 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 3,94 (s, 2H), 2,31 (s, 3H), 1,76 (s, 6H).	489,2
24	A5 F18		P	20	10,8 (s, 1H), 10,6 (s, 1H), 9,12 (s, 1H), 9,08 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,99 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,48 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,21 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,01 (d, J = 3,6 Hz, 2H), 7,88 (dd, J = 2,3 y 8,3 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 2,48 (s, 3H), 2,12 (s, 3H).	493,2

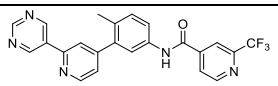
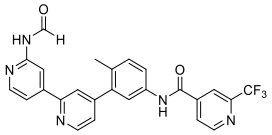
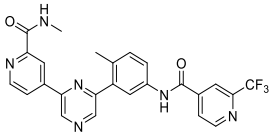
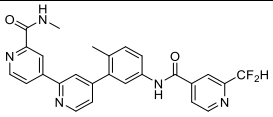
25	A6 F18		P	67	10,8 (s, 1H), 9,11 (d, J = 5,1Hz, 1H), 8,98 (m, 2H), 8,88 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 8,84 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,49 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,21 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,03 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,88 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 2,85 (d, J = 4,8 Hz, 3H), 2,47 (s, 3H).	493,2
26	A5 F17		P	49	10,9 (s, 1H), 10,6 (s, 1H), 8,85 (d, J = 4,3 Hz, 2H), 8,66 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 8,41 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 8,29 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 8,06 (m, 2H), 7,99 (m, 2H), 7,81 (dd, J = 1,6 y 5,3 Hz, 1H), 7,58 (m, 2H), 2,38 (s, 3H), 2,11 (s, 3H).	492,2
27	A6 G2		P	65	10,7 (s, 1H), 8,99 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,82 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 8,72 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,26 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,20 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,80 (m, 1H), 7,74 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,39 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 2,84 (d, J = 4,8 Hz, 3H), 2,29 (s, 4H), 1,12 (m, 2H), 1,07 (d, J = 8,0 Hz, 2H).	532,2
28	A5 F19		P	53	10,7 (s, 1H), 10,6 (s, 1H), 8,98 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,37 (m, 2H), 8,19 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,74 (m, 3H), 7,62 (m, 2H), 7,49 (d, J	491,2

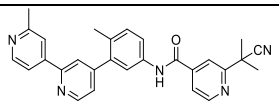
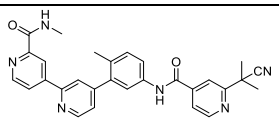
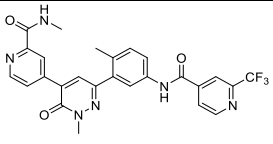
					= 7,7 Hz, 1H), 7,46 (m, 1H), 7,35 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 2,26 (s, 3H), 2,10 (s, 3H).	
29	D11 		R	59	10,8 (s, 1H), 10,6 (s, 1H), 9,29 (s, 1H), 8,99 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,48 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,21 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,97 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,85 (m, 2H), 7,44 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 2,44 (s, 3H), 2,11 (s, 3H).	493,2
30	A5 G5		P	87	11,0 (s, 1H), 10,7 (s, 1H), 8,98 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,94 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,19 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,06 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,77 (dd, J = 2,2 y 8,3 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,66 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,36 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 2,25 (s, 3H), 2,16 (s, 3H).	492,2
31	A6 F17		P	44	10,9 (s, 1H), 8,87 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,84 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,75 (d, J = 5,1Hz, 1H), 8,66 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 8,35 (dd, J = 1,8 y 5,1 Hz, 1H), 8,29 (m, 2H), 8,07 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 8,00 (m, 2H), 7,62 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 2,85 (d, J = 4,8 Hz, 3H), 2,39 (s, 3H).	492,2

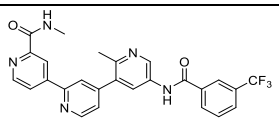
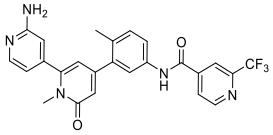
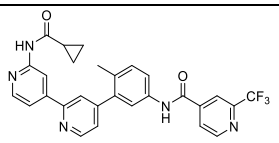
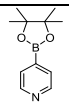
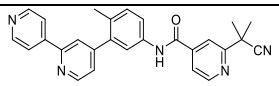
32	A5 F3		P	55	10,6 (s, 1H), 10,3 (s, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,83 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,43 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,82 (m, 2H), 7,77 (m, 3H), 7,53 (dd, J = 1,5 y 5,0 Hz, 1H), 7,41 (m, 2H), 7,36 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 2,40 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 2,14 (s, 3H).	437,2
33	D1 		R	17	10,7 (s, 1H), 10,5 (s, 1H), 9,25 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,57 (dd, J = 1,2 y 8,0 Hz, 1H), 8,41 (d, J= 5,2 Hz, 1H), 8,11 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,81 (m, 3H), 7,79 (brs, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,40 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 5,4 (s, 1H), 2,29 (s, 3H), 2,12 (s, 3H), 1,57 (s, 6H).	550,2
34	A5 F11		P	20	10,6 (s, 1H), 10,4 (s, 1H), 8,98 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,16 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 8,12 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,70 (dd, J = 2,0 y 8,0 Hz, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,20 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,93 (s, 1H), 6,69 (m, 1H), 3,80 (s, 3H), 2,03 (s, 3H), 1,96 (s, 3H).	523,2
35	 F14		P	37	10,7 (m, 2H), 9,99 (m, 3H), 8,37 (s, 2H), 8,19 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 8,04 (m, 1H), 7,84 (brs, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,65 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 2,32 (s, 3H).	496,0

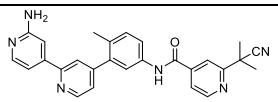
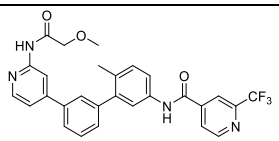
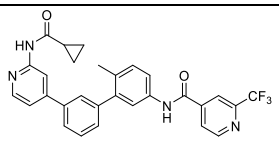
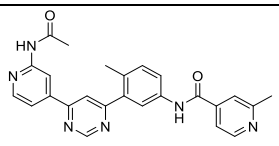
36	A5 F21		P	40	10,9 (s, 1H), 10,5 (s, 1H), 9,02 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,94 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,43 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,22 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 8,15 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,81 (d, J = 4,8 Hz, 1H) 7,60 (d, J = 4,8, 1H), 2,50 (s, 3H), 2,12 (s, 3H).	493,0
37	A5 F22		P	28	10,7 (s, 1H), 10,5 (s, 1H), 8,95 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,43 (d J = 5,2, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,29 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,16 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,07 (s, 1H), 8,01 (d, J = 8,0 1H), 7,82 (m, 2H) 7,60 (d, J = 4,8, 1H), 2,48 (s, 3H), 2,12 (s, 3H).	492,1
38	 F19		P	61	10,7 (s, 1H), 8,98 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,19 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,97 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 7,72 (m, 2H), 7,66 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,57 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 7,43 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,35 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,83 (dd, J = 1,6 y 5,4 Hz, 1H), 6,76 (s, 1H), 5,96 (s, 2H), 2,26 (s, 3H).	449,2
40	A6 F23		P	11	10,5 (s, 1H), 8,85 (d, J = 5,0 Hz, 2H), 8,77 (s, 1H), 8,75 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,63 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,33 (dd, J = 1,8 y 5,1 Hz, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,81 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,75 (m, 2H), 7,65	438,2

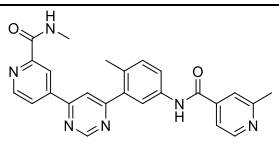
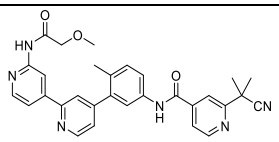
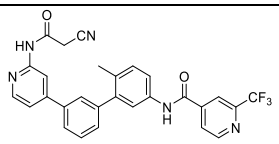
					(d, J = 5,3 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,38 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 2,85 (d, J = 4,8 Hz, 3H), 2,56 (s, 3H), 2,28 (s, 3H).	
42	A6 F21		P	46	10,9 (s, 1H), 9,02 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 8,94 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,89 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 8,85 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,76 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 8,4 (s, 1H), 8,34 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,22 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 8,17 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 2,85 (d, J = 4,8 Hz, 3H), 2,50 (s, 3H).	493,1
43	A17 F42		P	28	11,20 (s, 1H), 10,68 (s, 1H), 9,28 (s, 1H), 8,93 (s, 1H), 8,82 (dd, J = 5,0, 0,9 Hz, 1H), 8,25 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 8,04 – 7,98 (m, 2H), 7,88 (dd, J = 5,0, 1,6 Hz, 1H), 7,83 (dd, J = 8,3, 2,3 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,43 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 3,96 (s, 2H), 2,42 (s, 3H), 1,77 (s, 6H).	490,2
44	F1 		P	65	10,8 (s, 1H), 8,99 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,82 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,70 (d, J = 5,4 Hz, 2H), 8,37 (s, 1H), 8,20 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,13 (m, 3H), 7,81 (dd, J = 2,3 y 8,3 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,51 (dd, J = 1,5 y 5,0 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 2,29 (s, 3H).	435,2

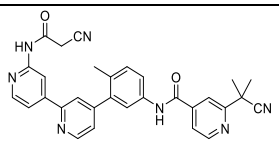
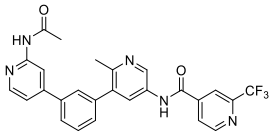
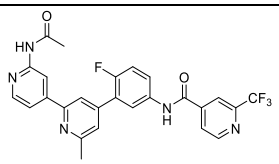
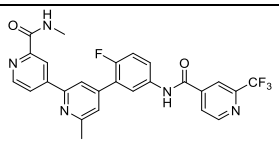
45	F1 		P	71	10,8 (s, 1H), 9,54 (s, 2H), 9,29 (s, 1H), 9,01 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,84 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,21 (m, 2H), 7,81 (m, 2H), 7,52 (dd, J = 1,5 y 5,0 Hz, 1H), 7,42 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 2,32 (s, 3H).	436,2
46	F1 		P	38	10,8 (s, 1H), 10,7 (d, J = 13,8 Hz, 1H), 9,37 (d, J = 10,1 Hz, 1H), 9,00 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,84 (m, 1H), 8,42 (m, 2H), 8,24 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,04 (m, 1H), 7,76-7,85 (m, 4H), 7,55 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,42 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 2,30 (s, 3H).	478,2
47	A6 F20		P	5	10,8 (s, 1H), 9,49 (s, 1H), 8,99 (m, 2H), 8,89 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 8,84 (d, J = 5,1Hz, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,39 (m, 2H), 8,23 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,00 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,90 (m, 1H), 7,47 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 2,87 (d, J = 4,8 Hz, 3H), 2,45 (s, 3H).	493,2
48	A6 F24		P	66	10,7 (s, 1H), 8,90 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,84 (t, J = 4,7 Hz, 2H), 8,77 (s, 1H), 8,75 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,33 (dd, J = 1,8 y 5,1 Hz, 1H), 8,19 (s, 2H), 8,06 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,82 (dd, J = 2,2 y 8,3 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,07 (t, J = 54,8 Hz, 1H), 2,85 (d, J	474,2

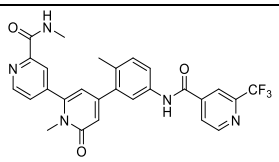
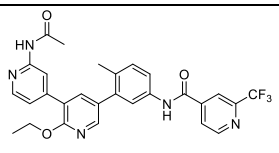
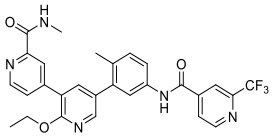
					= 4,8 Hz, 3H), 2,29 (s, 3H).	
49	F15 		P	49	10,6 (s, 1H), 8,80 (m, 2H), 8,56 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,02 (d, J = 10,5 Hz, 2H), 7,93 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 7,86 (dd, J = 1,5 y 5,1 Hz, 1H), 7,79 (dd, J = 2,3 y 8,3 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,49 (dd, J = 1,5 y 5,0, Hz, 1H), 7,39 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 2,55 (s, 3H) 2,28 (s, 3H), 1,75 (s, 6H).	448,2
50	D18 		R	43	10,6 (s, 1H), 8,84 (t, J = 4,7 Hz, 2H), 8,80 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,75 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,33 (dd, J = 1,8 y 5,1 Hz, 1H), 8,19 (s, 1H),8,01 (s, 1H), 7,87 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,80 (dd, J = 2,2 y 8,3 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,55 (dd, J = 1,5 y 5,0 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 2,85 (d, J = 4,8 Hz, 3H),2,29 (s, 3H), 1,76 (s, 6H).	491,2
51	A6 F11		P	23	10,7 (s, 1H), 8,98 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 8,74 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 8,48 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,15 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,72 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,6 (brs, 1H), 7,21 (brs, 2H), 6,96 (s, 1H), 3,83 (s, 3H), 2,77 (d, J = 4,8 Hz, 3H), 1,90 (s, 3H).	523,1

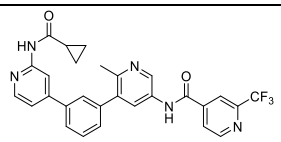
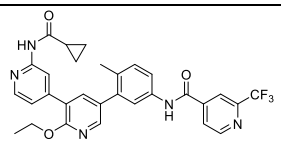
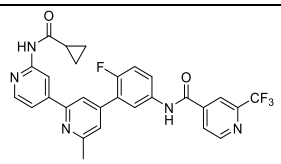
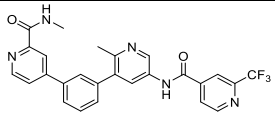
52	A6 F22		P	41	10,7 (s, 1H), 8,95 (brs, 1H), 8,90 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,86 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,77 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,34 (brs, 2H), 8,30 (m, 2H), 8,17 (brs, 1H), 8,00 (d, J =8,0 Hz, 1H), 7,8 (m, 1H), 7,64 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 2,86 (d, J = 4,8 Hz, 3H), 2,49 (s, 3H).	492,1
53	 F2		P & Q	32	10,6 (s, 1H), 8,99 (d, J = 4,8 Hz,1H), 8,35 (s, 1H), 8,19 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 8,01 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,74 (m, 2H), 7,33 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,63 (m, 1H), 6,51 (s, 1H), 6,41 (s, 1H), 6,2 (brs, 2H), 6,14 (s, 1H), 3,31 (s, 3H), 2,30 (s, 3H).	479,4
54	A3 F1		P	36	10,9 (s, 1H), 10,8 (s, 1H), 8,98 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,80 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,42 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,20 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,80 (m, 2H), 7,74 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,51 (m, 1H), 7,40 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 2,27 (s, 3H), 2,02 (m, 1H), 0,81 (m, 4H).	518,2
55	 F15		P	75	10,6 (s, 1H), 8,79 (m, 2H), 8,70 (d, J = 4,6 Hz, 2H), 8,13 (s, 3H), 8,01 (s, 1H), 7,86 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,51 (d, J = 4,2 Hz, 1H), 7,39 (m, 1H), 2,28 (s, 3H), 1,75 (d, J = 2,2 Hz, 6H).	432,2

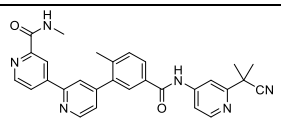
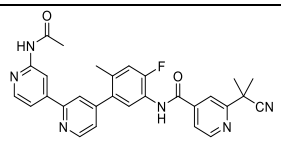
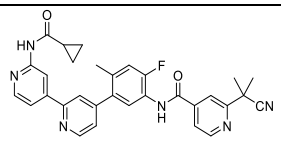
56	 F15		P & Q	47	10,6 (s, 1H), 8,80 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,75 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,01 (t, J = 3,1 Hz, 2H), 7,85 (m, 2H), 7,78 (dd, J = 2,3 y 8,3 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,46 (dd, J = 1,5 y 5,0 Hz, 1H), 7,38 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,18 (dd, J = 1,5 y 5,4 Hz, 1H), 6,01 (s, 2H), 2,28 (s, 3H), 1,75 (s, 6H).	449,2
57	38 		L	79	10,7 (s, 1H), 10,1 (s, 1H), 8,98 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,39 (m, 3H), 8,19 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,73 (m, 3H), 7,64 (m, 2H), 7,50 (m, 2H), 7,36 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 4,08 (s, 2H), 3,37 (s, 3H), 2,26 (s, 3 H).	521,2
58	A3 F19		P	73	10,8 (s, 1H), 10,6 (s, 1H), 8,92 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,32 (d, J = 6,5 Hz, 2H), 8,14 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,70 (m, 2H), 7,64 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,56 (m, 2H), 7,40 (m, 2H), 7,29 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 2,19 (s, 3H), 1,96 (m, 1H), 1,11 (m, 1H), 0,75 (m, 4H).	217,2
59	A5 F25		P	66	10,7 (s, 1H), 10,6 (s, 1H), 9,43 (s, 1H), 8,93 (s, 1H), 8,63 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,50 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,99 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,90 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 7,86 (dd, J = 2,2 y 8,3 Hz, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,66 (d, J = 5,2 Hz, 1H),	439,2

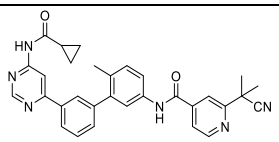
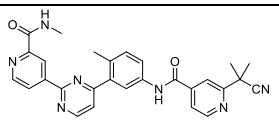
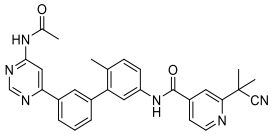
					7,39 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 2,56 (s, 3H), 2,41 (s, 3H), 2,13 (s, 3H).	
60	A6 F25		P	73	10,6 (s, 1H), 9,47 (s, 1H), 8,88 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 8,84 (d, J = 6,2 Hz, 2H), 8,63 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,43 (dd, J = 1,8 y 5,1 Hz, 1H), 8,01 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,86 (dd, J = 2,2 y 8,3 Hz, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,66 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 2,86 (d, J = 4,8 Hz, 3H), 2,57 (s, 3H), 2,43 (s, 3H).	439,2
61	56 		L	90	10,7 (s, 1H), 10,1 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,83 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,80 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,43 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 8,02 (d, J = 14,1Hz, 2H), 7,85 (m, 2H), 7,82 (dd, J = 2,2 y 8,3 Hz, 1H), 7,75 (m, 1H), 7,53 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,09 (s, 2H), 3,38 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 1,76 (s, 6H).	521,2
62	38  & NaCN		L & S_N2	58	10,9 (s, 1H), 10,7 (s, 1H), 8,98 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,41 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 8,37 (s, 2H), 8,19 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,76 (m, 2H), 7,71 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,65 (m, 2H),7,54 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,36 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 4,01 (s, 2H), 2,26 (s, 3H).	516,2

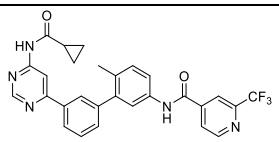
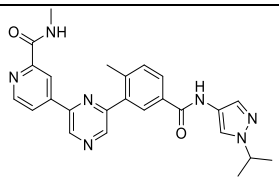
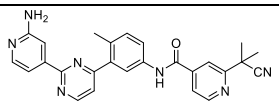
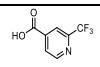
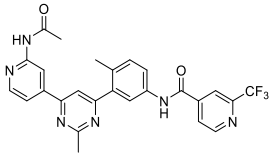
63	56  & NaCN		L & S_N2	19	11,0 (s, 1H), 10,7 (s, 1H), 8,81 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,79 (d, J = 4,9 Hz, 2H), 8,45 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 8,03 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 7,88 (d, J = 5,1 Hz, 2H), 7,82 (dd, J = 2,2 y 8,3 Hz, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,47 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,02 (s, 2H), 2,28 (s, 3H), 1,76 (s, 6H).	516,2
64	A5 F27		P	26	10,9 (s, 1H), 10,5 (s, 1H), 9,01 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,88 (d, J =2,4 Hz, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,37 (m, 2H), 8,21 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 8,11 (brs, 1H), 7,78 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,67 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,56 (d, J =7,6 Hz, 1H), 7,48 (m, 1H), 2,47 (s, 3H), 2,11 (s, 3H).	492,0
65	A5 F26		P	63	10,8 (s, 1H), 10,6 (s, 1H), 9,01 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,42 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,22 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 8,04 (m, 1H), 7,93 (m, 2H), 7,77 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,47 (t, J = 10,0 Hz, 1H), 2,65 (s, 3H), 2,12 (s, 3H).	509,9
66	A6 F26		P	30	10,8 (s, 1H), 9,01 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,8 (m, 1H), 8,76 (d, J = 5,2 Hz,1H), 8,73 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,29 (m, 1H), 8,23 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,04 (m, 1H), 7,93 (m, 1H), 7,58 (s,	510,0

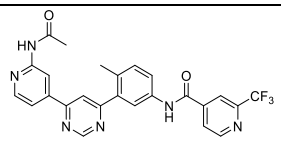
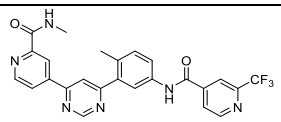
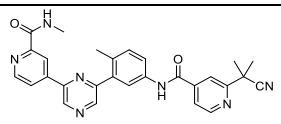
					1H), 7,47 (t, J = 10,0 Hz, 1H), 2,86 (d, J = 5,2 Hz, 3H), 2,68 (s, 3H).	
67	A6 F2		P	12	10,6 (s, 1H), 8,99 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,8 (m, 1H), 8,77 (d, J = 4,8 Hz,1H), 8,35 (s, 1H), 8,19 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 8,12 (brm, 1H), 7,84 (m, 1H), 7,76 (brm, 1H), 7,73 (m, 1H), 7,33 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,47 (brs, 1H), 6,27 (brs, 1H), 3,29 (s, 3H), 2,83 (d, J = 4,8 Hz, 3H), 2,32 (s, 3H).	522,0
68	A5 F28		P	42	10,7 (s, 1H), 10,6 (s, 1H), 8,99 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,35 (m, 2H), 8,26 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,19 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 7,83 (brs, 1H), 7,74 (dd, J = 1,6 y 8,0 Hz, 1H), 7,70 (brs, 1H), 7,37 (m, 2H), 4,46 (q, J = 6,8 Hz, 2H), 2,28 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 1,36 (t, J = 6,8 Hz, 3H).	536,0
69	A6 F28		P	42	10,7 (s, 1H), 8,99 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,8 (m, 1H), 8,69 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,29 (brs, 1H), 8,20 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 7,97 (brs, 1H), 7,90 (m, 1H), 7,75 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,36 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,47 (q, J = 6,8 Hz, 2H), 2,84 (d, J = 4,8 Hz, 3H), 2,29 (s, 3H), 1,34 (t, J = 6,8 Hz, 3H).	536,0

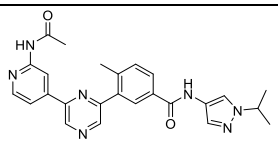
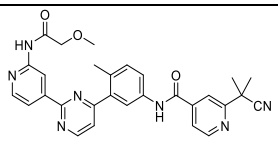
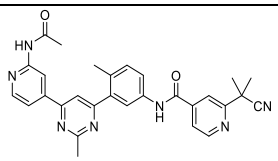
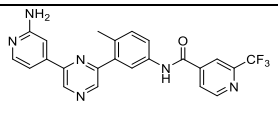
70	A3 F27		P	29	10,8 (s, 2H), 9,01 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,89 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,38 (brm, 2H), 8,21 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 8,09 (brs, 1H), 7,78 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,66 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,48 (m, 1H), 2,46 (s, 3H), 2,15 (m, 1H), 0,82 (m, 4H).	518,0
71	A3 F28		P	25	10,8 (s, 1H), 10,6 (s, 1H), 8,99 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,35 (m, 2H), 8,26 (d, J = 2,4 Hz,1H), 8,19 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 7,81 (brs, 1H), 7,76 (dd, J = 2,4 y 8,0 Hz, 1H), 7,68 (brs, 1H), 7,37 (m, 2H), 4,45 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 2,27 (s, 3H), 2,02 (m, 1H), 1,34 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 0,81 (brs, 4H).	562,0
72	A3 F26		P	31	10,9 (s, 1H), 10,8 (s, 1H), 9,01 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,43 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,22 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 8,04 (m, 1H), 7,94 (m, 2H), 7,78 (m, 1H), 7,54 (s, 1H) 7,47 (t, J = 9,2 Hz, 1H), 2,65 (s, 3H), 2,04 (m, 1H), 0,83 (m, 4H).	536,0
73	A6 F27		P	35	10,9 (s, 1H), 9,02 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,90 (s, 1H), 8,84 (brs, 1H), 8,71 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,21 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,99 (brs,	491,9

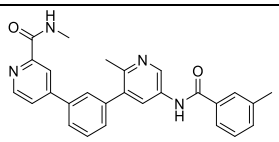
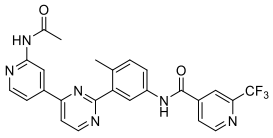
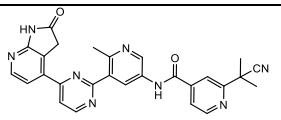
					1H), 7,93 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,69 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 2,85 (d, J = 4,4 Hz, 3H), 2,48 (s, 3H).	
74	A6 F31		P	20	10,7 (s, 1H), 8,87 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,83 (t, J = 5,3 Hz, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,75 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,50 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 8,35 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,01 (t, J = 4,5 Hz, 3H), 7,85 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,62 (m, 1H), 7,58 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 2,85 (d, J = 4,8 Hz, 3H), 2,39 (s, 3H), 1,67 (s, 6H).	491,2
75	A5 F32		P	51	10,6 (d, J = 6,2 Hz, 2H), 8,81 (t, J = 5,2 Hz, 3H), 8,40 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,86 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,79 (m, 1H), 7,61 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 11,3 Hz, 1H), 2,32 (s, 3H), 2,11 (s, 3H), 1,75 (s, 6H).	509,2
76	A3 F32		P	32	10,9 (s, 1H), 10,6 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,80 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 8,41 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,86 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,80 (dd, J = 1,6 y 5,3 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 11,3 Hz, 1H), 2,68 (s, 3H), 2,02 (m, 1H), 1,75 (s, 6H), 0,81 (m, 4H).	535,2

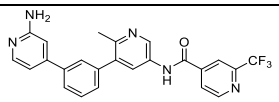
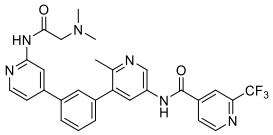
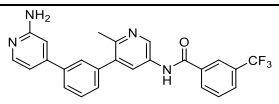
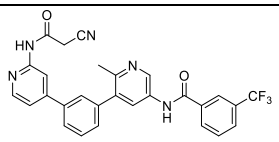
77	 G7		P	33	11,3 (s, 1H), 10,6 (s, 1H), 8,95 (s, 1H), 8,79 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,06 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 8,00 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 7,86 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,76 (dd, J = 2,2 y 8,3 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,64 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,35 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 2,24 (s, 3H), 2,06 (m, 1H), 1,75 (s, 6H), 0,88 (d, J = 6,2 Hz, 4H).	517,2
78	A6 F30		P	81	10,7 (s, 1H), 9,11 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,88 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 8,84 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,81 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,49 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,02 (m, 2H), 7,88 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 7,80 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 2,85 (d, J = 4,8 Hz, 3H), 2,47 (s, 3H), 1,76 (s, 6H).	492,2
79	 G7		P	30	11,0 (s, 1H), 10,6 (s, 1H), 8,94 (s, 1H), 8,79 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,06 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 8,02 (s, 2H), 7,87 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,76 (dd, J = 2,3 y 8,3 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,66 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,35 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 2,25 (s, 3H), 2,16 (s, 3H), 1,76 (s, 6H).	491,2

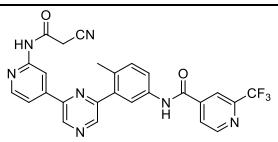
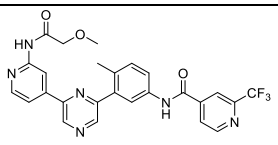
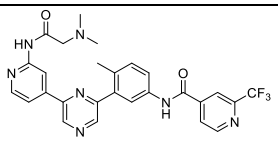
80	 G5		P	58	11,3 (s, 1H), 10,7 (s, 1H), 8,98 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,95 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,19 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,07 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,77 (dd, J = 2,2 y 8,3 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,64 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,36 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 2,24 (s, 3H), 2,06 (m, 1H), 0,88 (d, J = 6,2 Hz, 4H).	518,2
81	A6 F29		P	77	10,4 (s, 1H), 9,49 (s, 1H), 9,06 (s, 1H), 8,87 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 8,82 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,38 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 8,01 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,57 (m, 2H), 4,47 (m, 1H), 2,85 (d, J = 4,8 Hz, 3H), 2,51 (s, 3H), 1,40 (d, J = 6,7 Hz, 6H).	456,2
82	 F30		P & Q	38	10,7 (s, 1H), 9,01 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,81 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,07 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,96 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,86 (m, 2H), 7,69 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,41 (m, 2H), 6,14 (s, 2H), 2,44 (s, 3H), 1,76 (s, 6H).	450,2
83	 D6		R	45	10,8 (s, 1H), 10,67 (s, 1H), 8,99 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,48 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,21 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,93 (d, J = 2,2 Hz, 1H),	507,2

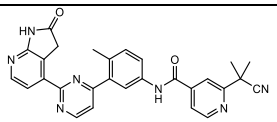
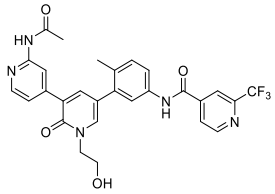
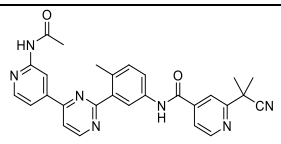
					7,87 (m, 2H), 7,40 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 2,78 (s, 3H), 2,41 (s, 3H), 2,13 (s, 3H).	
84	A5 F33		P	50	10,8 (s, 1H), 10,6 (s, 1H), 9,12 (s, 1H), 9,08 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,99 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,48 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,21 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,01 (s, 2H), 7,88 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 2,48 (s, 3H), 2,12 (s, 3H).	493,2
85	A6 F33		P	72	10,8 (s, 1H), 9,12 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,99 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,88 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 8,84 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,49 (dd, J = 1,7 y 5,0 Hz, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,21 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,03 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,89 (dd, J = 2,3 y 8,3 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 2,85 (d, J = 4,8 Hz, 3H), 2,47 (s, 3H).	493,2
86	C7 E6		P	30	10,7 (s, 1H), 9,46 (s, 1H), 8,96 (s, 1H), 8,87 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 8,81 (m, 2H), 8,76 (s, 1H), 8,37 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,87 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 7,43 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 2,85 (d, J = 4,8 Hz, 3H), 2,43 (s, 3H), 1,76 (s, 6H).	492,2

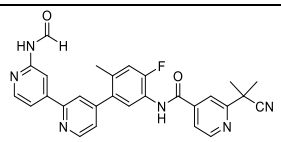
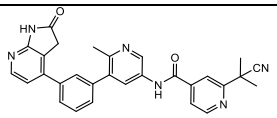
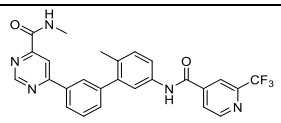
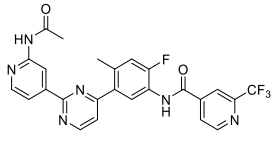
87	A5 F29		P	64	10,6 (s, 1H), 10,4 (s, 1H), 9,32 (s, 1H), 9,04 (s, 1H), 8,89 (s, 1H), 8,48 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 8,00 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,87 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 7,57 (m, 2H), 4,47 (m, 1H), 2,53 (s, 3H), 2,11 (s, 3H), 1,40 (d, J = 6,7 Hz, 6H).	456,2
88	82 		L	60	10,7 (s, 1H), 10,2 (s, 1H), 9,12 (s, 1H), 9,09 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,81 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,51 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,06 (dd, J = 1,4 y 5,2 Hz, 1H), 8,02 (m, 2H), 7,87 (m, 2H), 7,77 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,43 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,10 (s, 2H), 3,38 (s, 3H), 1,76 (s, 6H).	522,2
89	D6 		R	39	10,7 (s, 2H), 8,87 (s, 1H), 8,80 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,48 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,02 (d, J = 6,7 Hz, 2H), 7,91 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,87 (m, 3H), 7,40 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 2,78 (s, 3H), 2,41 (s, 3H), 2,13 (s, 3H), 1,76 (s, 6H).	506,2
90	 F20		P & Q	73	10,7 (s, 1H), 9,19 (s, 1H), 8,99 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,21 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 8,08 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,88 (dd, J = 2,4 y 8,4 Hz, 1H), 7,43 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,25 (brm, 2H), 6,1 (brs, 2H), 2,41 (s,	450,9

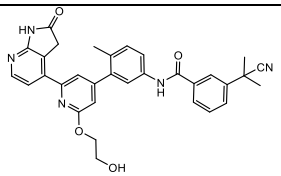
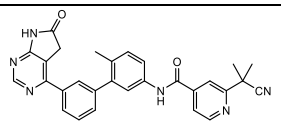
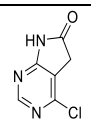
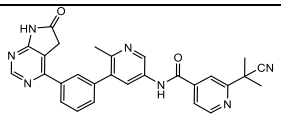
					3H).	
91	A6 F35		P	20	10,4 (s, 1H), 8,90 (s, 1H), 8,8 (m, 1H), 8,71 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,99 (brs, 1H), 7,90 (m, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,76 (brs, 1H), 7,68 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,45 (brs, 2H), 2,85 (d, J = 4,8 Hz, 3H), 2,40 (s, 3H), 2,32 (s, 3H).	437,1
92	C8 E3		P	19	10,8 (s, 1H), 10,7 (s, 1H), 9,12 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,99 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,96 (s, 1H), 8,52 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,36 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,22 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,06 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 7,90 (dd, J = 2,3 y 8,3 Hz, 1H), 7,87 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,40 (s, 1H), 2,62 (s, 3H), 2,13 (s, 3H).	493,2
93	C17 E11		P	5	1H RMN (500 MHz, DMSO) ? 11,27 (s, 1H), 10,90 (s, 1H), 9,17 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 8,98 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 8,85 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,79 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 8,29 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 8,09 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,92 (dd, J = 5,1, 1,5 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 4,01 (s, 2H), 2,78 (s, 3H), 1,78 (s, 6H).	491,2

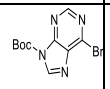
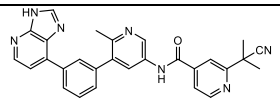
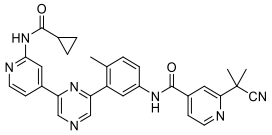
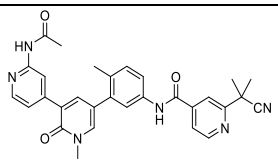
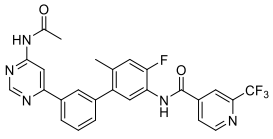
94	 F21	 sal de HCl	P & Q	77	13,8 (brs, 1H), 11,6 (brs, 1H), 9,12 (brs, 1H), 9,04 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 8,56 (brs, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,33 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 8,10 (brs, 2H), 8,07 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 7,91 (brs, 2H), 7,77 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,30 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 2,60 (s, 3H).	450,0
95	94  dimetilamina		L & S_N2	51	10,9 (s, 1H), 10,0 (s, 1H), 9,01 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,88 (brs, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,39 (brs, 2H), 8,21 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,80 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,74 (brs, 1H), 7,68 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,52 (dd, J = 5,2 Hz & 1,6 Hz, 1H), 3,15 (s, 2H), 2,47 (s, 3H), 2,31 (s, 6H).	535,0
96	 F22	 sal de HCl	P & Q	65	13,6 (brs, 1H), 11,1 (brs, 1H), 9,05 (s, 1H), 8,44 (brs, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,35 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,03 (m, 3H), 7,89 (brs, 2H), 7,82 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,76 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,31 (brs, 2H), 2,56 (s, 3H).	449,0
97	96  NaCN		L & S_N2	14	10,9 (s, 1H), 10,6 (s, 1H), 8,90 (s, 1H), 8,42 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,37 (brs, 1H), 8,33 (brs, 1H), 8,29 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,99 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,80 (brs, 2H), 7,75 (s, 1H), 7,68 (t,	515,9

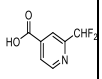
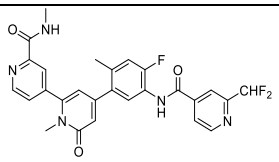
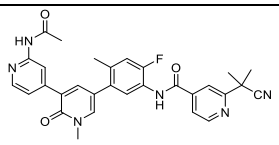
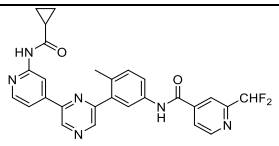
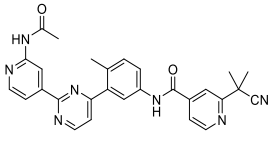
					J = 7,2 Hz, 1H), 7,57 (brs, 2H), 4,01 (s, 2H), 2,46 (s, 3H).	
98	90  NaCN		L & S_N2	41	11,0 (s, 1H), 10,8 (s, 1H), 9,33 (s, 1H), 8,99 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,94 (s, 1H), 8,83 (brs, 1H), 8,54 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,21 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 7,99 (brs, 1H), 7,94 (dd, J = 5,2 Hz & 1,2 Hz, 1H), 7,88 (dd, J = 8,4 Hz & 2,4 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,02 (s, 2H), 2,46 (s, 3H).	517,9
99	90 		L	80	10,8 (s, 1H), 10,2 (s, 1H), 9,32 (s, 1H), 8,99 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,94 (s, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,52 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,22 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 7,98 (brs, 1H), 7,91 (dd, J = 5,2 Hz & 1,2 Hz, 1H), 7,89 (dd, J = 8,4 Hz & 2,0 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,10 (s, 2H), 3,37 (s, 3H), 2,45 (s, 3H).	522,9
100	90  NHMe 2		L & S_N2	30	10,8 (s, 1H), 10,0 (s, 1H), 9,32 (s, 1H), 8,99 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 8,94 (s, 1H), 8,90 (s, 1H), 8,51 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,38 (brs, 1H), 8,21 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,98 (brs, 1H), 7,91 (dd, J = 5,2 Hz & 1,6 Hz, 1H), 7,88 (dd, J = 8,4 Hz & 2,0 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 3,16 (s, 2H), 2,45 (s, 3H), 2,31 (s, 6H).	536,0

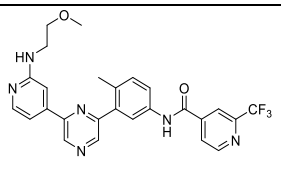
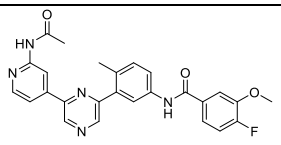
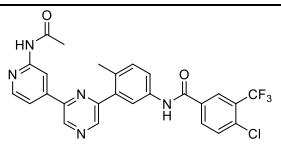
101	A17 F30		P	29	1H RMN (500 MHz, DMSO) ? 11,18 (s, 1H), 10,74 (s, 1H), 9,09 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,81 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,25 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 8,07 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,88 (dd, J = 5,0, 1,5 Hz, 1H), 7,87 – 7,83 (m, 2H), 7,75 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,42 (d, J = 8,4 Hz, 1Hz), 3,97 (s, 2H), 2,44 (s, 3H), 1,76 (s, 6H).	490,2
102	D7 		R	27	10,7 (s, 1H), 10,4 (s, 1H), 8,98 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,30 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,19 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,73 (brs, 2H), 7,69 (brs, 1H), 7,49 (dd, J = 5,6 Hz & 1,6 Hz, 1H), 7,34 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,9 (t, J = 5,2 Hz, 1H), 4,12 (t, J = 5,2 Hz, 2H), 3,73 (t, J = 5,2 Hz, 2H), 2,32 (s, 3H), 2,08 (s, 3H).	551,9
103	C8 E6		P	42	10,7 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 9,13 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,98 (s, 1 H), 8,82 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,54 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,35 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,08 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,90 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 7,42 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 2,64 (s, 3H), 2,15 (s, 3H), 1,78 (s, 6H).	492,2

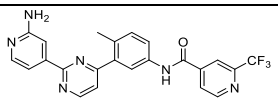
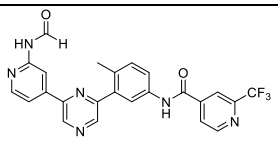
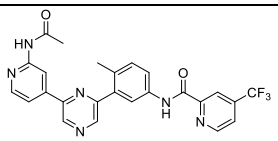
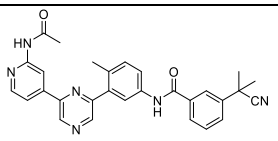
104	D16 		R	30	10,6 (brs, 1H), 10,5 (s, 1H), 9,34 (brs, 1H), 8,82 (m, 2H), 8,38 (brs, 1H), 8,04 (s, 2H), 7,86 (m, 2H), 7,73 (s, 1H), 7,62 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 2,33 (s, 3H), 1,76 (s, 6H).	495,0
105	A17 F10		P	18	11,1 (s, 1H), 10,8 (s, 1H), 8,86 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,84 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,15 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 8,10 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,89 (dd, J = 1,5 y 5,0 Hz, 1H), 7,72-7,76 (m, 2H), 7,65 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,16 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 3,83 (s, 2H), 2,49 (s, 3H), 1,77 (s, 6H).	489,2
106	G5 		P	23	10,8 (s, 1H), 9,36 (s, 1H), 9,05 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 8,98 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,29 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 8,21 (m, 2H), 7,78 (dd, J = 2,2 y 8,3 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,68 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,36 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 2,85 (d, J = 4,8 Hz, 3H), 2,26 (s, 3H).	492,2
107	D9 		R	5	10,8 (s, 1H), 10,6 (s, 1H), 9,11 (s, 1H), 9,07 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 9,00 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,48 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,21 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,00 (d, J = 5,2	511,2

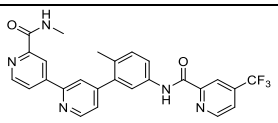
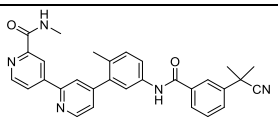
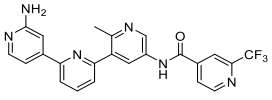
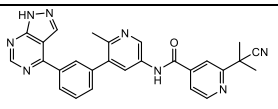
					Hz, 1H), 7,92 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 11,3 Hz, 1H), 2,54 (s, 3H), 2,12 (s, 3H).	
108	A17 F55		P	19	10,85 (s, 1H), 10,14 (s, 1H), 8,15 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,94 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,71-7,78 (m, 3H), 7,58 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,50 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,34 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,83 (s, 1H), 4,63 (br s, 1H), 4,48 (t, J = 5,2 Hz, 2H), 3,96 (s, 2H), 3,82 (t, J = 4,8 Hz, 2H), 2,30 (s, 3H), 1,76 (s, 6H). a alta Temp.	548,4
109	 G7		P	7	11,55 (s, 1H), 10,56 (s, 1H), 8,80 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,01 (m, 3H), 7,86 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 7,73 (br d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,71 (br s, 1H), 7,64 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,35 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 4,00 (s, 2H), 2,27 (s, 3H), 1,76 (s, 6H).	489,2
110	 G10		P	14	11,59 (s, 1H), 10,81 (s, 1H), 8,89 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,84 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,11 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,06 (dd, J = 6,8, 1,5 Hz, 2H), 8,04 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 7,90 (dd, J = 5,1, 1,5 Hz, 1H), 7,68 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 4,03 (s, 2H), 2,48 (s, 3H), 1,77	490,2

