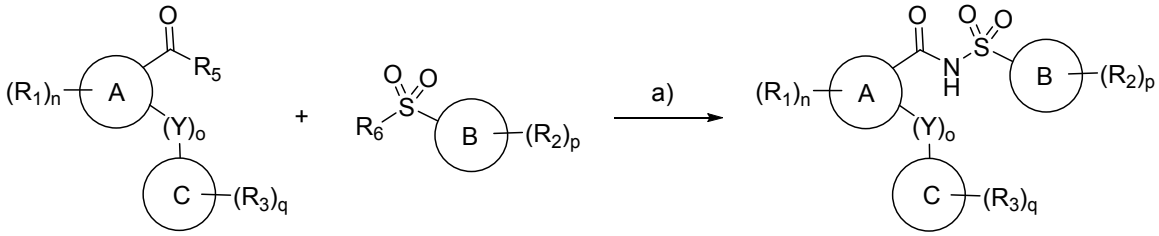
Métodos de preparación de compuestos de la fórmula I

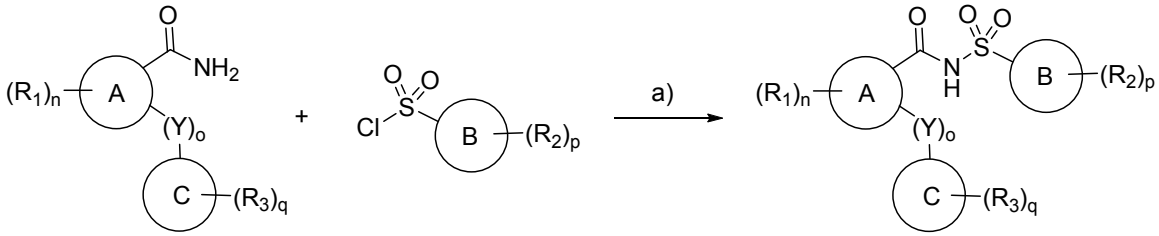
Los compuestos de la invención se pueden preparar por medio de métodos conocidos y como se ilustra en los Esquemas I–XX1.Anillo A, B, C y R, R_1, R_2, R_3, R_4, X, Y,Z y n, o, p, q son como se definen en la memoria descriptiva, a menos que se observe otra cosa más abajopara cada esquema individual.

Esquema I



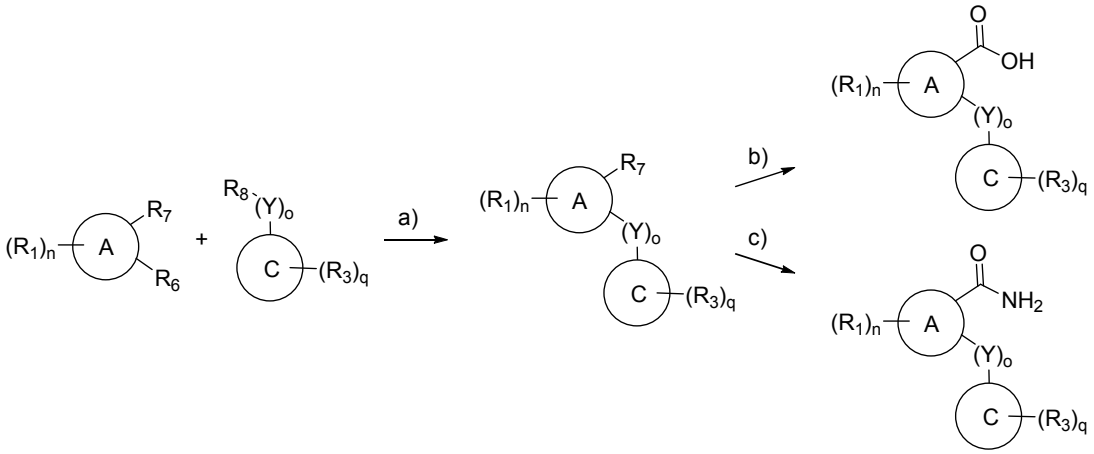
R_5 = OH, R_6 = NH_2: HATU, Et_3N o (i–Pr)$_2$NEt o K_2CO_3 o Na_2CO_3, DMF o CH_2Cl_2 o NMP; R_5 = OH, R_6 = NH_2: $SOCl_2$, CH_2Cl_2 y DMF (cantidad catalítica), luego Et_3N, CH_2Cl_2; R_5 = NH_2, R_6 = Cl: NaH o Cs_2CO_3, DMF o THF; o piridina, CH_2Cl_2.