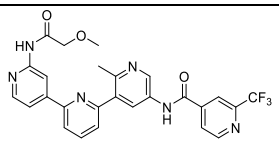
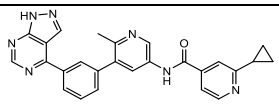
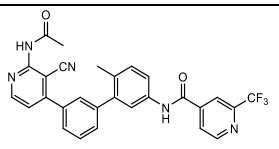
					(s, 6H)	
111	 G10		P	35	13,13 (s, 1H), 10,77 (s, 1H), 8,89 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 8,82 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,54 – 8,41 (m, 1H), 8,19 – 8,07 (m, 4H), 8,04 (s, 1H), 7,92 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,89 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,62 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,49 (dt, J = 7,5, 1,4 Hz, 1H), 2,42 (s, 3H), 1,76 (s, 6H).	474,2
112	D12 		R	29	10,9 (s, 1H), 10,6 (s, 1H), 9,28 (s, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,81 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 8,50 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,94 (brs, 1H), 7,87 (m, 3H), 7,44 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 2,41 (s, 3H), 2,04 (m, 1H), 1,76 (s, 6H), 0,81 (m, 4H).	518,0
113	D2 		R	12	10,5 (s, 1H), 10,4 (s, 1H), 8,81 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,30 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,86 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,70 (m, 2H), 7,49 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,33 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 3,60 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 2,11 (s, 3H), 1,76 (s, 6H).	521,0
114	G8 		P	22	11,0 (s, 1H), 10,7 (s, 1H), 8,98 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,94 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,19 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,06 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,65 (t, J = 7,7 Hz, 1H),	510,2

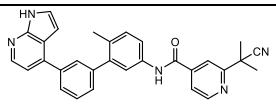
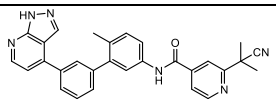
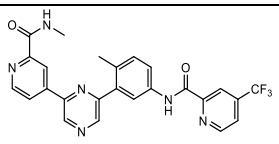
					7,56 (m, 2H), 7,35 (d, J = 11,4 Hz, 1H), 2,28 (s, 3H), 2,16 (s, 3H).	
115	D17 		R	19	10,6 (s, 1H), 8,91 (m, 2H), 8,77 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,05 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 7,8 (m, 1H), 7,67 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 7,08 (t, J = 54,8 Hz, 1H), 6,48 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,28 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 3,28 (brs, 3H), 2,83 (d, J = 4,8 Hz, 3H), 2,33 (s, 3H).	522,0
116	D14 		R	20	10,5 (brs, 1H), 10,4 (brs, 1H), 8,81 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,29 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,94 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,85 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,54 (m, 1H), 7,48 (m, 1H), 7,33 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 3,58 (s, 3H), 2,34 (s, 3H), 2,08 (s, 3H), 1,76 (s, 6H).	539,0
117	D12 		R	15	10,9 (s, 1H), 10,7 (s, 1H), 9,28 (s, 1H), 8,90 (m, 3H), 8,49 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,07 (brs, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,87 (brs, 2H), 7,43 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,08 (t, J = 54,8 Hz, 1H), 2,41 (s, 3H), 2,04 (m, 1H), 0,82 (brm, 4H).	500,9
118	A5 F30		P	40	10,7 (s, 1H), 10,6 (s, 1H), 9,12 (s, 1H), 9,09 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,82 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 8,48 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 8,01	492,0

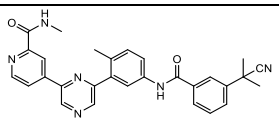
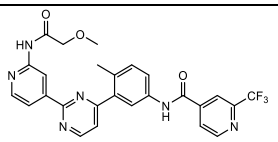
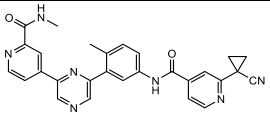
					(m, 3H), 7,88 (m, 2H), 7,77 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,43 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 3,30 (s, 3H), 2,12 (s, 3H), 1,76 (s, 6H).	
119	A8 F20		P	20	10,7 (s, 1H), 9,20 (s, 1H), 9,00 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,21 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 8,13 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,87 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,43 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,23 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 6,80 (brs, 1H), 3,47 (brm, 4H), 3,27 (s, 3H), 2,42 (s, 3H).	509,0
120	D11 		R	75	10,6 (s, 1H), 10,4 (s, 1H), 9,28 (s, 1H), 8,91 (s, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,48 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,97 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,85 (m, 2H), 7,74 (dd, J = 2,1 y 8,3 Hz, 1H), 7,61 (m, 1H), 7,37 (m, 2H), 3,93 (s, 3H), 2,43 (s, 3H), 2,11 (s, 3H).	472,2
121	D11 		R	36	10,7 (s, 1H), 10,6 (s, 1H), 9,28 (s, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,48 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,42 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,29 (dd, J = 2,1 y 8,4 Hz, 1H), 7,97 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,92 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,85 (m, 2H), 7,41 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 2,43 (s, 3H), 2,11 (s, 3H).	526,2

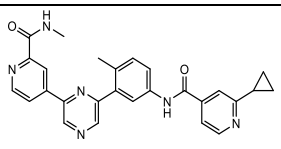
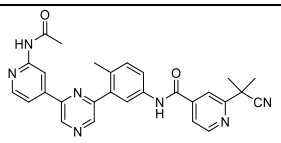
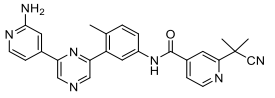
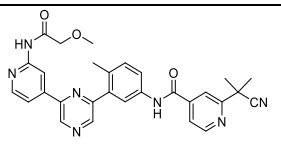
122	 F18		P & Q		10,8 (s, 1H), 9,02 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 9,00 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,21 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,07 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 7,98 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,87 (dd, J = 2,3 y 8,3 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,41 (m, 2H), 6,15 (s, 2H), 2,44 (s, 3H).	
123	 F20		P & Q	10	10,79 (s, 1H), 10,76 (m, 1H), 9,35 (m, 1,6H), 8,99 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,94 (s, 1H), 8,84 (br s, 0,4H), 8,50 (m, 0,4H), 8,47 (m, 0,6H), 8,38 (s, 1,4H), 8,21 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,97 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,88 (m, 2H), 7,74 (s, 0,6H), 7,44 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 2,43 (s, 3H). rotámeros	
124	D11 		R	53	10,9 (s, 1H), 10,6 (s, 1H), 9,28 (s, 1H), 9,03 (d, J = 5,1Hz, 1H), 8,93 (s, 1H), 8,89 (s, 1H), 8,48 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,16 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,09 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,01 (dd, J = 2,3 y 8,3 Hz, 1H), 7,87 (dd, J = 1,6 y 5,3 Hz, 1H), 7,42 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 2,45 (s, 3H), 2,11 (s, 3H).	493,2
125	D11 		R	34	10,6 (s, 1H), 10,5 (s, 1H), 9,28 (s, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,48 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,96 (m, 2H), 7,86 (m, 2H), 7,75 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,59	491,2

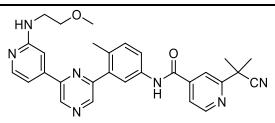
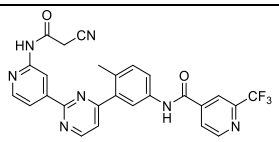
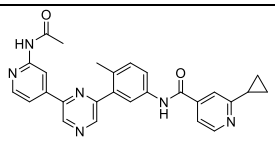
					(t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 2,43 (s, 3H), 2,11 (s, 3H), 1,74 (s, 6H).	
126	D18 		R	71	10,9 (s, 1H), 9,02 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,85 (d, J = 5,0 Hz, 2H), 8,78 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 8,75 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,33 (dd, J = 2,0 y 7,2 Hz, 2H), 8,19 (s, 1H), 8,08 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,96 (m, 2H), 7,56 (dd, J = 1,5 y 5,0 Hz, 1H), 7,38 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 2,85 (d, J = 4,8 Hz, 3H), 2,30 (s, 3H).	492,2
127	D18 		R	12	10,4 (s, 1H), 8,84 (d, J = 5,0 Hz, 2H), 8,77 (s, 1H), 8,75 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,33 (dd, J = 1,8 y 5,1 Hz, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,94 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,81 (dd, J = 2,2 y 8,3 Hz, 1H), 7,75 (t, J = 2,3 Hz, 2H), 7,59 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,37 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 2,85 (d, J = 4,8 Hz, 3H), 2,29 (s, 3H), 1,74 (s, 6H).	490,2
128	 F39		P & Q	crudo	Sin datos	451,0
129	 G10		1839-004-2	43	14,25 (s, 1H), 10,80 (s, 1H), 9,07 (s, 1H), 8,91 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,83 (dd, J = 5,0, 0,8 Hz, 1H), 8,73 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 8,38 (m, 1H), 8,30 (q, J = 1,5 Hz, 1H), 8,14 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,03 (dd,	475,2

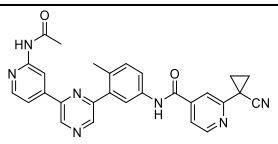
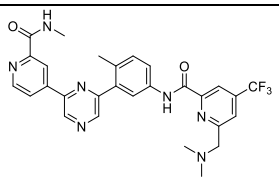
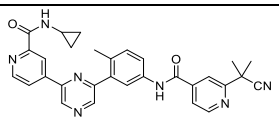
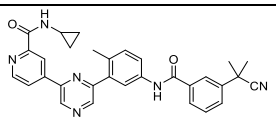
					J = 1,6, 0,9 Hz, 1H), 7,89 (dd, J = 5,1, 1,6 Hz, 1H), 7,81 – 7,70 (m, 2H), 2,48 (s, 3H), 1,76 (s, 6H).	
130	128 		L	24	11,0 (s, 1H), 10,12 (s, 1H), 9,01 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,95 (t, J = 2,4 Hz, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,47 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,32 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,23 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 8,15 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 8,09 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,84 (dd, J = 1,2 y 5,2 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 4,09 (s, 2H), 3,37 (s, 3H), 2,63 (s, 3H).	523,0
131	G21 		P	23	14,25 (s, 1H), 10,67 (s, 1H), 9,07 (s, 1H), 8,91 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,59 (dd, J = 5,1, 0,8 Hz, 1H), 8,38 (dt, J = 7,4, 1,7 Hz, 1H), 8,30 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 8,15 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,81 – 7,70 (m, 3H), 7,59 (dd, J = 5,1, 1,7 Hz, 1H), 2,21 (m, 1H), 1,05 – 0,93 (m, 4H).	448,2
132	G5 		P	37	10,9 (s, 1H), 10,7 (s, 1H), 8,97 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,71 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,18 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,65-7,74 (m, 4 H), 7,57 (m, 3 H), 7,35 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 2,27 (s, 3 H), 2,13 (s, 3H).	516,2

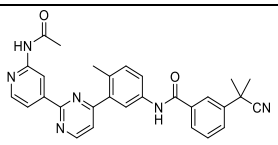
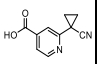
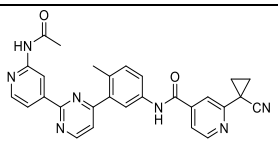
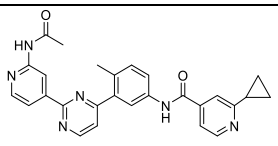
133	G9 		P	44	11,84 (s, 1H), 10,56 (s, 1H), 8,79 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,29 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,85 (dd, J = 5,1, 1,6 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,75 – 7,69 (m, 3H), 7,65 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,56 (t, J = 3,0 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,35 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,24 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 6,62 (dd, J = 3,5, 1,8 Hz, 1H), 2,31 (s, 3H), 1,75 (s, 6H).	472,2
134	G9 		P	50	13,84 (s, 1H), 10,57 (s, 1H), 8,80 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,59 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 8,32 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,99 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 7,91 (dt, J = 7,8, 1,4 Hz, 1H), 7,86 (dd, J = 5,1, 1,5 Hz, 1H), 7,82 – 7,76 (m, 1H), 7,76 – 7,67 (m, 3H), 7,56 (dt, J = 7,7, 1,5 Hz, 1H), 7,43 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 7,36 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 2,31 (s, 3H), 1,75 (s, 6H).	473,2
135	D21 		R	44	10,94 (s, 1H), 9,46 (s, 1H), 9,03 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,87 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 8,82 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,77 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 8,38 (dd, J = 1,8 y 5,1 Hz, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,18 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,09 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,02 (dd, J = 2,3 y 8,3 Hz, 1H), 7,42 (d, J = 8,4 Hz, 1H). 2,85 (d, J = 4,8 Hz, 3H). 2,44 (s, 3H).	493,2

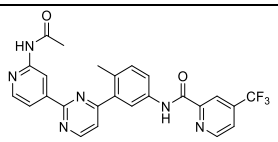
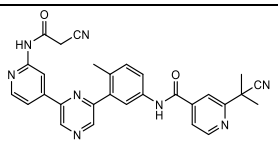
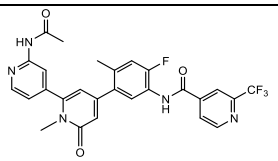
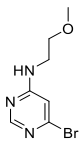
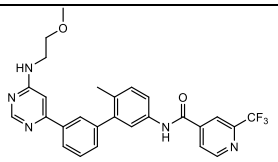
136	D21 		R	31	10,44 (s, 1H), 9,46 (s, 1H), 8,96 (s, 1H), 8,87 (m, 1H), 8,82 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,76 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 8,37 (dd, J = 1,8 y 5,1 Hz, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,97 (m, 2H), 7,86 (dd, J = 2,3 y 8,3 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,60 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,41 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 2,85 (d, J = 4,8 Hz, 3H), 2,42 (s, 3H), 1,74 (s, 6H).	491,2
137	122 		L	48	10,8 (s, 1H), 10,2 (s, 1H), 9,12 (s, 1H), 9,10 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,99 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,51 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,21 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,06 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,02 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,88 (dd, J = 2,2 y 8,3 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,10 (s, 2H), 3,38 (s, 3H).	523,2
138	D21 		R	19	10,7 (s, 1H), 9,47 (s, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,87 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 8,82 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,70 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,37 (dd, J = 1,8 y 5,1 Hz, 1H), 7,97 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,86 (dd, J = 2,2 y 8,3 Hz, 1H), 7,80 (m, 1H), 7,43 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 2,85 (d, J = 4,8 Hz, 3H), 2,43 (s, 3H), 1,87 (m, 2H), 1,76 (m, 2H).	490,2

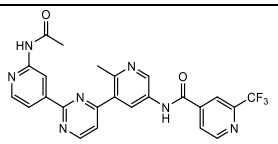
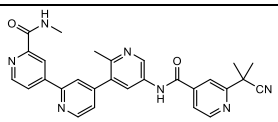
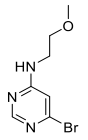
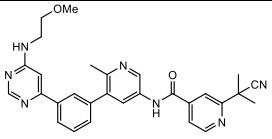
139	D21 		R	15	10,6 (s, 1H), 9,46 (s, 1H), 8,96 (s, 1H), 8,87 (m, 1H), 8,82 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,57 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,37 (dd, J = 1,8 y 5,1 Hz, 1H), 7,98 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,87 (dd, J = 2,2 y 8,3 Hz, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,58 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,42 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 2,85 (d, J = 4,8 Hz, 3H), 2,42 (s, 3H), 2,17-2,24 (m, 1H), 0,94-1,01 (m, 4H).	465,2
140	D11 		R	52	10,7 (brs, 1H), 10,6 (brs, 1H), 9,29 (s, 1H), 8,93 (s, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,81 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 8,49 (m, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,86 (m, 3H), 7,44 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 2,44 (s, 3H), 2,12 (s, 3H), 1,76 (s, 6H).	492,2
141	D19 		R & Q	73	10,7 (s, 1H), 9,19 (s, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,81 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 8,07 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,93 (brs, 1H), 7,87 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,84 (m, 1H), 7,42 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,24 (brs, 2H), 6,15 (brs, 2H), 2,41 (s, 3H), 1,76 (s, 6H).	450,2
142	141 		L	58	10,7 (s, 1H), 10,2 (s, 1H), 9,32 (s, 1H), 8,94 (s, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,81 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 8,52 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,97 (s., 1H), 7,92 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 7,88 (m, 2H), 7,44	522,3

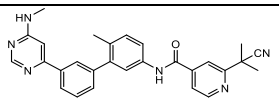
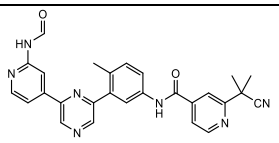
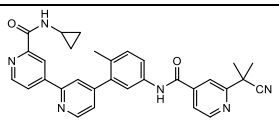
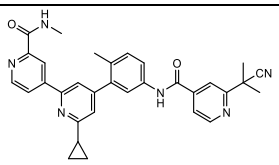
					(d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,10 (s, 2H), 3,37 (s, 3H), 2,45 (s, 3H), 1,76 (s, 6H).	
143	D22 		R	21	10,7 (s, 1H), 9,20 (s, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,81 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 8,13 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,95 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,88 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,84 (m, 1H), 7,42 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,25 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 6,89 (brs, 1H), 3,48 (s, 4H), 3,27 (s, 3H), 2,42 (s, 3H), 1,76 (s, 6H).	508,3
144	122  NaCN		L & S_N2	27	11,0 (s, 1H), 10,8 (s, 1H), 9,10 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 9,07 (s, 1H), 8,99 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,53 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,21 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,08 (dd, J = 1,4 y 5,2 Hz, 1H), 8,02 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,87 (dd, J = 2,3 y 8,3 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,02 (s, 2H).	518,2
145	D11 		R	11	10,6 (s, 1H), 10,5 (s, 1H), 9,28 (s, 1H), 8,91 (s, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,57 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,48 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,97 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,86 (m, 2H), 7,75 (s, 1H), 7,57 (dd, J = 1,6 y 5,1 Hz, 1H), 7,41 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 2,43 (s, 3H), 2,17-2,22 (m, 1H), 2,11 (s, 3H), 0,95-1,02 (m, 4H).	465,2

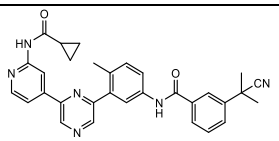
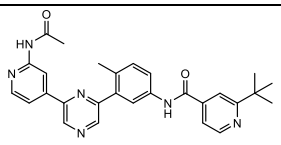
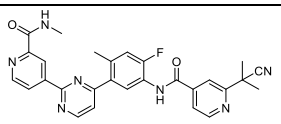
146	D11 	 Usando cloruro de oxalilo	L	10	10,7 (s, 1H), 10,6 (s, 1H), 9,28 (s, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,70 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,48 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,94 (m, 2H), 7,84 (m, 2H), 7,80 (dd, J = 1,5 y 5,1 Hz, 1H), 7,43 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 2,44 (s, 3H), 2,11 (s, 3H), 1,87 (m, 2H), 1,76 (m, 2H).	490,2
147	D11  LiOH	 Usando cloruro de oxalilo	L	29	10,7 (s, 1H), 9,47 (s, 1H), 8,98 (s, 1H), 8,87 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 8,82 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,38 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,11 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,99 (m, 2H), 7,44 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 3,81 (s, 2H), 2,85 (d, J = 4,8 Hz, 3H), 2,44 (s, 3H), 2,27 (s, 6H).	550,2
148	D12 		R	43	10,7 (s, 1H), 9,47 (s, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,82 (m, 1H), 8,80 (dd, J = 3,1 y 5,1 Hz, 2H), 8,75 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,97 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,87 (m, 2H), 7,44 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 2,93 (m, 1H), 2,43 (s, 3H), 1,76 (s, 6H), 0,70 (m, 4H).	518,2
149	D12 		R	60	10,4 (s, 1H), 9,46 (s, 1H), 8,96 (s, 1H), 8,83 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,80 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,37 (dd, J = 1,8 y 5,1Hz, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,96 (m, 2H), 7,86 (dd, J = 2,2 y 8,3 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 7,9 Hz,	517,2

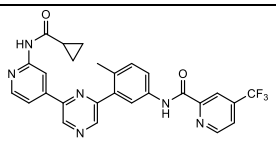
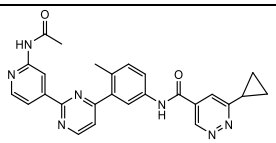
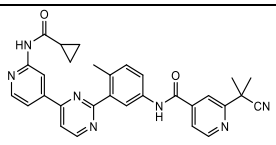
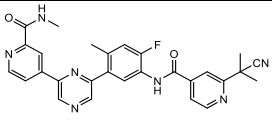
					1H), 7,60 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,41 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 2,93 (m, 1H), 2,42 (s, 3H), 1,74 (s, 6H), 0,70 (m, 4H).	
150	D24 		R	33	10,6 (s, 1H), 10,4 (s, 1H), 9,12 (s, 1H), 9,08 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,48 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,06 (s, 1H), 8,01 (m, 2H), 7,96 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,86 (dd, J = 2,3 y 8,3 Hz, 1H), 7,75 (m, 2H), 7,60 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 2,47 (s, 3H), 2,12 (s, 3H), 1,74 (s, 6H).	491,2
151	D24 		R	32	10,7 (s, 1H), 10,6 (s, 1H), 9,12 (s, 1H), 9,08 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,71 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,48 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,01 (m, 2H), 7,94 (s, 1H), 7,86 (dd, J = 2,3 y 8,3 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,43 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 2,47 (s, 3H), 2,12 (s, 3H), 1,88 (m, 2H), 1,77 (m, 2H)	490,2
152	D24 		R	39	10,6 (s, 1H), 10,6 (s, 1H), 9,12 (s, 1H), 9,08 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,57 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,48 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,01 (m, 2H), 7,86 (dd, J = 2,2 y 8,3 Hz, 1H), 7,74 (m, 2H), 7,57 (m, 1H), 7,41 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 2,47 (s, 3H), 2,21 (m, 1H), 2,12 (s, 3H), 0,95-1,02 (m, 4H).	465,2

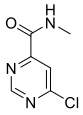
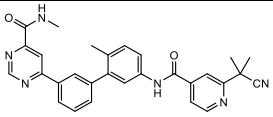
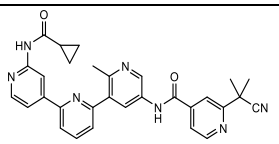
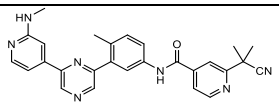
153	D24 		R	60	11,0 (s, 1H), 10,6 (s, 1H), 9,12 (s, 1H), 9,08 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 9,03 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,48 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,21 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,09 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,01 (m, 2H), 7,76 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,41 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 2,48 (s, 3H), 2,12 (s, 3H).	493,2
154	141  NaCN		L & SN2	16	11,0 (s, 1H), 10,7 (s, 1H), 9,33 (s, 1H), 8,94 (s, 1H), 8,83 (brs, 1H), 8,81 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,54 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,95 (dd, J = 1,2 y 4,0 Hz, 1H), 7,87 (m, 2H), 7,45 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,02 (brs, 2H), 2,45 (s, 3H), 1,76 (s, 6H).	517,3
155	D25 		R	20	10,7 (s, 1H), 10,7 (s, 1H), 8,99 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,44 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,17 (m, 2H), 7,59 (m, 1H), 7,32 (m, 2H), 6,46 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,21 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 3,29 (s, 3H), 2,34 (s, 3H), 2,10 (s, 3H).	540,2
156	G5 		P	14	10,7 (s, 1H), 8,99 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 8,50 (brs, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,19 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 7,98 (brm, 2H), 7,76 (dd, J = 2,4 y 8,4 Hz, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,59 (t, J = 8,0, Hz, 1H), 7,49 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,45 (m, 1H), 7,35 (d, J = 8,4 Hz, 1H),	508,2

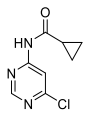
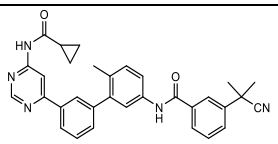
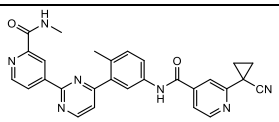
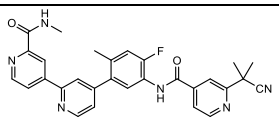
					7,07 (s, 1H), 3,50 (m, 4H), 3,27 (s, 3H), 2,26 (s, 3H).	
157	A5 F41		P	44	11,0 (s, 1H), 10,7 (s, 1H), 9,14 (m, 2H), 9,02 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 9,00 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,50 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,43 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,23 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 8,03 (dd, J = 1,6 y 5,2 Hz, 1H), 7,87 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 2,68 (s, 3H), 2,13 (s, 3H).	493,9
158	D27 		R	68	10,8 (s, 1H), 8,94 (brs, 1H), 8,89 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 8,84 (m, 2H), 8,78 (s, 1H), 8,77 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 8,34 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,90 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 2,86 (d, J = 4,4 Hz, 3H), 2,50 (s, 3H), 1,77 (s, 6H). 3 hidrógenos fusionados con pico de solvente	491,9
159	G7 		P	6	10,6 (s, 1H), 8,80 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,97 (brm, 2H), 7,87 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,74 (brd, J = 8,0 Hz, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,59 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,48 (brm, 2H), 7,35 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,07 (s, 1H), 3,48 (brm, 4H), 3,27 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 1,76 (s, 6H).	507,2

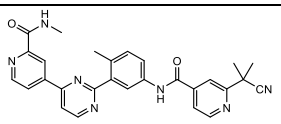
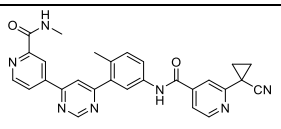
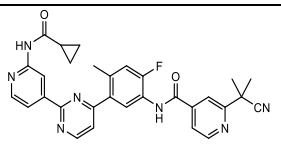
160	G7 		P	31	10,6 (s, 1H), 8,81 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,50 (brs, 1H), 8,01 (br m, 3H), 7,86 (dd, J = 1,2 y 5,2 Hz, 1H), 7,75 (dd, J = 2,0 y 8,0 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,58 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,35 (brm, 2H), 6,98 (s, 1H), 2,85 (d, J = 4,4 Hz, 3H), 2,25 (s, 3H), 1,76 (s, 6H).	463,2
161	A7 F42		P	35	10,8 (brm, 1H), 10,7 (s, 1H), 9,33 (brm, 1,5H), 8,94 (s, 1H), 8,87 (s, 0,4H), 8,11 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,38-8,51 (m, 1,5H), 8,02 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,87 (brm, 3H), 7,75 (s, 0,6H), 7,44 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 2,43 (s, 3H), 1,76 (s, 6H). rotámeros	478,0
162	D26 		R	27	10,6 (s, 1H), 8,86 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 8,81 (d, J = 4,8 Hz, 2H), 8,77 (s, 1H), 8,73 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,33 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,88 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,01 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,57 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 7,41 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 2,94 (m, 1H), 2,30 (s, 3H), 1,76 (s, 6H), 0,71 (brm, 4H).	517,0
163	D28 		R	29	10,6 (s, 1H), 8,84 (m, 1H), 8,81 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 8,73 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,28 (brd, J = 5,2 Hz, 1H),	531,3

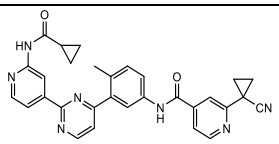
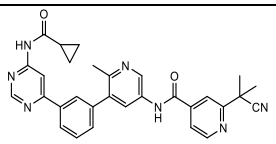
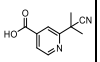
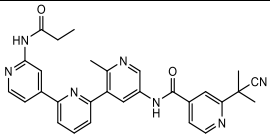
					8,01 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,88 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 7,80 (m, 1H), 7,73 (brm, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,39 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 2,85 (d, J = 4,8 Hz, 3H), 2,30 (s, 1H), 2,27 (brm, 1H), 1,76 (s, 6H), 1,05-1,12 (m, 4H).	
164	D12 		R	17	10,7 (s, 1H), 10,6 (s, 1H), 9,29 (s, 1H), 8,93 (s, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,71 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,48 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,87 (m, 3H), 7,68 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,42 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 2,44 (s, 3H), 2,12 (s, 3H), 1,37 (s, 9H).	481,0
165	D11 		R	22	11,0 (s, 1H), 10,4 (s, 1H), 9,28 (s, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,50 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,96 (m, 2H), 7,86 (m, 2H), 7,75 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,60 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,41 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 2,41 (s, 3H), 2,01 (m, 1H), 1,74 (s, 6H), 0,82 (m, 4H).	517,2
166	D30 		L	19	10,7 (s, 1H), 9,10 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,96 (s, 1 H), 8,88 (m, 1H), 8,84 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,81 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 8,49 (dd, J = 1,8 y 5,0 Hz, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,89 (m, 2H), 7,82 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 11,3 Hz, 1H), 2,85 (d, J = 4,8 Hz, 3H), 2,52 (s, 3H), 1,76 (s, 6H).	510,2

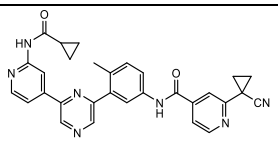
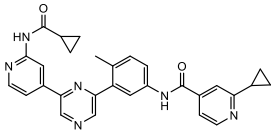
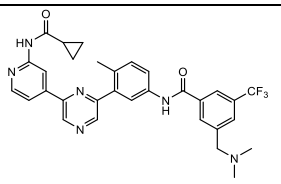
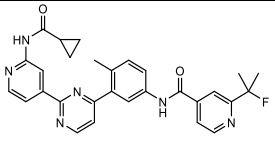
167	D12 		R	4	11,0 (s, 1H), 10,9 (s, 1H), 9,28 (s, 1H), 9,03 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,89 (s, 1H), 8,49 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,15 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,10 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,01 (dd, J = 2,3 y 8,3 Hz, 1H), 7,87 (dd, J = 1,5 y 5,3 Hz, 1H), 7,42 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 2,42 (s, 3H) 2,03 (m, 1H), 0,80 (m, 4H).	519,2
168	D30 		R	11	10,8 (s, 1H), 10,7 (s, 1H), 9,39 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 9,12 (s, 1H), 9,08 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,48 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,01 (d, J = 3,4 Hz, 2H), 7,93 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,86 (dd, J = 2,2 y 8,3 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,43 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 2,47 (s, 3H), 2,37 (m, 1H), 2,12 (s, 3H), 1,13-1,16 (m, 4H).	466,2
169	C9 E6		P	64	11,0 (s, 1H), 10,7 (s, 1H), 9,11 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 8,95 (s, 1H), 8,80 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,53 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,31 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,06 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,89 (m, 3H), 7,40 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 2,58 (s, 3H), 2,03 (m, 1H), 1,76 (s, 6H), 0,82 (m, 4H).	518,2
170	D32 		R	35	10,7 (s, 1H), 9,48 (s, 1H), 8,99 (s, 1H), 8,83 (dd, J = 3,0 y 5,3 Hz, 3H), 8,76 (s, 1H), 8,38 (dd, J = 1,9 y 5,1 Hz,	510,2

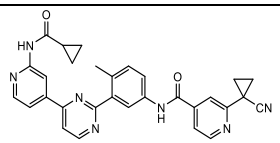
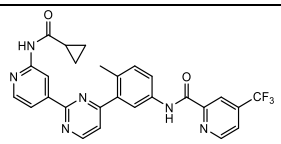
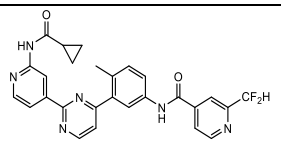
					1H), 8,07 (s, 1H), 7,87 (m, 2H), 7,46 (d, J = 11,3 Hz, 1H), 2,85 (d, J = 4,7 Hz, 3H), 2,48 (s, 3H), 1,77 (s, 6H).	
171	G7 		P	25	10,6 (s, 1H), 9,37 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 9,06 (q, J = 4,4 Hz, 1H), 8,80 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,53 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 8,30 (brd, J = 7,6 Hz, 1H), 8,24 (brs, 1H), 8,01 (brs, 1H), 7,87 (dd, J = 1,2 y 5,2 Hz, 1H), 7,76 (m, 1H), 7,75 (m, 1H), 7,71 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,63 (brd, J = 7,6 Hz, 1H), 7,36 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 2,87 (d, J = 4,8 Hz, 3H), 2,27 (s, 3H), 1,76 (s, 6H).	491,2
172	D33 		R	54	10,9 (s, 1H), 10,8 (s, 1H), 8,94 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 8,84 (m, 2H), 8,45 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,28 (m, 1H), 8,12 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 8,05 (m, 2H), 7,90 (dd, J = 1,2 y 4,8 Hz, 1H), 7,79 (dd, J = 1,6 y 5,2 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 2,60 (s, 3H), 2,03 (m, 1H), 1,77 (s, 6H), 0,82 (m, 4H).	518,3
173	 F42		P	21	10,7 (s, 1H), 9,23 (s, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,82 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,15 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,94 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,88 (dd, J = 1,2 y 5,2 Hz, 1H), 7,84 (dd, J = 2,0 y 8,4 Hz, 1H), 7,42 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,24 (m, 2H), 6,73	464,1

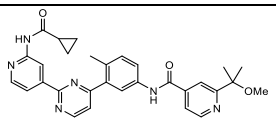
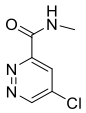
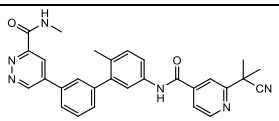
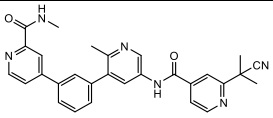
					(q, J = 4,4 Hz, 1H), 2,83 (d, J = 4,4 Hz, 3H), 2,41 (s, 3H), 1,76 (s, 6H).	
174	G9 		P	51	11,3 (s, 1H), 10,3 (s, 1H), 8,96 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 7,97-8,10 (m, 3H), 7,94 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,75 (m, 2H), 7,70 (s, 1H), 7,65 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,59 (m, 2H), 7,33 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 2,24 (s, 3H), 2,07 (m, 1H), 1,74 (s, 6H), 0,89 (m, 4H).	516,2
175	D36 		R	29	10,8 (s, 1H), 9,11 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,91 (m, 1H), 8,84 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,70 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,49 (dd, J = 1,8 y 5,1 Hz, 1H), 8,02 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,87 (dd, J = 2,3 y 8,3 Hz, 1H), 7,79-7,82 (m, 2H), 7,43 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 2,84 (d, J = 4,7 Hz, 3H), 2,46 (s, 3H), 1,88 (q, J = 4,4 Hz, 2H), 1,76 (q, J = 4,5 Hz, 2H).	490,2
176	D37 		R	21	10,6 (s, 1H), 8,88 (m, 1H), 8,85 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,82 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,77 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,75 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,34 (dd, J = 1,9 y 5,1 Hz, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,88 (dd, J = 1,5 y 5,1 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,57 (dd, J = 1,6 y 5,0 Hz, 1H), 7,41 (d, J = 11,3 Hz, 1H), 2,85 (d, J = 4,7 Hz, 3H), 2,34 (s,	509,2

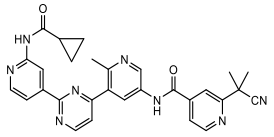
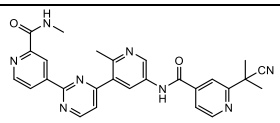
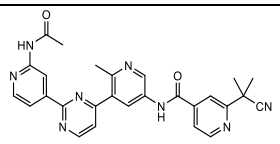
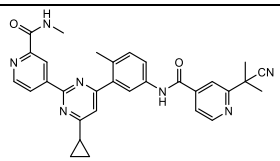
					3H), 1,76 (s, 6H)	
177	E6 C10		P	59	10,7 (s, 1H), 9,15 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,92 (brq, J = 4,8 Hz, 1H), 8,87 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,78-8,83 (m, 2H), 8,40 (dd, J = 1,8 y 5,1 Hz, 1H), 8,33 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,28 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,87-7,92 (m, 2H), 7,41 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 2,85 (d, J = 4,8 Hz, 3H), 2,60 (s, 3H), 1,76 (s, 6H).	492,2
178	D39 		K	5	10,7 (s, 1H), 9,48 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 8,97 (brm, 1H), 8,82-8,89 (m, 2H), 8,72 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,45 (dd, J = 1,9 y 5,0 Hz, 1H), 8,01 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,87 (dd, J = 8,3, 2,4 Hz, 1H), 7,82 (dd, J = 1,6 y 5,1 Hz, 1H), 7,43 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 2,86 (d, J = 4,8 Hz, 3H), 2,44 (s, 3H), 1,87-1,92 (m, 2H), 1,74-1,81 (m, 2H).	490,2
179	D41 		R	45	11,0 (s, 1H), 10,7 (s, 1H), 9,11 (s, 1H), 9,05 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,81 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,49 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,06 (s, 1H), 8,00 (dd, J = 1,6 y 5,2 Hz, 1H), 7,85-7,90 (m, 2H), 7,77 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 11,3 Hz, 1H), 2,52 (s, 3H), 2,03 (m, 1H), 1,76 (s, 6H), 0,78-0,86 (m, 4H).	536,2

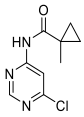
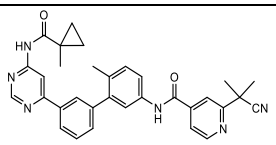
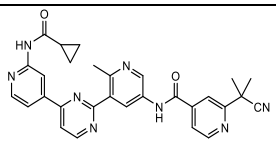
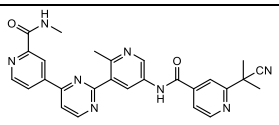
180	D43 		R	43	11,0 (s, 1H), 10,7 (s, 1H), 9,12 (s, 1H), 9,07 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,71 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,49 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,01 (dd, J = 1,5 y 5,2 Hz, 1H), 7,99 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,86 (dd, J = 2,3 y 8,3 Hz, 1H), 7,80 (dd, J = 1,5 y 5,1 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,43 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 2,45 (s, 3H), 2,03 (m, 1H), 1,88 (m, 2H), 1,77 (m, 2H), 0,77-0,87 (m, 4H).	516,2
181	G10 		P	37	11,4 (s, 1H), 10,8 (s, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,90 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,83 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,10 (m, 2H), 8,06 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,89 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,67 (m, 2H), 2,45 (s, 3H), 2,08 (m, 1H), 1,76 (s, 6H), 0,89 (m, 4H).	518,3
182	D34 		K	72	10,8 (s, 1H), 10,6 (s, 1H), 8,94 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,83 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,44 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,30 (brd, J = 2,0 Hz, 1H), 8,13 (m, 1H), 8,06 (m, 2H), 7,91 (brd, J = 4,8 Hz, 1H), 7,79 (brd, J = 4,8 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 2,62 (s, 3H), 2,43 (q, J = 7,6 Hz, 2H), 1,77 (s, 6H), 1,07 (t, J = 7,6 Hz, 3H).	506,1

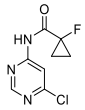
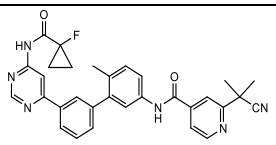
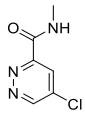
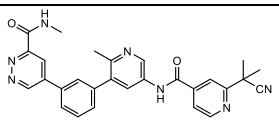
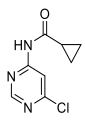
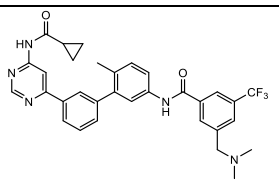
183	D12 		K	25	11,0 (s, 1H), 10,7 (s, 1H), 9,28 (s, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,71 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,50 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 7,94 (brm, 2H), 7,86 (m, 2H), 7,80 (brd, J = 4,0 Hz, 1H), 7,43 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 2,41 (s, 3H), 2,03 (m, 1H), 1,88 (m, 2H), 1,77 (m, 2H), 0,81 (m, 4H).	516,2
184	D12 		K	11	11,0 (s, 1H), 10,6 (s, 1H), 9,28 (s, 1H), 8,91 (s, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,57 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,50 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,96 (m, 1H), 7,86 (brm, 2H), 7,75 (s, 1H), 7,58 (dd, J = 1,2 y 5,2 Hz, 1H), 7,41 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 2,41 (s, 3H), 2,21 (m, 1H), 2,03 (m, 1H), 0,99 (m, 4H), 0,83 (m, 4H).	491,3
185	D12 		K	7	11,0 (s, 1H), 10,6 (s, 1H), 9,28 (s, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,50 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 8,21 (brd, J = 7,2 Hz, 2H), 7,94 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,84-7,91 (m, 3H), 7,42 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 3,56 (s, 2H), 2,41 (s, 3H), 2,18 (s, 6H), 2,03 (m, 1H), 0,81 (m, 4H).	575,3
186	D43 		K	56	11,0 (s, 1H), 10,7 (s, 1H), 9,12 (s, 1H), 9,07 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,76 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,49 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,04 (s, 1H), 8,00-8,03 (m, 2H), 7,88 (dd, J = 2,3 y	511,2

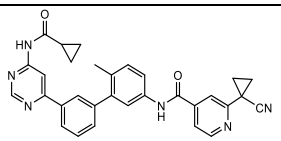
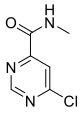
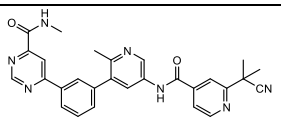
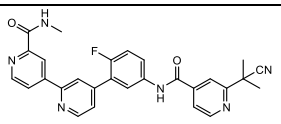
					8,3 Hz, 1H), 7,84 (dd, J = 1,7 y 5,0 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,42 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 2,45 (s, 3H), 2,03 (m, 1H), 1,70 (d, J = 20 Hz, 6H), 0,77-0,86 (m, 4H).	
187	C9 E10		P	63	11,03 (s, 1H), 10,7 (s, 1H), 9,12 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 8,96 (s, 1H), 8,71 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,54 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,08 (m, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,85-7,92 (m, 2H), 7,82 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 2,59 (s, 3H), 2,04 (m, 1H), 1,92-1,84 (m, 2H), 1,76-1,79 (m, 2H), 0,82-0,85 (m, 4H).	516,2
188	D43 		K	62	11,0 (brm, 2H), 9,13 (s, 1H), 9,07 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 9,03 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,49 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,20 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,10 (dd, J = 1,8 y 5,1 Hz, 1H), 8,00-8,04 (m, 2H), 7,76 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,41 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 2,47 (s, 3H), 2,04 (m, 1H), 0,78-0,86 (m, 4H).	519,2
189	D43 		K	66	11,0 (s, 1H), 10,8 (s, 1H), 9,12 (s, 1H), 9,07 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,90 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,49 (dd, J = 0,5 y 5,5 Hz, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,07 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,99-8,04 (m, 2H), 7,88 (dd, J = 8,3, 2,3 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,43 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,09	501,2

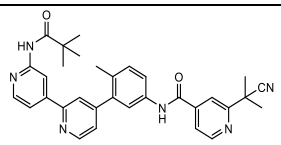
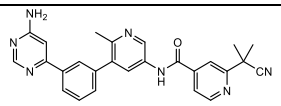
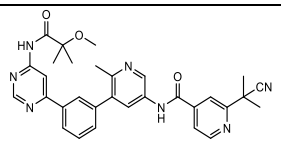
					(t, J = 54 Hz, 1H), 2,46 (s, 3H), 2,05 (m, 1H), 0,77-0,87 (m, 4H).	
190	D43 		K	60	11,0 (s, 1H), 10,7 (s, 1H), 9,12 (s, 1H), 9,07 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,72 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,49 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,98-8,04 (m, 3H), 7,88 (dd, J = 2,3 y 8,3 Hz, 1H), 7,77 (dd, J = 1,7 y 5,1 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,42 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 3,11 (s, 3H), 2,45 (s, 3H), 2,04 (m, 1H), 1,50 (s, 6H), 0,77-0,87 (m, 4H).	523,2
191	G7 		P	57	10,6 (s, 1H), 9,87 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 9,33 (brq, J = 5,5 Hz, 1H), 8,81 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,45 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,00-8,05 (m, 2H), 7,98 (t, J = 1,9 Hz, 1H), 7,87 (dd, J = 1,6 y 5,0 Hz, 1H), 7,75 (dd, J = 2,3 y 8,3 Hz, 1H), 7,67-7,73 (m, 2H), 7,58 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,36 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 2,89 (d, J = 4,7 Hz, 3H), 2,28 (s, 3H), 1,76 (s, 6H).	491,2
192	G10 		P	29	10,8 (s, 1H), 8,89 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,84 (m, 2H), 8,71 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,10 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,04 (brs, 1H), 8,00 (brd, J = 4,8 Hz, 1H), 7,93 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,89 (m, 2H), 7,69 (m, 1H), 7,59 (brd, J = 7,6 Hz, 1H), 2,85 (d, J = 4,4 Hz, 3H),	491,3

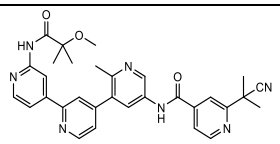
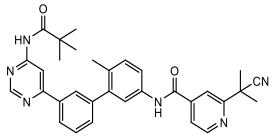
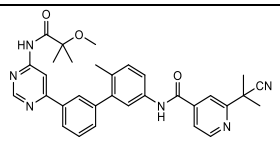
					2,47 (s, 3H), 1,76 (s, 6H).	
193	A3 F45		P		11,0 (s, 1H), 10,9 (s, 1H), 9,13 (s, 1H), 9,12 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 9,00 (brs, 1H), 8,84 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,51 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 8,40 (brs, 1H), 8,05 (s, 1H), 8,03 (brd, J = 4,8 Hz, 1H), 7,91 (brd, J = 5,2 Hz, 1H), 7,86 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 2,66 (s, 3H), 2,03 (m, 1H), 1,77 (s, 6H), 0,83 (m, 4H).	519,3
194	A6 F45		P		10,9 (s, 1H), 9,17 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 9,01 (brd, J = 2,0 Hz, 1H), 8,98 (s, 1H), 8,91 (brq, J = 4,8 Hz, 1H), 8,85 (m, 2H), 8,51 (dd, J = 3,6 y 6,4 Hz, 1H), 8,44 (brd J = 2,0 Hz, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,92 (m, 2H), 2,86 (d, J = 4,8 Hz, 3H), 2,67 (s, 3H), 1,77 (s, 6H).	493,1
195	A5 F45		P		10,9 (brs, 1H), 10,7 (brs, 1H), 9,13 (s, 2H), 8,99 (s, 1H), 8,84 (brd, J = 4,0 Hz, 1H), 8,50 (brd, J = 4,4 Hz, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,04 (m, 2H), 7,89 (dd, J = 3,6 y 16,4 Hz, 2H), 2,68 (s, 3H), 2,13 (s, 3H), 1,77 (s, 6H).	493,1
196	A6 F46		P	43	10,7 (s, 1H), 8,90 (s, 1H), 8,87 (m, 1H), 8,81 (d, J = 4,8 Hz, 2H), 8,44 (dd, J = 3,6 y 6,4 Hz, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,97 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,89 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,86 (dd, J = 1,6 y 8,4 Hz,	532,3

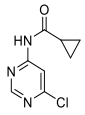
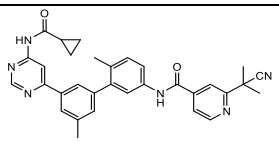
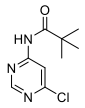
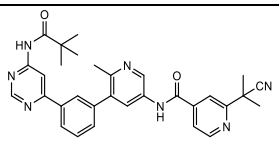
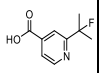
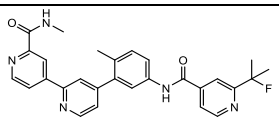
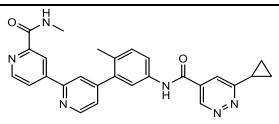
					1H), 7,71 (s, 1H), 7,42 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 2,85 (d, J = 4,8 Hz, 3H), 2,45 (s, 3H), 2,35 (m, 1H), 1,77 (s, 6H), 1,28 (m, 2H), 1,21 (m, 2H).	
197	G7 		P	77	10,6 (s, 1H), 10,1 (s, 1H), 8,97 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 8,79 (dd, J = 0,9 y 5,0 Hz, 1H), 8,59 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 8,08 (dt, J = 1,4 y 7,9 Hz, 1H), 8,04-7,98 (m, 2H), 7,86 (dd, J = 1,5 y 5,1 Hz, 1H), 7,76 (dd, J = 2,3 y 8,3 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,65 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,57 (dt, J = 1,4 y 7,6 Hz, 1H), 7,35 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 2,24 (s, 3H), 1,75 (s, 6H), 1,43 (s, 3H), 1,19 (m, 2H), 0,71 (m, 2H).	531,2
198	C9 E12		P	64	11,0 (s, 1H), 10,9 (s, 1H), 9,15 (dd, J = 1,2 y 5,3 Hz, 1H), 9,02 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,84 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,75 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 8,55 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,12 (dd, J = 1,8 y 5,3 Hz, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,92 (brd, J = 7,0 Hz, 1H), 7,90 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 2,81 (s, 3H), 2,05 (m, 1H), 1,78 (s, 6H), 0,88-0,81 (m, 4H).	516,2
199	C10 E12		P	49	10,9 (s, 1H), 9,20 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 9,03 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,94 (brm, 1H), 8,89 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,84 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,78	493,2

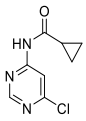
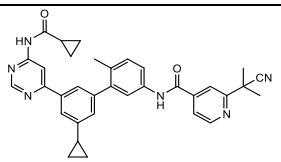
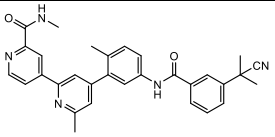
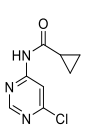
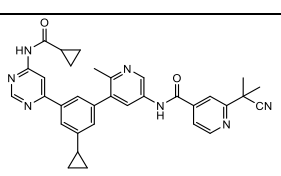
					(d, J = 2,6 Hz, 1H), 8,42 (dd, J = 1,7 y 5,1 Hz, 1H), 8,34 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,93 (dd, J = 1,5 y 5,1 Hz, 1H), 2,86 (d, J = 4,8 Hz, 3H), 2,83 (s, 3H), 1,78 (s, 6H).	
200	G7 		P	39	11,0 (d, J = 4,2 Hz, 1H), 10,6 (s, 1H), 9,04 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 8,79 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,58 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 8,10 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 8,03 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,86 (dd, J = 1,4 y 5,1 Hz, 1H), 7,75 (dd, J = 2,3 y 8,3 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,66 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,35 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 2,24 (s, 3H), 1,75 (s, 6H), 1,54-1,44 (m, 2H), 1,42-1,35 (m, 2H).	535,2
201	G10 		P	34	10,8 (s, 1H), 9,89 (s, 1H), 9,34 (m, 1H), 8,89 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,84 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,48 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,12 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,09-8,06 (m, 2H), 8,04 (s, 1H), 7,90 (dd, J = 1,5 y 5,0 Hz, 1H), 7,73 (m, 1H), 7,65 (m, 1H), 2,89 (d, J = 4,7 Hz, 3H), 2,48 (s, 3H), 1,77 (s, 6H).	492,2
202	G11 		P	10	11,3 (s, 1H), 10,5 (s, 1H), 8,96 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 8,62 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 8,20 (brs, 1H), 8,18 (brs, 1H), 8,07 (brm, 1H), 8,00 (brm, 1H),	574,4

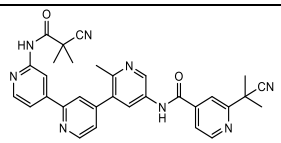
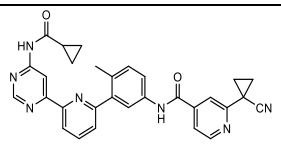
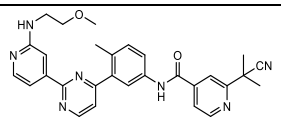
					7,83 (brs, 1H), 7,79 (dd, J = 6,0 y 10,8 Hz, 1H), 7,69 (m, 1H), 7,65 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,57 (m, 1H), 7,34 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 3,56 (s, 2H), 2,24 (s, 3H), 2,18 (s, 6H), 2,07 (m, 1H), 0,89 (m, 4H).	
203	D44 		K	21	11,3 (s, 1H), 10,6 (s, 1H), 8,96 (s, 1H), 8,70 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,07 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,75 (m, 2H), 7,69 (s, 1H), 7,65 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,35 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 2,24 (s, 3H), 2,07 (m, 1H), 1,87 (m, 2H), 1,77 (m, 2H), 0,88 (m, 4H).	515,4
204	G10 		P	40	10,8 (s, 1H), 9,35 (s, 1H), 8,90 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,82 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 8,78 (m, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,35 (brm, 1H), 8,32 (brs, 1H), 8,12 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,90 (dd, J = 1,2 y 4,0 Hz, 1H), 7,72 (m, 1H), 7,67 (m, 1H0, 2,86 (d, J = 4,8 Hz, 3H), 2,47 (s, 3H), 1,77 (s, 6H). a alta Temp	492,4
205	A6 F49		P	32	10,8 (s, 1H), 8,90 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,87 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 8,84 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,78 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,75 (brm, 1H), 8,33 (m, 2H), 8,08 (dd, J = 2,8 y 7,2 Hz, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,93	495,3

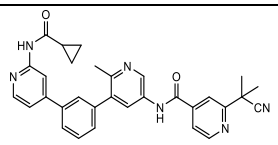
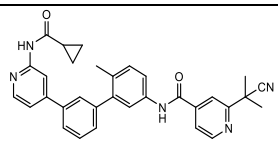
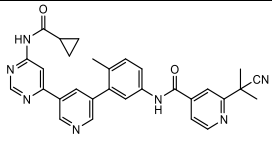
					(m, 1H), 7,90 (dd, J = 1,2 y 4,8 Hz, 1H), 7,72 (brd, J = 4,8 Hz, 1H), 7,48 (m, 1H), 2,85 (d, J = 4,8 Hz, 3H), 1,77 (s, 6H). a alta Temp	
206	A11 F15		P	47	10,6 (s, 1H), 9,90 (s, 1H), 8,81 (m, 3H), 8,44 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,00 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 7,85 (m, 2H), 7,81 (dd, J = 8,0, 1,2 Hz, 1H), 7,73 (brm, 1H), 7,52 (brd, J = 4,0 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 2,28 (s, 3H), 1,76 (s, 6H), 1,25 (s, 9H).	533,4
207	G10 		P & Q (con HCl)	31	11,0 (brs, 1H), 8,99 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,83(d, J = 4,0 Hz, 1H) 8,66 (s, 1H), 8,33 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,00 (m, 2H), 7,93 (dd, J = 1,2 y 4,8 Hz, 1H), 7,67-7,78 (m, 2H), 7,11 (s, 1H), 2,54 (s, 3H), 1,78 (s, 6H). a temperatura elevada	450,3
208	G10 		P	25	10,8 (s, 1H), 9,98 (s, 1H), 9,00 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 8,91 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,82 (dd, J = 5,1, 0,9 Hz, 1H), 8,61 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 8,15 (dt, J = 7,5, 1,7 Hz, 1H), 8,12-8,08 (m, 2H), 8,05 (m, 1H), 7,90 (dd, J = 1,6 y 5,1 Hz, 1H), 7,74-7,62 (m, 2H), 3,26 (s, 3H), 2,45 (s, 3H), 1,76 (s, 6H), 1,40 (s, 6H).	550,2

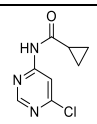
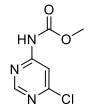
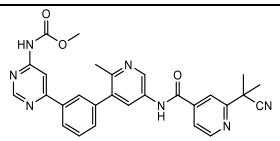
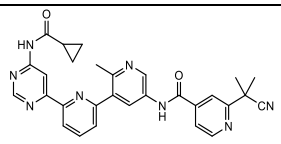
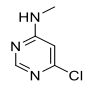
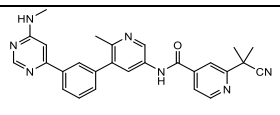
209	A10 F47		P	28	10,9 (s, 1H), 9,50 (s, 1H), 8,94 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,90 – 8,86 (m, 2H), 8,84 (dd, J = 0,8 y 5,0 Hz, 1H), 8,46 (dd, J = 0,8 y 5,3 Hz, 1H), 8,16-8,12 (m, 2H), 8,05 (dd, J = 0,9 y 1,5 Hz, 1H), 7,90 (m, 2H), 7,62 (dd, J = 1,6 y 5,0 Hz, 1H), 3,30 (s, 3H), 1,77 (s, 6H), 1,41 (s, 6H).	550,2
210	G7 		P	66	10,6 (s, 1H), 10,48 (s, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,79 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,09 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 8,04 – 7,99 (m, 2H), 7,86 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,76 (dd, J = 8,3, 2,3 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,65 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,36 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 2,25 (s, 3H), 1,75 (s, 6H), 1,25 (s, 9H).	533,2
211	G7 		P	69	10,6 (s, 1H), 9,98 (s, 1H), 8,99 (s, 1H), 8,79 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,11 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 8,06-7,99 (m, 2H), 7,86 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,76 (dd, J = 2,3 y 8,3 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,66 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,61-07,56 (m, 1H), 7,36 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 3,25 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 1,75 (s, 6H), 1,39 (s, 6H).	549,2

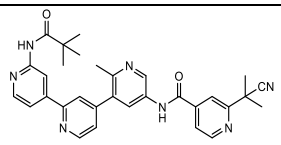
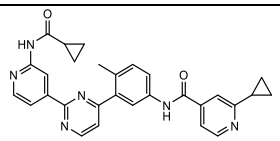
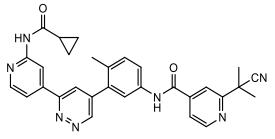
212	G12 		P	17	11,3 (s, 1H), 10,5 (s, 1H), 8,94 (s, 1H), 8,80 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,87 (m, 2H), 7,80 (s, 1H), 7,75 (dd, J = 2,4 y 8,0 Hz, 1H), 7,67 (brm, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,34 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 2,47 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 2,07 (m, 1H), 1,76 (s, 6H), 0,88 (m, 4H).	531,2
213	G10 		P	15	10,8 (s, 1H), 10,5 (s, 1H), 8,98 (s, 1H), 8,91 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,82 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,06-8,16 (m, 3H), 8,04 (s, 1H), 7,90 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 7,62-7,72 (m, 2H), 2,45 (s, 3H), 1,76 (s, 6H), 1,25 (s, 9H).	534,2
214	D18 		K	43	10,7 (s, 1H), 8,86-8,90 (m, 1H), 8,85 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,78 (m, 1H), 8,72-8,76 (m, 2H), 8,34 (dd, J = 1,8 y 5,2 Hz, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,80-7,86 (m, 2H), 7,77 (m, 1H), 7,56 (dd, J = 1,5 y 5,0 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 2,84 (d, J = 4,8 Hz, 3H), 2,29 (s, 3H), 1,69 (d, J = 22,5 Hz, 6H).	484,2
215	D18 		K	28	10,7 (s, 1H), 9,38 (m, 1H), 8,88 (m, 1H), 8,85 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,75 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,34 (dd, J = 1,8 y 5,2 Hz, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,90 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,79 (dd, J =	465,2

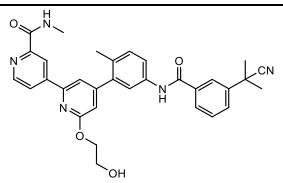
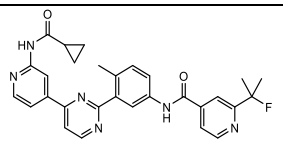
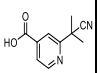
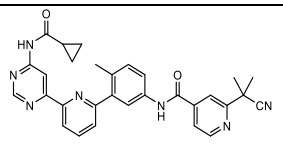
					2,3 y 8,3 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 2,84 (d, J = 4,8 Hz, 3H), 2,36 (m, 1H), 2,29 (s, 3H), 1,11-1,19 (m, 4H).	
216	G13 		P	15	11,3 (s, 1H), 10,6 (s, 1H), 8,94 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 8,80 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,58 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 8,01 (brs, 1H), 7,86 (dd, J = 1,2 y 5,2 Hz, 1H), 7,76 (m, 2H), 7,72 (brm, 1H), 7,65 (brm, 1H), 7,34 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,23 (brm, 1H), 2,23 (s, 3H), 2,16 (m, 1H), 2,07 (m, 1H), 1,76 (s, 6H), 1,04 (m, 2H), 0,88 (m, 4H), 0,80 (m, 2H).	557,4
217	A6 F52		P	40	10,6 (s, 1H), 8,85 (q, J = 4,4 Hz, 1H), 8,81 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 8,75 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 8,74 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 8,30 (dd, J = 3,6 y 6,8 Hz, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,87 (dd, J = 3,6 y 6,4 Hz, 1H), 7,79 (dd, J = 6,0 y 10,8 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,39 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 2,85 (d, J = 4,8 Hz, 3H), 2,67 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 1,76 (s, 6H).	505,4
218	G14 		P	18	11,3 (s, 1H), 10,8 (s, 1H), 8,95 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 8,90 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,83 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,58 (d, J = 1,2 Hz,	558,4

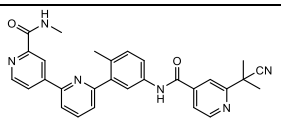
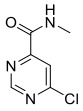
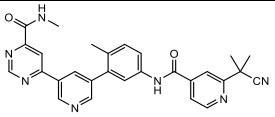
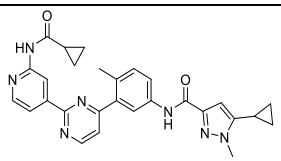
					1H), 8,05 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,89 (dd, J = 1,6 y 5,2 Hz, 1H), 7,81 (brm, 1H), 7,78 (brm, 1H), 7,30 (brs, 1H), 2,43 (s, 3H), 2,15 (m, 1H), 2,08 (m, 1H), 1,76 (s, 6H), 1,04 (m, 2H), 0,88 (m, 4H), 0,81 (m, 2H).	
219	A12 F47		P	27	10,9 (s, 1H), 10,8 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 8,94 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,87 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,84 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,80 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 8,52 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,13-8,16 (m, 2H), 8,05 (s, 1H), 7,95 (dd, J = 1,6 y 5,3 Hz, 1H), 7,90 (dd, J = 1,5 y 5,1 Hz, 1H), 7,63 (dd, J = 1,5 y 5,0 Hz, 1H), 2,49 (s, 3H), 1,77 (s, 6H), 1,71 (s, 6H)	545,2
220	D45 		K	15	11,3 (s, 1H), 10,6 (s, 1H), 9,06 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 9,00 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 8,70 (br d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,41 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 8,12 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,93 (br s, 1H), 7,87 (br m, 1H), 7,78-7,83 (br m, 2H), 7,70(d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 2,49 (s, 3H), 2,06 (m, 1H), 1,89 (m, 2H), 1,77 (m, 2H), 0,86 (m, 4H).	516,3
221	A8 F30		P	27	10,68 (s, 1H), 9,02 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,81 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,12 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,99 (d, J = 1,6 Hz,	508,4

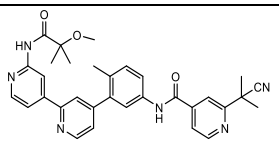
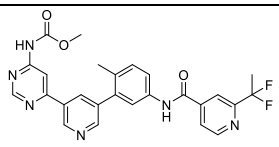
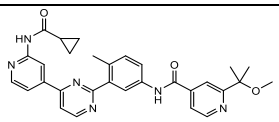
					1H), 7,88 (br d, J = 4,0 Hz, 1H), 7,84 (dd, J = 8,4, 2,0 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,42 (m, 2H), 6,90 (br s, 1H), 3,48 (br m, 4H), 3,27 (s, 3H), 2,46 (s, 3H), 1,77 (s, 6H).	
222	A3 F44		P	46	10,9 (s, 1H), 10,8 (s, 1H), 8,89 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,83 (dd, J = 0,8 y 5,0 Hz, 1H), 8,45 (dd, J = 0,8 y 1,7 Hz, 1H), 8,39 (dd, J = 0,7 y 5,3 Hz, 1H), 8,08 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,03 (dd, J = 0,9 y 1,5 Hz, 1H), 7,89 (dd, J = 1,6 y 5,1 Hz, 1H), 7,79 (m,1H), 7,71 (t, J = 1,8 Hz, 1H), 7,66 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,56 (dt, J = 7,8, 1,3 Hz, 1H), 7,48 (dd, J = 1,7 y 5,3 Hz, 1H), 2,46 (s, 3H), 1,97-2,07 (m, 1H), 1,77 (s, 6H), 0,74-0,89 (m, 4H).	517,2
223	A3 F43		P	64	10,9 (s, 1H), 10,6 (s, 1H), 8,79 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,38 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,85 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 7,74 (dd, J = 2,2 y 8,3 Hz, 2H), 7,69-7,65 (m, 1H), 7,59-7,64 (m, 2H), 7,44-7,50 (m, 2H), 7,36 (m, 1H), 2,24 (s, 3H), 1,98-2,06 (m, 1H), 1,75 (s, 6H), 0,76-0,83 (m, 4H).	516,2
224	G15		P	20	11,4 (s, 1H), 10,6 (s, 1H), 9,22 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 9,01 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 8,81 (d, J = 5,2 Hz,	518,4

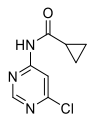
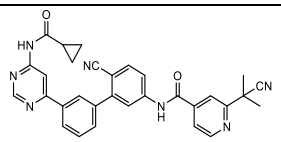
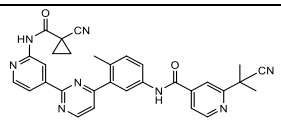
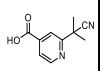
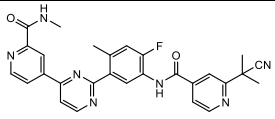
					1H), 8,78 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,65 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 8,33 (t, J = 2,0 Hz, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,87 (dd, J = 1,2 y 4,8 Hz, 1H), 7,81 (dd, J = 1,6 y 8,0 Hz, 1H), 7,72 (brm, 1H), 7,40 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 2,27 (s, 3H), 2,08 (m, 1H), 1,76 (s, 6H), 0,89 (m, 4H).	
225	G10 		P	28	10,9 (s, 1H), 10,8 (s, 1H), 8,91 (s, 2H), 8,82 (brd, J = 4,8 Hz, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,06-8,15 (m, 3H), 8,04 (s, 1H), 7,90 (brd, J = 4,8 Hz, 1H), 7,70 (brt, J = 7,6 Hz, 1H), 7,65 (brd, J = 7,6 Hz, 1H), 3,73 (s, 3H), 2,46 (s, 3H), 1,77 (s, 6H).	508,3
226	C11 E12		P	77	11,4 (s, 1H), 10,9 (s, 1H), 9,09 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 9,02 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 8,95 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,84 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,46 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 8,28 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,17 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 8,05 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 7,91 (dd, J = 1,5 y 5,0 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 2,59 (s, 3H), 2,06 (m, 1H), 1,77 (s, 6H), 0,85-0,88 (m, 4H).	519,2
227	G10 		P	10	10,8 (s, 1H), 8,89 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,84 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,52 (s,1H), 7,95-8,29 (m, 2H), 7,90 (dd, J = 1,5 y 5,1 Hz, 1H), 7,63 (t, J = 7,9 Hz,	494,2

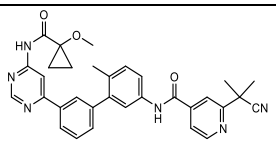
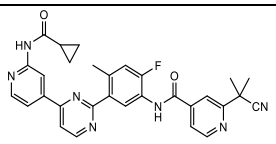
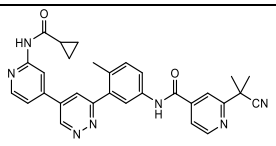
					1H), 7,57 (dt, J = 7,6, 1,5 Hz, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,00 (s, 1H), 2,86 (d, J = 4,8 Hz, 3H), 2,46 (s, 3H), 1,77 (s, 6H).	
228	A11 F47		P	51	10,7 (s, 1H), 9,95 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 8,94 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,82-8,88 (m, 3H), 8,45 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,14 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,11 (s, 1H), 8,05 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,88-7,93 (m, 1H), 7,86 (dd, J = 1,6 y 5,2 Hz, 1H), 7,61 (dd, J = 1,6 y 5,0 Hz, 1H), 2,49 (s, 3H), 1,77 (s,6H), 1,26 (s, 9H).	534,2
229	D43 		K	56	11,0 (s, 1H), 10,6 (s, 1H), 9,12 (s, 1H), 9,06 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,57 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,49 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,99-8,04 (m, 2H), 7,86 (dd, J = 2,3 y 8,3 Hz, 1H), 7,72-7,78 (m, 2H), 7,58 (dd, J = 1,7 y 5,1 Hz, 1H), 7,41 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 2,45 (s, 3H), 2,21 (m, 1H), 2,03 (m, 1H), 0,93-1,04 (m, 4H), 0,77-0,87 (m, 4H).	491,2
230	A3 F54		P	78	11,0 (s, 1H), 10,7 (s, 1H), 9,43 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,95 (s, 1H), 8,82 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,51 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,29 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,82-7,91 (m, 3H), 7,79 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 2,32 (s, 3H), 2,05 (m, 1H), 1,76 (s, 6H),	518,2

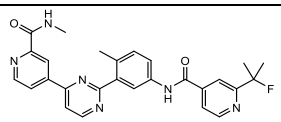
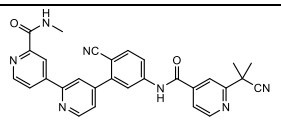
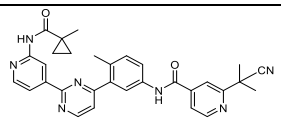
					0,83-0,85 (m, 4H).	
231	A6 F55		P	66	10,4 (s, 1H), 8,84 (q, J = 4,4 Hz, 1H), 8,74 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,70 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 8,30 (dd, J = 2,0 y 5,2 Hz, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,95 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,79 (m, 2H), 7,75 (m, 2H), 7,60 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,36 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,93 (s, 1H), 4,92 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 4,49 (t, J = 5,2 Hz, 2H), 3,82 (q, J = 5,2 Hz, 2H), 2,84 (d, J = 4,8 Hz, 3H), 2,29 (s, 3H), 1,74 (s, 6H).	550,4
232	D46 		K	47	11,0 (s, 1H), 10,7 (s, 1H), 9,11 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,95 (s, 1H), 8,75 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 8,53 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,34 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,04-8,08 (m, 2H), 7,93-7,86 (m, 2H), 7,85 (dd, J = 1,6 y 5,2 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 2,58 (s, 3H), 2,04 (m, 1H), 1,71 (d, J = 22,0 Hz, 6H), 0,84 (m, 4H).	511,4
233	D45 		K	11	11,3 (s, 1H), 10,6 (s, 1H), 9,06 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 9,00 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 8,01 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,41 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 8,12 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 8,02 (brs, 1H), 7,88 (m, 2H), 7,80 (dd, J = 2,0 y 8,4 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 2,38 (s, 3H), 2,05 (m, 1H), 1,76 (s, 6H), 0,86 (m,	518,4

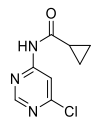
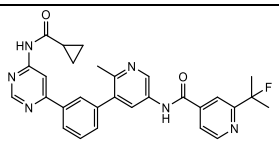
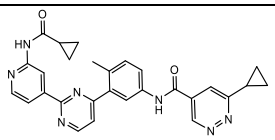
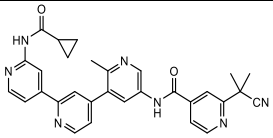
					4H).	
234	A6 F57		P	36	10,6 (s, 1H), 8,87 (q, J = 4,4 Hz, 1H), 8,80 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,77 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,30 (dd, J = 5,2, 1,6 Hz, 1H), 8,21 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 8,11 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,86-7,92 (m, 2H), 7,80 (dd, J = 8,4, 2,0 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 2,84 (d, J = 4,8 Hz, 3H), 2,40 (s, 3H), 1,76 (s, 6H).	491,4
235	G15 		P	10	10,6 (s, 1H), 9,45 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 9,43 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 9,08 (q, J = 4,4 Hz, 1H), 8,81 (m, 2H), 8,67 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 8,63 (m, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,87 (dd, J = 1,2 y 5,2 Hz, 1H), 7,80 (dd, J = 2,0 y 8,4 Hz, 1H), 7,75 (m, 1H), 7,40 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 2,83 (d, J = 4,8 Hz, 3H), 2,29 (s, 3H), 1,76 (s, 6H).	492,3
236	D43 		R (EDC)	15	11,0 (s, 1H), 10,1 (s, 1H), 9,12 (s, 1H), 9,06 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,49 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,06 (s, 1H), 8,02 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 7,89 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,34 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,40 (s, 1H), 3,94 (s, 3H), 2,43 (s, 3H), 2,05 (m, 1H), 1,94 (m, 1H), 0,97-0,99 (m, 2H), 0,81-0,84 (m, 4H), 0,69-0,70 (m, 2H).	494,2

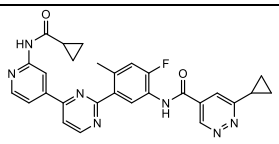
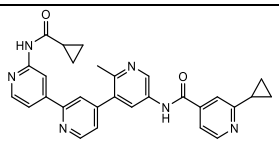
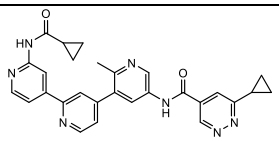
237	A10 F59		P	19	10,6 (s, 1H), 9,48 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,82 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 8,80 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 8,45 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,02 (brs, 1H), 8,01 (brs, 1H), 7,89 (brd, J = 4,8 Hz, 1H), 7,86 (brd, J = 4,8 Hz, 1H), 7,80 (brd, J = 8,4 Hz, 1H), 7,74 (brm, 1H), 7,54 (brd, J = 4,4 Hz, 1H), 7,40 (brd, J = 8,4 Hz, 1H), 3,29 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 1,76 (s, 6H), 1,40 (s, 6H).	549,4
238	D92 		R (EDC)	49	11,0 (brs, 1H), 10,71 (brs, 1H), 9,24 (s, 1H), 8,95 (s, 1H), 8,88 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,04 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 7,82 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,40 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 3,74 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 2,05 (t, J = 18,8 Hz, 3H).	505,1
239	D46 		K	26	11,0 (s, 1H), 10,6 (s, 1H), 9,11 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,94 (s, 1H), 8,72 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,53 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,32 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,05 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,85-7,93 (m, 2H), 7,79 (dd, J = 1,2 y 4,8 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 3,12 (s, 3H), 2,58 (s, 3H), 2,05 (m, 1H), 1,51 (s, 6H), 0,81-0,87 (m, 4H).	523,4

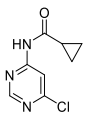
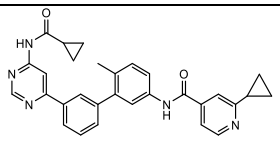
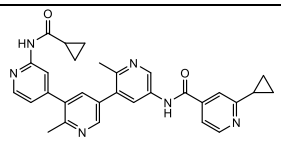
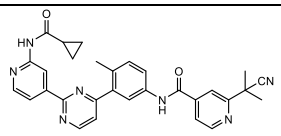
240	G17 		P	44	11,4 (s, 1H), 11,0 (s, 1H), 8,99 (s, 1H), 8,54 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,18 (brd, J = 7,6 Hz, 1H), 8,05-8,10 (m, 2H), 8,00-8,05 (m, 2H), 7,90 (dd, J = 1,2 y 5,2 Hz, 1H), 7,80 (brd, J = 8,0 Hz, 1H), 7,75 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 2,08 (m, 1H), 1,77 (s, 6H), 0,89 (m, 4H).	528,4
241	A14 F30		P	24	10,7 (s, 1H), 10,5 (s, 1H), 9,08 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,81 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,56 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,10 (dd, J = 1,2 y 5,2 Hz, 1H), 8,02 (brs, 1H), 8,00 (brd, J = 2,0 Hz, 1H), 7,85-7,91 (m, 2H), 7,77 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 2,47 (s, 3H), 1,77 (s, 6H), 1,75 (m, 2H), 1,70 (m, 2H).	543,4
242	D48 		K	44	10,7 (s, 1H), 9,15 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,93 (brm, 1H), 8,87 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,82 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 8,80 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,40 (dd, J = 1,8 y 5,1 Hz, 1H), 8,28 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 8,22 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,90 (dd, J = 1,6 y 5,0 Hz, 1H), 7,42 (d, J = 11,4 Hz, 1H), 2,86 (d, J = 4,7 Hz, 3H), 2,67 (s, 3H), 1,77 (s, 6H).	510,2

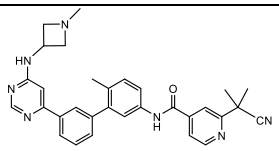
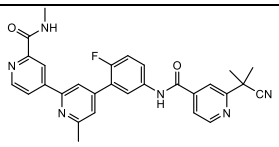
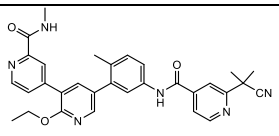
243	G7 		P	23	10,6 (s, 1H), 10,2 (d, J = 4,3 Hz, 1H), 9,01 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 8,79 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,59 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 8,10 (dt, J = 1,5 y 7,9 Hz, 1H), 8,03 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,86 (dd, J = 1,5 y 5,1 Hz, 1H), 7,75 (dd, J = 2,3 y 8,3 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,66 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,58 (dt, J = 1,5 y 7,8 Hz, 1H), 7,35 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 3,35 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 1,75 (s, 6H), 1,22-1,27 (m, 4H).	547,2
244	D50 		K	47	11,0 (s, 1H), 10,6 (s, 1H), 9,10 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,96 (s, 1H), 8,82 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,53 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,22 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,04-8,09 (m, 2H), 7,86-7,90 (m, 2H), 7,41 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 2,66 (s, 3H), 2,04 (m, 1H), 1,77 (s, 6H), 0,80-0,85 (m, 4H).	536,2
245	C12 E6		P	22	11,1 (s, 1H), 10,7 (s, 1H), 9,63 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,81 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,52 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,14 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,92 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,85-7,90 (m, 2H), 7,69 (dd, J = 1,7 y 5,2 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 2,35 (s, 3H), 2,04 (q, J = 6,3 Hz, 1H), 1,77 (s, 6H), 0,84 (d, J = 6,2 Hz, 4H).	518,2

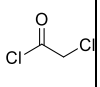
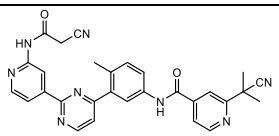
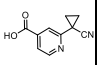
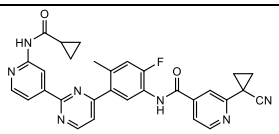
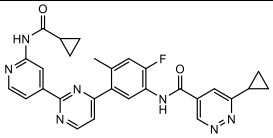
246	C10 E13		P	30	10,7 (s, 1H), 9,15 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,90 (brq, J = 4,8 Hz, 1H), 8,87 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,75 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 8,40 (brd, J = 3,6 Hz, 1H), 8,36 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,27 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,91 (dd, J = 1,6 y 8,0 Hz, 1H), 7,85 (brd, J = 4,0 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 2,85 (d, J = 4,8 Hz, 3H), 2,60 (s, 3H), 1,71 (d, J = 22,4 Hz, 6H).	485,4
247	A6 F61		P	16	10,8 (brs, 1H), 8,96 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,84-8,90 (m, 2H), 8,80 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,78 (brs, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,33 (dd, J = 1,6 y 4,8 Hz, 1H), 8,15 (brs, 1H), 8,08-8,14 (m, 2H), 8,03 (s, 1H), 7,91 (brd, J = 5,2 Hz, 1H), 7,77 (dd, J = 1,2 y 5,2 Hz, 1H), 2,85 (d, J = 4,8 Hz, 3H), 1,77 (s, 6H)	502,3
248	A13 F30		P	24	10,7 (s, 1H), 9,68 (s, 1H), 9,07 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 9,05 (s, 1H), 8,81 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,51 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,05 (dd, J = 1,2 y 5,2 Hz, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,99 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,84-7,90 (m, 2H), 7,76 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 2,46 (s, 3H), 1,77 (s, 6H), 1,44 (s, 3H), 1,15 (m, 2H), 0,68 (m, 2H).	532,4

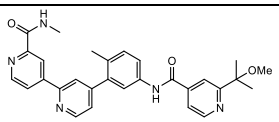
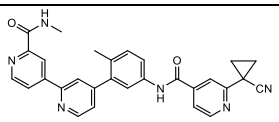
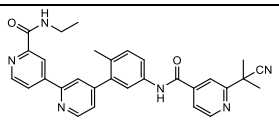
249	G18 		P	45	11,4 (s, 1H), 10,8 (s, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,91 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,77 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,08-8,13 (m, 2H), 8,06 (s, 2H), 7,84 (dd, J = 1,2 y 4,0 Hz, 1H), 7,69 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,64 (brd, J = 7,6 Hz, 1H), 2,44 (s, 3H), 2,08 (m, 1H), 1,71 (d, J = 22,0 Hz, 6H), 0,88 (m, 4H).	511,4
250	D43 		K	19	11,0 (s, 1H), 10,8 (s, 1H), 9,39 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 9,12 (s, 1H), 9,07 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,49 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,01 (dd, J = 1,5 y 5,2 Hz, 1H), 7,98 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,91 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,85 (dd, J = 2,3 y 8,3 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,43 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 2,45 (s, 3H), 2,37 (m, 1H), 2,05 (m, 1H), 1,09-1,20 (m, 4H), 0,76-0,87 (m, 4H).	492,2
251	A3 F47		P	44	10,9 (s, 1H), 10,9 (s, 1H), 8,94 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,84 (dd, J = 3,6 y 5,0 Hz, 2H), 8,44 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,13 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,07 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,89 (m, 1H), 7,83 (dd, J = 1,6 y 5,3 Hz, 1H), 7,60 (dd, J = 1,6 y 5,0 Hz, 1H), 2,48 (s, 3H), 2,04 (m, 1H), 1,77 (s, 6H), 0,83 (m, 4H).	518,2

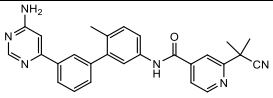
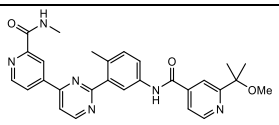
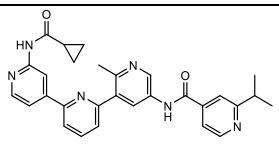
252	D50 		K	18	11,0 (s, 1H), 10,7 (s, 1H), 9,39 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 9,09 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 8,95 (s, 1H), 8,52 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,27 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,06 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 7,92 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,87 (dd, J = 1,6 y 5,3 Hz, 1H), 7,41 (d, J = 11,4 Hz, 1H), 2,65 (s, 3H), 2,39 (m, 1H), 2,02 (m, 1H), 1,10-1,18 (m, 4H), 0,78-0,85 (m, 4H).	510,2
253	D51 		K	67	10,9 (s, 1H), 10,7 (s, 1H), 8,94 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,84 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,60 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,44 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,15 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,83 (dd, J = 1,6 y 5,2 Hz, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,60 (d, J = 1,3 Hz, 2H), 2,47 (s, 3H), 2,23 (m, 1H), 2,04 (m, 1H), 0,94-1,05 (m, 4H), 0,78-0,88 (m, 4H).	491,2
254	D51 		K	75	11,0 (s, 1H), 10,9 (s, 1H), 9,41 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,92 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,84 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 8,44 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 8,15 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,95 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,83 (dd, J = 1,6 y 5,2 Hz, 1H), 7,60 (dd, J = 1,6 y 5,0 Hz, 1H), 2,48 (s, 3H), 2,38 (m, 1H), 2,04 (m, 1H), 1,10-1,24 (m, 4H), 0,78-0,88 (m, 4H).	492,2

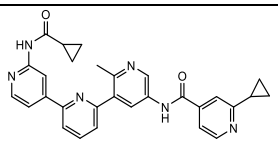
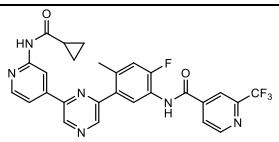
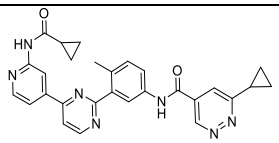
255	G19 		P	51	11,3 (s, 1H), 10,4 (s, 1H), 8,96 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,56 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 8,06 (brd, J = 7,6 Hz, 1H), 7,99 (brs, 1H), 7,76 (dd, J = 8,4, 2,0 Hz, 1H), 7,74 (brs, 1H), 7,70 (brm, 1H), 7,64 (brt, J = 7,6 Hz, 1H), 7,56 (brd, J = 6,4 Hz, 2H), 7,33 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 2,23 (s, 3H), 2,19 (m, 1H), 2,07 (m, 1H), 0,94-1,09 (m, 4H), 0,83-0,91 (m, 4H).	490,5
256	A3 F64		P	51	11,0 (s, 1H), 10,7 (s, 1H), 8,89 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,61 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,59 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,42 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,10 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,74 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,58 (dd, J = 1,7 y 5,1 Hz, 1H), 7,25 (dd, J = 1,6 y 5,2 Hz, 1H), 2,52 (s, 3H), 2,46 (s, 3H), 2,21 (m, 1H), 2,02 (m, 1H), 0,95-1,04 (m, 4H), 0,80-0,82 (m, 4H).	505,2
257	A3 F30		P	64	10,9 (s, 1H), 10,7 (s, 1H), 9,12 (s, 1H), 9,06 (d, J = 5,1Hz, 1H), 8,81 (d, J = 5,1Hz, 1H), 8,49 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,00 (m, 2H), 7,98 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,85-7,89 (m, 2H), 7,74 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,43 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 2,46 (s, 3H), 2,03 (m, 1H), 1,76 (s, 6H), 0,78-0,85 (m, 4H).	518,2

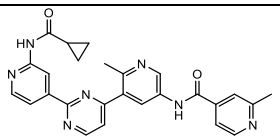
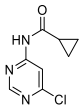
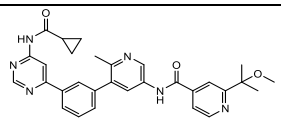
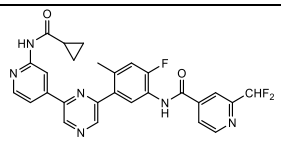
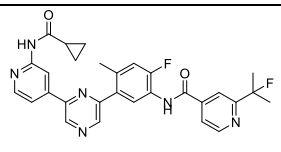
258	G7 		P, Q & alquilación reductiva con HCOH	49	10,6 (s, 1H), 8,80 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,98 (m, 2H), 7,87 (m, 2H), 7,74 (m, 1H), 7,70 (brm, 1H), 7,59 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,35 (d, = 8,4 Hz, 1H), 6,98 (s, 1H), 4,47 (brm, 1H), 3,64 (m, 2H), 2,89 (m, 2H), 2,26 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 1,76 (s, 6H). a alta Temp	518,2
259	D53 		K	30	10,8 (s, 1H), 8,87 (q, J = 4,8 Hz, 1H), 8,84 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 8,76 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,73 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 8,30 (dd, J = 1,6 y 5,2 Hz, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,06 (m, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,93 (m, 1H), 7,90 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,47 (t, J = 9,6 Hz, 1H), 2,86 (d, J = 4,8 Hz, 3H), 2,68 (s, 3H), 1,77 (s, 6H).	509,2
260	D52 		K	35	10,6 (s, 1H), 8,83 (q J = 4,4 Hz, 1H), 8,80 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 8,69 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,29 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,97 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,89 (dd, J = 1,6 y 5,2 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 7,75 (dd, J = 2,0 y 8,0 Hz, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,35 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,47 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 2,83 (d, J = 4,8 Hz, 3H), 2,29 (s, 3H), 1,76 (s, 6H), 1,35 (t, J = 6,8 Hz, 3H).	535,2