Esquema II



NaH o Cs_2CO_3, DMF o THF; o piridina, CH_2Cl_2.

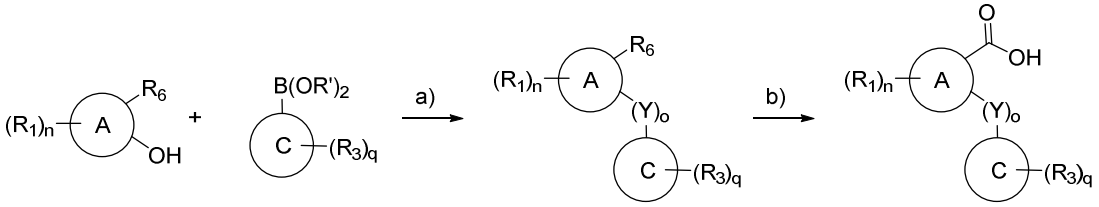
Esquema III



R_7 = CN o CO_2R', R_6 = halógeno (Cl o Br), Y = enlace, R_8 = ácido o éster borónico:

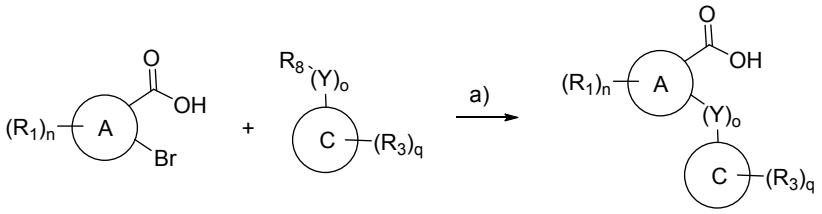
$Pd(dppf)Cl_2*CH_2Cl_2$, $NaHCO_3$ o Na_2CO_3, agua, DMA o DME; Y = O o N(R'), R_8 = H:NaH o Cs_2CO_3 o KHMDS; DMF o DMSO o dioxano o DMF/THF; Y = O, R_8 = H:$Cu(OTf)_2$, Cs_2CO_3, tolueno; Y = C(R')(R''), R_8 = ZnBr:$Pd(dppf)Cl_2*CH_2Cl_2$ o $Pd(PPh_3)_4$ o $Pd(OAc)_2$ y tBu_3P*HBF_4, THF; Y = C(R')(R''), R_8 = Cl o Br:K_2CO_3 o KOH, DMF o *i*–PrOH. b) KOH o NaOH o LiOH, agua, *i*–PrOH o EtOH o MeOH; o HCl en AcOH. c) H_2O_2, NaOH, EtOH; o KOH, EtOH.

Esquema IV



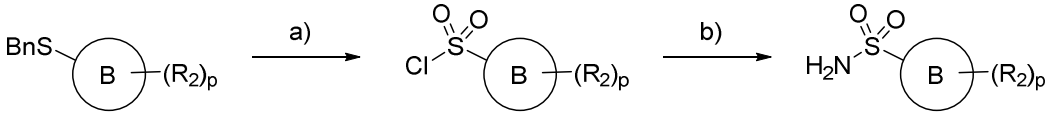
R_6 = Br, CN o CO_2R'':$Cu(OAc)_2$, piridina, DCE; b) R_6 = Br o está ausente:*n*–BuLi, THF, CO_2.