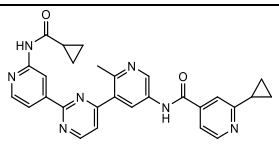
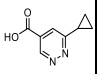
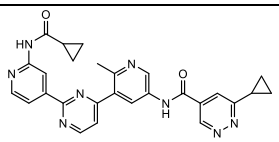
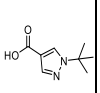
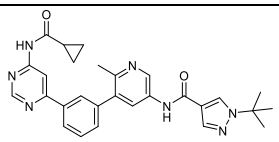
261	82  NaCN		L & SN2	8	11,0 (s, 1H), 10,7 (s, 1H), 9,09 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 9,07 (s, 1H), 8,81 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,53 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,08 (dd, J = 1,5 y 5,2 Hz, 1H), 8,01 (m, 2H), 7,88 (dd, J = 1,5 y 5,1 Hz, 1H), 7,85 (dd, J = 2,3 y 8,3 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,02 (s, 2H), 1,76 (s, 6H).	517,2
262	D41 		K	27	11,0 (s, 1H), 10,7 (s, 1H), 9,12 (s, 1H), 9,05 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,71 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,49 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,00 (dd, J = 1,5 y 5,2 Hz, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,86 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 11,3 Hz, 1H), 2,51 (s, 3H), 1,99-2,09 (m, 1H), 1,88 (m, 2H), 1,77 (m, 2H), 0,77-0,87 (m, 4H).	534,2
263	D41 		K	48	11,0 (s, 1H), 10,8 (s, 1H), 9,39 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 9,11 (s, 1H), 9,06 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,49 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,00 (dd, J = 1,5 y 5,1 Hz, 1H), 7,90-7,93 (m, 2H), 7,76 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 11,4 Hz, 1H), 2,51 (s, 3H), 2,39 (m, 1H), 2,03 (m, 1H), 1,11-1,20 (m, 4H), 0,78-0,86 (m, 4H).	510,2

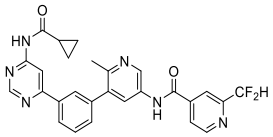
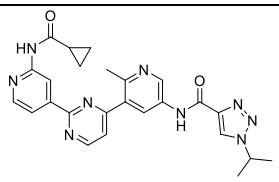
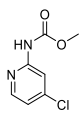
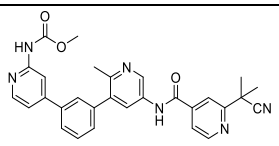
264	D18 		K	43	10,6 (s, 1H), 8,88 (m, 1H), 8,85 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,75 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,72 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,34 (dd, J = 1,8 y 5,2 Hz, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,83 (dd, J = 2,3 y 8,2 Hz, 1H), 7,74-7,79 (m, 2H), 7,56 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 3,10 (s, 3H), 2,84 (d, J = 4,7 Hz, 3H), 2,29 (s, 3H), 1,50 (s, 6H).	496,2
265	D18 		K	63	10,6 (s, 1H), 8,85 (m, 2H), 8,78 (s, 1H), 8,76 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,71 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,33 (dd, J = 1,6 y 5,2 Hz, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,80 (m, 2H), 7,76 (brs, 1H), 7,56 (brd, J = 4,8 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 2,85 (d, J = 4,8 Hz, 3H), 2,30 (s, 3H), 1,88 (m, 2H), 1,76 (m, 2H).	489,4
266	A15 F15		P	31	10,6 (s, 1H), 8,88 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 8,86 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 8,81 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,77 (brs, 1H), 8,75 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,33 (dd, J = 1,2 y 5,2 Hz, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,87 (brd, J = 4,8 Hz, 1H), 7,80 (dd, J = 1,6 y 8,0 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,56 (brd, J = 4,0 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 3,37 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 2,30 (s,	505,4

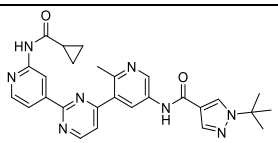
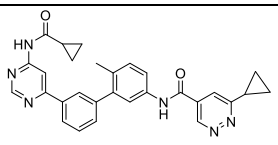
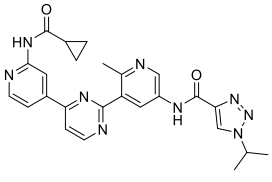
					3H), 1,76 (s, 6H), 1,14 (t, J = 7,2 Hz, 3H).	
267	G7 	 Subproducto	P	24	10,6 (s, 1H), 8,80 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,44 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,94-7,98 (m, 2H), 7,86 (dd, J = 1,5 y 5,0 Hz, 1H), 7,74 (dd, J = 2,3 y 8,3 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,58 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,49 (dt, J = 1,4 y 7,7 Hz, 1H), 7,34 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,95 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 6,92 (s, 2H), 2,25 (s, 3H), 1,75 (s, 6H)	449,2
268	C10 E9		P	24	10,6 (s, 1H), 9,15 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,90 (brq, J = 4,8 Hz, 1H), 8,87 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 8,81 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 8,72 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,40 (dd, J = 1,6 y 5,2 Hz, 1H), 8,35 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,27 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 8,03 (brs, 1H), 7,91 (dd, J = 2,0 y 8,0 Hz, 1H), 7,80 (dd, J = 1,6 y 5,2 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 3,12 (s, 3H), 2,85 (d, J = 4,8 Hz, 3H), 2,60 (s, 3H), 1,51 (s, 6H).	497,5
269	A3 F65		P	20	10,9 (s, 1H), 10,7 (s, 1H), 8,93 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,70 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,44 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,29 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,12 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 8,05 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,76-7,80 (m, 2H), 7,67-7,74 (m, 2H), 3,13 (m, 1H),	493,4

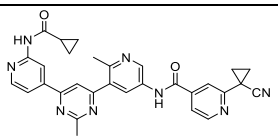
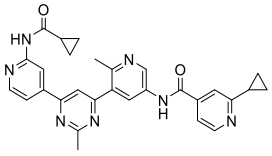
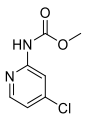
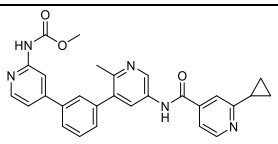
					2,59 (s, 3H), 2,03 (m, 1H), 1,28 (d, J = 6,8 Hz, 6H), 0,79-0,85 (m, 4H).	
270	A3 F36		P	23	10,9 (s, 1H), 10,7 (s, 1H), 8,93 (s, 1H), 8,94 (s, 1H), 8,60 (brd, J = 4,8 Hz, 1H), 8,45 (brd, J = 5,2 Hz, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,11 (brt, J = 7,6 Hz, 1H), 8,05 (brd, J = 8,0 Hz, 1H), 7,89 (brm, 2H), 7,72 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,60 (brd, J = 4,4 Hz, 1H), 2,59 (s, 3H), 2,22 (m, 1H), 2,04 (m, 1H), 0,98-1,08 (m, 4H), 0,79-0,89 (m, 4H).	491,4
271	D54 		K	45	11,0 (s, 1H), 10,8 (s, 1H), 9,27 (s, 1H), 9,00 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,49 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,21 (brd, J = 4,8 Hz, 1H), 7,84-7,90 (brm, 2H), 7,45 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 2,46 (s, 3H), 2,04 (m, 1H), 0,78-0,88 (m, 4H).	537,4
272	D46 		acoplamiento directo de amida con LiHMDS	52	11,0 (s, 1H), 10,8 (s, 1H), 9,40 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 9,12 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 8,95 (dd, J = 0,8 y 1,6 Hz, 1H), 8,54 (dd, J = 0,8 y 5,2 Hz, 1H), 8,32 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,07 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 7,92 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,90-7,86 (m, 2H), 7,41 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 2,59 (s, 3H), 2,38 (m, 1H), 2,03 (m, 1H), 1,19-1,13 (m, 4H), 0,87-0,81 (m, 4H).	491,2

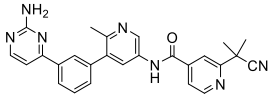
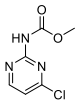
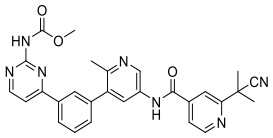
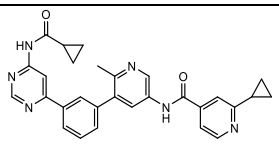
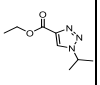
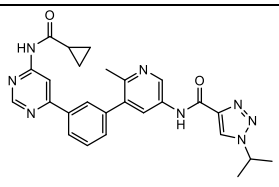
273	D56 		R	55	11,0 (s, 1H), 10,8 (s, 1H), 9,10-9,17 (m, 2H), 9,01 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,68 (dd, J = 0,8 y 5,1 Hz, 1H), 8,52 (dd, J = 0,8 y 5,3 Hz, 1H), 8,43 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,04 (dd, J = 1,5 y 5,2 Hz, 1H), 7,87 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,79 (m, 1H), 7,70 (dd, J = 1,7 y 5,3 Hz, 1H), 2,66 (s, 3H), 2,60 (s, 3H), 2,05 (m, 1H), 0,85 (m, 4H)	466,2
274	G20 		P	43	11,3 (s, 1H), 10,7 (s, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,92 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,73 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,10 (brm, 2H), 8,06 (brs, 1H), 8,04 (brs, 1H), 7,78 (brd, J = 4,8 Hz, 1H), 7,68 (brt, J = 7,6 Hz, 1H), 7,64 (brd, J = 7,6 Hz, 1H), 3,12 (s, 3H), 2,44 (s, 3H), 2,08 (m, 1H), 1,51 (s, 6H), 0,86-0,92 (m, 4H).	523,4
275	D54 		K	72	11,0 (s, 1H), 10,7 (s, 1H), 9,27 (s, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,91 (d, J = 5,2 Hz, 1 H), 8,87 (s, 1H), 8,49 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,07 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 7,82-7,88 (m, 2H), 7,43 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 7,09 (t, J = 54,8 Hz, 1H), 2,45 (s, 3H), 2,05 (m, 1H), 0,79-0,85 (m, 4H).	519,4
276	D54 		K	41	11,0 (s, 1H), 10,6 (s, 1H), 9,27 (s, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,77 (d, J = 5,2 Hz, 1H),	529,4

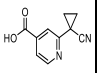
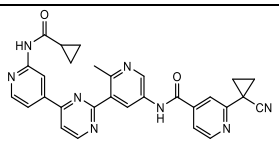
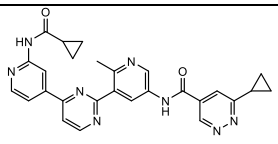
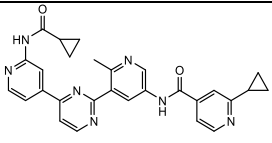
					8,49 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,06 (brs, 1H), 7,84-7,88 (m, 2H), 7,81 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,43 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 2,46 (s, 3H), 2,04 (m, 1H), 1,71 (d, J = 22,4 Hz, 6H), 0,79-0,85 (m, 4H).	
277	D56 		K	42	11,0 (s, 1H), 10,8 (s, 1H), 9,13 (q, J = 0,8 Hz, 1H), 9,11 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,99 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,60 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 8,50 (dd, J = 0,8 y 5,2 Hz, 1H), 8,41 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,02 (dd, J = 1,6 y 5,2 Hz, 1H), 7,85 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,78 (q, J = 0,9 Hz, 1H), 7,60 (dd, J = 1,7 y 5,1 Hz, 1H), 2,65 (s, 3H), 2,21 (m, 1H), 2,04 (m, 1H), 0,93-1,06 (m, 4H), 0,77-0,89 (m, 4H).	492,2
278	D56 		K	19	11,0 (s, 1H), 10,9 (s, 1H), 9,42 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 9,08-9,15 (m, 2H), 8,98 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,50 (dd, J = 0,8 y 5,2 Hz, 1H), 8,40 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,02 (dd, J = 1,5 y 5,2 Hz, 1H), 7,94 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,85 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 2,65 (s, 3H), 2,33-2,47 (m, 1H), 1,98-2,09 (m, 1H), 1,08-1,25 (m, 4H), 0,78-0,86 (m, 4H).	493,2
279	D60 		K	31	11,0 (s, 1H), 9,79 (s, 1H), 8,93 (s, 1H), 8,84 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,09 (d, J = 7,6 Hz, 1H),	496,4

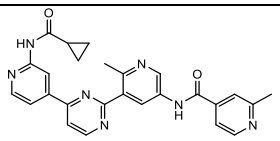
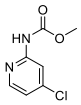
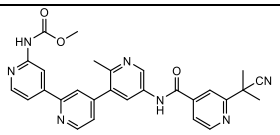
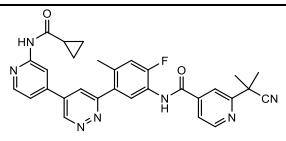
					8,04 (s, 1H), 8,00 (m, 2H), 7,67 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,59 (brd, J = 7,2 Hz, 1H), 2,42 (s, 3H), 2,10 (m, 1H), 1,58 (s, 9H), 0,83-0,98 (m, 4H). a alta Temp.	
280	D60 		R	26	11,4 (s, 1H), 10,9 (s, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,93 (m, 2H), 8,62 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,06-8,11 (m, 4H), 7,69 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,09 (t, J = 54,4 Hz, 1H), 2,45 (s, 3H), 2,08 (m, 1H), 0,85-0,92 (m, 4H).	501,3
281	D56 		K	27	10,9 (s, 1H), 10,8 (s, 1H), 9,08 (dd, J = 0,9 y 1,6 Hz, 1H), 9,05 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 9,01 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,44 (dd, J = 0,8 y 5,2 Hz, 1H), 8,42 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,97 (dd, J = 1,6 y 5,2 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,87 (m, 1H), 2,58 (s, 3H), 1,99 (m, 1H), 1,48 (d, J = 6,7 Hz, 6H), 0,71-0,80 (m, 4H).	484,2
282	G10 		P	16	10,8 (s, 1H), 10,3 (s, 1H), 8,89 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,82 (dd, J = 0,8 y 5,1 Hz, 1H), 8,34 (d, J = 0,7 Hz, 1H), 8,17 (m, 1H), 8,09 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,04 (m, 1H), 7,89 (dd, J = 1,6 y 5,0 Hz, 1H), 7,79 (m, 1H), 7,72 (t, J = 1,8 Hz, 1H), 7,66 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,55 (m, 1H), 7,44 (dd, J =	507,2

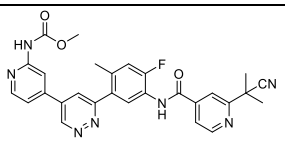
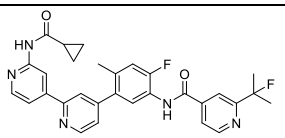
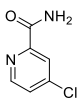
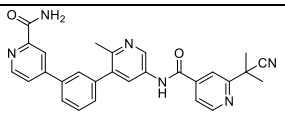
					1,7 y 5,2 Hz, 1H), 3,68 (s, 3H), 2,46 (s, 3H), 1,76 (s, 6H).	
283	D56 		R	7	11,0 (s, 1H), 10,1 (s, 1H), 9,14 (t, J = 1,2 Hz, 1H), 9,12 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,95 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,52 (dd, J = 0,8 y 5,2 Hz, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,34 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,06 (s, 1H), 8,03 (dd, J = 1,5 y 5,2 Hz, 1H), 7,85 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 2,64 (s, 3H), 2,06 (m, 1H), 1,57 (s, 9H), 0,79-0,90 (m, 4H).	497,2
284	D44 		R	13	11,3 (s, 1H), 10,6 (s, 1H), 9,37 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,96 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,07 (brd, J = 8,0 Hz, 1H), 7,99 (brs, 1H), 7,89 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,74 (dd, J = 2,0 y 6,8 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 2,0Hz, 1H), 7,65 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,57 (brd, J = 7,2 Hz, 1H), 7,36 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 2,37 (m, 1H), 2,24 (s, 3H), 2,07 (m, 1H), 1,11-1,20 (m, 4H), 0,83-0,89 (m, 4H).	491,4
285	D58 		R	21	11,0 (s, 1H), 10,8 (s, 1H), 9,14 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 9,02 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,95 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,81 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,54 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,10 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,91 (dd, J = 1,6 y 5,2 Hz, 1H), 4,93 (m, 1H), 2,76 (s, 3H), 2,04 (m, 1H), 1,54 (d, J = 6,8 Hz, 6H), 0,80-0,88	484,4

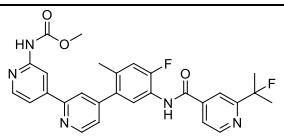
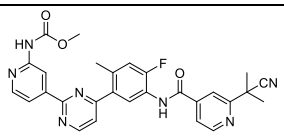
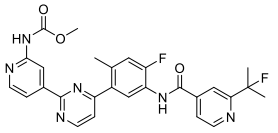
					(m, 4H).	
286	D62 		R	65	11,0 (s, 1H), 10,9 (s, 1H), 8,99 (s, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,73 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 8,50 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,88 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 7,83 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 2,79 (s, 3H), 2,61 (s, 3H), 2,04 (m, 1H), 1,87-1,92 (m, 2H), 1,76-1,79 (m, 2H), 0,82- 0,87 (m, 4H).	531,4
287	D62 		R	34	11,0 (s, 1H), 10,7 (s, 1H), 8,98 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,91 (s, 1H), 8,59 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,50 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 8,35 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,87 (brd, J = 5,2 Hz, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,60 (brd, J = 4,8 Hz, 1H), 2,79 (s, 3H), 2,60 (s, 3H), 2,22 (m, 1H), 2,03 (m, 1H), 0,98-1,04 (m, 4H), 0,82-0,87 (m, 4H).	506,4
288	G21 		P	9	10,7 (s, 1H), 10,3 (s, 1H), 8,89 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,58 (d, J = 0,7 Hz, 1H), 8,33 (d, 1H), 8,17 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,10 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,75-7,81 (m, 2H), 7,72 (t, J = 1,8 Hz, 1H), 7,66 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,58 (dd, J = 1,7 y 5,2 Hz, 1H), 7,55 (m, 1H), 7,44 (dd, J = 1,6 y 5,2 Hz, 1H), 3,68 (s, 3H), 2,45 (s, 3H), 2,20 (m, 1H), 0,94-1,04 (m, 4H).	480,2

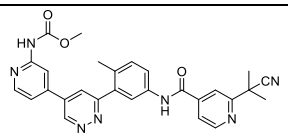
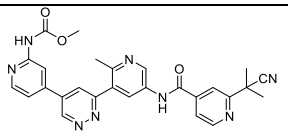
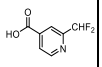
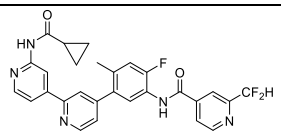
289	G10 		P	33	10,8 (s, 1H), 8,88 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,82 (dd, J = 0,8 y 5,0 Hz, 1H), 8,32 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,09-8,15 (m, 2H), 8,07 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,89 (dd, J = 1,5 y 5,0 Hz, 1H), 7,62 (m, 1H), 7,57 (m, 1H), 7,22 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 6,67 (s, 2H), 2,44 (s, 3H), 1,76 (s, 6H).	450,2
290	G10 		P	52	10,8 (s, 1H), 10,5 (s, 1H), 8,89 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,82 (dd, J = 0,8 y 5,0 Hz, 1H), 8,69 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 8,25-8,31 (m, 2H), 8,09 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,03 (m, 1H), 7,89 (dd, J = 1,5 y 5,2 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 7,68 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,62 (dt, J = 1,5 y 7,6 Hz, 1H), 3,67 (s, 3H), 2,45 (s, 3H), 1,76 (s, 6H).	508,2
291	D60 		R	29	11,3 (s, 1H), 10,7 (s, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,90 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,59 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 8,09 (brm, 2H), 8,05 (brs, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,62-7,72 (m, 2H), 7,59 (brd, J = 4,4 Hz, 1H), 2,44 (s, 3H), 2,21 (m, 1H), 2,08 (m, 1H), 0,96-1,06 (m, 4H), 0,85-0,90 (m, 4H).	491,1
292	D60 		acoplamiento directo de amida con	27	11,3 (s, 1H), 10,7 (s, 1H), 8,96 (d, J = 1,6 Hz, 2H), 8,83 (s, 1H), 8,62 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 8,15 (d, J = 2,0 H, 1H), 8,09	483,4

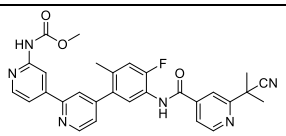
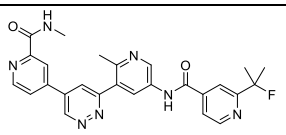
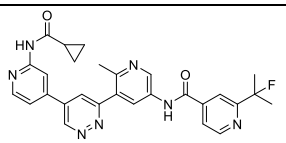
			LiHMDS		(brd, J = 8,0 Hz, 1H), 8,04 (brs, 1H), 7,68 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,63 (brd, J = 7,6 Hz, 1H), 4,91 (m, 1H), 2,42 (s, 3H), 2,08 (m, 1H), 1,54 (d, J = 6,4 Hz, 6H), 0,86-0,92 (m, 4H).	
293	D58 		K	11	11,0 (s, 1H), 10,9 (s, 1H), 9,15 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 9,01 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,96 (s, 1H), 8,72-8,76 (m, 2H), 8,54 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,11 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,89 (brd, J = 5,2 Hz, 1H), 7,84 (brd, J = 5,2 Hz, 1H), 2,81 (s, 3H), 2,04 (m, 1H), 1,86-1,92 (m, 2H), 1,75-1,80 (m, 2H), 0,80-0,87 (m, 4H).	517,4
294	D58 		acoplamiento directo de amida con LiHMDS	20	11,0 (s, 1H), 10,9 (brm, 1H), 9,42 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 9,15 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 9,00 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,96 (s, 1H), 8,75 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,54 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,11 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,94 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,89 (dd, J = 1,2 y 5,2 Hz, 1H), 2,81 (s, 3H), 2,37 (m, 1H), 2,05 (m, 1H), 1,17-1,20 (m, 4H), 0,80-0,88 (m, 4H).	493,4
295	D58 		R (TCFH)	38	11,0 (s, 1H), 10,8 (s, 1H), 9,15 (brd, J = 5,2 Hz, 1H), 9,03 (brs, 1H), 8,96 (s, 1H), 8,81 (brs, 1H), 8,61 (brd, J = 4,8 Hz, 1H), 8,54 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,12 (brd, J =	492,1

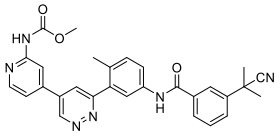
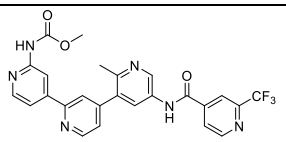
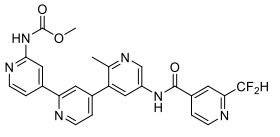
					4,8 Hz, 1H), 7,89 (brd, J = 2,0 Hz, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,63 (brd, J = 4,8 Hz, 1H), 2,82 (s, 3H), 2,25 (m, 1H), 2,05 (m, 1H), 0,97-1,05 (m, 4H), 0,80-0,90 (m, 4H).	
296	D58 		K	42	11,0 (s, 1H), 10,79 (s, 1H), 9,15 (brd, J = 4,8 Hz, 1H), 9,01 (brs, 1H), 8,96 (brs, 1H), 8,78 (brs, 1H), 8,67 (brd, J = 5,2 Hz, 1H), 8,54 (brd, J = 4,8 Hz, 1H), 8,11 (brd, J = 5,2 Hz, 1H), 7,89 (brd, J = 4,4 Hz, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,71 (brm, 1H), 2,80 (s, 3H), 2,59 (s, 3H), 2,05 (m, 1H), 0,82-0,89 (m, 4H).	466,4
297	G22 		P	21	10,8 (s, 1H), 10,24 (s, 1H), 8,87 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,79 (dd, J = 5,0 y 11,0 Hz, 2H), 8,58 (m, 1H), 8,32 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,08 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,03 (t, J = 1,1 Hz, 1H), 7,98 (t, J = 1,2 Hz, 1H), 7,83 (dd, J = 1,5 y 5,0 Hz, 1H), 7,72 (dd, J = 1,6 y 5,2 Hz, 1H), 7,54 (dd, J = 1,6 y 5,0 Hz, 1H), 3,63 (s, 3H), 2,50 (s, 3H),1,71 (s, 6H).	508,2
298	D63 		K	44	11,0 (s, 1H), 10,6 (s, 1H), 9,60 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,81 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,54 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,51 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,13 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,87 (dd, J = 1,6 y 5,0 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 7,7 Hz,	536,2

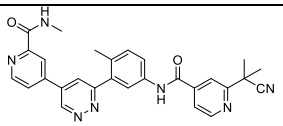
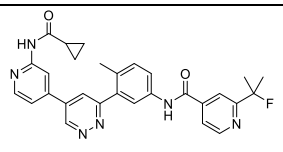
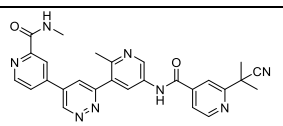
					1H), 7,68 (dd, J = 1,7 y 5,2 Hz, 1H), 7,42 (d, J = 11,3 Hz, 1H), 2,38 (s, 3H), 2,04 (m, 1H), 1,76 (s, 6H), 0,79-0,86 (m, 4H).	
299	D64 		K	11	10,3 (s, 1H), 10,4 (s, 1H), 9,62 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,81 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,46 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,16 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,87 (dd, J = 5,1, 1,6 Hz, 1H), 7,82 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,65 (dd, J = 1,6 y 5,2 Hz, 1H), 7,43 (d, J = 11,3 Hz, 1H), 3,70 (s, 3H), 2,40 (s, 3H), 1,76 (s, 6H).	526,2
300	D65 		K	32	10,9 (s, 1H), 10,6 (s, 1H), 8,84 (brs, 1H), 8,79 (brd, J = 4,8 Hz, 1H), 8,76, (brd, J = 4,8 Hz, 1H), 8,42 (brd, J = 5,2 Hz, 1H), 8,04 (brs, 1H), 7,95 (brs, 1H), 7,81 (brt, J = 4,8 Hz, 2H), 7,59 (brd, J = 7,6 Hz, 1H), 7,51 (brd, J = 4,8 Hz, 1H), 7,38 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 2,31 (s, 3H), 2,03 (brm, 1H), 1,70 (d, J = 22,0 Hz, 6H), 0,79-0,84 (m, 4H).	528,2
301	G10 		P	46	10,8 (s, 1H), 8,88 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,82 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,70 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,35 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,09 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,03 (s, 1H), 8,00 (dd, J = 1,9 y 5,1 Hz, 1H), 7,92 (m, 1H), 7,87-	477,2

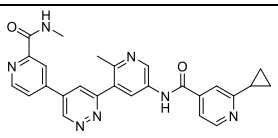
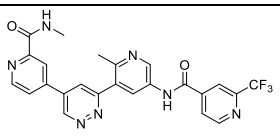
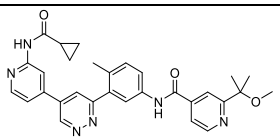
					7,90 (m, 2H), 7,72 (s, 1H), 7,68 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,58 (m, 1H), 2,47 (s, 3H), 1,76 (s, 6H).	
302	D66 		K	17	10,6 (s, 1H), 10,3 (s, 1H), 8,81 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,76 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,37 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,82 (dd, J = 1,2 y 5,2 Hz, 1H), 7,77 (dd, J = 1,2 y 5,2 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,52 (dd, J = 1,6 y 5,2 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 3,69 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 1,70 (d, J = 22,0 Hz, 6H).	518,1
303	D67 		K	20	10,6 (s, 1H), 10,4 (s, 1H), 9,08 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,90 (s, 1H), 8,82 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,45 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,98 (dd, J = 4,0 y 6,4 Hz, 1H), 7,89 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,78 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 3,70 (s, 3H), 2,54 (s, 3H), 1,77 (s, 6H).	526,1
304	D67 		K	14	10,6 (s, 1H), 10,4 (s, 1H), 9,07 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,90 (s, 1H), 8,77 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 8,45 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,98 (dd, J = 4,0 y 6,0 Hz, 1H), 7,87 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,84 (dd, J = 5,6 y 8,0 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,43 (d, J = 11,2 Hz,	519,1

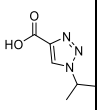
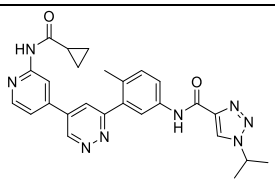
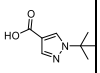
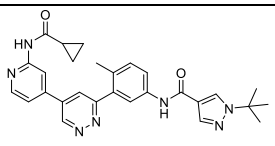
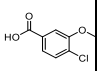
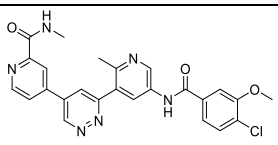
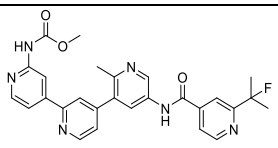
					1H), 3,69 (s, 3H), 2,54 (s, 3H), 1,73 (d, J = 22,0 Hz, 6H).	
305	D68 		K	42	10,7 (s, 1H), 10,5 (s, 1H), 9,63 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,80 (dd, J = 0,8 y 5,0 Hz, 1H), 8,46 (m, 1H), 8,29 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 8,15 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,02 (t, J = 1,2 Hz, 1H), 7,93 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,84-7,90 (m, 2H), 7,64 (dd, J = 1,7 y 5,2 Hz, 1H), 7,43 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 3,70 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 1,76 (s, 6H)	508,2
306	D69 		K	9	9,63 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,73 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,46 (dd, J = 0,8 y 5,0 Hz, 1H), 8,35 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,29 (dd, J = 0,8 y 1,7 Hz, 1H), 8,23 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,90 (dd, J = 1,5 y 5,0 Hz, 1H), 7,64 (dd, J = 1,7 y 5,2 Hz, 1H), 3,69 (s, 3H), 2,51 (s, 3H), 1,74 (s, 6H).	509,2
307	D65 		K	6	10,9 (s, 1H), 10,7 (brs, 1H), 8,91 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,80 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 8,42 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,06 (brd, J = 4,8 Hz, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,81 (dd, J = 1,6 y 5,2 Hz, 1H), 7,62 (d, J =7,6 Hz, 1H), 7,51 (dd, J = 1,2 y 5,2 Hz, 1H), 7,39 (d, J =11,6 Hz, 1H), 7,06 (brt, J = 54,8 Hz, 1H), 2,31 (s, 3H), 2,03 (m,	518,2

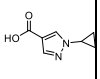
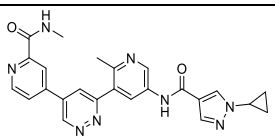
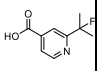
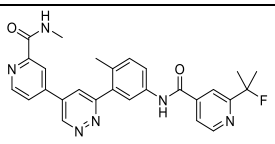
					1H), 0,79-0,87 (m, 4H).	
308	D66 		K	7	10,6 (s, 1H), 10,3 (s, 1H), 8,81 (d, J = 5,2 Hz, 2H), 8,62, (s, 1H), 8,37 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,87 (dd, J = 1,2 y 5,2 Hz, 1H), 7,77 (dd, J = 1,6 y 5,6 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,52 (dd, J = 1,2 y 4,8 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 3,69 (s, 3H), 2,34 (s, 3H), 1,76 (s, 6H).	525,4
309	D70 		R (TCFH)	34	10,9 (s, 1H), 9,82 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 9,00 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,89 (brq, J = 4,8 Hz, 1H), 8,85 (brd, J = 5,6, 1H), 8,79 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,56 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 8,48 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,40 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,22 (dd, J = 3,2 y 6,8 Hz, 1H), 8,08 (brs, 1H), 7,86 (dd, J = 3,4 y 6,8 Hz, 1H), 2,86 (d, J = 4,8 Hz, 3H), 1,71 (d, J = 22,4 Hz, 6H). 3Hs se encuentran bajo solvente	486,2
310	D75 		R (TCFH)	56	11,0 (s, 1H), 10,9 (s, 1H), 9,65 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 9,00 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,79 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,53 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,36 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,26 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,85 (dd, J = 3,6 y 8,0 Hz, 1H), 7,68 (dd, J = 4,4 y 5,2 Hz, 1H), 2,54 (s, 3H), 2,05 (m,	512,2

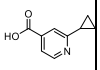
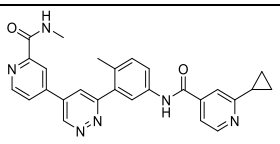
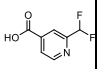
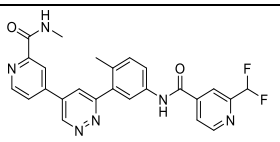
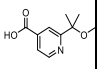
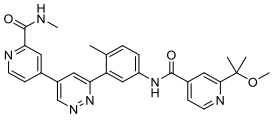
					1H), 1,71 (d, J = 22,0 Hz, 6H), 0,85 (m, 4H).	
311	D68 		K	15	10,5 (s, 1H), 10,4 (s, 1H), 9,62 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,46 (dd, J = 0,8 y 5,2 Hz, 1H), 8,29 (dd, J = 0,8 y 1,7 Hz, 1H), 8,15 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,06 (t, J = 1,9 Hz, 1H), 7,93-7,98 (m, 2H), 7,87 (dd, J = 2,3 y 8,3 Hz, 1H), 7,74 (m, 1H), 7,65 (dd, J = 1,6 y 5,2 Hz, 1H), 7,59 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,41 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 3,70 (s, 3H), 2,34 (s, 3H), 1,74 (s, 6H).	507,2
312	D71 		R	75	11,0 (s, 1H), 10,3 (s, 1H), 9,01 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,93 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,85 (m, 1H), 8,63 (dd, J = 0,8 y 1,7 Hz, 1H), 8,39 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 8,37 (dd, J = 0,8 y 5,2 Hz, 1H), 8,20 (dd, J = 1,6 y 5,0 Hz, 1H), 8,14 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,07 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 7,77 (dd, J = 1,6 y 5,2 Hz, 1H), 7,59 (dd, J = 1,6 y 5,0 Hz, 1H), 3,66-3,71 (m, 3H).	509,2
313	D71 		R	34	10,9 (s, 1H), 10,3 (s, 1H), 8,93 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,92 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,85 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,37 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,14 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,08 (s, 2H), 7,78 (m, 1H), 7,59 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 6,90-7,24 (m, 1H), 3,68 (s, 3H).	491,2

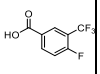
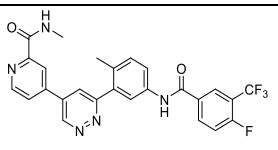
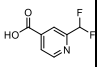
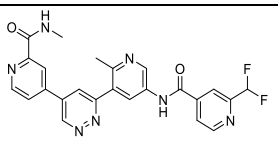
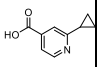
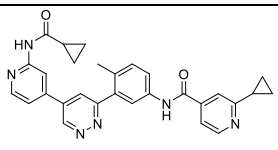
314	D73 		R	47	10,7 (s, 1H), 9,79 (s, 1H), 8,87 (q, J = 4,8 Hz, 1H), 8,84 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,81 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,53 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 8,36 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,21 (dd, J = 1,6 y 4,8 Hz, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,94 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,87 (m, 2H), 7,44 (d, J =8,4 Hz, 1H), 2,86 (d, J = 4,8 Hz, 3H), 2,37 (s, 3H), 1,76 (s, 6H).	492,4
315	D74 		R	26	11,0 (s, 1H), 10,7 (s, 1H), 9,61 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,76 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,52 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,12 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,04 (brs, 1H), 7,93 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,89 (dd, J = 2,4 y 6,4 Hz, 1H), 7,83 (dd, J = 1,2 y 3,6 Hz, 1H), 7,68 (dd, J = 1,6 y 3,6 Hz, 1H), 7,42 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 2,34 (s, 3H), 2,04 (m, 1H), 1,71 (d, J = 22,4 Hz, 6H), 0,84 (m, 4H).	511,4
316	D70 		R (TCFH)	28	10,9 (s, 1H), 9,83 (s, 1H), 8,99 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,89 (q, J = 4,8 Hz, 1H), 8,85 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,83 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,56 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 8,48 (d, J = 2,4, Hz, 1H), 8,38 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,22 (dd, J = 1,6 y 3,2 Hz, 1H), 8,06, (s, 1H), 7,91 (dd, J = 3,6, 1,6 Hz, 1H), 2,86 (d, J = 4,8 Hz, 3H), 2,57 (s, 3H), 1,77 (s, 6H).	493,3

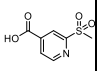
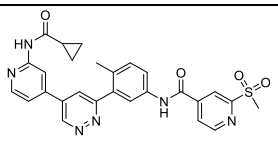
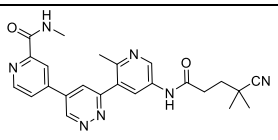
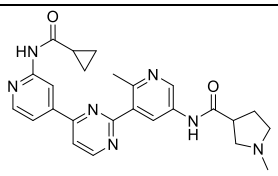
317	D70 		R	17	10,8 (s, 1H), 9,83 (s, 1H), 8,98 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,89 (q, J = 4,8 Hz, 1H), 8,84 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 8,60 (d, J = 4,8, Hz, 1H), 8,56 (d, J = 1,2, Hz, 1H), 8,48 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,39 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 8,22 (dd, J = 1,6 y 3,2 Hz, 1H), 7,78 (brs, 1H), 7,60 (dd, J = 1,6 y 3,6 Hz, 1H), 2,86 (d, J = 4,8 Hz, 3H), 2,56, (s, 3H), 2,22 (m, 1H), 0,83-0,86 (m, 4H).	466,4
318	D70 		R (TCFH)	29	11,0 (s, 1H), 9,83 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 9,01 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 8,99 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,89 (q, J = 4,8 Hz, 1H), 8,85 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,56 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 8,49 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,42 (brs, 1H), 8,40 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,22 (m, 2H), 2,86 (d, J = 4,8 Hz, 3H), 2,57 (s, 3H),	494,3
319	D74 		R (TCFH)	31	11,0 (s, 1H), 10,6 (s, 1H), 9,62 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,72 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,52 (d, J = 5,2, Hz, 1H), 8,12 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,93 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,89 (dd, J = 2,0 y 6,0 Hz, 1H), 7,77 (dd, J = 1,6 y 3,2 Hz, 1H), 7,68 (dd, J = 1,6 y 3,2 Hz, 1H), 7,42 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 3,11 (s, 3H), 2,34 (s, 3H), 2,04 (m, 1H), 1,51 (s, 6H), 0,84 (m, 4H).	523,4

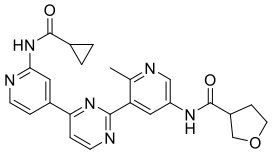
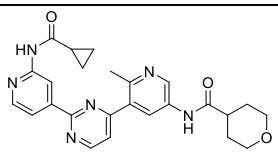
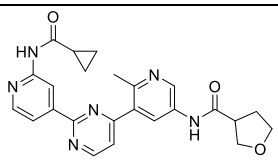
320	D74 		R (TCFH)	22	10,0 (s, 1H), 10,5 (s, 1H), 9,60 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,52 (d, J = 5,2, Hz, 1H), 8,10 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,00 (d, J = 2,4, Hz, 1H), 7,91 (dd, J = 2,4 y 6,0 Hz, 1H), 7,67 (dd, J = 1,6 y 3,6 Hz, 1H), 7,37 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,91 (m, 1H), 2,32 (s, 3H), 2,05 (m, 1H), 1,54 (d, J = 6,4 Hz, 6H), 0,83-0,85 (m, 4H).	483,4
321	D74 		R (TCFH)	25	11,0 (s, 1H), 9,87 (s, 1H), 9,60 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,55 (brs, 1H), 8,52 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,11 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,84 (m, 2H), 7,67 (dd, J = 1,6 y 3,6 Hz, 1H), 7,36 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 2,31 (s, 3H), 2,04 (m, 1H), 1,55 (s, 9H), 0,84 (m, 4H).	496,4
322	D70 		R	38	10,6 (s, 1H), 9,82 (s, 1H), 8,99 (s, 1H), 8,88 (brm, 1H), 8,85 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,48(s, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,23 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,63 (s, 2H), 3,96 (s, 3H), 2,86 (d, J = 4,0 Hz, 3H), 2,56 (s, 3H).	489,2
323	D71 		K	40	10,8 (s, 1H), 10,3 (s, 1H), 8,94 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,84 (dd, J = 0,8 y 5,0 Hz, 1H), 8,77 (m, 1H), 8,63 (dd, J = 0,8 y 1,6 Hz, 1H), 8,37 (dd, J = 0,8 y 5,3 Hz, 1H), 8,14	501,2

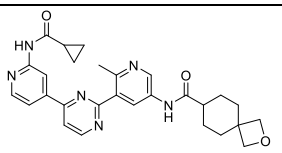
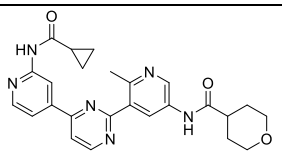
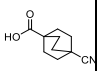
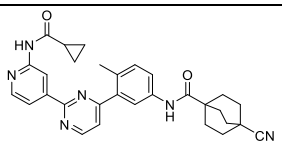
					(d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,08 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 8,05 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,83 (dd, J = 1,7 y 5,0 Hz, 1H), 7,77 (dd, J = 1,6 y 5,3 Hz, 1H), 7,59 (dd, J = 1,6 y 5,0 Hz, 1H), 3,68 (s, 3H), 2,47 (s, 3H), 1,72 (s, 3H), 1,67 (s, 3H).	
324	D70 		R	17	10,1 (s, 1H), 9,81 (dd, J = 0,6 y 2,2 Hz, 1H), 8,93 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,89 (q, J = 4,8 Hz, 1H), 8,84 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,54 (dt, J = 0,7 y 1,7 Hz, 1H), 8,46 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,31 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,21 (dd, J = 5,1, 1,9 Hz, 1H), 8,01 (s, 1H), 3,82 (m, 1H), 2,85 (d, J = 4,8 Hz, 3H), 2,53 (s, 3H), 1,05-1,13 (m, 2H), 0,96-1,05 (m, 2H).	455,2
325	D73 		R	24	10,7 (s, 1H), 9,78 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,88 (q, J = 4,0 Hz, 1H), 8,83 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,76 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,53 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 8,35 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,21 (dd, J = 2,0 y 5,2 Hz, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,96 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,88 (dd, J = 2,4 y 8,4 Hz, 1H), 7,84 (dd, J = 1,6 y 5,2 Hz, 1H), 7,42 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 2,86 (d, J = 4,8 Hz, 3H), 2,36 (s, 3H), 1,70 (d, J = 22,4 Hz, 6H).	485,3

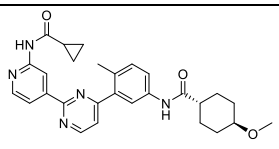
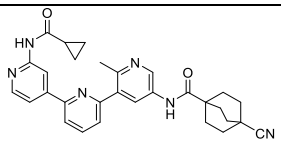
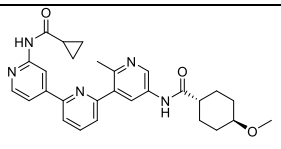
326	D73 		R	24	10,5 (s, 1H), 9,78 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,88 (q, J = 4,8 Hz, 1H), 8,83 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 8,57 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,34 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,21 (dd, J = 1,6 y 5,2 Hz, 1H), 7,96 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,86 (dd, J = 2,0 y 8,0 Hz, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,58 (dd, J = 1,2 y 5,2 Hz, 1H), 7,41 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 2,86 (d, J = 4,8 Hz, 3H), 2,36 (s, 3H), 2,18-2,24 (m, 1H), 0,95-1,03 (m, 4H).	465,3
327	D73 		R	23	10,8 (s, 1H), 9,78 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,91 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,87 (q, J = 4,8 Hz, 1H), 8,85 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,53 (d, J =1,2 Hz, 1H), 8,35 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,22 (m, 2H), 8,08 (brd, J = 4,8 Hz, 1H), 7,97 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,88 (dd, J = 2,0 y 8,4 Hz, 1H), 7,43 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,08 (t, J = 54,8 Hz, 1H), 2,86 (d, J = 4,8 Hz, 3H), 2,37 (s, 3H).	475,3
328	D73 		R	26	10,6 (s, 1H), 9,78 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,88 (q, J = 4,4 Hz, 1H), 8,83 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,72 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 8,53 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 8,36 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,21 (dd, J = 1,6 y 5,2 Hz, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,96 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,88 (dd, J = 1,6 y 5,2 Hz, 1H), 7,77 (dd, J = 1,6 y 5,2 Hz,	497,3