Esquema V



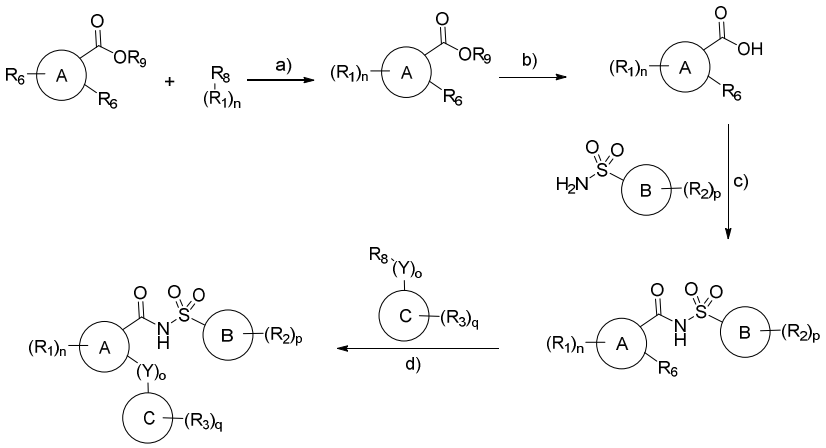
$Cu(OTf)_2$, Cs_2CO_3, tolueno. Y = O, R_8= H.

Esquema VI



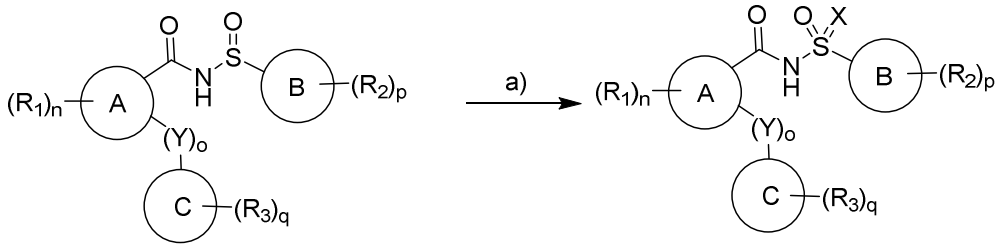
Cl_2, agua, $CHCl_3$; b) NH_3 o NH_4OH, MeOH o CH_2Cl_2 o dioxano.

Esquema VII



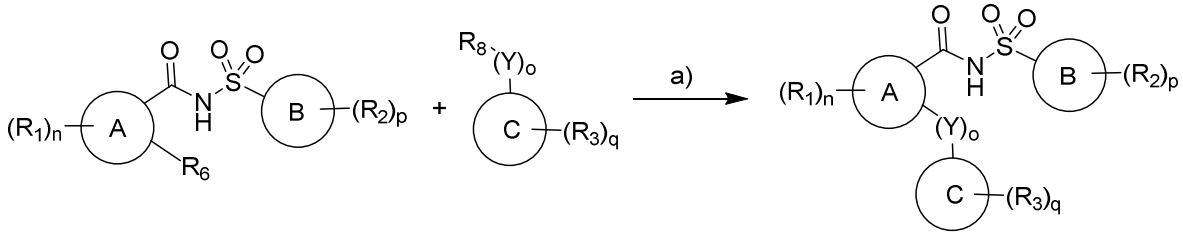
R_6= halógeno (Cl), R_8 = $B(OR'')_2$, R_9 = un grupo protector (*ter*–butilo) o cuando R_8está ausente R_1= resto con contenido de N: EtOH, tolueno,agua, Na_2CO_3, $Pd(PPh_3)_4$ o NaH y DMF; b) TFA, CH_2Cl_2; c) CDI, NaH, DMF; d) C = resto con contenido de N, Y y R_8están ausentes o R_8 = NHR, NH_2 o NRR: K_2CO_3, DMSO o CsF, K_2CO_3, DMSO.

Esquema VIII



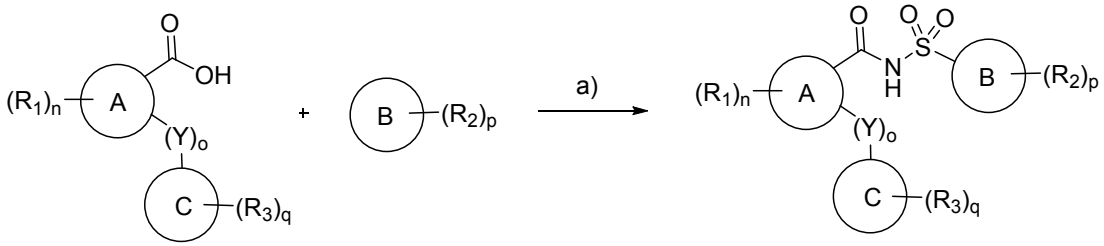
X= NH: $(CH_3)_3COK$, CH_3CN, HMDS, N–clorosuccinamida; X = NCH_3o NR: CH_3NH_2 o RNH_2, CH_3CN, N–clorosuccinamida.