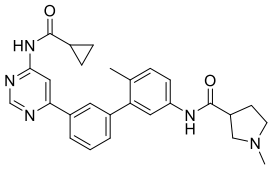
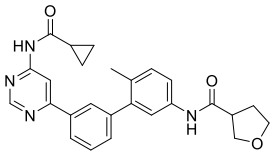
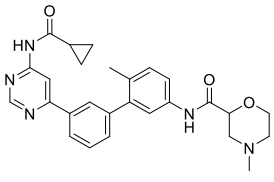
					1H), 7,42 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 3,12 (s, 3H), 2,86 (d, J = 4,8 Hz, 3H), 2,36 (s, 3H), 1,51 (s, 6H).	
329	D73 		R	22	10,6 (s, 1H), 9,78 (s, 1H), 8,88 (q, J = 4,4 Hz, 1H), 8,83 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,53 (d, J =0,8 Hz, 1H), 8,35-8,40 (m, 3H), 8,21 (dd, J = 2,0 y 5,2 Hz, 1H), 7,94 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,87 (dd, J = 2,4 y 8,4 Hz, 1H), 7,71 (m, 1H), 7,42 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 2,86 (d, J = 4,8 Hz, 3H), 2,36 (s, 3H).	510,3
330	D73 		R	17	11,0 (s, 1H), 9,82 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,99 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,94 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 8,88 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 8,85 (q, J = 4,8 Hz, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,48 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,40 (d, J = 2,4 Hz 1H), 8,22 (m, 2H), 8,11 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 7,09 (t, J = 54,8 Hz, 1H), 2,86 (d, J = 4,8 Hz, 3H), 2,57 (s, 3H).	476,3
331	D74 		R	32	11,0 (s, 1H), 10,5 (s, 1H), 9,61 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,57 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,52 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 8,11 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,93 (brs, 1H), 7,87 (brd, J = 8,4 Hz, 1H), 7,75 (brs, 1H), 7,68 (brd, J = 5,2, 1,6 Hz, 1H), 7,58 (brd, J = 4,8 Hz, 1H), 7,41 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 2,24 (s, 3H), 2,20 (m, 1H), 2,05 (m, 1H), 0,97-0,99 (m,	491,3

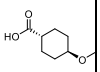
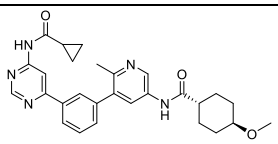
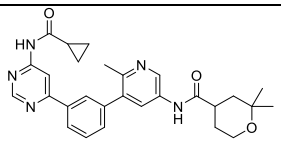
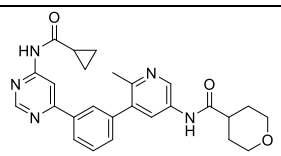
					4H), 0,83-0,85 (m, 4H).	
332	D74 		R (TCFH)	53	11,0 (s, 1H), 10,9 (s, 1H), 9,61 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 9,00 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,55 (s, 2H), 8,52 (d, J = 5,2, Hz, 1H), 8,23 (dd, J = 1,6 y 5,2 Hz, 1H), 8,13 (d, J = 2,4, Hz, 1H), 7,94 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,89 (dd, J = 2,0 y 8,4 Hz, 1H), 7,68 (dd, J = 1,6 y 5,2 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 3,35 (s, 3H), 2,34 (s, 3H), 2,05 (m, 1H), 0,83-0,85 (m, 4H).	529,3
333	D70 		R	26	10,4 (s, 1H), 9,80 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,86 (q, J = 4,8 Hz, 1H), 8,84 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 8,76 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,54 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 8,43 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,22 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,20 (dd, J = 2,0 y 5,2 Hz, 1H), 2,86 (d, J = 4,8 Hz, 3H), 2,55 (m, 3H), 1,89 (m, 2H), 1,33 (s, 6H). 3Hs se encuentran bajo solvente	444,3
334	D58 		R (TCFH)	38	11,0 (s, 1H), 10,2 (s, 1H), 9,11 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,94 (s, 1H), 8,79 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,58 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,53 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,08 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,87 (brd, J = 5,2 Hz, 1H), 3,09 (m, 1H), 2,83 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 2,74 (s, 3H), 2,59 (m, 1H), 2,40 (m, 2H), 2,25 (s, 3H), 2,01-2,08 (m, 3H), 0,80-	458,2

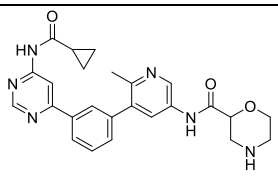
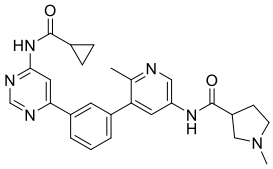
					0,89 (m, 4H).	
335	D58 		R	39	11,0 (s, 1H), 10,3 (s, 1H), 9,12 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,94 (s, 1H), 8,79 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,60 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,53 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,08 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,87 (dd, J = 1,2 y 5,2 Hz, 1H), 3,95 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 3,69-3,81 (m, 3H), 3,19 (m, 1H), 2,75 (s, 3H), 2,01-2,13 (m, 3H), 0,80-0,88 (m, 4H).	445,3
336	D56 		R	59	11,0 (s, 1H), 10,3 (s, 1H), 9,13 (t, J = 1,2 Hz, 1H), 9,10 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,80 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,51 (dd, J = 0,8 y 5,2 Hz, 1H), 8,29 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,02 (dd, J = 1,5 y 5,2 Hz, 1H), 7,82 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 3,92 (m, 2H), 3,29-3,43 (m, 2H), 2,66 (m, 1H), 2,61 (s, 3H), 2,05 (m, 1H), 1,60-1,79 (m, 4H), 0,81-0,87 (m, 4H).	459,2
337	D56 		R	52	11,0 (s, 1H), 10,4 (s, 1H), 9,12 (m, 1H), 9,08 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,78 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,49 (dd, J = 0,8 y 5,2 Hz, 1H), 8,26 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,00 (dd, J = 1,6 y 5,2 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 3,94 (t, J = 8,2 Hz, 1H), 3,66-3,82 (m, 3H), 3,12-3,24 (m, 1H), 2,60 (s, 3H), 1,98-2,16 (m, 3H), 0,77-0,89 (m, 4H).	445,2

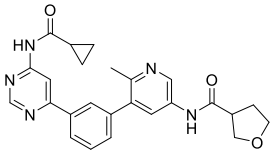
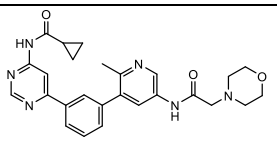
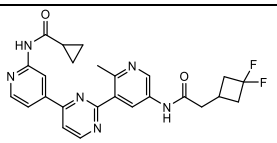
338	D58 		K	24	11,2 (s, 1H), 10,2 (s, 1H), 9,12 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 8,95 (dd, J = 0,8 y 1,6 Hz, 1H), 8,78 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 8,58 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,54 (dd, J = 0,8 y 5,2 Hz, 1H), 8,09 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 7,88 (dd, J = 1,6 y 5,2 Hz, 1H), 4,32 (s, 2H), 4,22 (s, 2H), 2,74 (s, 3H), 2,30 (m, 1H), 2,02-2,15 (m, 3H), 1,74-1,81 (m, 2H), 1,39-1,49 (m, 4H), 0,82-0,87 (m, 4H).	499,2
339	D58 		K	40	11,0 (s, 1H), 10,2 (s, 1H), 9,12 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 8,95 (dd, J = 0,8 y 1,7 Hz, 1H), 8,80 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 8,61 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,54 (dd, J = 0,8 y 5,2 Hz, 1H), 8,09 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 7,88 (dd, J = 1,6 y 5,2 Hz, 1H), 3,88-3,94 (m, 2H), 3,34-3,38 (m, 2H), 2,75 (s, 3H), 2,62 (m, 1H), 2,05 (m, 1H), 1,62-1,77 (m, 4H), 0,81-0,88 (m, 4H).	459,2
340	D43 		R	50	11,0 (s, 1H), 9,37 (s, 1H), 9,11 (s, 1H), 9,03 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,48 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,99 (dd, J = 1,5 y 5,2 Hz, 1H), 7,85 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,67-7,73 (m, 2H), 7,30 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 2,40 (s, 3H), 2,03 (m, 1H), 1,79-1,95 (m, 14H), 0,77-0,87 (m, 4H).	507,2

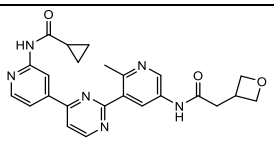
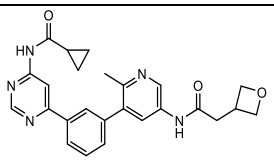
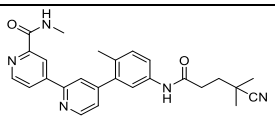
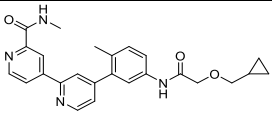
341	D43 		R	55	11,0 (s, 1H), 10,0 (s, 1H), 9,11 (s, 1H), 9,03 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,48 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,99 (dd, J = 1,5 y 5,2 Hz, 1H), 7,85 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,63 (dd, J = 2,3 y 8,3 Hz, 1H), 7,30 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 3,23 (s, 3H), 3,09 (m, 1H), 2,39 (s, 3H), 2,24-2,33 (m, 1H), 1,99-2,11 (m, 3H), 1,81-1,89 (m, 2H), 1,38-1,51 (m, 2H), 1,05-1,19 (m, 2H), 0,77-0,87 (m, 4H).	486,2
342	D33 		R	36	10,9 (s, 1H), 9,53 (s, 1H), 8,83 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,77 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,43 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,13 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,08 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 8,02 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,76 (dd, J = 1,6 y 5,2 Hz, 1H), 7,65 (m, 1H), 2,52 (s, 3H), 2,04 (m, 1H), 1,89 - 1,92 (m, 6H), 1,80-1,82 (m, 6H), 0,77-0,86 (m, 4H).	507,2
343	D33 		R	47	10,9 (s, 1H), 10,2 (s, 1H), 8,83 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,71 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,43 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,14 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,08 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 8,03 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,77 (dd, J = 1,7 y 5,3 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 3,23 (s, 3H), 3,09 (tt, J = 4,1 y 10,8 Hz, 1H), 2,52 (s, 3H), 2,24-2,35 (m, 1H),	486,2

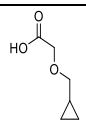
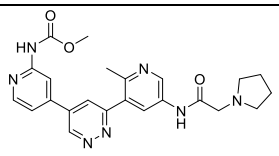
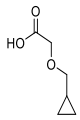
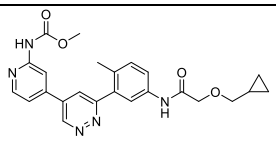
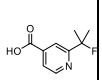
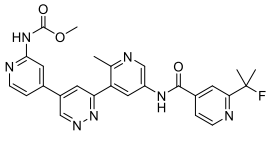
					1,98-2,10 (m, 3H), 1,84-1,91 (m, 2H), 1,45 (m, 2H), 1,06-1,17 (m, 2H), 0,81 (m, 4H).	
344	D44 		K	32	11,3 (s, 1H), 9,89 (s, 1H), 8,95 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 8,60 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 8,04 (brd, J = 8,0 H, 1H), 7,95 (brm, 1H), 7,62 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,54 (brm, 2H), 7,51 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,24 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 3,03 (m, 1H), 2,80 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 2,56-2,61 (m, 1H), 2,42-2,48 (m, 1H), 2,35 (m, 1H), 2,23 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 2,07 (m, 1H), 1,93-1,99 (m, 2H), 0,84-0,92 (m, 4H).	456,4
345	D44 		K	21	11,3 (s, 1H), 10,0 (s, 1H), 8,95 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,05 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,62 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,50-7,60 (brm, 3H), 7,25 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 3,92 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 3,67-3,78 (m, 3H), 3,13 (m, 1H), 2,19 (s, 3H), 2,04-2,09 (m, 3H), 0,84-0,92 (m, 4H).	443,4
346	D44 		K	28	11,3 (s, 1H), 9,66 (s, 1H), 8,95 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,04 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,59-7,70 (m, 3H), 7,52 (brd, J = 8,0 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 4,08 (dd, J = 10,0, 2,8 Hz, 1H), 3,92 (brd, J = 11,6 Hz, 1H), 3,62 (td, J = 2,4 y 11,2 Hz, 1H),	472,4

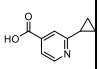
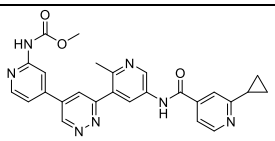
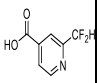
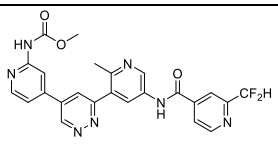
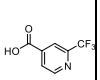
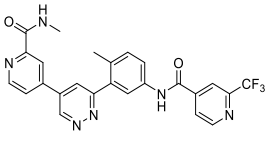
					2,92 (brd, J = 10,8 Hz, 1H), 2,61 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 2,21 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 1,98-2,09 (m, 3H), 0,86-0,92 (m, 4H).	
347	D60 		K	30	11,3 (s, 1H), 10,1 (s, 1H), 8,96 (s, 1H), 8,66 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,08 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,65 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 3,23 (s, 3H), 3,10 (m, 1H), 2,38 (s, 3H), 2,30 (m, 1H), 2,01-2,10 (brm, 3H), 1,87 (brm, 2H), 1,44 (brm, 2H), 1,10-1,20 (m, 2H), 0,84-0,89 (m, 4H).	486,4
348	D60 		R	30	11,3 (s, 1H), 10,1 (s, 1H), 8,96 (s, 1H), 8,67 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,08 (brd, J = 8,0 Hz, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,98 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,66 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,59 (brd, J = 7,6 Hz, 1H), 3,66 (dd, J = 4,4 y 11,2 Hz, 1H), 3,58 (td, J = 2,4 y 12,0 Hz, 1H), 2,77 (tt, J = 3,6 y 12,0 Hz, 1H), 2,39 (s, 3H), 2,08 (m, 1H), 1,64-1,69 (m, 2H), 1,49-1,60 (m, 1H), 1,43 (t, J = 12,8 Hz, 1H), 1,19 (s, 3H), 1,14 (s, 3H), 0,85-0,93 (m, 4H).	486,4
349	D60 		R	26	11,3 (s, 1H), 10,1 (s, 1H), 8,96 (s, 1H), 8,67 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,08 (brd, J =	458,4

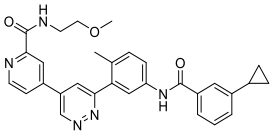
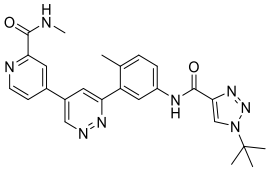
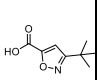
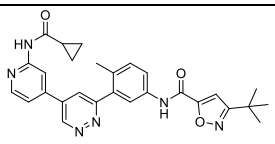
					7,6 Hz, 1H), 8,00 (brs, 1H), 7,98 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,66 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,59 (brd, J = 7,6 Hz, 1H), 3,90 (m, 2H), 3,35 (m, 2H), 2,58-2,63 (m, 1H), 2,39 (s, 3H), 2,08 (m, 1H), 1,61-1,73 (m, 4H), 0,86-0,92 (m, 4H).	
350	D60 		K & desprotección con TFA	48	11,3 (s, 1H), 9,87 (s, 1H), 8,96 (s, 1H), 8,81 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,08 (brd, J = 7,6 Hz, 1H), 8,04 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,01 (brm, 1H), 7,66 (brt, J = 7,6 Hz, 1H), 7,59 (brd, J = 7,6 Hz, 1H), 4,01 (dd, J = 2,8 y 10,0 Hz, 1H), 3,88 (brd, J = 10,8 Hz, 1H), 3,56 (td, J = 4,0 y 10,8 Hz, 1H), 3,05 (dd, J = 2,4 y 12,4 Hz, 1H), 2,63-2,73 (m, 3H), 2,39 (s, 3H), 2,08 (m, 1H), 1,85 (brs, 1H), 0,86-0,94 (m, 4H).	459,4
351	D60 		R	15	11,3 (s, 1H), 10,1 (s, 1H), 8,96 (s, 1H), 8,67 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,08 (brd, J = 7,6 Hz, 1H), 8,00 (brs, 1H), 7,96 (brd, J = 2,4 Hz, 1H), 7,66 (brt, J = 7,6 Hz, 1H), 7,59 (brd, J = 7,6 Hz, 1H), 3,08 (m, 1H), 2,83 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 2,61 (m, 1H), 2,45 (m, 1H), 2,39 (m, 3H), 2,38 (m, 1H), 2,25 (s, 3H), 2,08 (m, 1H), 1,97-2,02 (m, 2H), 0,86-0,92	457,4

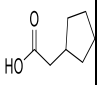
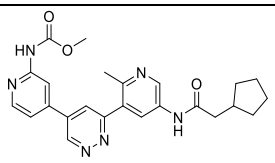
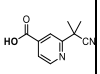
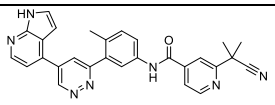
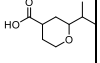
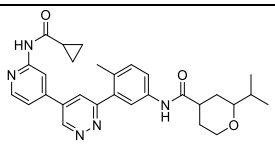
					(m, 4H).	
352	D60 		R	56	11,33 (s, 1H), 10,27 (s, 1H), 8,96 (s, 1H), 8,67 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,08 (brd, J = 7,6 Hz, 1H), 8,01 (brs, 1H), 7,97 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,66 (brt, J = 7,6 Hz, 1H), 7,59 (brd, J = 7,6 Hz, 1H), 3,93 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 3,67-3,79 (m, 3H), 3,16 (m, 1H), 2,39 (s, 3H), 2,06-2,11 (m, 3H), 0,87-0,93 (m, 4H).	444,4
353	G23 		P	25	12,4 (s, 1H), 10,4 (s, 1H), 9,33 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 9,20 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 9,15 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 8,46 (dt, J = 1,0 y 2,4 Hz, 1H), 8,38 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,28 (m, 1H), 7,51-7,56 (m, 2H), 3,62-3,68 (m, 4H), 3,31 (s, 2H), 2,63 (s, 3H), 2,50-2,57 (m, 4H), 2,25 (m, 1H), 1,24-1,32 (m, 2H), 0,87-0,97 (m, 2H). solvente: piridina-d5	473,2
354	D58 		K	49	11,2 (s, 1H), 10,3 (s, 1H), 9,12 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 8,95 (dd, J = 0,8 y 1,6 Hz, 1H), 8,77 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,59 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 8,54 (dd, J = 0,8 y 5,2 Hz, 1H), 8,09 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 7,88 (dd, J = 1,6 y 5,2 Hz, 1H), 2,67-2,79 (m, 5H), 2,60-2,63 (m, 2H), 2,29-2,43 (m, 2H), 2,05 (m, 1H), 0,80-0,89 (m, 4H).	479,2

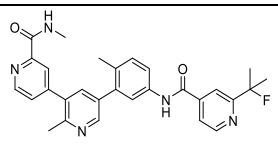
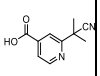
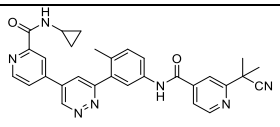
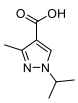
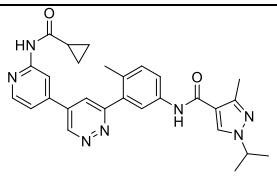
355	D58 		K	42	11,0 (s, 1H), 10,3 (s, 1H), 9,12 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 8,95 (dd, J = 0,8 y 1,7 Hz, 1H), 8,76 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 8,58 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 8,54 (dd, J = 0,8 y 5,2 Hz, 1H), 8,09 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 7,88 (dd, J = 1,6 y 5,2 Hz, 1H), 4,69 (dd, J = 6,0 y 7,9 Hz, 2H), 4,36 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 2,79 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 2,74 (s, 3H), 2,06 (m, 1H), 0,81-0,89 (m, 4H).	445,2
356	D60 		R	37	11,3 (s, 1H), 10,2 (s, 1H), 8,96 (s, 1H), 8,63 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,08 (brd, J = 7,6 Hz, 1H), 7,99 (brs, 1H), 7,94 (brd, J = 1,2 Hz, 1H), 7,65 (brt, J = 7,6 Hz, 1H), 7,58 (brd, J = 7,2 Hz, 1H), 4,67 (m, 2H), 4,34 (m, 2H), 2,77 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 2,38 (s, 3H), 2,08 (m, 1H), 1,25 (m, 1H), 0,86-0,92 (m, 4H).	444,3
357	D18 		K	19	10,1 (s, 1H), 8,79-8,87 (m, 2H), 8,71-8,78 (m, 2H), 8,31 (m, 1H), 8,14 (m, 1H), 7,54-7,61 (m, 2H), 7,50 (dd, J = 1,5 y 5,0 Hz, 1H), 7,29 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 2,85 (d, J = 0,7 Hz, 3H), 2,24 (s, 3H), 1,81-1,90 (m, 2H), 1,32 (s, 6H).	442,2
358	D18		K	25	9,73 (s, 1H), 8,79-8,87 (m, 2H), 8,70-8,79 (m, 2H), 8,31 (m, 1H), 8,17 – 8,11 (m, 1H), 7,62-7,76	431,2

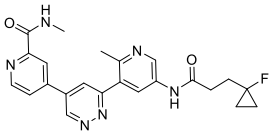
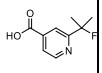
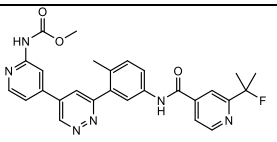
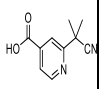
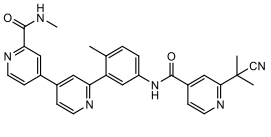
					(m, 2H), 7,51 (dt, J = 1,7 y 5,0 Hz, 1H), 7,29 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 4,05 (d, J = 1,8 Hz, 2H), 3,35 (dd, J = 1,8 y 7,0 Hz, 2H), 2,84 (dd, J = 1,8 y 4,9 Hz, 3H), 2,24 (s, 3H), 1,10 (m, 1H), 0,41-0,53 (m, 2H), 0,12-1,28 (m, 2H).	
359	D69 		R	28	10,4 (s, 1H), 10,1 (brs, 1H), 9,64 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,86 (d, J =2,4 Hz, 1H), 8,48 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,25 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,23 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,41 (brm, 2H), 2,66 (brm, 4H), 1,78 (brm, 4H). 3Hs se encuentran bajo solvente	448,3
360	D68 		K	27	10,4 (s, 1H), 9,77 (s, 1H), 9,60 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,45 (dd, J = 0,8 y 5,2 Hz, 1H), 8,27 (dd, J = 0,8 y 1,7 Hz, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,83 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,72 (dd, J = 2,3and 8,3 Hz, 1H), 7,63 (dd, J = 5,2, 1,6 Hz, 1H), 7,33 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,06 (s, 2H), 3,69 (s, 3H), 3,36 (d, J = 6,9 Hz, 2H), 2,30 (s, 3H), 1,11 (m, 1H), 0,41-0,54 (m, 2H), 0,12-0,28 (m, 2H).	448,2
361	D69 		K	6	11,0 (s, 1H), 10,5 (s, 1H), 9,74 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 9,07 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,85 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,55 (d, J = 5,2 Hz,	502,2

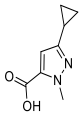
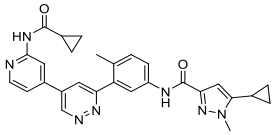
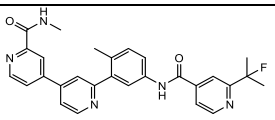
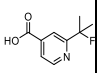
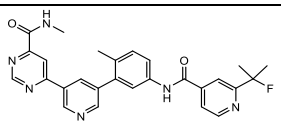
					1H), 8,45 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,37 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,36 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,93 (dd, J = 1,6 y 5,1 Hz, 1H), 7,72 (dd, J = 1,6 y 5,3 Hz, 1H), 3,77 (s, 3H), 2,62 (s, 3H), 1,80 (s, 3H), 1,76 (s, 3H).	
362	D69 		K	8	10,8 (s, 1H), 10,5 (s, 1H), 9,68 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 9,00 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,61 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,49 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,39 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,32 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,30 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,66 (dd, J = 1,6 y 5,2 Hz, 1H), 7,62 (dd, J = 1,7 y 5,0 Hz, 1H), 3,72 (s, 3H), 2,56 (s, 3H), 2,23 (m, 1H), 0,95-1,07(m, 4H).	482,2
363	D69 		K	8	10,9 (s, 1H), 10,4 (s, 1H), 9,61 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,94 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,87 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,42 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,33 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,24 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,23 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,04 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,59 (dd, J = 1,6 y 5,2 Hz, 1H), 6,89-7,19 (m, 1H), 3,64 (s, 3H), 2,50 (s, 3H).	492,2
364	D72 		R	49	10,8 (s, 1H), 9,78 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,99 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 8,88 (q, J = 4,8 Hz, 1H), 8,83 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 8,53 (d, J =	493,3

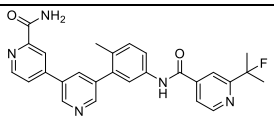
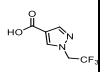
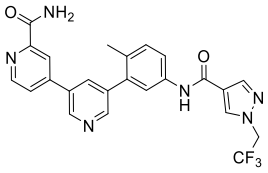
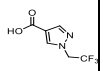
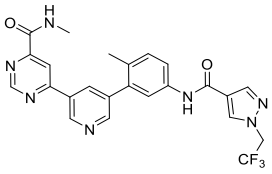
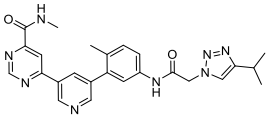
					1,2 Hz, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,36 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,21 (m, 2H), 7,96 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,88 (dd, J = 2,0 y 8,0 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 2,86 (d, J = 4,8 Hz, 3H), 2,37 (s, 3H).	
365	D77 		K	22	10,3 (s, 1H), 9,78 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,84 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 8,81 (m, 1H), 8,55 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 8,35 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,23 (dd, J = 2,0 y 8,0 Hz, 1H), 7,96 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,87 (dd, J = 8,0, 2,0 Hz, 1H), 7,72 (brd, J = 8,0 Hz, 1H), 7,64 (brs, 1H), 7,39 (m, 2H), 7,29 (brd, J = 7,6 Hz, 1H), 3,50 (m, 4H), 3,28 (s, 3H), 2,35 (s, 3H) 2,01 (m, 1H), 0,96-1,02 (m, 2H), 0,75-0,80 (m, 2H).	508,4
366	D72 		R	66	10,4 (s, 1H), 9,77 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,88 (q, J = 4,4 Hz, 1H), 8,83 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,53 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,33 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,21 (dd, J = 1,6 y 4,8 Hz, 1H), 8,03 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,90 (dd, J = 2,4 y 8,4 Hz, 1H), 7,38 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 2,86 (d, J = 4,8 Hz, 3H), 2,35 (s, 3H), 1,66 (s, 9H).	471,3
367	D74 		R	60	11,0 (s, 1H), 10,8 (s, 1H), 9,61 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,51 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,12 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,91	497,3

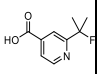
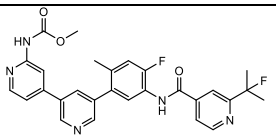
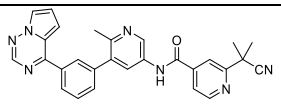
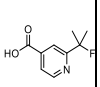
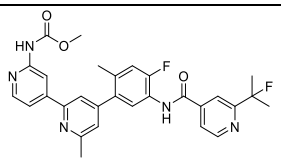
					(d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,84 (dd, J = 2,0 y 8,0 Hz, 1H), 7,68 (dd, J = 1,6 y 5,2 Hz, 1H), 7,41 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,30 (s, 1H), 2,33 (s, 3H) 2,05 (m, 1H), 1,32 (s, 9H), 0,84 (m, 4H).	
368	D69 		R	20	10,4 (s, 1H), 10,2 (s, 1H), 9,64 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,76 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,47 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,23 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,64 (dd, J = 1,2 y 5,2 Hz, 1H), 3,71 (s, 3H), 2,35 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 2,24 (m, 1H), 1,72-1,80 (m, 2H), 1,56-1,64 (m, 2H), 1,46-1,55 (m, 2H), 1,13-1,22 (m, 2H). 3Hs se encuentran bajo solvente	447,3
369	D78 		R	15	12,0 (s, 1H), 10,6 (s, 1H), 9,68 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,81 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,40 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 8,18 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,98 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,87 (m, 2H), 7,69 (t, J = 3,2 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,77 (m, 1H), 2,41 (s, 3H) 1,76 (s, 6H).	474,3
370	D74 		R	36	11,0 (s, 1H), 9,98 (s, 1H), 9,59 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,51 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,06 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,66 (m, 2H), 7,31 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 3,97 (dd, J =	500,4

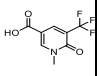
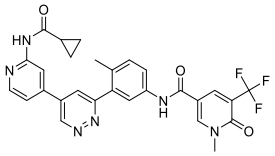
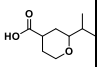
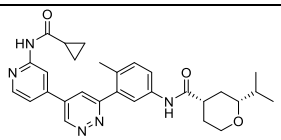
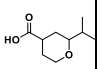
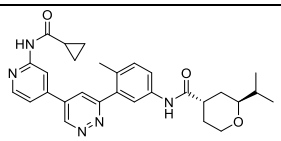
					3,6 y 11,6 Hz, 1H), 3,36 (m, 1H), 3,01 (m, 1H), 2,58 (m, 1H), 2,28 (s, 3H) 2,04 (m, 1H), 1,76 (brd, J = 12,8 Hz, 1H), 1,53-1,68 (m, 3H), 1,32 (m, 1H), 0,83-0,89 (m, 10H).	
371	A6 F66		P	9	10,6 (s, 1H), 8,86 (q, J = 4,8 Hz, 1H), 8,70-8,76 (m, 2H), 8,58 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,05 (m, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,69-7,83 (m, 5H), 7,34 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 2,84 (d, J = 4,8 Hz, 3H), 2,51 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 1,69 (d, J = 22,3 Hz, 6H).	498,2
372	D79 		R	25	10,7 (s, 1H), 9,78 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,85 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,52 (brs, 1H), 8,36 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,21 (dd, J = 1,6 y 5,2 Hz, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,95 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,87 (m, 2H), 7,44 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 2,95 (m, 1H), 2,37 (s, 3H) 1,77 (s, 6H), 0,70-0,85 (m, 4H).	518,3
373	D74 		R	14	11,0 (s, 1H), 9,72 (s, 1H), 9,60 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,51 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,10 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,85 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,78 (dd, J = 2,0 y 8,0 Hz, 1H), 7,68 (dd, J = 1,6 y 5,2 Hz, 1H), 7,34 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,43 (m, 1H), 2,35 (s, 3H) 2,30 (s, 3H), 2,04	496,3

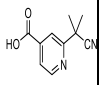
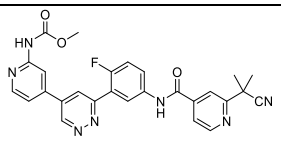
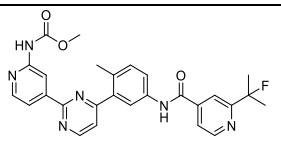
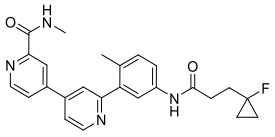
					(m, 1H), 1,42 (d, J = 6,8 Hz, 6H), 0,84 (m, 4H).	
374	D70 		R (TCFH)	13	10,3 (s, 1H), 9,80 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,89 (q, J = 4,8 Hz, 1H), 8,83 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 8,76 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 8,54 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 8,43 (d, J -= 2,0 Hz, 1H), 8,23 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,20 (dd, J = 0,8 y 4,8 Hz, 1H), 2,85 (d, J = 4,8 Hz, 3H), 2,50-2,62 (m, 2H), 2,09 (dt, J = 22,8, 7,2 Hz, 2H), 0,96 (m, 2H), 0,60- 0,66 (m, 2H). 3Hs se encuentran bajo solvente	435,4
375	D68 		R (T3P)	10	10,7 (s, 1H), 10,4 (s, 1H), 9,63 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,75 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,46 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,29 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 8,15 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,95 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,88 (dd, J = 2,3 y 8,3 Hz, 1H), 7,83 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,64 (dd, J = 1,6 y 5,2 Hz, 1H), 7,42 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 3,70 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 1,72 (s, 3H), 1,68 (s, 3H).	501,2
376	D80 		R (T3P)	25	10,6 (s, 1H), 8,89 (q, J = 4,8 Hz, 1H), 8,85 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,79 (dd, J = 5,2 y 6,8 Hz, 2H), 8,41 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 8,10 (dd, J = 1,6 y 5,2 Hz, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,88 (m, 3H), 7,81 (dd, J = 2,0 y 8,0 Hz, 1H), 7,37 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 2,85 (d, J = 4,8	491,3

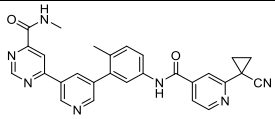
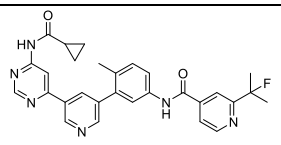
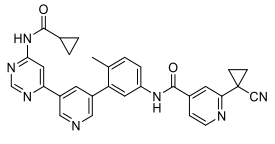
					Hz, 3H), 2,37 (s, 3H), 1,76 (s, 6H).	
377	D75 		R	15	11,0 (s, 1H), 9,98 (s, 1H), 9,59 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,51 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,09 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,97 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,88 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 7,33 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,40 (s, 1H), 3,93 (s, 3H), 2,31 (s, 3H) 2,05 (m, 1H), 1,93 (m, 1H), 0,99 (m, 2H), 0,97 (m, 4H), 0,69 (m, 2H).	494,3
378	D80 		R	41	10,6 (s, 1H), 8,87 (q, J = 4,8 Hz, 1H), 8,85 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,78 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 8,75 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 8,41 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 8,10 (dd, J = 1,6 y 4,8 Hz, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,90 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,88 (dd, J = 1,6 y 5,2 Hz, 1H), 7,84 (m, 2H), 7,35 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 2,85 (d, J = 4,8 Hz, 3H), 2,37 (s, 3H), 1,70 (d, J = 22,0 Hz, 6H).	484,3
379	D81 		R (T3P)	29	10,6 (s, 1H), 9,45 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 9,42 (s, 1H), 9,07 (q, J = 4,8 Hz, 1H), 8,81 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,75 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,62 (m, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,78-7,85 (m, 2H), 7,76 (m, 1H), 7,39 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 2,86 (d, J = 4,8 Hz, 3H), 2,28 (s, 3H), 1,70 (d, J = 22,3 Hz,	485,2

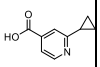
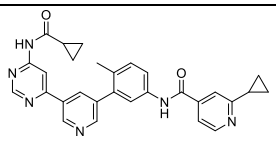
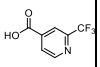
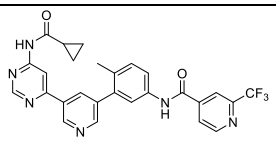
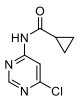
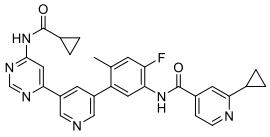
					6H).	
380	D82 		R (T3P)	8	10,6 (s, 1H), 9,08 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,75 (m, 2H), 8,72 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,28 (t, J = 2,2 Hz, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,08 (dd, J = 1,9 y 5,2 Hz, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,78-7,85 (m, 2H), 7,72-7,77 (m, 2H), 7,38 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 2,28 (s, 3H), 1,70 (d, J = 22,2 Hz, 6H).	470,2
381	D82 		R (EDC)	20	10,1 (s, 1H), 9,07 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,74 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,70 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,07 (dd, J = 1,9 y 5,2 Hz, 1H), 7,72-7,79 (m, 2H), 7,68 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,33 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 5,24 (q, J = 9,1 Hz, 2H), 2,26 (s, 3H).	481,2
382	D81 		R (EDC)	17	10,1 (s, 1H), 9,44 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 9,42 (s, 1H), 9,07 (q, J = 4,8 Hz, 1H), 8,79 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,61 (m, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,75 (dd, J = 2,2 y 8,3 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,34 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 5,24 (q, J = 9,1 Hz, 2H), 2,86 (d, J = 4,8 Hz, 3H), 2,26 (s, 3H).	496,0
383	D81 		R (EDC)	33	10,5 (s, 1H), 9,43 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 9,41 (s, 1H), 9,06 (q, J = 4,8 Hz, 1H), 8,76 (d, J = 2,1 Hz,	471,2

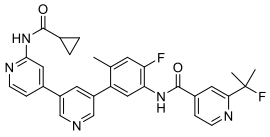
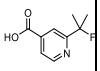
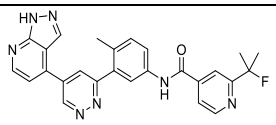
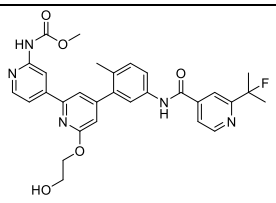
					1H), 8,64 (s, 1H), 8,58 (t, J = 2,2 Hz, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,62 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,53 (dd, J = 2,3 y 8,3 Hz, 1H), 7,33 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 5,26 (s, 2H), 2,96 (m, 1H), 2,86 (d, J = 4,8 Hz, 3H), 2,24 (s, 3H), 1,22 (d, J = 6,9 Hz, 6H).	
384	D83 		R (EDC)	12	10,5 (s, 1H), 10,3 (s, 1H), 8,88 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,70 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,63 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,32 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,13 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 8,03 (t, J = 2,3 Hz, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,76 (dd, J = 1,6 y 5,1 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,46 (dd, J = 1,6 y 5,2 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 11,3 Hz, 1H), 3,63 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 1,66 (s, 3H), 1,62 (s, 3H).	518,2
385	G10 		P	51	10,78 (s, 1H), 8,89 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,85 – 8,79 (m, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,24 – 8,17 (m, 2H), 8,13 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,12 (br s, 1H), 8,03 (t, J = 1,2 Hz, 1H), 7,89 (dd, J = 5,1, 1,6 Hz, 1H), 7,79 – 7,72 (m, 2H), 7,24 (dd, J = 4,7, 1,3 Hz, 1H), 7,13 (dd, J = 4,6, 2,6 Hz, 1H), 2,45 (s, 3H), 1,76 (s, 6H).	474,2
386	D84 		R (EDC)	25	10,6 (s, 1H), 10,26 (s, 1H), 8,75 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,57 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 8,35 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,81	532,2

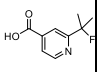
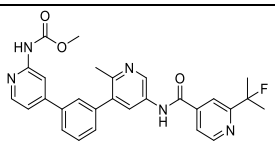
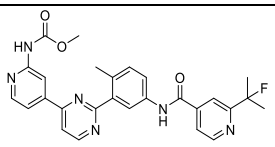
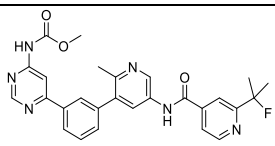
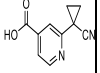
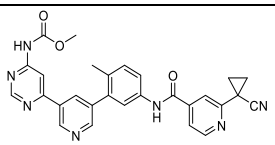
					(m, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,73 (dd, J = 1,5 y 5,2 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,34-7,40 (m, 2H), 3,69 (s, 3H), 2,62 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 1,72 (s, 3H), 1,67 (s, 3H)	
387 10979	D79 		R	9	11,0 (s, 1H), 10,3 (s, 1H), 9,61 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,82 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 8,55 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 8,51 (m, 2H), 8,12 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,83 (m, 2H), 7,67 (dd, J = 1,6 y 3,6 Hz, 1H), 7,40 (m, 1H), 3,60 (s, 3H), 2,33 (s, 3H), 2,04 (m, 1H), 0,81-0,86 (m, 4H).	549,3
388	D79   Cis o trans puro		R & purificación SFC	11	11,0 (s, 1H), 10,0 (s, 1H), 9,59 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,54 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 8,51 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,07 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,67 (m, 2H), 7,31 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 3,97 (dd, J = 3,2 y 10,4 Hz, 1H), 3,36 (m, 1H), 3,01 (m, 1H), 2,58 (m, 1H), 2,28 (s, 3H), 2,05 (m, 1H), 1,76 (m, 1H), 1,53-1,67 (m, 3H), 1,33 (m, 1H), 0,83-0,89 (m, 10H).	500,3
389	D79   Cis o trans puro		R & purificación SFC	12	11,0 (s, 1H), 10,0 (s, 1H), 9,59 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,51 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,07 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,67 (m, 2H), 7,31 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 3,97 (dd, J = 3,2 y 10,0 Hz, 1H), 3,36 (m, 1H), 3,01 (m, 1H),	500,3

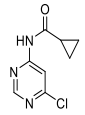
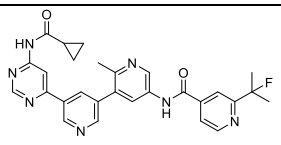
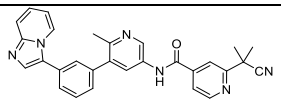
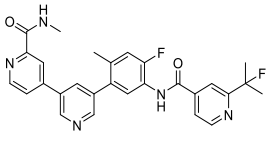
					2,58 (m, 1H), 2,28 (s, 3H), 2,04 (m, 1H), 1,76 (m, 1H), 1,56-1,67 (m, 3H), 1,32 (m, 1H), 0,83-0,89 (m, 10H).	
390	D85 		R (T3P)	5	10,8 (s, 1H), 10,5 (s, 1H), 9,66 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,83 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,48 (m, 2H), 8,34 (brm, 1H), 8,31 (brs, 1H), 8,03-8,08 (m, 2H), 7,91 (dd, J = 4,8, 1,2 Hz, 1H), 7,63 (dd, J = 5,2, 1,2 Hz, 1H), 7,51 (dd, J = 9,2 y 10,8 Hz, 1H), 3,72 (s, 3H), 1,78 (s, 6H).	512,4
391	D86 		R (EDC)	15	10,7 (s, 1H), 10,4 (s, 1H), 9,10 (dd, J = 1,0 y 5,2 Hz, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,78 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,46 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,06 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 8,00 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 7,90 (dd, J = 2,3 y 8,3 Hz, 1H), 7,85 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 3,71 (s, 3H), 2,49 (s, 3H), 1,72 (d, J = 20,0 Hz, 6H).	501,2
392	D80 		R (TCFH)	35	10,0 (s, 1H), 8,87 (q, J = 4,4 Hz, 1H), 8,82 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,77 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,07 (dd, J = 1,6 y 5,2 Hz, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,86 (dd, J = 1,2 y 4,8 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,59 (dd, J = 2,0 y 8,0 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 2,85	433,3

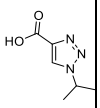
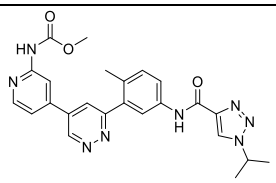
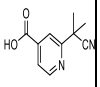
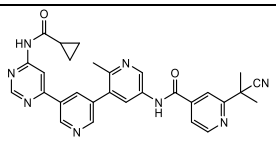
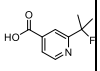
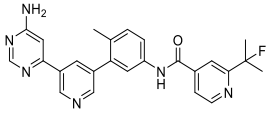
					(d, J = 4,8 Hz, 3H), 2,54 (m, 2H), 2,31 (s, 3H), 2,06 (m, 2H), 0,90-0,98 (m, 2H), 0,59- 0,65 (m, 2H).	
393	D81 		R (EDC)	37	10,6 (s, 1H), 9,45 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 9,42 (s, 1H), 9,07 (brq, J = 4,8 Hz, 1H), 8,80 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,70 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,62 (t, J = 2,2 Hz, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,77-7,82 (m, 2H), 7,75 (m, 1H), 7,39 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 2,86 (d, J = 4,7 Hz, 3H), 2,28 (s, 3H), 1,84-1,90 (m, 2H), 1,73-1,79 (m, 2H).	490,2
394	D87 		R (EDC)	38	11,4 (s, 1H), 10,6 (s, 1H), 9,21 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 9,01 (s, 1H), 8,77 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,75 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,64 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 8,33 (m, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,79-7,84 (m, 2H), 7,74 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,38 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 2,26 (s, 3H), 2,07 (m, 1H), 1,72 (s, 3H), 1,67 (s, 3H), 0,85-0,74 (m, 4H)	511,2
395	D87 		R (EDC)	38	11,4 (s, 1H), 10,6 (s, 1H), 9,21 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 9,00 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 8,76 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,70 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,32 (m, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,76-7,82 (m, 2H), 7,73 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 2,26 (s, 3H), 2,08 (p, J = 6,1	516,2

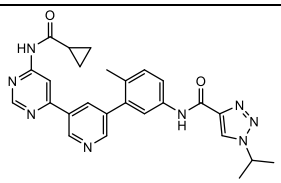
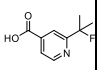
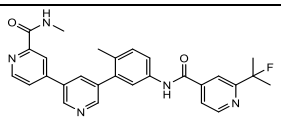
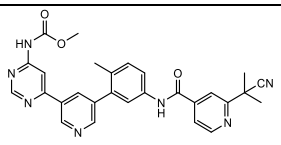
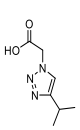
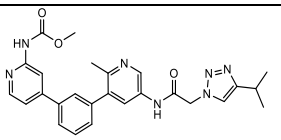
					Hz, 1H), 1,87 (q, J = 4,4 Hz, 2H), 1,76 (q, J = 4,5 Hz, 2H), 0,85-0,93 (m, 4H).	
396	D87 		R (EDC)	65	11,4 (s, 1H), 10,48 (s, 1H), 9,21 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 9,01 (s, 1H), 8,76 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,56 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,32 (t, J = 2,3 Hz, 1H), 7,80 (dd, J = 8,3, 2,3 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 2,0 Hz, 2H), 7,56 (dt, J = 1,2 y 5,2 Hz, 1H), 7,37 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 2,25 (s, 3H), 2,19 (td, J = 4,1 y 8,1 Hz, 1H), 2,06 (m, 1H), 0,93-1,04 (m, 4H), 0,86-0,93 (m, 4H).	491,2
397	D87 		R (EDC)	40	11,4 (s, 1H), 10,8 (s, 1H), 9,23 (m, 1H), 8,96-9,08 (m, 2H), 8,78 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,34 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,20 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,82 (dd, J = 2,3 y 8,3 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,41 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 2,27 (s, 3H), 2,10 (m, 1H), 0,88-0,95 (m, 4H).	519,2
398	G24 		P	10	11,4 (s, 1H), 10,4 (s, 1H), 9,23 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 9,02 (s, 1H), 8,77 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,58 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,33 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,62 – 7,57 (m, 2H), 7,38 (d, J = 11,3 Hz, 1H), 2,30 (s, 3H), 2,22 (m, 1H), 2,09 (m, 1H),	509,2

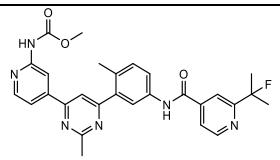
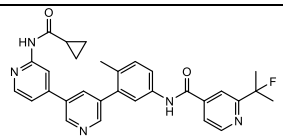
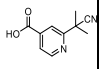
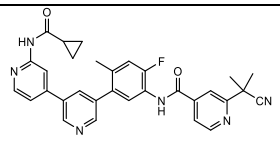
					0,94-1,05 (m, 4H), 0,88-0,94 (m, 4H).	
399	A3 F68		P	68	11,0 (s, 1H), 10,6 (s, 1H), 8,93 (brs, 1H), 8,76 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,69 (brs, J = 1,5 Hz, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,43 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,08 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,82 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,38 (d, J = 11,3 Hz, 1H), 2,30 (s, 3H), 2,04 (m, 1H), 1,70 (d, J = 25,0 Hz, 6H), 0,83 (m, 4H).	528,2
400	D88 		R & desprotección con HCl	52	9,71 (s, 1H), 8,73 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 8,50 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,03 (d, J = 12,8 Hz, 3H), 7,88 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,85 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 7,41 (m, 2H), 2,42 (s, 3H), 1,70 (d, J = 22,0 Hz, 6H). a alta Temp NH faltante	468,3
401	D89 		R & desprotección con HCl	89	10,60 (brs, 1H), 10,3 (brs, 1H), 8,74 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,35 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,79-7,82 (m, 2H), 7,70- 7,75 (m, 2H), 7,58 (s, 1H), 7,36 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,89 (s, 1H), 4,89 (br m, 1H), 4,47 (br m, 2H), 3,81 (brm, 2H), 3,69 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 1,69 (d, J = 22,0 Hz, 6H).	560,1

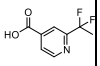
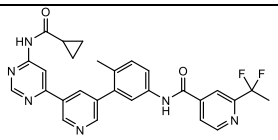
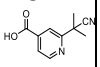
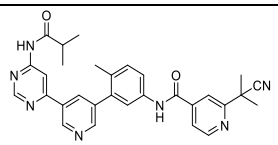
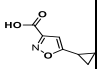
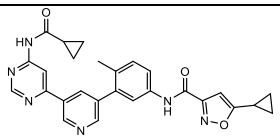
402	D90 		R (EDC)	44	10,8 (brs, 1H), 10,3 (s, 1H), 8,89 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,77 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 8,34 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,10 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,84 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,67 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 3,68 (s, 3H), 2,46 (s, 3H), 1,70 (d, J = 22,4 Hz, 6H).	500,3
403	C22 E13		P	12	10,7 (brs, 1H), 10,43 (brs, 1H), 9,12 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,75 (d, J =5,2 Hz, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,48 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,36 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,08 (d, J =5,2 Hz, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,90 (dd, J = 2,4 y 8,4 Hz, 1H), 7,85 (m, 2H), 7,40 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,61 (s, 3H), 1,71 (d, J = 22,0 Hz, 6H).	501,2
404	D91 		R (EDC)	50	10,8 (brs, 2H), 8,91 (m, 2H), 8,77 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,06-8,12 (m, 4H), 7,84 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 7,64-7,72 (m, 2H), 3,73 (s, 3H), 2,50 (s, 3H), 1,70 (d, J = 22,0 Hz, 6H).	501,1
405	D92 		R (EDC)	61	11,0 (s, 1H), 10,6 (s, 1H), 9,23 (s, 1H), 8,95 (s, 1H), 8,70 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,80	506,2

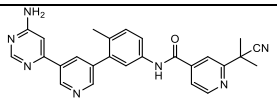
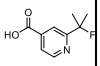
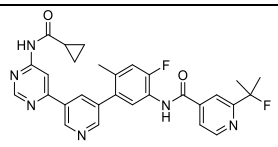
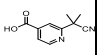
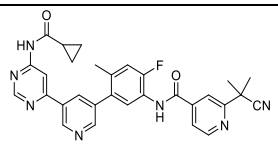
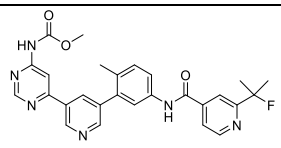
					(m, 2H), 7,75 (s, 1H), 7,40 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 3,74 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 1,87 (brm, 2H), 1,76 (brm, 2H).	
406	G24 		P	16	11,4 (s, 1H), 10,8 (s, 1H), 9,25 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 9,01 (s, 1H), 8,94 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,83 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,77 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,14 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,85 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 2,46 (s, 3H), 2,1 6 (m, 1H), 1,70 (d, J = 22,3 Hz, 6H), 0,84-0,94 (m, 4H).	512,2
407	F44 		P	15	10,8 (s, 1H), 8,85 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,82 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,61 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 8,10 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,87 (dd, J = 1,5 y 5,0 Hz, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,74 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,64-7,71 (m, 3H), 7,49 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,31 (dd, J = 9,1, 6,7 Hz, 1H), 6,97 (t, J = 6,8 Hz, 1H), 2,39 (s, 3H)1,75 (s, 6H).	473,2
408	A6 F68		P	17	10,6 (s, 1H), 9,08 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,86 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 8,76 (m, 2H), 8,73 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,40 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 8,28 (t, J = 2,2 Hz, 1H), 8,09 (dd, J = 1,9 y 5,2 Hz, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,84 (m, 1H), 7,63 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 11,4 Hz, 1H),	502,2

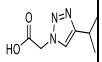
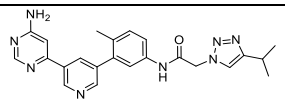
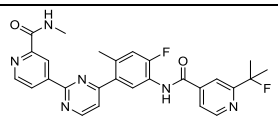
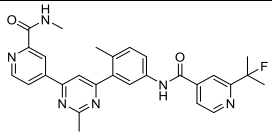
					2,86 (d, J = 4,9 Hz, 3H), 2,33 (s, 3H), 1,71 (d, J = 25,0 Hz, 6H).	
409	D68 		R	15	10,5 (s, 1H), 10,4 (s, 1H), 9,62 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,46 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,29 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 8,13 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,02 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,90 (dd, J = 2,3 y 8,3 Hz, 1H), 7,64 (m, 1H), 7,37 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,91 (m, 1H), 3,70 (s, 3H), 2,33 (s, 3H), 1,53 (d, J = 6,7 Hz, 6H).	473,2
410	D93 		R	9	11,4 (s, 1H), 10,9 (s, 1H), 9,25 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 9,01 (s, 1H), 8,94 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,80-8,85 (m, 2H), 8,65 (s, 1H), 8,41 (m, 1H), 8,14 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,90 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 2,46 (s, 3H), 2,08 (m, 1H), 1,76 (s, 6H), 0,85-0,94 (m, 4H).	519,2
411	D94 		R & Q	29	10,5 (s, 1H), 9,13 (brs, 1H), 8,78 (brs, 1H), 8,74 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,83 (m, 1H), 7,74-7,79 (m, 2H), 7,39 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,15 (s, 1H), 2,28 (s, 3H), 1,72 (d, J = 22,0 Hz, 6H). a alta temperatura protón de NH faltante	443,1

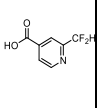
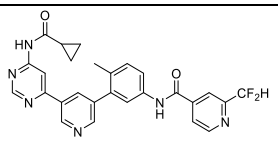
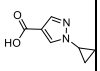
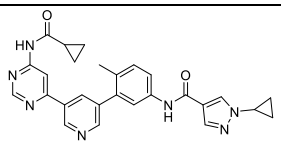
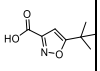
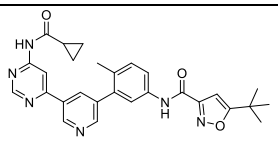
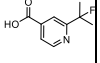
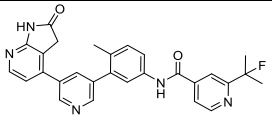
412	D87 		R (EDC)	72	11,4 (s, 1H), 10,5 (s, 1H), 9,20 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 9,00 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,75 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,31 (m, 1H), 7,85 (dd, J = 2,3 y 8,2 Hz, 1H), 7,82 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,33 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 4,90 (m, 1H), 2,24 (s, 3H), 2,08 (h, J = 6,1 Hz, 1H), 1,53 (d, J = 6,7 Hz, 6H), 0,84-0,94 (m, 4H).	483,2
413	D95 		R (EDC)	28	10,6 (s, 1H), 9,07 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,85 (q, J = 4,8 Hz, 1H), 8,75 (m, 2H), 8,72 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,28 (t, J = 2,2 Hz, 1H), 8,07 (dd, J = 1,9 y 5,1 Hz, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,81 (m, 2H), 7,75 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,38 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 2,84 (d, J = 4,7 Hz, 3H), 2,28 (s, 3H), 1,70 (d, J = 22,1 Hz, 6H).	484,2
414	D92 		R (EDC)	19	11,0 (brs, 1H), 10,6 (brs, 1H), 9,23 (s, 1H), 8,95 (s, 1H), 8,81 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,88 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,40 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 3,74 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 1,73 (s, 6H).	508,1
415	D90 		R	37	10,7 (s, 1H), 10,3 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,33 (brd, J = 4,0 Hz, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,77	486,2

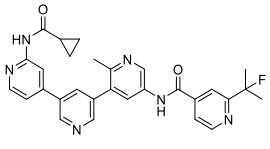
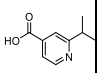
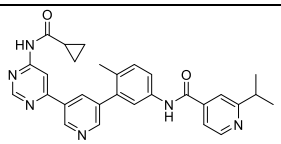
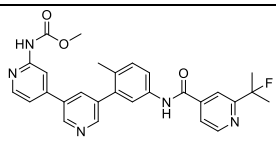
					(brd, J = 7,2, 1H), 7,60-7,70 (m, 2H), 7,51 (brd, J = 8,0 Hz, 1H), 7,42 (brd, J = 5,2 Hz, 1H), 5,30 (s, 2H), 3,68 (s, 3H), 2,97 (m. 1H), 2,42 (s, 3H), 1,23 (d, J = 6,4 Hz, 6H).	
416	C24 E13		P	10	10,7 (s, 1H), 10,4 (s, 1H), 8,76 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,45 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,05 (m, 2H), 7,93 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,89 (dd, J = 2,4 y 8,4 Hz, 1H), 7,85 (m, 1H), 7,83 (m, 1H), 7,39 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 3,71 (s, 3H) 2,79 (s, 3H), 2,41 (s, 3H), 1,70 (d, J = 22,4 Hz, 6H).	515,1
417	D96 		R (EDC)	45	11,0 (s, 1H), 10,6 (s, 1H), 8,94 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,75 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 8,69 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,43 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,08 (brs, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,79-7,84 (m, 2H), 7,74 (brs, 1H), 7,55 (dd, J = 1,6 y 3,6 Hz, 1H), 7,38 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 2,26 (s, 3H), 2,04 (m, 1H), 1,70 (d, J = 22,0 Hz, 6H), 0,82 (m, 4H).	510,2
418	D83 		R (EDC)	49	11,0 (s, 1H), 10,6 (s, 1H), 8,93 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,81 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,68 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,43 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,06 (brs, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,87 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 7,6 Hz, 1H),	535,1

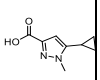
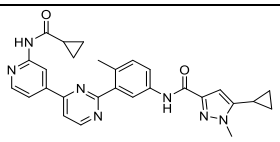
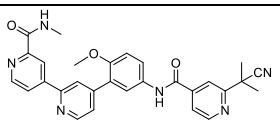
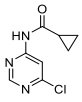
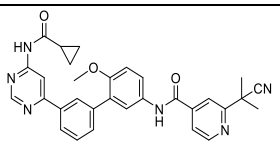
					7,56 (dd, J = 1,2 y 5,2 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 2,30 (s, 3H), 2,03 (m, 1H), 1,76 (s, 6H), 0,82 (m, 4H).	
419	D87 		R (EDC)	20	11,4 (s, 1H), 10,7 (s, 1H), 9,22 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 9,01 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 8,88 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,77 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,65 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 8,34 (t, J = 2,0 Hz, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,02 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,82 (dd, J = 2,0 y 8,0 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 2,27 (s, 3H), 2,07 (m, 1H), 2,05 (t, J = 19,2 Hz, 3H), 0,89 (m, 4H).	515,1
420	D97 		R	38	11,1 (s, 1H), 10,6 (s, 1H), 9,24 (s, 1H), 9,01 (s, 1H), 8,81 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 8,78 (brs, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,88 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 7,80 (brd, J = 8,0 Hz, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,40 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 2,81 (m, 1H), 2,27 (s, 3H), 1,76 (s, 6H), 1,12 (d, J = 6,8 Hz, 6H).	520,1
421	D87 		R (EDC)	54	11,4 (s, 1H), 10,7 (s, 1H), 9,21 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 9,01 (s, 1H), 8,75 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,31 (brs, 1H), 7,77 (m, 2H), 7,35 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,61 (s, 1H), 2,25 (s, 3H), 2,21 (m, 1H), 2,08 (m, 1H), 1,13-1,17 (m, 2H), 0,97	481,1

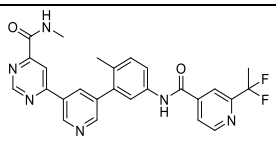
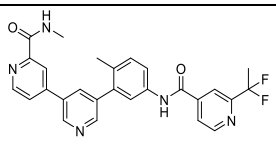
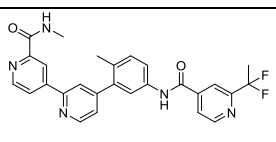
					(m, 2H), 0,90 (m, 4H).	
422 11528	D94 		R & Q	42	10,7 (s, 1H), 9,10 (s, 1H), 8,81 (m, 2H), 8,75 (s, 1H), 8,52 (brs, 2H), 8,32 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,87 (m, 1H),7,81 (s, 1H) 7,74 (brd, J = 6,4 Hz, 1H), 7,41 (brd, J = 7,2 Hz, 1H), 7,12 (s, 1H), 2,28 (s, 3H), 1,76 (s, 6H).	450,2
423	D98 		R (EDC)	6	11,3 (s, 1H), 10,5 (s, 1H), 9,15 (s, 1H), 8,94 (s, 1H), 8,69 (d, J = 4,8 Hz, 2H), 8,58 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,76 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 11,3 Hz, 1H), 2,23 (s, 3H), 2,02 (m, 1H), 1,63 (d, J = 20 Hz, 6H), 0,84 (m, 4H).	529,2
424	D98 		R (EDC)	8	11,3 (s, 1H), 10,5 (s, 1H), 9,15 (s, 1H), 8,94 (s, 1H), 8,74 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,70 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,58 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,80 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,33 (d, J = 11,3 Hz, 1H), 2,23 (s, 3H), 2,01 (m, 1H), 1,70 (s, 6H), 0,83 (m, 4H).	536,2
425	D92 		R (EDC)	33	11,0 (s, 1H), 10,6 (s, 1H), 9,23 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,95 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,75 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,36 (t, J = 1,6 Hz, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,82 (m, 2H), 7,76 (d, J	501,2

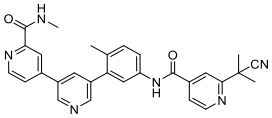
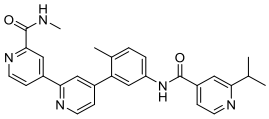
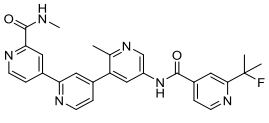
					= 2,0 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 3,74 (s, 3H) 2,28 (s, 3H), 1,70 (d, J = 22,0 Hz, 6H).	
426	D94 	 sal de HCl	R & Q	7	10,5 (s, 1H), 9,13 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,66 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,25 (t, J = 2,4 Hz, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,60 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,52 (dd, J = 2,0 y 9,4 Hz, 1H), 7,33 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 7,01 (s, 3H), 5,26 (s, 2H), 2,97 (m, 1H), 2,23 (s, 3H), 1,23 (d, J = 6,8 Hz, 6H).	429,2
427	D30 		R (EDC)	16	10,7 (s, 1H), 9,11 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,96 (s, 1H), 8,90 (q, J = 5,2 Hz, 1H), 8,85 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 8,77 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 8,49 (dd, J = 2,0 y 8,4 Hz, 1H), 8,06 (brs, 1H), 7,88 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,84 (m, 2H), 7,44 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 2,86 (d, J = 4,8 Hz, 3H), 1,71 (d, J = 22,4 Hz, 6H). 3Hs se encuentran bajo solvente	503,2
428	D99 		R (EDC)	33	10,69 (s, 1H), 8,90 (q, J = 4,8 Hz, 1H), 8,82 (m, 2H), 8,76 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 8,40 (dd, J = 1,2 y 5,2 Hz,1H), 8,25 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,95 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,88 (dd, J = 1,6 amd 8,0 Hz, 1H), 7,85 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 2,86 (d, J = 4,8 Hz, 3H), 2,82 (s, 3H), 2,42 (s, 3H), 1,70 (d, J = 22,4	499,2

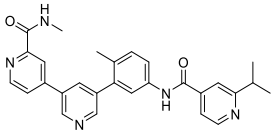
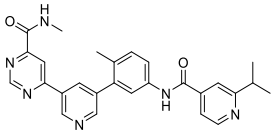
					Hz, 6H).	
429	D87 		R (EDC)	53	11,2 (s, 1H), 10,7 (s, 1H), 9,22 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 9,01 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 8,90 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 8,77 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,33 (t, J = 2,0 Hz, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,06 (brd, J = 4,4 Hz, 1H), 7,82 (dd, J = 1,6 y 8,0 Hz, 1H), 7,75 (d, J =2,0 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,08 (t, J = 54,8 Hz, 1H), 2,27 (s, 3H) 2,08 (m, 1H), 089 (m, 4H).	501,2
430	D87 		R (EDC)	24	11,4 (s, 1H), 9,84 (s, 1H), 9,21 (s, 1H), 9,01 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,97, (s, 1H), 7,74 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,32 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 3,80 (m, 1H). 2,21 (s, 3H) 2,08 (m, 1H), 1,14 (brm, 2H), 1,01 (m, 2H), 0,89 (m, 4H).	480,2
431	D87 		R (EDC)	49	11,3 (brs, 1H), 10,8 (brs, 1H), 9,21 (s, 1H), 9,00 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,78 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,36 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,67 (s, 1H), 2,25 (s, 3H), 2,08 (m, 1H), 1,34 (s, 9H), 0,88-0,99 (m, 4H).	497,3
432	D100 		R (EDC)	18	11,2 (s, 1H), 10,6 (s, 1H), 8,89 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,75 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 8,67 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,18 (d, J = 5,6 Hz,	482,1

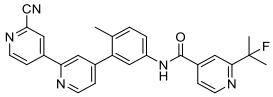
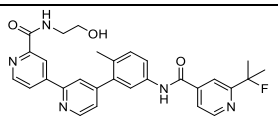
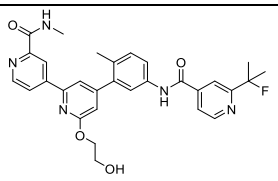
					1H), 8,13 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,76-7,83 (m, 3H), 7,38 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,23 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 3,87 (s, 2H), 2,28 (s, 3H) 1,70 (d, J = 22,0 Hz, 6H).	
433	D101 		R (EDC)	44	11,0 (brs, 1H), 10,8 (brs, 1H), 8,97 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,93 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,78 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 8,76 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,44 (d, J =5,2 Hz, 1H), 8,18 (brt, J = 1,8 Hz, 1H), 8,14 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,85 (dd, J = 1,2 y 4,2 Hz, 1H), 7,56 (dd, J = 1,2 y 5,2 Hz, 1H), 2,46 (s, 3H), 2,04 (m, 1H), 1,71 (d, J = 22,4 Hz, 6H), 0,82 (m, 4H).	511,2
434	D87 		R (EDC)	24	11,4 (s, 1H), 10,5 (s, 1H), 9,22 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 9,01 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 8,78 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,69 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,65 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 8,35 (t, J = 2,0 Hz, 1H), 7,80 (dd, J = 2,0 y 7,5 Hz, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,74 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 3,13 (m, 1H), 2,32 (s, 3H), 2,08 (m, 1H), 1,28 (d, J = 6,8 Hz, 6H), 0,90 (m, 4H).	493,3
435	D102 		R (EDC)	30	10,6 (s, 1H), 10,4 (s, 1H), 8,95 (s, 1H), 8,75 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,38 (d, J = 5,2	500,2

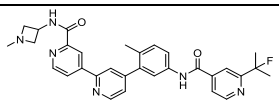
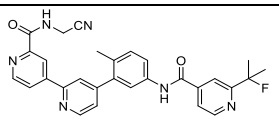
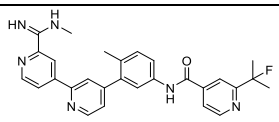
					Hz, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,81 (m, 2H), 7,75 (s, 1H), 7,52 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 3,69 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 1,70 (d, J = 22,0 Hz, 6H).	
436	D46 		R (EDC)	63	11,0 (s, 1H), 10,0 (s, 1H), 9,09 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,93 (s, 1H), 8,53 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,36 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,04 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,88 (dd, J = 1,6 y 5,2 Hz, 1H), 7,81 (dd, J = 2,4 y 8,4 Hz, 1H), 7,30 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,41 (s, 1H), 3,94 (s, 3H), 2,04 (s, 1H), 1,94 (s, 1H), 0,99 (m, 2H), 0,84 (m, 4H), 0,69 (m, 2H).	494,3
437	A6 F58		P	26	10,6 (s, 1H), 8,85 (brm, 1H), 8,82 (m, 2H), 8,76 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,30 (brd, J = 5,2 Hz, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,82-7,87 (m, 3H), 7,67 (brd, J = 4,8 Hz, 1H), 7,26 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 3,84 (s, 3H), 2,85 (d, J = 4,4 Hz, 3H), 1,77 (s, 6H).	507,4
438	G16 		P	26	11,3 (s, 1H), 10,5 (s, 1H), 8,96 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 8,80 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,60 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 8,16 (brm, 1H), 7,98-8,04 (m, 2H), 7,87 (dd, J = 5,2, 1,2 Hz, 1H), 7,83 (dd, J = 8,8, 2,4 Hz, 1H), 7,75 (brd, J = 2,4 Hz, 1H), 7,68 (brd, J =	533,4

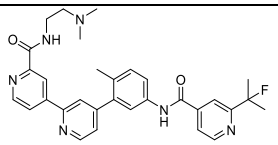
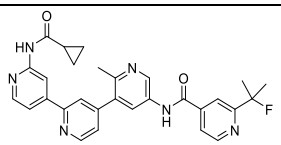
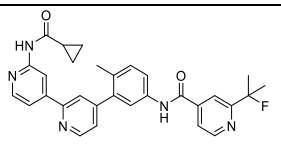
					7,6 Hz, 1H), 7,61 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,19 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 3,80 (s, 3H), 2,08 (m, 1H), 1,76 (s, 6H), 0,88 (m, 4H).	
439	D81 		R (T3P)	50	10,7 (s, 1H), 9,44 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 9,42 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 9,07 (q, J = 4,8 Hz, 1H), 8,87 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,80 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,66 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 8,62 (t, J = 2,2 Hz, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,04 (dd, J = 1,6 y 5,0 Hz, 1H), 7,81 (dd, J = 2,3 y 8,3 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 2,86 (d, J = 4,9 Hz, 3H), 2,28 (s, 3H), 2,04 (t, J = 19,1 Hz, 3H).	489,2
440	D95 		R (T3P)	52	10,7 (s, 1H), 9,08 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,86 (m, 2H), 8,75 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 8,72 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,29 (t, J = 2,0 Hz, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,08 (dd, J = 4,8, 1,6, Hz, 1H), 8,04 (brd, J = 4,8 Hz, 1H), 7,82 (dd, J = 2,0 y 8,0 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 2,85 (d, J = 4,8 Hz, 3H), 2,29 (s, 3H), 2,05 (t, J = 19,2 Hz, 3H).	488,2
441	D18 		R (T3P)	34	10,7 (s, 1H), 8,88 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 8,87 (m, 2H), 8,77 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 8,76 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,34 (dd, J = 1,6 y 5,2 Hz, 1H), 8,20 (s, 2H), 8,03 (brd, J = 4,8	488,1

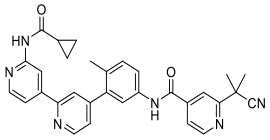
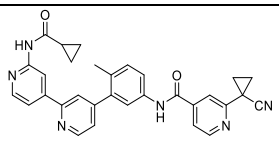
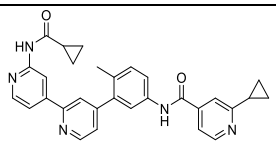
					Hz, 1H), 7,84 (dd, J = 2,0 y 8,4 Hz, 1H) 7,77 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,57 (dd, J = 1,2 y 4,8 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 2,86 (d, J = 4,8 Hz, 3H), 2,30 (s, 3H), 2,05 (t, J = 19,4 Hz, 3H).	
442	D95 		R (T3P)	79	10,6 (s, 1H), 9,08 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,84-8,88 (brm, 1H), 8,81 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,71-8,76 (m, 2H), 8,39 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,28 (t, J = 2,2 Hz, 1H), 8,08 (dd, J = 1,9 y 5,2 Hz, 1H), 8,02 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,88 (dd, J = 1,5 y 5,1 Hz, 1H), 7,79 (dd, J = 2,3 y 8,3 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 2,85 (d, J = 4,8 Hz, 3H), 2,29 (s, 3H), 1,77 (s, 6H).	491,2
443	D18 		R (T3P)	52	10,5 (s, 1H), 8,86 (m, 2H), 8,79 (s, 1H), 8,76 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,68 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 8,34 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,82 (brd, J = 8,2 Hz, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,68 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 3,12 (m, 1H), 2,86 (d, J = 4,9 Hz, 3H), 2,30 (s, 3H), 1,28 (d, J = 7,0 Hz 6H).	466,2
444	D27 		R	50	10,8 (s, 1H), 8,95 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,88 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,85 (q, J = 4,9 Hz, 1H), 8,79 (s,1H), 8,74-8,79 (m, 2H), 8,34	485,2

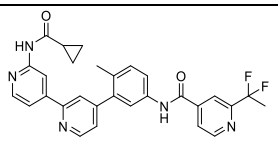
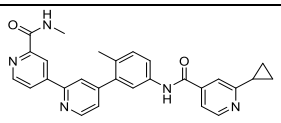
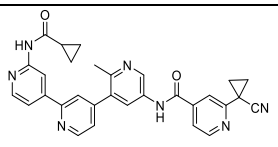
					(dd, J = 1,8 y 5,1 Hz, 1H), 8,30 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 8,17 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,85 (dd, J = 1,6 y 5,0 Hz, 1H), 7,63 (dd, J = 1,5 y 4,9 Hz, 1H), 2,85 (d, J = 4,8 Hz, 3H), 1,70 (d, J = 22,1 Hz, 6H). 3Hs se encuentran bajo solvente	
445	D95 		R (T3P)	52	10,5 (s, 1H), 9,08 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,84-8,88 (brm, 1H), 8,75 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,73 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,68 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,39 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,28 (t, J = 2,2 Hz, 1H), 8,08 (dd, J = 1,9 y 5,2 Hz, 1H), 7,80 (dd, J = 2,3 y 8,2 Hz, 1H), 7,73-7,76 (m, 2H), 7,67 (dd, J = 1,6 y 5,1 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 3,11 (m, 1H), 2,85 (d, J = 4,8 Hz, 3H), 2,29 (s, 3H), 1,28 (d, J = 6,9 Hz, 6H).	466,2
446	D81 		R	16	10,5 (s, 1H), 9,44 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 9,42 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 9,06 (q, J = 4,8 Hz, 1H), 8,80 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,67 (dd, J = 0,8 y 5,1 Hz, 1H), 8,66 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 8,62 (t, J = 2,2 Hz, 1H), 7,80 (dd, J = 2,3 y 8,3 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,67 (dd, J = 1,7 y 5,1 Hz, 1H), 7,38 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 3,10 (m, 1H), 2,86 (d, J = 4,9 Hz, 3H), 2,27	467,2

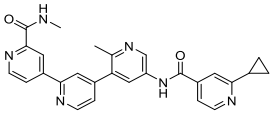
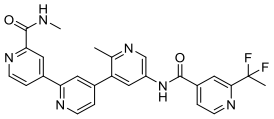
					(s, 3H), 1,27 (d, J = 6,9 Hz, 6H).	
447	F37 		P	58	10,6 (brs, 1H), 8,89 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,86 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 8,81 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 8,76 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,52 (dd, J = 1,6 y 5,2 Hz, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,82 (m, 2H), 7,77 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,59 (dd, J = 1,2 y 4,8 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 2,29 (s, 3H), 1,70 (d, J = 22,0 Hz, 6H).	452,2
448	A23 F37		P	38	10,6 (s, 1H), 8,86 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,79 (brs, 1H), 8,73-8,78 (m, 3H), 8,35 (dd, J = 1,6 y 5,2 Hz, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,83 (m, 2H), 7,76 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,57 (dd, J = 1,2 y 5,2 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,81 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 3,55 (m, 2H), 3,42 (m, 2H), 2,29 (s, 3H), 1,70 (d, J = 22,0 Hz, 6H).	514,2
449	D103 		R & Q	14	10,6 (s, 1H), 8,83 (brq, J = 4,0 Hz, 1H), 8,74 (m, 2H), 8,70 (s, 1H), 8,31 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,72-7,86 (m, 4H), 7,37 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,93 (s, 1H), 4,91 (brt, J = 4,0 Hz, 1H), 4,50 (brt, J = 4,8 Hz, 2H), 3,82 (m, 2H), 2,85 (d, J = 4,4 Hz, 3H), 2,89 (s, 3H), 1,70 (d, J = 22,0 Hz, 6H).	544,3

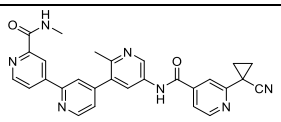
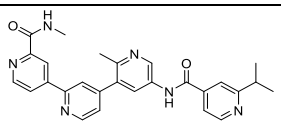
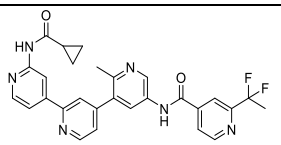
450	A24 F37		P, Q & alquilación reductiva con HCOH	10	10,6 (brs, 1H), 9,13 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 8,85 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 8,75-8,78 (m, 3H), 8,36 (dd, J = 2,0 y 5,4 Hz, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,81-7,83 (m, 2H), 7,76 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,56 (dd, J = 1,2 y 4,8 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,49 (m, 1H), 3,56 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 3,07 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 2,29 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 1,70 (d, J = 22,4 Hz, 6H).	539,2
451	A25 F37		P	8	10,6 (brs, 1H), 9,56 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 8,87 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 8,30 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 8,81 (d, J = 5,2, 1H), 8,76 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,42 (dd, J = 1,6 y 4,8 Hz, 1H), 8,25 (brs, 1H), 8,04 (brs, 1H), 7,83 (m, 1H), 7,82 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,58 (dd, J = 1,6 y 5,2 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,34 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 2,29 (s, 3H), 1,70 (d, J = 22,4Hz, 6H).	509,3
452	447		CH_3NH_2	11	10,7 (s, 1H), 9,54 (brs, 2H), 8,92 (m, 2H), 8,89 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 8,76 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,52 (brd, J = 5,2 Hz, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,80-7,83 (m, 2H), 7,79 (dd, J = 2,0 y 8,4 Hz, 1H), 7,61 (dd, J = 1,6 y 5,2 Hz, 1H), 7,41 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 3,06	483,3

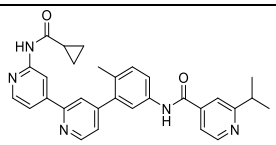
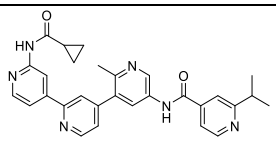
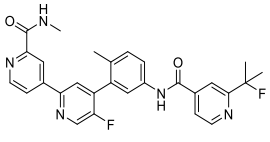
					(s, 3H), 2,29 (s, 3H), 1,70 (d, J = 22,0 Hz, 6H).	
453	A26 F37		P	16	10,6 (s, 1H), 8,86 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 8,79 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 8,76 (t, J = 5,2 Hz, 2H), 8,70 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 8,36 (dd, J = 1,6 y 5,2 Hz, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,80-7,85 (m, 2H), 7,77 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,56 (dd, J = 1,2 y 4,8 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 3,42 (q, J = 6,0 Hz, 2H), 2,44 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 2,30 (s, 3H), 2,19 (s, 6H), 1,70 (d, J = 22,0 Hz, 6H).	541,3
454	D51 		R	44	10,9 (s, 1H), 10,8 (s, 1H), 8,96 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,89 (m, 1H), 8,85 (dd, J = 2,0 y 5,0 Hz, 1H), 8,79 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,44 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,15 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,07 (dt, J = 1,3 y 2,4 Hz, 2H), 7,84 (m, 2H), 7,60 (dd, J = 1,6 y 4,9 Hz, 1H), 2,48 (s, 3H), 2,04 (m, 1H), 1,72 (d, J =24,0 Hz, 6H), 0,84 (m, 4H).	511,2
455	D13 		R	75	10,9 (s, 1H), 10,6 (s, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,81 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,76 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,43 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,81-7,85 (m, 3H), 7,74 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,52 (dd, J = 1,5 y 5,0 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 8,4 Hz,	510,2

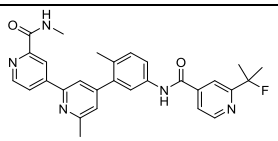
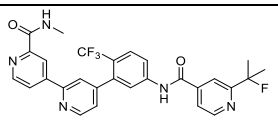
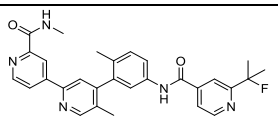
					1H), 2,28 (s, 3H), 2,04 (m, 1H), 1,70 (d, J = 22,5 Hz, 6H), 0,83 (m, 4H).	
456	D13 		R	46	10,9 (s, 1H), 10,6 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,43 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,87 (dd, J = 1,5 y 5,1 Hz, 1H), 7,78-7,84 (m, 2H), 7,73 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,52 (dd, J = 1,6 y 4,9 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 2,28 (s, 3H), 2,04 (m, 1H), 1,76 (s, 6H), 0,78-0,88 (m, 4H).	517,2
457	D13 		R	58	10,9 (s, 1H), 10,6 (s, 1H), 8,86 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 8,81 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,72 (dd, J = 0,5 y 5,5 Hz, 1H), 8,43 (d, J = 0,5 y 5,3 Hz, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,78-7,84 (m, 2H), 7,73 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,52 (dd, J = 1,6 y 5,0 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 2,28 (s, 3H), 2,04 (m, 1H), 1,88 (dd, J = 4,4 y 8,5 Hz, 2H), 1,78 (dd, J = 4,4 y 8,5 Hz, 2H), 0,78-0,88 (m, 4H).	515,2
458	D13 		R	63	10,9 (s, 1H), 10,5 (s, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,81 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 8,57 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,43 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,78-7,84 (m, 2H), 7,74 (m, 2H), 7,57 (dd, J = 1,7 y 5,1 Hz,	490,2

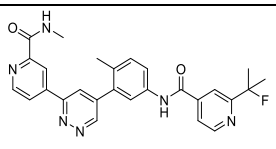
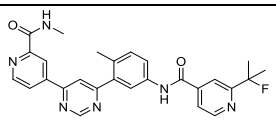
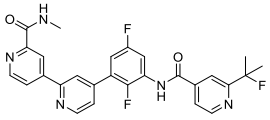
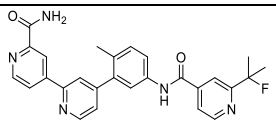
					1H), 7,51 (dd, J = 1,5 y 4,9 Hz, 1H), 7,38 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 2,27 (s, 3H), 2,21 (m, 1H), 2,04 (m, 1H), 0,93-1,05 (m, 4H), 0,78-0,88 (m, 4H).	
459	D13 		R	37	10,9 (s, 1H), 10,7 (s, 1H), 8,89 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,81 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,43 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,04 (dd, J = 1,6 y 5,0 Hz, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,81-7,85 (m, 2H), 7,75 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,52 (dd, J = 1,6 y 5,0 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 2,28 (s, 3H), 2,02-2,07 (m, 1H), 2,06 (t, J = 19,6 Hz, 3H), 0,83 (m, 4H).	514,2
460	D18 		R	46	10,5 (s, 1H), 8,86 (m, 2H), 8,76 (brs, 1H), 8,74 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,57 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,34 (dd, J = 1,8 y 5,2 Hz, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,81 (dd, J = 2,3 y 8,1 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,57 (m, 2H), 7,39 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 2,86 (d, J = 4,8 Hz, 3H), 2,29 (s, 3H), 2,21 (m, 1H), 0,99 (m, 4H).	464,2
461	D51 		R	29	10,9 (s, 1H), 10,86 (s, 1H), 8,93 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,87 (brs, 1H), 8,84 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 8,74 (dd, J = 0,9 y 5,1 Hz, 1H), 8,44 (dd, J = 0,8 y 5,2 Hz, 1H), 8,14 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,07 (brs,	516,2

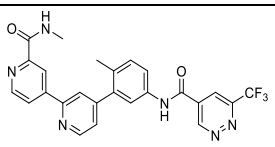
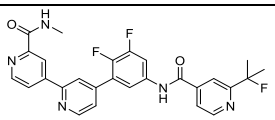
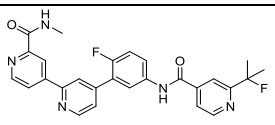
					1H), 7,97 (brt, J = 1,2 Hz, 1H), 7,82 (m, 2H), 7,60 (dd, J = 1,6 y 5,0 Hz, 1H), 2,48 (s, 3H), 2,04 (m, 1H), 1,89 (m, 2H), 1,77 (m, 2H), 0,78-0,88 (m, 4H).	
462	D27 		R	14	10,7 (s, 1H), 8,93 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,88 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,84 (q, J = 4,8 Hz, 1H), 8,78 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,76 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,59 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,34 (dd, J = 1,9 y 5,1 Hz, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,17 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,63 (dd, J = 1,5 y 4,9 Hz, 1H), 7,59 (dd, J = 1,6 y 5,1 Hz, 1H), 2,85 (d, J = 4,8 Hz, 3H), 2,21 (m, 1H), 0,94-1,05 (m, 4H), 3Hs se encuentran bajo solvente.	465,2
463	D27 		R	70	10,9 (s, 1H), 8,94 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,90 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,88 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,84 (q, J = 4,8 Hz, 1H), 8,78 (m, 1H), 8,76 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,34 (dd, J = 1,8 y 5,1 Hz, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,17 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,05 (dd, J = 1,6 y 5,0 Hz, 1H), 7,63 (dd, J = 1,5 y 5,0 Hz, 1H), 2,85 (d, J = 4,8 Hz, 3H), 2,49 (s, 3H), 2,05 (t, J = 19,1 Hz, 3H), 3Hs se encuentran bajo solvente.	489,2

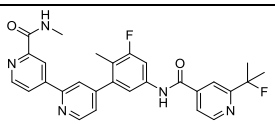
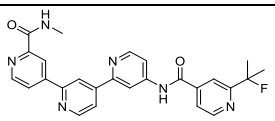
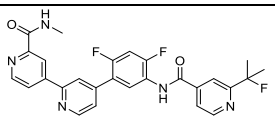
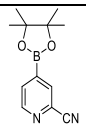
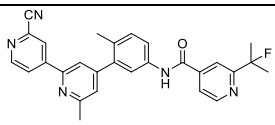
464	D27 		R	40	10,9 (s, 1H), 8,92 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,88 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,84 (q, J = 4,8 Hz, 1H), 8,78 (m, 1H), 8,76 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,73 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,34 (dd, J = 1,8 y 5,1 Hz, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,16 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,81 (dd, J = 1,6 y 5,1 Hz, 1H), 7,63 (dd, J = 1,6 y 5,0 Hz, 1H), 2,85 (d, J = 4,8 Hz, 3H), 1,85-1,92 (m, 2H), 1,74-1,80 (m, 2H), 3Hs se encuentran bajo solvente.	490,2
465	D27 		R	31	10,7 (s, 1H), 8,93 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,88 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 8,84 (q, J = 4,8 Hz, 1H), 8,78 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 8,76 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,70 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,34 (dd, J = 1,9 y 5,1 Hz, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,16 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,69 (dd, J = 1,7 y 5,0 Hz, 1H), 7,63 (dd, J = 1,6 y 4,9 Hz, 1H), 3,12 (m, 1H), 2,85 (d, J = 4,8 Hz, 3H), 2,49 (s, 3H), 1,28 (d, J = 6,8 Hz, 6H).	467,2
466	D51 		R	42	10,92 (s, 1H), 10,91 (s, 1H), 8,96 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,91 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 8,87 (m, 1H), 8,85 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,44 (dd, J = 0,8 y 5,2 Hz, 1H), 8,23 (brs, 1H), 8,15 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,03-8,09 (m, 2H), 7,83 (dd, J = 1,6 y 5,3 Hz, 1H), 7,60	515,2