Esquema IX



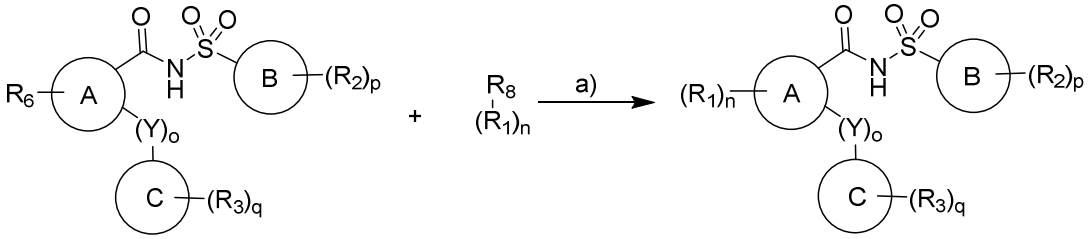
a) R_6= halógeno (Cl), Y = enlace, R_8= $B(OR'')_2$: $Pd(PPh_3)_4$ o $Pd(dppf)Cl_2*CH_2Cl_2$, Na_2CO_3, DMF, agua o dioxano o DMA.

Esquema X



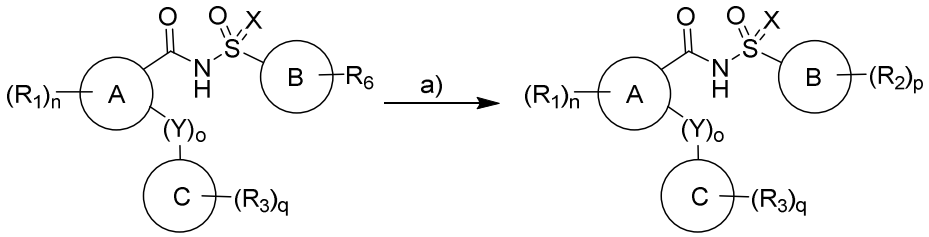
CSI, CH_2Cl_2, 45 min, luegoEt_3N, B=resto con contenido de N.

Esquema XI



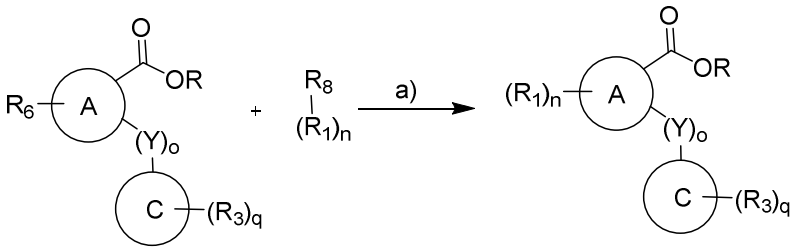
R_6 = halógeno (Cl), Y = enlace o Y = O, R_8 = B(OR'')$_2$: $Pd(PPh_3)_4$, Na_2CO_3, K_2CO_3 o K_3PO_4, DMF; R_6 = halógeno (Cl), Y = enlace, R_8 = H: CsF, DMSO, luego R_1= resto con contenido de N; R_6 = B(OR'')$_2$, Y = C(R')(R''), R_8 = halógeno (Br): $Pd(dppf)Cl_2$*CH_2Cl_2, K_2CO_3, DMF; R_6 = halógeno (Cl), R_8 = H o R_8está ausente, R_1= resto con contenido de N: *trans*–diaminociclohexano, DMF, CuI; R_6= halógeno (Cl), Y = enlace, R_8 = B(OR'')$_2$,R_1= resto con contenido de cicloalquilo C_3–C_8 opcionalmente sustituido: catalizador PEPPSI™–IPr, K_2CO_3, dioxano.