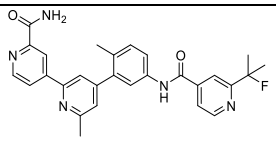
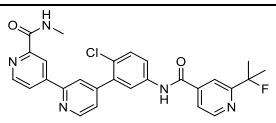
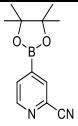
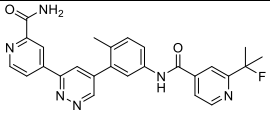
					(dd, J = 1,6 y 5,0 Hz, 1H), 2,49 (s, 3H), 2,06 lt, J = 19,0 Hz, 3H), 2,05 (m, 1H), 0,81-0,88 (m, 4H).	
467	D13 		R	34	10,9 (s, 1H), 10,5 (s, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,81 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 8,68 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,43 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,82 (m, 1H), 7,81 (m, 1H), 7,73 (m, 2H), 7,67 (dd, J = 1,6 y 5,1 Hz, 1H), 7,52 (dd, J = 1,5 y 5,0 Hz, 1H), 7,38 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 3,12 (m, 1H), 2,27 (s, 3H), 2,04 (m, 1H), 1,28 (d, J = 6,9 Hz, 6H), 0,78-0,88 (m, 4H).	492,2
468	D51 		R	27	10,9 (s, 1H), 10,7 (s, 1H), 8,95 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,88 (brs, 1H), 8,85 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,71 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,44 (br d, J = 5,3 Hz, 1H), 8,15 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,07 (brs, 1H), 7,83 (dd, J = 1,6 y 5,3 Hz, 1H), 7,77 (brs, 1H), 7,70 (dd, J = 1,7 y 5,1 Hz, 1H), 7,60 (dd, J = 1,5 y 5,0 Hz, 1H), 3,14 (m, 1H), 2,48 (s, 3H), 2,05 (m, 1H), 1,29 (d, J = 6,8 Hz, 6H), 0,80-0,87 (m, 4H).	493,2
469	A6 F71		P	60	10,6 (s, 1H), 8,87 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 8,82 (q, J = 4,8 Hz, 1H), 8,73 (m, 3H), 8,29 (m, 2H), 8,02 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,83 (m, 2H), 7,78 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 8,4	502,2

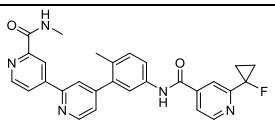
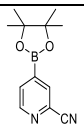
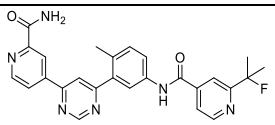
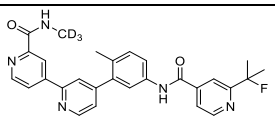
					Hz, 1H), 2,84 (d, J = 4,8 Hz, 3H), 2,18 (s, 3H), 1,68 (d, J = 22,1 Hz, 6H).	
470	A6 F72		P	54	10,6 (s, 1H), 8,83 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,69-8,77 (m, 3H), 8,29 (dd, J = 1,8 y 5,1 Hz, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,77-7,84 (m, 2H), 7,73 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,33-7,43 (m, 2H), 2,84 (d, J = 4,8 Hz, 3H), 2,65 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 1,97 (s, 1H), 1,68 (d, J = 22,2 Hz, 6H), 1,16 (t, J = 7,1 Hz, 1H), 1,05 (s, 1H).	498,2
471	A6 F73		P	56	11,0 (s, 1H), 8,87 (dd, J = 10,9, 5,0 Hz, 2H), 8,81 – 8,74 (m, 3H), 8,31 (m, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,17 (m, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,90-7,99 (m, 2H), 7,84 (dd, J = 1,6 y 5,1 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 2,86 (d, J = 4,8 Hz, 3H), 1,70 (d, J = 22,2 Hz, 6H).	538,0
472	A6 F74		P	63	10,6 (s, 1H), 8,82 (q, J = 4,7 Hz, 1H), 8,71-8,77 (m, 3H), 8,70 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,29 (dd, J = 1,8 y 5,1 Hz, 1H), 8,00 (d, J = 11,7 Hz, 2H), 7,75-7,84 (m, 2H), 7,60 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,38 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 2,84 (d, J = 4,8 Hz, 3H), 2,13 (s, 3H), 2,04 (s, 3H), 1,69 (d, J = 22,1 Hz, 6H).	498,2

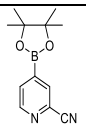
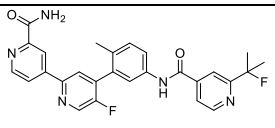
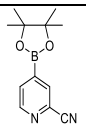
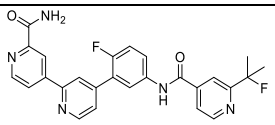
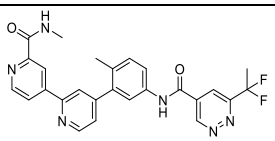
473	A6 F75		P	11	10,7 (s, 1H), 9,44 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 8,88 (q, J = 4,7 Hz, 1H), 8,83 (m, 2H), 8,75 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,51 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,41 (dd, J = 1,8 y 5,1 Hz, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,83 (m, 3H), 7,42 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 2,85 (d, J = 4,8 Hz, 3H), 2,32 (s, 3H), 7,68 (d, J = 22,2 Hz, 6H).	485,2
474	A6 F76		P	66	10,7 (s, 1H), 9,46 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 8,87 (q, J = 4,8 Hz, 1H), 8,83 (d, J = 4,8 Hz, 2H), 8,75 (dt, J = 1,0 y 5,1 Hz, 1H), 8,45 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 8,42 (m, 1H), 8,04 (t, J = 1,3 Hz, 1H), 8,00 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,88 (dd, J = 2,3 y 8,3 Hz, 1H), 7,83 (dd, J = 1,6 y 5,1 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 2,85 (d, J = 4,8 Hz, 3H), 2,42 (s, 3H), 1,69 (d, J = 22,2 Hz, 6H).	485,2
475	D104 		R	21	10,8 (s, 1H), 8,89 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,84 (m, 1H), 8,77 (m, 3H), 8,38 (s, 1H), 8,34 (dd, J = 1,9 y 5,0 Hz, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,83 (dd, J = 1,6 y 5,1 Hz, 1H), 7,76 (m, 2H), 7,66 (m, 1H), 2,85 (d, J = 4,8 Hz, 3H), 1,70 (d, J = 22,2 Hz, 6H).	506,2
476	447		K_2CO_3 H_2O_2	100	10,6 (s, 1H), 8,84 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,75 (d, J = 5,1 Hz, 2H), 8,33 (dd, J = 1,8 y 5,2 Hz, 1H), 8,19 (s, 2H), 8,03 (s, 1H), 7,80-	470,2

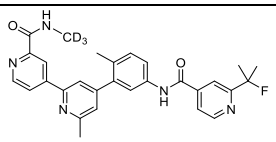
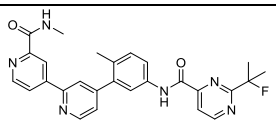
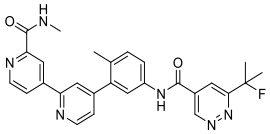
					7,84 (m, 2H), 7,76 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,55 (m, 1H), 7,39 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 2,29 (s, 3H), 1,70 (d, J = 22,1 Hz, 6H).	
477	D18 		R	63	10,9 (s, 1H), 9,91 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,84 (t, J = 5,5 Hz, 2H), 8,71-8,78 (m, 2H), 8,68 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,32 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,80 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,55 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,42 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 2,84 (d, J = 5,1 Hz, 3H), 2,29 (s, 3H).	493,0
478	A6 F77		P	25	10,9 (s, 1H), 8,91 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,84 (q, J = 4,8 Hz, 1H), 8,72-8,80 (m, 3H), 8,37 (s, 1H), 8,32 (dd, J = 1,8 y 5,1 Hz, 1H), 8,08 (m, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,83 (dd, J = 1,8 y 5,1 Hz, 2H), 7,72 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 2,84 (d, J = 4,8 Hz, 3H), 1,70 (d, J = 22,2 Hz, 6H).	506,0
479	D105 		R (T3P)	54	10,8 (s, 1H), 8,89 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,86 (q, J = 4,4 Hz, 1H), 8,73-8,81 (m, 3H), 8,31-8,36 (m, 2H), 8,10 (dd, J = 2,8 y 6,8 Hz, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,99-7,93 (m, 1H), 7,85 (dd, J = 1,6 y 5,1Hz, 1H), 7,72 (br d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,46 (dd, J = 10,4, 9,0 Hz, 1H), 2,86 (d, J = 4,8 Hz, 3H), 1,71 (d, J = 22,1 Hz, 6H).	488,0

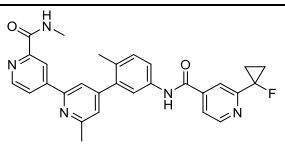
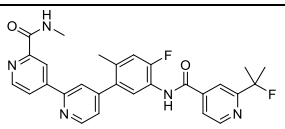
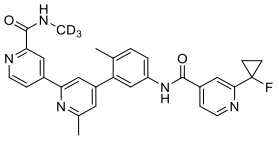
480	D106 		R (T3P)	39	10,8 (s, 1H), 8,87 (d, J = Hz, 1H), 8,84 (q, J = 4,4 Hz, 1H), 8,73-8,80 (m, 3H), 8,34 (dd, J = 1,8 y 5,2 Hz, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,86 (dd, J = 2,0 y 12,0 Hz, 1H), 7,83 (dd, J = 1,6 y 5,2 Hz, 1H), 7,59 (br s 1H), 7,57 (dd, J = 1,2 y 4,8 Hz, 1H), 2,86 (d, J = 4,8 Hz, 3H), 2,18 (d, J = 2,1 Hz, 3H), 1,70 (d, J = 22,2 Hz, 6H).	502,2
481	A6 F78		P	27	11,1 (s, 1H), 8,93 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,88 (q, J = 4,5 Hz, 1H), 8,82 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,79 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,75 (m, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,50 (brs, 1H), 8,35 (dd, J = 1,8 y 5,1 Hz, 1H), 8,05-8,12 (m, 2H), 7,99 (dd, J = 1,8 y 5,5 Hz, 1H), 7,89 (dd, J = 1,6 y 5,0 Hz, 1H), 2,87 (d, J = 4,8 Hz, 3H), 1,73 (d, J = 22,2 Hz, 6H).	471,0
482	A6 F79		P	31	10,7 (s, 1H), 8,88 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,86 (q, J = 4,4 Hz, 1H), 8,74-8,82 (m, 3H), 8,32-8,38 (m, 2H), 8,09 (s, 1H), 8,05 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 7,85 (dd, J = 1,6 y 5,0 Hz, 1H), 7,73 (m, 1H), 7,67 (t, J = 10,4 Hz, 1H), 2,86 (d, J = 4,8 Hz, 3H), 1,72 (d, J = 22,8 Hz, 6H).	506,2
483			P	53	10,63 (s, 1H), 8,87 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,77 (d, J =3,6 Hz, 1H), 8,50 (dd, J = 1,8 y	466,2

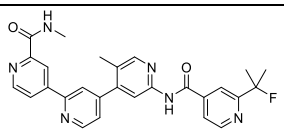
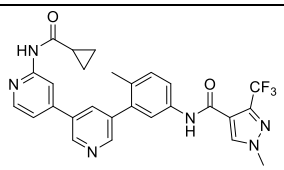
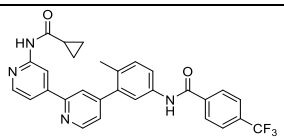
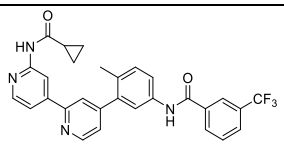
	F72				5,2 Hz, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,83 (dd, J = 1,2 y 4,0 Hz, 1H), 7,81 (dd, J = 2,0 y 6,4 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,39 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 2,67 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 1,71 (d, J = 22,1 Hz, 6H).	
484	483		K_2CO_3 H_2O_2	74	10,65 (s, 1H), 8,78 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,76 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 8,74 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 8,32 (dd, J = 1,8 y 5,2 Hz, 1H), 8,19 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,80-7,85 (m, 2H), 7,75 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,38 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 2,67 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 1,70 (d, J = 22,1 Hz, 6H).	484,2
485	A6 F80		P	36	10,81 (s, 1H), 8,90 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,86 (q, J = 4,4 Hz, 1H), 8,74-8,79 (m, 3H), 8,33 (m, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,94-8,00 (m, 2H), 7,83 (dd, J = 1,6 y 5,1 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 7,65 (dd, J = 1,6 y 4,0 Hz, 1H), 2,85 (d, J = 4,0 Hz, 3H), 1,70 (d, J = 22,2 Hz, 6H).	504,0
486	 F75		P Y luego K_2CO_3 H_2O_2	36	10,74 (s, 1H), 9,46 (s, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,85 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 8,76 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,54 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,45 (m, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,83-7,92	471,2

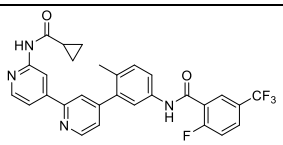
					(m, 3H), 7,77 (s, 1H), 7,43 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 2,34 (s, 3H), 1,71 (d, J = 22,2 Hz, 6H).	
487	D18 		R	54	10,66 (s, 1H), 8,84-8,88 (m, 2H), 8,79 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 8,76 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 8,71 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 8,35 (dd, J = 1,8 y 1,8 Hz, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,85 (dd, J = 2,3 y 8,3 Hz, 1H), 7,76-7,82 (m, 2H), 7,57 (dd, J = 1,6 y 5,0 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 2,87 (d, J = 4,8 Hz, 3H), 2,31 (s, 3H), 1,54-1,64 (m, 2H), 1,37-1,44 (m, 2H).	482,0
488	 F76		P Y luego K_2CO_3 H_2O_2	81	10,69 (s, 1H), 9,48 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 8,82-8,87 (m, 2H), 8,76 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,48 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 8,44 (dd, J = 1,6 y 4,4 Hz, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 8,01 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,89 (dd, J = 2,3 y 8,3 Hz, 1H), 7,85 (dd, J = 1,6 y 5,1 Hz, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,41 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 2,44 (s, 3H), 1,70 (d, J = 22,1 Hz, 6H).	471,0
489	A27 F37			30	10,63 (s, 1H), 8,85 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,78 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,75 (d, J = 1,8 Hz, 2H), 8,34 (dd, J = 1,8 y 5,1 Hz, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,80-7,86 (m, 2H), 7,77 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,56 (dd,	487,2

					J = 1,5 y 5,1 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 2,29 (s, 3H), 1,70 (d, J = 22,1 Hz, 6H).	
490	 F71		P Y luego K_2CO_3 H_2O_2	30	10,66 (s, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,74-8,78 (m, 3H), 8,28-8,34 (m, 2H), 8,19 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,84 (dd, J = 2,4 y 6,0 Hz, 1H), 7,80 (dd, J = 1,2 y 4,0 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,41 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 2,18 (s, 3H), 1,68 (d, J = 22,2 Hz, 6H).	488,2
491	 F81		P Y luego K_2CO_3 H_2O_2	40	10,84 (s, 1H), 8,87 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,75 (m, 3H), 8,35 (m, 2H), 8,27 (m, 1H), 8,11 (dd, J = 2,7 y 7,0 Hz, 1H), 8,04 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,97 (m, 1H), 7,88 (dd, J = 1,6 y 5,1 Hz, 1H), 7,71 (m, 2H), 7,44 (dd, J = 9,0 y 10,5 Hz, 1H), 1,70 (d, J = 22,3 Hz, 6H).	474,0
492	D18 		R	68	10,85 (s, 1H), 9,72 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,79 (m, 2H), 8,66-8,73 (m, 2H), 8,41 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,27 (dd, J = 1,9 y 5,1 Hz, 1H), 8,13 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,76 (dd, J = 2,3 y 8,3 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,50 (dd, J = 1,5 y 5,0 Hz, 1H), 7,36 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 2,79 (d, J = 4,9 Hz, 3H), 2,24 (s, 3H), 2,13 (t, J = 19,4 Hz, 3H).	489,0

493	A27 F72		P	18	10,60 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,71-8,78 (m, 3H), 8,29 (dd, J = 1,9 y 5,2 Hz, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,77-7,84 (m, 2H), 7,74 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,36 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 2,65 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 1,69 (d, J = 22,0 Hz, 3H).	501,2
494	D18 		R	53	10,51 (s, 1H), 9,14 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,80-8,87 (m, 2H), 8,77 (dd, J = 0,8 y 1,9 Hz, 1H), 8,74 (dd, J = 0,8 y 5,2 Hz, 1H), 8,33 (dd, J = 1,9 y 5,2 Hz, 1H), 8,20 (dd, J = 0,9 y 1,6 Hz, 1H), 8,04 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,91 (dd, J = 2,3 y 8,3 Hz, 1H), 7,82 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,56 (dd, J = 1,5 y 5,0 Hz, 1H), 7,41 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 2,84 (d, J = 4,8 Hz, 3H), 2,29 (s, 3H), 1,82 (d, J = 22,0 Hz, 6H).	485,2
495	D18 		R	44	10,84 (s, 1H), 9,60 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,81-8,87 (m, 2H), 8,76 (dd, J = 0,8 y 1,9 Hz, 1H), 8,74 (dd, J = 0,8 y 5,2 Hz, 1H), 8,32 (dd, J = 1,8 y 5,2 Hz, 1H), 8,28 (m, 1H), 8,18 (dd, J = 0,9 y 1,6 Hz, 1H), 7,81 (dd, J = 2,3 y 8,3 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,55 (dd, J = 1,5 y 5,0 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 2,84 (d, J = 4,8 Hz, 3H), 2,29 (s, 3H), 1,81	485,2

					(d, J = 22,0 Hz, 6H).	
496	D107 		R	62	10,63 (s, 1H), 8,83 (q, J = 4,8 Hz, 1H), 8,75 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 8,72 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 8,69 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 8,30 (dd, J = 1,8 y 5,2 Hz, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,81 (dd, J = 2,3 y 8,3 Hz, 1H), 7,73-7,79 (m, 2H), 7,41 (s, 1H), 7,37 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 2,85 (d, J = 4,9 Hz, 3H), 2,66 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 1,51-1,63 (m, 2H), 1,35-1,43 (m, 2H).	496,2
497	A6 F82		P	50	10,53 (s, 1H), 8,78 (dd, J = 5,0 y 0,8 Hz, 2H), 8,69 (m, 3H), 8,27 (dd, J = 1,8 y 5,1 Hz, 1,2 H), 8,12 (dd, J = 0,9 y 1,6 Hz, 1H), 7,99 (q, J = 4,8 Hz, 1H), 7,76 (dd, J = 1,7 y 5,1 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,49 (dd, J = 1,6 y 5,0 Hz, 1H), 7,33 (d, J = 11,3 Hz, 1H), 2,79 (d, J = 4,8 Hz, 3H), 2,27 (s, 3H), 1,64 (d, J = 22,2 Hz, 6H).	502,2
498	D108 		R	64	10,65 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,75 (m, 1H), 8,67-8,73 (m, 2H), 8,30 (dd, J = 1,8 y 5,2 Hz, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,78-7,85 (m, 1H), 7,73-7,78 (m, 2H), 7,34-7,44 (m, 2H), 2,66 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 1,51-1,64 (m, 2H), 1,34-1,44 (m, 2H).	499,2

499	A6 F83		P	55	11,35 (s, 1H), 8,90 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,83 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 8,75 (m, 3H), 8,43 (s, 1H), 8,33 (dd, J = 1,9 y 5,1 Hz, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,05 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,85 (dd, J = 1,7 y 5,1 Hz, 1H), 7,61 (dd, J = 1,5 y 5,0 Hz, 1H), 2,84 (d, J = 4,8 Hz, 3H), 2,27 (s, 3H), 1,69 (d, J = 22,1 Hz, 6H).	485,2
500	D13 		R (T3P)	30	10,95 (s, 1H), 10,16 (s, 1H), 8,94 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,67 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,43 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 8,06 (t, J = 1,8 Hz, 1H), 7,68 (dd, J = 2,0 y 8,3 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 2,0 Hz, 1H) 7,55 (dd, J = 1,4 y 5,3 Hz, 1H), 7,34 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 3,98 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 2,04 (m, 1H), 0,79-0,87 (m, 4H).	521,1
501	D13 		R	93	10,91 (s, 1H), 10,53 (s, 1H), 8,84 (m, 1H), 8,79 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,42 (m, 1H), 8,14 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,87-7,97 (m, 3H), 7,80 (m, 2H), 7,75 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,50 (dd, J = 1,5 y 5,0 Hz, 1H), 7,37 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 2,26 (s, 3H), 2,02 (m, 1H), 0,76-0,87 (m, 4H).	517,2
502	D13 		R	32	10,91 (s, 1H), 10,53 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,79 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,41 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,30	517,2

					(s, 1H), 8,26 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,96 (m, 2H), 7,71-7,85 (m, 4H), 7,51 (dd, J = 1,5 y 5,0 Hz, 1H), 7,36 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 2,26 (s, 3H), 2,02 (m, 1H), 0,75-0,88 (m, 4H).	
503	D13 		R	55	10,91 (s, 1H), 10,67 (s, 1H), 8,85 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,79 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,41 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 8,06 (dd, J = 2,4 y 6,3 Hz, 1H), 7,96 (d, J = 10,6 Hz, 2H), 7,80 (dd, J = 1,6 y 5,2 Hz, 1H), 7,66-7,75 (m, 2H), 7,61 (t, J = 9,1 Hz, 1H), 7,49 (dd, J = 5,1, 1,5 Hz, 1H), 7,36 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 2,25 (s, 3H), 2,03 (m, 1H), 0,76-0,88 (m, 4H).	535,2

Ensayo bioquímico para A-Raf (1)

[000347] La actividad de la A-Raf quinasa (SEQ ID Nº: 1) se determinó mediante espectroscopía usando un ensayo con piruvato quinasa/lactato deshidrogenasa acoplado que monitorea de manera continua la oxidación de NADH dependiente de la hidrólisis de ATP (por ejemplo, Schindler y col., *Science*, 2000, 289, 1938-1942). Los ensayos se condujeron en placas de 384 pocillos (100 µl de volumen final) usando A-Raf 5,55 nM (Sigma), 1,5 unidades de piruvato quinasa, 2,1 unidades de lactato deshidrogenasa, fosfoenol piruvato 1 mM, NADH 0,28 mM, MEK 30,1 nM (SignalChem) y ATP 1 mM en solución amortiguadora de ensayo (Tris 100 mM, pH 7,5, $MgCl_2$ 15 mM, DTT 0,5 mM, 0,1% de octil-glucósido, 0,002% (p/v) de BSA y 0,002% de Triton X-100). La

inhibición de A-Raf se midió mediante adición del compuesto de prueba diluido en serie (concentración de ensayo final de 1% de DMSO). Se monitoreó la disminución de la absorción a 340 nm de manera continua durante 6 h a 30 ºC con un lector de microplacas multimodo (BioTek). La velocidad de la reacción se calculó usando el marco de tiempo de 4 a 5 h. La velocidad de reacción a cada concentración del compuesto se convirtió a porcentaje de inhibición usando controles (es decir, la reacción sin el compuesto de prueba y la reacción con un inhibidor conocido) y los valores de IC_{50} se calcularon mediante ajuste de una curva sigmoidea de cuatro parámetros a los datos usando Prism (Software GraphPad).

Ensayo bioquímico para A-Raf (2)

La actividad de la A-Raf quinasa (SEQ ID Nº: 1) se determinó mediante espectroscopía usando un ensayo con piruvato quinasa/lactato deshidrogenasa acoplado que monitorea de manera continua la oxidación de NADH dependiente de la hidrólisis de ATP (por ejemplo, Schindler y col., *Science*, 2000, 289, 1938-1942). Los ensayos se condujeron en placas de 384 pocillos (25 µl de volumen final) usando A-Raf 20 nM (Eurofins), 1,5 unidades de piruvato quinasa, 2,1 unidades de lactato deshidrogenasa, fosfoenol piruvato 1 mM, NADH 0,7 mM, MEK 100 nM (SignalChem) y ATP 1 mM en solución amortiguadora de ensayo (Tris 100 mM, pH 7,5, $MgCl_2$ 15 mM, DTT 0,5 mM, 0,1% de octil-glucósido, 0,002% (p/v) de BSA y 0,002% de Triton X-100). La inhibición de A-Raf se midió mediante adición del compuesto de prueba diluido en serie (concentración de ensayo final de 1% de DMSO). Se monitoreó la disminución de la absorción a 340 nm cada hora durante 4 h a 30 ºC con un lector de microplacas multimodo (BioTek). La velocidad de la reacción se

calculó usando el marco de tiempo de 3 a 4 h. La velocidad de reacción a cada concentración del compuesto se convirtió a porcentaje de inhibición usando controles (es decir, la reacción sin el compuesto de prueba y la reacción con un inhibidor conocido) y los valores de IC_{50} se calcularon mediante ajuste de una curva sigmoidea de cuatro parámetros a los datos usando Prism (Software GraphPad).

Secuencia de la proteína A-Raf, residuos 273-final que contiene las mutaciones Y301D y Y302D con una marca GST N-terminal (SEQ ID Nº: 1)

MSPILGYWKIKGLVQPTRLLLEYLEEKYEEHLYERDEGDKWRNKKFELGLEFP
NLPYYIDGDVKLTQSMAIIRYIADKHNMLGGCPKERAEISMLEGAVLDIRYGVS
RIAYSKDFETLKVDFLSKLPEMLKMFEDRLCHKTYLNGDHVTHPDFMLYDALD
VVLYMDPMCLDAFPKLVCFKKRIEAIPQIDKYLKSSKYIAWPLQGWQATFGGG
DHPPKSDLEVLFQGPEFKSPAEQRERKSLADDKKKVKNLGYRDSGDDWEVP
PSEVQLLKRIGTGSFGTVFRGRWHGDVAVKVLKVSQPTAEQAQAFKNEMQVL
RKTRHVNILLFMGFMTRPGFAIITQWCEGSSLYHHLHVADTRFDMVQLIDVAR
QTAQGMDYLHAKNIIHRDLKSNNIFLHEGLTVKIGDFGLATVKTRWSGAQPLE
QPSGSVLWMAAEVIRMQDPNPYSFQSDVYAYGVVLYELMTGSLPYSHIGCRD
QIIFMVGRGYLSPDLSKISSNCPKAMRRLLSDCLKFQREERPLFPQILATIELLQ
RSLPKIERSASEPSLHRTQADELPACLLSAARLVP

Ensayo bioquímico para B-Raf (1)

[000348] La actividad de la B-Raf quinasa (SEQ ID Nº: 2) se determinó mediante espectroscopía usando un ensayo con piruvato quinasa/lactato deshidrogenasa acoplado que monitorea de manera continua la oxidación de NADH dependiente de la hidrólisis de ATP (por ejemplo, Schindler y col., *Science*, 2000, 289, 1938-1942). Los ensayos se condujeron en placas de 384

pocillos (100 µl de volumen final) usando B-Raf 0,13 nM (Sigma), 1,5 unidades de piruvato quinasa, 2,1 unidades de lactato deshidrogenasa, fosfoenol piruvato 1 mM, NADH 0,28 mM, MEK 30,1 nM (SignalChem) y ATP 1 mM en solución amortiguadora de ensayo (Tris 100 mM, pH 7,5, $MgCl_2$ 15 mM, DTT 0,5 mM, 0,1% de octil-glucósido, 0,002% (p/v) de BSA y 0,002% de Triton X-100). La inhibición de B-Raf se midió mediante adición del compuesto de prueba diluido en serie (concentración de ensayo final de 1% de DMSO). Se monitoreó la disminución de la absorción a 340 nm de manera continua durante 6 h a 30 ºC con un lector de microplacas multimodo (BioTek). La velocidad de la reacción se calculó usando el marco de tiempo de 4 a 5 h. La velocidad de reacción a cada concentración del compuesto se convirtió a porcentaje de inhibición usando controles (es decir, la reacción sin el compuesto de prueba y la reacción con un inhibidor conocido) y los valores de IC_{50} se calcularon mediante ajuste de una curva sigmoidea de cuatro parámetros a los datos usando Prism (Software GraphPad).

Ensayo bioquímico para B-Raf (2)

[000349] La actividad de la B-Raf quinasa (SEQ ID Nº: 2) se determinó mediante espectroscopía usando un ensayo con piruvato quinasa/lactato deshidrogenasa acoplado que monitorea de manera continua la oxidación de NADH dependiente de la hidrólisis de ATP (por ejemplo, Schindler y col., *Science*, 2000, 289, 1938-1942). Los ensayos se condujeron en placas de 384 pocillos (25 µl de volumen final) usando B-Raf 2 nM (Sigma), 1,5 unidades de piruvato quinasa, 2,1 unidades de lactato deshidrogenasa, fosfoenol piruvato 1 mM, NADH 0,7 mM, MEK 50 nM (SignalChem) y ATP 1 mM en solución amortiguadora de ensayo (Tris 100 mM, pH 7,5, $MgCl_2$ 15 mM, DTT 0,5 mM,

0,1% de octil-glucósido, 0,002% (p/v) de BSA y 0,002% de Triton X-100). La inhibición de B-Raf se midió mediante adición del compuesto de prueba diluido en serie (concentración de ensayo final de 1% de DMSO). Se monitoreó la disminución de la absorción a 340 nm cada hora durante 4 h a 30 ºC con un lector de microplacas multimodo (BioTek). La velocidad de la reacción se calculó usando el marco de tiempo de 2 a 3 h. La velocidad de reacción a cada concentración del compuesto se convirtió a porcentaje de inhibición usando controles (es decir, la reacción sin el compuesto de prueba y la reacción con un inhibidor conocido) y los valores de IC_{50} se calcularon mediante ajuste de una curva sigmoidea de cuatro parámetros a los datos usando Prism (Software GraphPad).

Secuencia de la proteína B-Raf, residuos 416-766, con una marca GST N-terminal (SEQ ID Nº: 2)

LQKSPGPQRERKSSSSSEDRNRMKTLGRRDSSDDWEIPDGQITVGQRIGSG
SFGTVYKGKWHGDVAVKMLNVTAPTPQQLQAFKNEVGVLRKTRHVNILLFMG
YSTKPQLAIVTQWCEGSSLYHHLHIIETKFEMIKLIDIARQTAQGMDYLHAKSIIH
RDLKSNNIFLHEDLTVKIGDFGLATVKSRWSGSHQFEQLSGSILWMAPEVIRM
QDKNPYSFQSDVYAFGIVLYELMTGQLPYSNINNRDQIIFMVGRGYLSPDLSK
VRSNCPKAMKRLMAECLKKKRDERPLFPQILASIELLARSLPKIHRSASEPSLN
RAGFQTEDFSLYACASPKTPIQAGGYGAFPVH

Ensayo bioquímico para C-Raf (1)

[000350] La actividad de la C-Raf quinasa (SEQ ID Nº: 3) se determinó mediante espectroscopía usando un ensayo con piruvato quinasa/lactato deshidrogenasa acoplado que monitorea de manera continua la oxidación de NADH dependiente de la hidrólisis de ATP (por ejemplo, Schindler y col.,

Science, 2000, 289, 1938-1942). Los ensayos se condujeron en placas de 384 pocillos (100 µl de volumen final) usando C-Raf 0,43 nM (Sigma), 1,5 unidades de piruvato quinasa, 2,1 unidades de lactato deshidrogenasa, fosfoenol piruvato 1 mM, NADH 0,28 mM, MEK 30,1 nM (SignalChem) y ATP 1 mM en solución amortiguadora de ensayo (Tris 100 mM, pH 7,5, $MgCl_2$ 15 mM, DTT 0,5 mM, 0,1% de octil-glucósido, 0,002% (p/v) de BSA y 0,002% de Triton X-100). La inhibición de C-Raf se midió mediante adición del compuesto de prueba diluido en serie (concentración de ensayo final de 1% de DMSO). Se monitoreó la disminución de la absorción a 340 nm de manera continua durante 6 h a 30 ºC con un lector de microplacas multimodo (BioTek). La velocidad de la reacción se calculó usando el marco de tiempo de 4 a 5 h. La velocidad de reacción a cada concentración del compuesto se convirtió a porcentaje de inhibición usando controles (es decir, la reacción sin el compuesto de prueba y la reacción con un inhibidor conocido) y los valores de IC_{50} se calcularon mediante ajuste de una curva sigmoidea de cuatro parámetros a los datos usando Prism (Software GraphPad).

Ensayo bioquímico para C-Raf (2)

[000351] La actividad de la C-Raf quinasa (SEQ ID Nº: 3) se determinó mediante espectroscopía usando un ensayo con piruvato quinasa/lactato deshidrogenasa acoplado que monitorea de manera continua la oxidación de NADH dependiente de la hidrólisis de ATP (por ejemplo, Schindler y col., *Science*, 2000, 289, 1938-1942). Los ensayos se condujeron en placas de 384 pocillos (25 µl de volumen final) usando C-Raf 3,84 nM (Eurofins), 1,5 unidades de piruvato quinasa, 2,1 unidades de lactato deshidrogenasa, fosfoenol piruvato 1 mM, NADH 0,7 mM, MEK 50 nM (SignalChem) y ATP 1 mM en

solución amortiguadora de ensayo (Tris 100 mM, pH 7,5, $MgCl_2$ 15 mM, DTT 0,5 mM, 0,1% de octil-glucósido, 0,002% (p/v) de BSA y 0,002% de Triton X-100). La inhibición de C-Raf se midió mediante adición del compuesto de prueba diluido en serie (concentración de ensayo final de 1% de DMSO). Se monitoreó la disminución de la absorción a 340 nm cada hora durante 4 h a 30 ºC con un lector de microplacas multimodo (BioTek). La velocidad de la reacción se calculó usando el marco de tiempo de 2 a 3 h. La velocidad de reacción a cada concentración del compuesto se convirtió a porcentaje de inhibición usando controles (es decir, la reacción sin el compuesto de prueba y la reacción con un inhibidor conocido) y los valores de IC_{50} se calcularon mediante ajuste de una curva sigmoidea de cuatro parámetros a los datos usando Prism (Software GraphPad).

Residuos 306-final de C-Raf; Y340D, Y341D con marca GST N-terminal (SEQ ID Nº: 3)

QPKTPVPAQRERAPVSGTQEKNKIRPRGQRDSSDDWEIEASEVMLSTRIGSG
SFGTVYKGKWHGDVAVKILKVVDPTPEQFQAFRNEVAVLRKTRHVNILLFMGY
MTKDNLAIVTQWCEGSSLYKHLHVQETKFQMFQLIDIARQTAQGMDYLHAKNII
HRDMKSNNIFLHEGLTVKIGDFGLATVKSRWSGSQQVEQPTGSVLWMAPEVI
RMQDNNPFSFQSDVYSYGIVLYELMTGELPYSHINNRDQIIFMVGRGYASPDL
SKLYKNCPKAMKRLVADCVKKVKEERPLFPQILSSIELLQHSLPKINRSASEPS
LHRAAHTEDINACTLTTSPRLPVF

Ensayo bioquímico para B-Raf (V600E) (1)

[000352] La actividad de la B-Raf (V600E) quinasa (SEQ ID Nº: 4) se determinó mediante espectroscopía usando un ensayo con piruvato quinasa/lactato deshidrogenasa acoplado que monitorea de manera continua la

oxidación de NADH dependiente de la hidrólisis de ATP (por ejemplo, Schindler y col., *Science*, 2000, 289, 1938-1942). Los ensayos se condujeron en placas de 384 pocillos (100 µl de volumen final) usando B-Raf 0,03 nM (SignalChem), 1,5 unidades de piruvato quinasa, 2,1 unidades de lactato deshidrogenasa, fosfoenol piruvato 1 mM, NADH 0,28 mM, MEK 30,1 nM (SignalChem) y ATP 1 mM en solución amortiguadora de ensayo (Tris 100 mM, pH 7,5, $MgCl_2$ 15 mM, DTT 0,5 mM, 0,1% de octil-glucósido, 0,002% (p/v) de BSA y 0,002% de Triton X-100). La inhibición de B-Raf (V600E) se midió mediante adición del compuesto de prueba diluido en serie (concentración de ensayo final de 1% de DMSO). Se monitoreó la disminución de la absorción a 340 nm de manera continua durante 6 h a 30 ºC con un lector de microplacas multimodo (BioTek). La velocidad de la reacción se calculó usando el marco de tiempo de 3 a 4 h. La velocidad de reacción a cada concentración del compuesto se convirtió a porcentaje de inhibición usando controles (es decir, la reacción sin el compuesto de prueba y la reacción con un inhibidor conocido) y los valores de IC_{50} se calcularon mediante ajuste de una curva sigmoidea de cuatro parámetros a los datos usando Prism (Software GraphPad).

Ensayo bioquímico para B-Raf (V600E) (2)

[000353] La actividad de la B-Raf (V600E) quinasa (SEQ ID Nº: 4) se determinó mediante espectroscopía usando un ensayo con piruvato quinasa/lactato deshidrogenasa acoplado que monitorea de manera continua la oxidación de NADH dependiente de la hidrólisis de ATP (por ejemplo, Schindler y col., *Science*, 2000, 289, 1938-1942). Los ensayos se condujeron en placas de 384 pocillos (25 µl de volumen final) usando B-Raf 0,5 nM (deCode), 1,5 unidades de piruvato quinasa, 2,1 unidades de lactato deshidrogenasa,

fosfoenol piruvato 1 mM, NADH 0,7 mM, MEK 100 nM (SignalChem) y ATP 1 mM en solución amortiguadora de ensayo (Tris 100 mM, pH 7,5, $MgCl_2$ 15 mM, DTT 0,5 mM, 0,1% de octil-glucósido, 0,002% (p/v) de BSA y 0,002% de Triton X-100). La inhibición de B-Raf (V600E) se midió mediante adición del compuesto de prueba diluido en serie (concentración de ensayo final de 1% de DMSO). Se monitoreó la disminución de la absorción a 340 nm cada hora durante 4 h a 30 ºC con un lector de microplacas multimodo (BioTek). La velocidad de la reacción se calculó usando el marco de tiempo de 3 a 4 h. La velocidad de reacción a cada concentración del compuesto se convirtió a porcentaje de inhibición usando controles (es decir, la reacción sin el compuesto de prueba y la reacción con un inhibidor conocido) y los valores de IC_{50} se calcularon mediante ajuste de una curva sigmoidea de cuatro parámetros a los datos usando Prism (Software GraphPad).

B-Raf (V600E), residuos 416-766 con una marca GST N-terminal (SEQ ID Nº: 4)

LQKSPGPQRERKSSSSSEDRNRMKTLGRRDSSDDWEIPDGQITVGQRIGSG
SFGTVYKGKWHGDVAVKMLNVTAPTPQQLQAFKNEVGVLRKTRHVNILLFMG
YSTKPQLAIVTQWCEGSSLYHHLHIIETKFEMIKLIDIARQTAQGMDYLHAKSIIH
RDLKSNNIFLHEDLTVKIGDFGLAT**E**KSRWSGSHQFEQLSGSILWMAPEVIRM
QDKNPYSFQSDVYAFGIVLYELMTGQLPYSNINNRDQIIFMVGRGYLSPDLSK
VRSNCPKAMKRLMAECLKKKRDERPLFPQILASIELLARSLPKIHRSASEPSLN
RAGFQTEDFSLYACASPKTPIQAGGYGAFPVH

Tabla J. Inhibición de la actividad bioquímica de las BRAF, CRAF, ARAF y BRAF V600E quinasas por los ejemplos de compuestos ("Nº Exp.").

N° Ej.	ARAF	BRAF	CRAF	BRAF	ARAF	BRAF	CRAF	BRAF

	(1), IC_{50}	(1), IC_{50}	(1), IC_{50}	VE (1), IC_{50}	(2), IC_{50}	(2), IC_{50}	(2), IC_{50}	VE (2), 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	++++	+	+	+				
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	++++	+	+	+				
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	++++	++	+	+				
178	++++	+	+	+				
179	+++	+	+	+				
180	++	+	+	+				
181	++++	+	+	+				
182	++++	++	+	+				
183	++	+	+	+				
184	++	+	+	+				
185	++	+	+	+				
186	+++	+	+	+				
187	++	+	+	+				
188	++++	+	+	+				
189	+++	+	+	+				
190	+++	+	+	+				
191	++++	++	+	+				
192	++++	++	+	+				
193	++++	+	+	+				
194	++++	+++	++	+				
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	++++	+	+	+				
222	+++	+	+	+				
223	+++	+	+	+				
224	+++	+	+	+				
225	++++	+	+	+				
226	++++	++++	+++	++				
227	++++	++	++	+				
228	++++	++	++	+				
229	++	+	+	+				
230	++++	+	+	+				
231	++++	+	+	+				
232	++	+	+	+				
233	++++	++	+	+				
234	++++	+	+	+				
235	++++	++	+	+				
237	++++	++	++	+				
239	+++	+	+	+				
240	++++	++	+	+				
241	++++	+	+	+				
242	++++	++	++	+				

243	++++	+++	++	+				
244	++	+	+	+				
245	+++	+	+	+				
246	++++	++	+	+				
247	++++	++++	++	+				
248	++++	++	+	+				
249	+++	+	+	+				
250	++++	+	+	+				
251	++++	+	+	+				
252	++++	+	+	+				
253	++++	+	+	+				
254	++++	+	+	+				
255	++++	+	+	+				
256	++++	+	+	+				
257	+++	+	+	+				
258	++++	++	++	+				
259	++++	++	+	+				
260	++++	++	+	+				
261	++	+	+	+				
262	+++	+	+	+				
263	++++	+	+	+				
264	++++	++	+	+				
265	++++	+	+	+				
266	++++	++	+	+				
267	++++	+	+	+				
268	++++	++	++	+				
269	++++	+	+	+				
270	++++	+	+	+				
271	+++	+	+	+				
272	++++	+	+	+				
273	++++	++	+	+				
274	++++	+	+	+				
275	+++	+	+	+				
276	++	+	+	+				
277	++++	+	+	+				
278	++++	+	+	+				
279	++++	+	+	+				
280	++++	+	+	+				
281	++++	+	+	+				
282	++++	+	+	+				

283	++++	+	+	+				
284	+++	+	+	+				
285	++++	+	+	+				
286	++++	+	+	+				
287	++++	+	+	+				
288	++++	+	+	+				
289	++++	++	++	+				
290	++++	+++	++	+				
291	++++	+	+	+				
292	++++	+	+	+				
293	++++	+	+	+				
294	++++	+	+	+				
295	++++	+	+	+				
296	++++	++	++	+				
297	++++	+	+	+				
298	++++	+	+	+				
299	++++	+	+	+				
300	++++	+	+	+				
301	++++	+	+	+				
302	++++	+	+	+				
303	++++	+	+	+				
304	++++	+	+	+				
305	++++	+	+	+				
306	++++	++	++	++				
307	+++	+	+	+				
308	++++	+	+	+				
309	++++	++++	++	++				
310	++++	+	+	+				
311	++++	+	+	+				
312	++++	+	+	+++				
313	++++	+	+	++++				
314	++++	++	++	+				
315	+++	+	+	+				
316	++++	+++	++	++				
317	++++	+++	++	++++				
318	++++	+++	++	++++				
319	++++	+	+	+				
320	++++	+	+	++				
321	++++	+	+	+				
322	++++	++++	++++	++++				

323	++++	+	+	+				
324	++++	++++	++++	++++				
325	++++	++	++	+				
326	++++	++	+	++				
327	++++	++	+	+++				
328	++++	+++	++	+				
329	++++	+++	+	+				
330	++++	+++	++	++++				
331	++++	+	+	+				
332	++++	+	+	+				
333	++++	++++	++++	++++				
334	++++	++++	++++	++++				
335	++++	++++	++++	++++				
336	++++	++++	++++	+++				
337	++++	++++	++++	++++				
338	++++	++++	++++	+++				
339	++++	++++	++++	++				
340	++++	++++	++	+				
341	++++	++	+	+				
342	++++	++++	++++	++++				
343	++++	++++	+++	++				
344	++++	++++	+++	++				
345	++++	++++	++	+				
346	++++	+	+	+				
347	++++	+++	++	+				
348	++++	++	+	+				
349	++++	++++	+++	++				
350	++++	++++	++++	++++				
351	++++	++++	++++	+++				
352	++++	++++	++++	+++				
353	++++	++++	+++	++				
354	++++	+++	++	+				
355	++++	++++	++++	++++				
356	++++	++++	++++	+++				
357	++++	++	+	+++				
358	++++	+	+	+++				
359	++++	++++	++++	++++				
360	++++	+++	++	++++				
361	++++	++	+	++				
362	++++	++	+	++++				

363	++++	+++	++	++++				
364	++++	++	++	++				
365	++++	++	++	+++				
366	++++	++	++	++				
367	++++	+	+	+				
368	++++	++++	++++	++++				
369	++++	+	+	+				
370	++++	+	+	+				
371	++++	++	++	+				
372	++++	++++	+++	++				
373	++++	+	+	++				
374	++++	++++	++++	++++				
375	++++	+	+	+				
376	++++	++	+	+				
377	++++	+	+	+				
378	++++	++	+	+				
379	++++	++	+	+				
380	++++	+	+	+				
381	++++	++	+	++				
382	++++	++	+	++				
383	++++	++	++	++++				
384	++++	+	+	+				
385	++++	++	++	+				
386	++++	++	+	+				
387	++++	+	+	+				
388	++++	+	+	++				
389	++++	+	+	++				
390	++++	+	+	++				
391	++++	+	+	+				
392	++++	+++	++	++++				
393	++++	+	+	+				
394	++	+	+	+				
395	+++	+	+	+				
396	++	+	+	+				
397	++++	+	+	+				
398	++++	+	+	+				
399	+++	+	+	+				
400	++++	+	+	++				
401	++++	+	+	+				
402	++++	+	+	+				

403	++++	+	+	+				
404	++++	++	+	+				
405	++++	+	+	+				
406	+++	+	+	+				
407	++++	+++	++	++				
408	++++	++	+	+				
409	++++	++	++	+++				
410	++++	+	+	+				
411	++++	+	+	+				
412	++	+	+	+				
413	++++	+	+	+				
414	++++	+	+	+				
415	++++	+++	++	++++				
416	++++	+	+	+				
417	++	+	+	+				
418	+++	+	+	+				
419	+++	+	+	+				
420	++++	+	+	+				
421	++++	+	+	+				
422	++++	++	+	+				
423	++++	+	+	+				
424	+++	+	+	+				
425	++++	+	+	+				
426	++++	++++	+++	++++				
427	++++	++	+	+				
428	++++	++	++	+				
429	++	+	+	+				
430	+++	+	+	+				
431	++	+	+	+				
432	++++	+	+	+				
433	++++	+	+	+				
434	++	+	+	+				
435	++++	+	+	+				
436	+++	+	+	+				
437	++++	++	+	+				
438	++++	+	+	+				
439					++++	+	+	+
440					++++	+	+	+
441					+++	+	+	+
442					++++	+	+	+

443					+++	+	+	+
444					++++	++	+	+
445					+++	+	+	+
446					++++	+	+	+
447					++++	++	+	++
448					++++	++	+	+
449					++++	++	+	+
450					++++	++	++	+
451					++++	+	+	+
452					++++	+	+	+
453					++++	+	+	+
454					+++	+	+	+
455					++	+	+	+
456					++	+	+	+
457					++	+	+	+
458					++	+	+	+
459					++	+	+	+
460					+++	+	+	+
461					++	+	+	+
462					++++	++	+	++
463					++++	++	+	+
464					++	++	+	+
465					++++	++	+	+
466					+++	+	+	+
467					++	+	+	+
468					++	+	+	+
469					++++	+	+	+
470					++++	++	+	+
471					++	++++	++++	++++
472					++++	+++	+++	+
473					++++	++	+	+
474					+++	+	+	+
475					++++	++++	++++	++++
476					+++	+	+	+
477					++++	+	+	++
478					++++	++	++	+
479					++	++	+	++
480					++++	++	++	+
481					++++	++++	+++	++++
482					+++	++	+	+

483					++++	++	+	++
484					+++	+	+	+
485					++++	++	+	+
486					++++	++	+	+
487					++	+	+	+
488					+++	+	+	+
489					++	+	+	+
490					++++	++	+	+
491					++++	+	+	+
492					++++	+	+	+
493					++++	++	+	+
494					++++	++	+	+
495					+++	+	+	+
496					++++	++	+	+
497					++++	++	++	+
498					++++	++	++	+
499					++++	++	+	+
500					++++	+	+	+
501					++++	+	+	++
502					++	+	+	+
503					++	+	+	+

En la Tabla J, "+" se refiere a un valor de IC_{50} menor o igual a 100 nM; "++" se refiere a un valor de IC_{50} mayor que 100 nM y menor o igual a 500 nM; "+++" se refiere a un valor de IC_{50} mayor que 500 nM y menor o igual a 1000 nM; y "++++" se refiere a un valor de IC_{50} mayor que 1000 nM y menor o igual a 10000 nM.

Ensayo de proliferación de células A375 (1)

[000354] Las células A375 (Nº catálogo (#CRL-1619) se obtienen de *American Type Culture Collection* (ATTC, Manassas, VA). Brevemente, las células se cultivaron en DMEM alta en glucosa suplementado con 10% de suero fetal bovino caracterizado (Invitrogen, Carlsbad, CA) y 1% de penicilina/estreptomicina/L-glutamina a 37 ºC, 5% de CO_2 y 95% de humedad.

Las células se expanden hasta alcanzar un 70-95% de confluencia en cuyo momento se subcultivan o se cosechan para su uso en el ensayo. Se dispuso una dilución en serie del compuesto de prueba en una placa negra de fondo transparente de 96 pocillos por triplicado. Se agregaron 2500 células por pocillo en 200 µl de medio de crecimiento completo en la placa de 96 pocillos. Las placas se incuban durante 67-72 h a 37 ºC, 5% de CO_2 y 95% de humedad. Al final de la incubación, se agregan 40 µl de una solución de resazurina 440 □M (Sigma, St. Louis, MO) en PBS a cada pocillo de la placa y las placas se incuban durante 5-6 h adicionales a 37 ºC, 5% de CO_2 y 95% de humedad. Las placas se leen con un lector Synergy2 o un lector equivalente (Biotek, Winooski VT) usando una excitación de 540 nm y una emisión de 600 nm. Los datos se analizan usando el software Prism (GraphPad, San Diego, CA) para calcular los valores de IC_{50}.

Ensayo de proliferación de células A375 (2)

[000355] Las células A375 (Nº catálogo (#CRL-1619) se obtienen de *American Type Culture Collection* (ATTC, Manassas, VA). Brevemente, las células se cultivaron en DMEM alta en glucosa suplementado con 10% de suero fetal bovino caracterizado (Invitrogen, Carlsbad, CA) y 1% de penicilina/estreptomicina/L-glutamina a 37 ºC, 5% de CO_2 y 95% de humedad. Las células se expanden hasta alcanzar un 70-95% de confluencia en cuyo momento se subcultivan o se cosechan para su uso en el ensayo. Se dispuso una dilución en serie del compuesto de prueba en una placa negra de fondo transparente de 384 pocillos, por triplicado, usando el equipo Beckman Coulter Echo 650. Se agregaron 625 células por pocillo en 50 µl de medio de crecimiento completo en la placa de 384 pocillos. Las placas se incuban

durante 67-72 h a 37 ºC, 5% de CO_2 y 95% de humedad. Al final de la incubación, se agregan 10 µl de una solución de resazurina 440 □M (Sigma, St. Louis, MO) en PBS a cada pocillo de la placa y las placas se incuban durante 3-6 h adicionales a 37 ºC, 5% de CO_2 y 95% de humedad. Las placas se leen con un lector Synergy2 o un lector equivalente (Biotek, Winooski VT) usando una excitación de 540 nm y una emisión de 600 nm. Los datos se analizan usando el software Prism (GraphPad, San Diego, CA) para calcular los valores de IC_{50}.

Ensayo de proliferación de células WM3928 (1)

[000356] Las células WM3928 (Nº WM3928-01-0001) se obtienen de Rockland Immunochemicals Inc (Gilbertsville, PA). Brevemente, las células se cultivaron en medio MCDB 153 (Sigma, Nº M7403, St. Louis, MO) suplementado con 20% de L-15 de Leibovitz (ThermoFisher Nº 11415-064, Waltham, MA), 2% de suero fetal bovino inactivado por calor (ThermoFisher, Nº A3840001, Waltham, MA), insulina (páncreas de bovino) 5 µg/ml (Sigma, Nº I0516, St. Louis, MO), cloruro de calcio 1,68 mM (Sigma, Nº C-34006, St. Louis, MO) y 1% de penicilina/estreptomicina/L-glutamina (ThermoFisher Nº 10378016, Waltham, MA) a 37 ºC, 5% de CO_2 y 95% de humedad. Las células se expanden hasta alcanzar un 70-95% de confluencia en cuyo momento se subcultivan o se cosechan para su uso en el ensayo. Se dispuso una dilución en serie del compuesto de prueba en una placa negra de fondo transparente de 96 pocillos por triplicado. Se agregan tres mil células por pocillo en 200 µl de medio de crecimiento completo en la placa de 96 pocillos. Las placas se incuban durante 67-72 horas a 37 ºC, 5% de CO_2 y 95% de humedad. Al final de la incubación, se agregan 40 µl de una solución de resazurina 440 µM

(Sigma, Nº 199303, St. Louis, MO) en PBS a cada pocillo de la placa y las placas se incuban durante 6-7 horas adicionales a 37 ºC, 5% de CO_2 y 95% de humedad. Las placas se leen con un lector Synergy2 o un lector equivalente (Biotek, Winooski VT) usando una excitación de 540 nm y una emisión de 600 nm. Los datos se analizan usando el software Prism (GraphPad, San Diego, CA) para calcular los valores de IC_{50}.

Ensayo de proliferación de células WM3928 (2)

[000357] Las células WM3928 (Nº WM3928-01-0001) se obtienen de Rockland Immunochemicals Inc (Gilbertsville, PA). Brevemente, las células se cultivaron en medio MCDB 153 (Sigma, Nº M7403, St. Louis, MO) suplementado con 20% de L-15 de Leibovitz (ThermoFisher Nº 11415-064, Waltham, MA), 2% de suero fetal bovino inactivado por calor (ThermoFisher, Nº A3840001, Waltham, MA), insulina (páncreas de bovino) 5 µg/ml (Sigma, Nº I0516, St. Louis, MO), cloruro de calcio 1,68 mM (Sigma, Nº C-34006, St. Louis, MO) y 1% de penicilina/estreptomicina/L-glutamina (ThermoFisher Nº 10378016, Waltham, MA) a 37 ºC, 5% de CO_2 y 95% de humedad. Las células se expanden hasta alcanzar un 70-95% de confluencia en cuyo momento se subcultivan o se cosechan para su uso en el ensayo. Se dispuso una dilución en serie del compuesto de prueba en una placa negra de fondo transparente de 384 pocillos, por triplicado, usando el equipo Beckman Coulter Echo 650. Se agregan 750 células por pocillo en 50 µl de medio de crecimiento completo en la placa de 384 pocillos. Las placas se incuban durante 67-72 horas a 37 ºC, 5% de CO_2 y 95% de humedad. Al final de la incubación, se agregan 10 µl de una solución de resazurina 440 µM (Sigma, Nº 199303, St. Louis, MO) en PBS a cada pocillo de la placa y las placas se incuban durante 3-6 horas adicionales

a 37 ºC, 5% de CO_2 y 95% de humedad. Las placas se leen con un lector Synergy2 o un lector equivalente (Biotek, Winooski VT) usando una excitación de 540 nm y una emisión de 600 nm. Los datos se analizan usando el software Prism (GraphPad, San Diego, CA) para calcular los valores de IC_{50}.

Ensayo de proliferación de células WM3629 (1)

[000358] Las células WM3629 (Nº WM3629-01-0001) se obtienen de Rockland Immunochemicals Inc (Gilbertsville, PA). Brevemente, las células se cultivaron en medio MCDB 153 (Sigma, Nº M7403, St. Louis, MO) suplementado con 20% de L-15 de Leibovitz (ThermoFisher Nº 11415-064, Waltham, MA), 2% de suero fetal bovino inactivado por calor (ThermoFisher, Nº A3840001, Waltham, MA), insulina (páncreas de bovino) 5 µg/ml (Sigma, Nº I0516, St. Louis, MO), cloruro de calcio 1,68 mM (Sigma, Nº C-34006, St. Louis, MO) y 1% de penicilina/estreptomicina/L-glutamina (ThermoFisher Nº 10378016, Waltham, MA) a 37 ºC, 5% de CO_2 y 95% de humedad. La células se expanden hasta alcanzar un 70-95% de confluencia en cuyo momento se subcultivan o se cosechan para su uso en el ensayo. Se dispuso una dilución en serie del compuesto de prueba en una placa negra de fondo transparente de 96 pocillos por triplicado. Se agregaron 4500 células por pocillo en 200 µl de medio de crecimiento completo en la placa de 96 pocillos. Las placas se incuban durante 67-72 horas a 37 ºC, 5% de CO_2 y 95% de humedad. Al final de la incubación, se agregan 40 µl de una solución de resazurina 440 µM (Sigma, Nº 199303, St. Louis, MO) en PBS a cada pocillo de la placa y las placas se incuban durante 6-7 horas adicionales a 37 ºC, 5% de CO_2 y 95% de humedad. Las placas se leen con un lector Synergy2 o un lector equivalente

(Biotek, Winooski VT) usando una excitación de 540 nm y una emisión de 600 nm. Los datos se analizan usando el software Prism (GraphPad, San Diego, CA) para calcular los valores de IC_{50}.

Ensayo de proliferación de células WM3629 (2)

[000359] Las células WM3629 (Nº WM3629-01-0001) se obtienen de Rockland Immunochemicals Inc (Gilbertsville, PA). Brevemente, las células se cultivaron en medio MCDB 153 (Sigma, Nº M7403, St. Louis, MO) suplementado con 20% de L-15 de Leibovitz (ThermoFisher Nº 11415-064, Waltham, MA), 2% de suero fetal bovino inactivado por calor (ThermoFisher, Nº A3840001, Waltham, MA), insulina (páncreas de bovino) 5 µg/ml (Sigma, Nº I0516, St. Louis, MO), cloruro de calcio 1,68 mM (Sigma, Nº C-34006, St. Louis, MO) y 1% de penicilina/estreptomicina/L-glutamina (ThermoFisher Nº 10378016, Waltham, MA) a 37 ºC, 5% de CO_2 y 95% de humedad. Las células se expanden hasta alcanzar un 70-95% de confluencia en cuyo momento se subcultivan o se cosechan para su uso en el ensayo. Se dispuso una dilución en serie del compuesto de prueba en una placa negra de fondo transparente de 384 pocillos, por triplicado, usando el equipo Beckman Coulter Echo 650. Se agregaron 1125 células por pocillo en 50 µl de medio de crecimiento completo en la placa de 384 pocillos. Las placas se incuban durante 67-72 horas a 37 ºC, 5% de CO_2 y 95% de humedad. Al final de la incubación, se agregan 10 µl de una solución de resazurina 440 µM (Sigma, Nº 199303, St. Louis, MO) en PBS a cada pocillo de la placa y las placas se incuban durante 3-6 horas adicionales a 37 ºC, 5% de CO_2 y 95% de humedad. Las placas se leen con un lector Synergy2 o un lector equivalente (Biotek, Winooski VT) usando una excitación

de 540 nm y una emisión de 600 nm. Los datos se analizan usando el software Prism (GraphPad, San Diego, CA) para calcular los valores de IC_{50}.

[000360]

Ensayo de proliferación de células H2405 (1)

[000361] Las células H2405 (Nº catálogo (#CRL-5994) se obtienen de *American Type Culture Collection* (ATTC, Manassas, VA). Brevemente, las células se cultivaron en RPMI 1640 suplementado con 5% de suero fetal bovino caracterizado (Invitrogen, Carlsbad, CA) y 1% de penicilina/estreptomicina/L-glutamina a 37 ºC, 5% de CO_2 y 95% de humedad. Las células se expanden hasta alcanzar un 70-95% de confluencia en cuyo momento se subcultivan o se cosechan para su uso en el ensayo. Se dispuso una dilución en serie del compuesto de prueba en una placa negra de fondo transparente de 96 pocillos por triplicado. Se agregan tres mil células por pocillo en 200 µl de medio de crecimiento completo en la placa de 96 pocillos. Las placas se incuban durante 67-72 h a 37 ºC, 5% de CO_2 y 95% de humedad. Al final de la incubación, se agregan 40 µl de una solución de resazurina 440 mM (Sigma, St. Louis, MO) en PBS a cada pocillo de la placa y las placas se incuban durante 5-6 h adicionales a 37 ºC, 5% de CO_2 y 95% de humedad. Las placas se leen con un lector Synergy2 o un lector equivalente (Biotek, Winooski VT) usando una excitación de 540 nm y una emisión de 600 nm. Los datos se analizan usando el software Prism (GraphPad, San Diego, CA) para calcular los valores de IC_{50}.

Ensayo de proliferación de células H2405 (2)

[000362] Las células H2405 (Nº catálogo (#CRL-5994) se obtienen de *American Type Culture Collection* (ATTC, Manassas, VA). Brevemente, las células se cultivaron en RPMI 1640 suplementado con 5% de suero fetal bovino

caracterizado (Invitrogen, Carlsbad, CA) y 1% de penicilina/estreptomicina/L-glutamina a 37 ºC, 5% de CO_2 y 95% de humedad. Las células se expanden hasta alcanzar un 70-95% de confluencia en cuyo momento se subcultivan o se cosechan para su uso en el ensayo. Se dispuso una dilución en serie del compuesto de prueba en una placa negra de fondo transparente de 384 pocillos por triplicado. Se agregan 750 células por pocillo en 50 µl de medio de crecimiento completo en la placa de 384 pocillos. Las placas se incuban durante 67-72 h a 37 ºC, 5% de CO_2 y 95% de humedad. Al final de la incubación, se agregan 10 µl de una solución de resazurina 440 mM (Sigma, St. Louis, MO) en PBS a cada pocillo de la placa y las placas se incuban durante 5-6 h adicionales a 37 ºC, 5% de CO_2 y 95% de humedad. Las placas se leen con un lector Synergy2 o un lector equivalente (Biotek, Winooski VT) usando una excitación de 540 nm y una emisión de 600 nm. Los datos se analizan usando el software Prism (GraphPad, San Diego, CA) para calcular los valores de IC_{50}.

Ensayo de proliferación de células MiaPaca-2 (1)

[000363] Las células Miapaca-2 (Nº catálogo (#CRL-1420) se obtienen de *American Type Culture Collection* (ATTC, Manassas, VA). Brevemente, las células se cultivaron en DMEM suplementado con 10% de suero fetal bovino caracterizado (Invitrogen, Carlsbad, CA), 2,5% de suero de caballo de Nueva Zelanda y 1% de penicilina/estreptomicina/L-glutamina a 37 ºC, 5% de CO_2 y 95% de humedad. Las células se expanden hasta alcanzar un 70-95% de confluencia en cuyo momento se subcultivan o se cosechan para su uso en el ensayo. Se dispuso una dilución en serie del compuesto de prueba en una placa negra de fondo transparente de 96 pocillos por triplicado. Se agregan

tres mil células por pocillo en 200 µl de medio de crecimiento completo en la placa de 96 pocillos. Las placas se incuban durante 67-72 h a 37 ºC, 5% de CO_2 y 95% de humedad. Al final de la incubación, se agregan 40 µl de una solución de resazurina 440 mM (Sigma, St. Louis, MO) en PBS a cada pocillo de la placa y las placas se incuban durante 5-6 h adicionales a 37 ºC, 5% de CO_2 y 95% de humedad. Las placas se leen con un lector Synergy2 o un lector equivalente (Biotek, Winooski VT) usando una excitación de 540 nm y una emisión de 600 nm. Los datos se analizan usando el software Prism (GraphPad, San Diego, CA) para calcular los valores de IC_{50}.

Ensayo de proliferación de células MiaPaca-2 (2)

[000364] Las células Miapaca-2 (Nº catálogo (#CRL-1420) se obtienen de *American Type Culture Collection* (ATTC, Manassas, VA). Brevemente, las células se cultivaron en DMEM suplementado con 10% de suero fetal bovino caracterizado (Invitrogen, Carlsbad, CA), 2,5% de suero de caballo de Nueva Zelanda y 1% de penicilina/estreptomicina/L-glutamina a 37 ºC, 5% de CO_2 y 95% de humedad. Las células se expanden hasta alcanzar un 70-95% de confluencia en cuyo momento se subcultivan o se cosechan para su uso en el ensayo. Se dispuso una dilución en serie del compuesto de prueba en una placa negra de fondo transparente de 384 pocillos por triplicado. Se agregan 750 células por pocillo en 50 µl de medio de crecimiento completo en la placa de 384 pocillos. Las placas se incuban durante 67-72 h a 37 ºC, 5% de CO_2 y 95% de humedad. Al final de la incubación, se agregan 10 µl de una solución de resazurina 440 mM (Sigma, St. Louis, MO) en PBS a cada pocillo de la placa y las placas se incuban durante 5-6 h adicionales a 37 ºC, 5% de CO_2 y 95% de humedad. Las placas se leen con un lector Synergy2 o un lector

equivalente (Biotek, Winooski VT) usando una excitación de 540 nm y una emisión de 600 nm. Los datos se analizan usando el software Prism (GraphPad, San Diego, CA) para calcular los valores de IC_{50}.

Ensayo de proliferación de células MiaPaca-2 combinado (1)

[000365] Las células Miapaca-2 (Nº catálogo (#CRL-1420) se obtienen de *American Type Culture Collection* (ATCC, Manassas, VA). Brevemente, las células se cultivaron en DMEM suplementado con 10% de suero fetal bovino caracterizado (Invitrogen, Carlsbad, CA), 2,5% de suero de caballo de Nueva Zelanda y 1% de penicilina/estreptomicina/L-glutamina a 37 ºC, 5% de CO_2 y 95% de humedad. La células se expanden hasta alcanzar un 70-95% de confluencia en cuyo momento se subcultivan o se cosechan para su uso en el ensayo. Se dispuso una dilución en serie del compuesto de prueba en múltiples placas negras de fondo transparente de 96 pocillos, por triplicado. Se preparó una dilución en serie de medio de crecimiento completo que contiene cobimetinib al doble de la concentración final y se dispusieron 100 µl a través de la titulación del compuesto de prueba, por triplicado. Se agregan tres mil células por pocillo en 100 µl de medio de crecimiento completo en cada placa de 96 pocillos. Las placas se incuban durante 67-72 horas a 37 ºC, 5% de CO_2 y 95% de humedad. Al final de la incubación, se agregan 40 µl de una solución de resazurina 440 mM (Sigma, St. Louis, MO) en PBS a cada pocillo de la placa y las placas se incuban durante 5-7 horas adicionales a 37 ºC, 5% de CO_2 y 95% de humedad. Las placas se leen con un lector Synergy2 o un lector equivalente (Biotek, Winooski VT) usando una excitación de 540 nm y una emisión de 600 nm. La sinergia del fármaco se evaluó por medio de un análisis

BLISS con el software Combenefit (Cancer Research UK Cambridge Institute, Cambridge, RU). Los datos se analizan usando el software Prism (GraphPad, San Diego, CA) para calcular los valores de IC_{50}. Los cambios en los valores de IC_{50} del compuesto de prueba se informan a partir de curvas de terapia combinada con restricción superior.

Ensayo de proliferación de células MiaPaca-2 combinado (2)

[000366] Las células Miapaca-2 (Nº catálogo (#CRL-1420) se obtienen de *American Type Culture Collection* (ATCC, Manassas, VA). Brevemente, las células se cultivaron en DMEM suplementado con 10% de suero fetal bovino caracterizado (Invitrogen, Carlsbad, CA), 2,5% de suero de caballo de Nueva Zelanda y 1% de penicilina/estreptomicina/L-glutamina a 37 ºC, 5% de CO_2 y 95% de humedad. La células se expanden hasta alcanzar un 70-95% de confluencia en cuyo momento se subcultivan o se cosechan para su uso en el ensayo. Se introdujo por columnas una dilución en serie 3X, de 8 puntos, del compuesto de prueba en una placa tratada para cultivo tisular, negra de fondo transparente de 384 pocillos usando el equipo Beckman Coulter Echo 650, . Asimismo, se introdujo por filas una dilución en serie 3X, de 8 puntos, de cobimetinib en la placa negra, de fondo transparente de 384 pocillos que contiene al compuesto. La concentración de DMSO se mantuvo constante al 0,4% en todos los pocillos. Se agregan 750 células por pocillo en 50 µl de medio de crecimiento completo en cada placa de 384 pocillos. Las placas se incuban durante 67-72 horas a 37 ºC, 5% de CO_2 y 95% de humedad. Al final de la incubación, se agregan 10 µl de una solución de resazurina 440 mM (Sigma, St. Louis, MO) en PBS a cada pocillo de la placa y las placas se

incuban durante 4-6 horas adicionales a 37 ºC, 5% de CO_2 y 95% de humedad. Las placas se leen con un lector Synergy2 o un lector equivalente (Biotek, Winooski VT) usando una excitación de 540 nm y una emisión de 600 nm. La sinergia del fármaco se evaluó por medio de un análisis BLISS con el software Combenefit (Cancer Research UK Cambridge Institute, Cambridge, RU). Los datos se analizan usando el software Prism (GraphPad, San Diego, CA) para calcular los valores de IC_{50}. Los cambios en los valores de IC_{50} del compuesto de prueba se informan a partir de curvas de terapia combinada con restricción superior.

Tabla K. Inhibición de la proliferación celular con células A375 (1), H2405 (1), WM3928 (1), WM3629 (1), MiaPaca-2 (1) y en combinación con cobimetinib con células MiaPaca-2 (1) por los ejemplos de compuestos ("Nº Ej.").

Ej. Nro.	**A375 (1) IC_{50}**	**H2405 (1) IC_{50}**	**WM3928 (1) IC_{50}**	**WM3629 (1) IC_{50}**	**MiaPaca-2 (1) IC_{50}**	**MiaPaca-2 Combo (1) 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	**+++**				**++++**	
35	**+++**				**++++**	
36	**+++**				**++++**	
37	**+**				**++++**	
38	**++++**					
39	**+++**				**++++**	**++**

40	**++++**				**++++**	
41	**++**	**+**	**+**		**++++**	**+**
42	**++++**	**+++**	**++++**		**++++**	
43	**+++**		**+**		**++++**	**++**
44	**++++**					
45	**++++**					
46	**++++**				**++++**	
47	**++++**				**++++**	**++**
48	**+++**	**++**	**+++**		**++++**	**+**
49	**+++**				**++++**	
50	**+**	**+**	**+**		**++++**	**+**
52	**++**	**+**	**++**	**+**	**++++**	
53	**++++**	**++++**				
54	**++**	**+**	**+**		**++++**	**+**
55	**+++**				**++++**	
56	**++**	**+++**	**+++**		**++++**	

57	**++**				**++++**	
58	**++**	**+**	**++**		**++++**	
59	**++++**				**++++**	
60	**++++**				**++++**	
61	**+**				**++++**	**+**
62	**++**				**++++**	**++**
63	**++**		**+**		**++++**	**++**
64	**++**				**++++**	
65	**+++**				**++++**	
66	**++++**					
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	**++**				**++++**	
94	**++++**				**++++**	
95	**+++**					
97	**++**		**+**		**++++**	
98	**+++**				**++++**	
99	**+++**				**++++**	
100	**++**				**++++**	
101	**+++**		**++**		**++++**	
102	**++++**				**++++**	
103	**+**	**+**	**+**		**++++**	**+**
104	**+**	**+**	**+**		**++++**	**+**
105	**++++**		**++**		**++++**	
106	**+++**				**++++**	
107	**++**				**++++**	

108	**+**	**+**	**+**		**++++**	
109	**++**		**+**		**++++**	
110	**++++**		**+++**		**++++**	
111	**++++**	**++++**	**++++**		**++++**	
112	**+**	**+**	**+**		**++++**	**+**
113	**++**		**++**		**++++**	
114	**+**		**+**		**++++**	
115						
116	**++**					
117	**++**		**+**		**++++**	**+**
118	**+**		**+**		**++++**	**+**
120	**++++**				**++++**	
121	**++**				**++++**	
122	**++++**	**++++**	**++++**		**++++**	
123	**++**		**++**		**++++**	
124	**+**	**+**	**+**		**++++**	**+**

125	**+**	**+**	**+**		**+++**	
127	**+**				**++++**	**+**
129	**+++**	**++**	**++**		**++++**	
130	**++++**	**++**				
131	**++++**	**++++**	**++++**		**++++**	
132	**+++**		**++**		**++++**	
133	**++++**	**+++**				
134	**++**	**++**	**+**		**++++**	**++**
135	**+++**				**++++**	
136	**+**				**++++**	
138	**++**				**++++**	**++**
139	**++++**				**++++**	
140	**+**		**+**		**+++**	
141	**++++**				**++++**	
142	**+**				**++++**	
143	**++++**				**++++**	

144	**+++**					
145	**+**		**+**		**++++**	
146	**+**		**+**		**++++**	
148	**++++**		**+++**		**++++**	
149	**++++**					
150	**+**		**+**		**++++**	
151	**+**		**+**		**++++**	
152	**++**		**+**		**++++**	
153	**+**				**++++**	
154	**+**		**+**		**++++**	
155	**++++**					
156	**++++**		**+++**		**++++**	
157	**++++**		**++**		**++++**	
158	**+**		**++**		**++++**	**+**
159	**+++**		**++**		**++++**	
160	**++**		**+**		**++++**	**++**

161	**+**		**+**		**++++**	
162	**++**	**++**	**++**		**++++**	
163	**+**	**+**	**+**			
164	**+**				**++**	
166	**++**	**+++**			**++++**	
168	**+++**		**+++**		**++++**	
169	**+**		**+**		**++++**	
171	**+**	**++**	**+**		**++++**	
172	**+**		**+**		**++++**	**+**
173	**+++**				**++++**	
174	**+**		**+**		**++++**	
175	**++**		**+**		**++++**	**+**
176	**+**	**++**	**+**		**++++**	
177	**++**		**+**		**++++**	
178	**++**	**++**	**+**	**+**	**++++**	
179	**+**		**+**		**++++**	

180	**+**	**+**	**+**	**+**	**++++**	
181	**+**	**+**	**+**	**+**	**++++**	**+**
182	**++**		**+**		**++++**	
184	**+**		**+**		**++++**	**+**
185	**+**	**+**	**+**			
186	**+**	**+**	**+**	**+**	**++++**	
187	**+**	**++**	**+**	**+**	**++++**	
189	**++**	**++**	**+**		**++++**	**++**
190	**+**		**+**		**++++**	
191	**+**	**+**	**+**			
192	**+**	**++**	**+**		**++++**	
193	**+**	**+**	**+**		**++++**	**+**
194	**+++**		**++**		**++++**	
195	**++**					
196	**+**	**++**	**++**			
197	**+**		**+**		**++++**	**++**

198	**+**	**+**	**+**		**++++**	**+**
199	**++++**	**++**	**++++**			
200	**+**		**+**		**++++**	
201	**++**	**++**	**++**			
202	**+**	**++**	**+**		**++++**	
203	**+**		**+**		**++++**	
204	**++**	**++**	**++**		**++++**	
205	**++**		**++**			
207	**++++**	**++++**				
210						**++**
211						
212	**+**	**+**		**+**	**++++**	
213			**++**		**++++**	
214	**+**	**++**	**+**	**+**	**++++**	**++**
215	**+++**		**+++**		**++++**	
216	**+**		**+**		**++++**	

217	**+**	**++**	**++**			
218	**+**	**++**	**+**		**++++**	
219	**++**		**++**		**++++**	
220	**++++**		**++++**		**++++**	
221	**++++**	**++++**	**+++**		**++++**	
222	**+**	**++**	**+**	**+**	**++++**	**+**
223	**+**	**+**	**+**			**+**
224	**+**	**+**	**+**	**+**	**++**	**+**
225	**+**	**+++**	**+**		**++++**	**+**
226	**++++**		**++++**		**++++**	
227	**++++**	**++++**				
229	**++**	**+**	**+**	**+**	**++++**	
230	**+**	**+**	**+**		**+++**	**+**
231	**+**	**+**	**+**		**++++**	
233	**+++**		**++++**		**++++**	
235	**+**	**++**	**+**	**+**	**++++**	**++**

236	**++++**	**++**	**+++**		**++++**	
237	**++++**	**+++**				
238	**+**	**++**	**+**		**++++**	**++**
239	**+**					
240	**++**	**++**				
241	**+**	**+**	**+**		**+++**	**++**
242	**+++**	**++**	**++**			
245	**+**	**+**	**+**	**+**	**++++**	**+**
246	**++**	**++**				
247	**++++**	**++**				
248	**++**					
249	**+**	**++**	**+**	**+**	**++++**	**+**
250	**++**	**++**	**++**		**++++**	
251	**+**	**++**	**+**		**++++**	**+**
252	**++++**		**+++**		**++++**	
253	**++**	**++**	**+**		**++++**	

254	**++++**	**++++**	**++++**		**++++**	
255	**+**	**++**	**+**			
256	**+++**	**++**	**+++**		**++++**	
257	**+**		**+**		**++++**	**+**
258	**++++**	**++++**				
259	**+++**	**++**				
261	**+**					
262	**+**		**+**		**++++**	
263	**++++**		**+++**		**++++**	
264	**+**	**++**	**+**	**+**	**++++**	
265	**+**	**+**	**+**		**++++**	**++**
266	**++**	**++**				
267	**++**	**+++**	**++**		**++++**	
268	**++**	**++**				
269	**+**	**+**				
270	**++**	**++**	**++**		**++++**	

271	**+++**	**++**	**+**		**++++**	
272	**++++**	**++**	**++**		**++++**	
273	**++++**	**++++**	**++++**		**++++**	
274	**+**	**+**	**+**	**+**	**++++**	**+**
275	**++++**					
276	**+**	**+**				
277	**+++**	**++**	**++**			
278	**++++**	**++++**	**++++**		**++++**	
279	**++**	**++**	**+**		**++++**	**+**
280	**++**	**++**	**+**		**++++**	
281	**++++**	**++**	**++++**		**++++**	
282	**+**	**+++**	**++**		**++++**	**+**
283	**++**	**++**	**++**		**++++**	
284	**+**	**+++**	**+**		**++++**	
285	**++++**	**++++**	**++++**			
286	**+++**	**++**	**++**		**++++**	

287	**++++**	**+++**	**++**		**++++**	
288	**++++**	**++++**	**++++**		**++++**	
289	**++++**					
290	**++++**	**++++**	**+++**		**++++**	
291	**++**	**++**	**+**		**++++**	
292	**++**	**++**	**++**		**++++**	
293	**++**					
294	**++++**	**++**				
295	**+++**	**++**	**++**		**++++**	
297	**+**	**+**	**+**		**++++**	**+**
298	**++**	**++**	**++**		**++++**	
299	**++**	**++**	**+++**		**++++**	
300	**+**	**+**	**+**		**++++**	
301	**++**	**++**	**++**		**++++**	
302	**+**	**++**	**+**	**+**		**+**
303	**+**	**+**	**+**	**+**		**+**

304	**++**	**++**	**+**	**+**	**++++**	**+**
305	**++**	**++**	**++**		**++++**	
306	**++++**	**++++**			**++++**	
307	**+++**	**+**	**++**		**++++**	
308	**+**	**+**	**+**	**+**	**++++**	**+**
309	**++++**	**++++**			**++++**	
310	**++**	**++**			**++++**	
311	**+**	**++**				
312	**++**	**++**	**++++**		**++++**	
313	**++++**	**++**	**++++**			
314	**++**	**+++**	**+++**			
315	**+**	**+**	**+**	**+**		**+**
316	**++++**	**++++**				
317	**++++**	**++++**				
318	**++++**	**++++**				
319	**+**	**+**				**+**

320	**++++**	**++++**	**++++**			
321	**++**	**++**	**++**	**+**		
322	**++++**	**++++**				
323	**++**	**++**	**++**			
324	**++++**					
325	**++**	**++**	**+++**	**+**		
326	**++++**	**++++**	**++++**			
327	**++++**	**++++**	**++++**	**++++**		
328	**++**	**++**	**++++**			
329	**+++**	**+++**	**++++**			
330	**++++**	**++++**				
331	**++**	**++**	**+++**			
332	**++++**	**++++**	**++++**			
333	**++++**	**++++**				
341	**++++**		**++++**			
346	**++++**	**++++**				

347	**++++**	**++++**				
348	**++++**	**++++**	**++++**		**++++**	
357	**++++**	**++++**				
358	**++++**	**++++**	**++++**			**++++**
359	**++++**	**++++**				
360	**++++**	**++++**	**++++**			
361	**++++**	**+++**				
362	**++++**	**++++**				
363	**++++**	**++++**				
364	**++++**	**+++**	**++++**			
365	**++++**	**++++**				
366	**++++**	**++++**				
367	**++**	**++**				
368	**++++**	**++++**				
369	**++++**	**+++**				
370	**++++**	**+++**	**++++**			

371	**++**	**++**	**++**			
372	**++++**	**++++**				
373	**++++**	**++++**				
374	**++++**	**++++**				
375	**++**	**++**	**+**			
376	**+**	**++**	**++**			
377	**++**	**++**	**+**			
378	**+**	**++**	**++**			
379	**+**	**++**	**+**		**++++**	
380	**++**	**++**	**+**			
381	**++++**	**++++**				
382	**++++**	**++++**				
383	**++++**	**++++**				
384	**+**	**++**	**+**		**++++**	
385	**++++**	**++++**	**++++**			
386	**++**	**+++**	**++**			

387	**++++**	**++++**	**++**			
388	**++++**	**++++**	**+++**			
389	**++++**	**++++**	**+++**			
391	**+**	**+++**	**+**		**++++**	
392	**++++**	**++++**	**++++**			
393	**++**	**++**	**+**		**++++**	
394	**+**	**+**	**+**	**+**	**++**	**++++**
395	**+**	**+**	**+**	**+**	**++**	
396	**+**	**+**	**+**		**++++**	
397	**+**	**+**	**+**	**+**	**++**	
398	**+**	**+**	**+**		**+++**	
399	**+**	**+**	**+**			
400	**++++**	**++++**	**++++**			
401	**+**	**++**	**+**		**++++**	
402	**++**	**+++**	**++**			
403	**++**	**++**	**+**			

404	**++**	**++++**	**++**			
405	**+**	**+**	**+**		**+++**	
406	**+**	**+**	**+**		**+++**	
407	**++++**	**+++**	**++++**			
408	**++**	**++**	**++**			
409	**++++**	**++++**	**++++**			
410	**+**	**++**	**+**		**++++**	
411	**+++**	**++**	**+**		**++++**	
412	**+**	**+**	**+**		**+++**	
413	**+**	**+**	**+**		**++++**	**++**
414	**+**	**+**	**+**		**++**	
415	**++++**		**++++**			
416	**++**	**++**	**+**		**+++**	
417	**+**	**+**	**+**		**+++**	
418	**+**	**+**	**+**		**++**	
419	**+**	**+**	**+**		**++**	

420	**+**	**+**	**+**			
421	**+**	**+**	**+**		**++++**	
422	**++++**	**++**	**++**			
423	**+**		**+**			
424	**+**		**+**			
425	**+**	**+**	**+**			
427	**++**	**++**	**+**		**++++**	
428	**++**	**++**	**++**			
429	**+**	**+**	**+**			
430	**++**	**++**	**+**		**++++**	
431	**+**	**+**	**+**		**++++**	
432	**+++**		**++**			
433	**+**		**+**		**+++**	
434	**+**		**+**		**++**	
435	**+**	**+**	**+**		**+++**	
436	**++**	**+**	**+**		**++++**	

437	**++++**	**++**	**+++**		**++++**	
438	**+**	**++**	**+**		**++++**	**++**

En la Tabla K, "+" se refiere a un valor de IC_{50} menor o igual a 100 nM; "++" se refiere a un valor de IC_{50} mayor que 100 nM y menor o igual a 500 nM; "+++" se refiere a un valor de IC_{50} mayor que 500 nM y menor o igual a 1000 nM; y "++++" se refiere a un valor de IC_{50} mayor que 1000 nM y menor o igual a 10000 nM.

Tabla L. Inhibición de la proliferación celular con células A375 (2), H2405 (2), WM3928 (2), WM3629 (2), MiaPaca-2 (2) y en combinación con cobimetinib con células MiaPaca-2 (2) por los ejemplos de compuestos ("Nº Ej.").

Ej. Nro.	A375 (2) IC_{50}	H2405 (2) IC_{50}	WM3928 (2) IC_{50}	WM3629 (2) IC_{50}	MiaPaca-2 (2) IC_{50}	MiaPaca-2 Combo (2) IC_{50}
439	++	++	++		++++	
440	++	++	+		++++	+++
441	+	+	+		++++	++
442	+	+	+		+++	
443	++	+	+	+	+++	++
444	++		++			
445	++	+	+	+	++++	++
446	++	++	+	+	++++	

447	++++		+++			
448	++	++	+			
449	+	+	+			
450	++	++	++			
451	+		+			
452	++	++	++			
453	++	++	++			
454	+	+	+			
455	+	+	+			
456	+	+	+			
457	+	+	+			
458	++	+	+			
459	+	+	+			
460	++	++	+			
461	+	+	+			
462	++++	+++	+++			
463	+++		++			
464	++		++			
465	+++	++	++			
466	++	++	+	+		
467	+	+	+		+++	
468	++	+	+		+++	
469	++	++	++	+	++++	
470	++	+	+	+	++++	
471	++++	++++	++++			

472	++	++	+++			
473	+	++	+	+		
474	+	+	+	+		
475	++++	++++	++++			
476	+	+	+	+	++++	++
477	++++	++++	+++	+		
478	++++	+	++			
479	++	++	+	+	++++	++++
480	++	++	+	+	++++	
481	++++	++++	++++	++++		
482	++	++	++	+	++++	++++
483	++++	++++	+++	+		
484	+	++	+	+	++++	+++
485	+	++	+	+	++++	
486	++	+++	++	+	++++	++++
487	+	+	+	+	++++	++
488	++	++	++	+		
489	+	+	+	+	++++	++
490	++	++	++	+		
491	++++	++	+++	+		
492	++	++	++	+		
493	+	++	+	+	++++	++
494	++++	++++	+++	+	++++	
495	+	++	+	+	++++	
496	+	++	+	+	++++	

497	++	++	++	+	++++	
498	++	++	+	+	++++	
499	+	++	++	+	++++	
500	++++	++++	+++	+	++++	
501	++	++	++	+	++++	
502	+	+	+	+	+++	
503	++	++	+	+	++++	

En la Tabla L, "+" se refiere a un valor de IC_{50} menor o igual a 100 nM; "++" se refiere a un valor de IC_{50} mayor que 100 nM y menor o igual a 500 nM; "+++" se refiere a un valor de IC_{50} mayor que 500 nM y menor o igual a 1000 nM; y "++++" se refiere a un valor de IC_{50} mayor que 1000 nM y menor o igual a 10000 nM.

EQUIVALENTES

[000367] Aunque se han descrito formas de realización específicas, la memoria descriptiva precedente es ilustrativa y no restrictiva. Muchas variaciones de las formas de realización serán evidentes para el experto en la materia con la revisión de esta memoria descriptiva. El alcance completo de lo que se describe se deberá determinar con referencia a las reivindicaciones, junto con su alcance completo de equivalentes y la memoria descriptiva, junto con dichas variantes.

[000368] A menos que se indique de otra manera, todos los números que expresan cantidades de ingredientes, condiciones de reacción y semejantes, que se utilizan en la memoria descriptiva y en las reivindicaciones se

interpretarán en todos los casos como modificados por el término "aproximadamente." Por lo tanto, a menos que se indique lo contrario, los parámetros numéricos indicados en esta memoria descriptiva y en las reivindicaciones adjuntas son aproximaciones que pueden variar dependiendo de las propiedades deseadas que se pretenden obtener.