Esquema XII



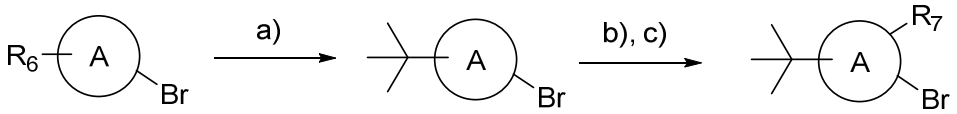
R_6 = halógeno (F, Cl), Y = enlace o Y = O, R_2 = NH_2,p = 1, X= O: NH_4OH; R_6 = NO_2, Y = O, R_2 = NH_2, p = 1, X = O: CH_3COOH, Zn; R_6 = OMe, Y = C(R')(R''), R_2 es=O, p = 1, X = O: CH_3COOH o dioxano, HBr o HCl; R_6 = NO_2, R_2 = NH_2, p = 1, X = NH: MeOH, Pd/C; R_6 = aldehído, X = O, Y = C(R')(R''), R_2 = hidroxialquilo: $NaBH_4$, MeOH.

Esquema XIII



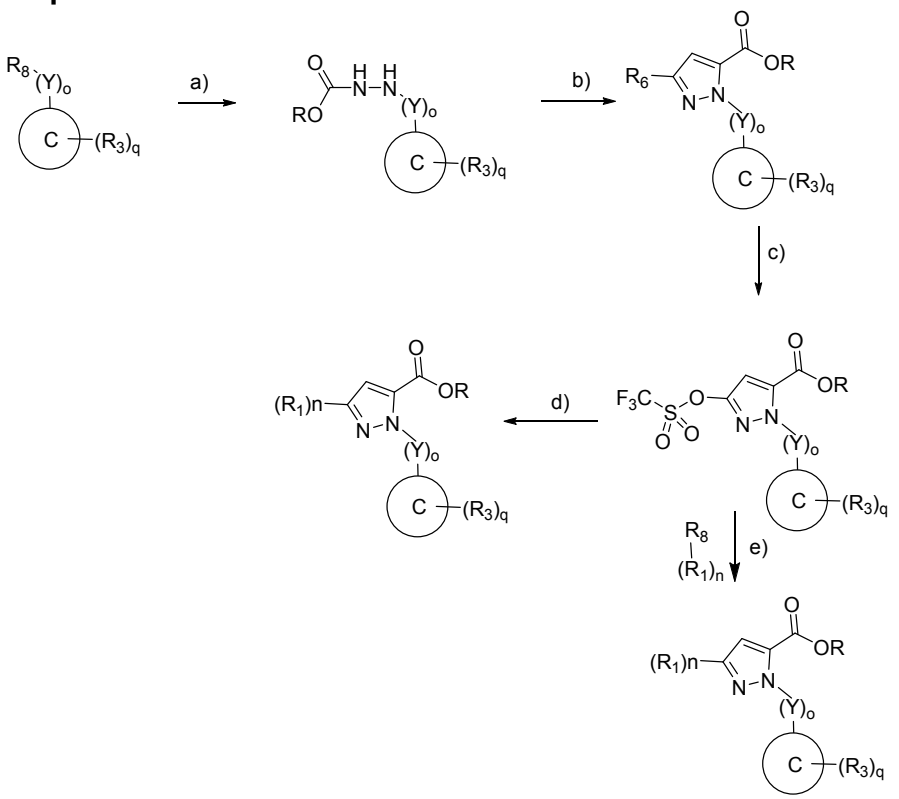
R = alquilo o H, R_6 = halógeno (Cl), R_8 = NH_2 u OH, Y = O: DMA o NaH y DMF; R = alquilo, R_6= halógeno (Cl), R_8= alquino: DMF, Et_3N, $PdCl_2(PPh_3)_2$, CuI, PPh_3; R = alquilo, R_6= halógeno (Cl), Y = O, R_8 = ZnBr: $Pd(dppf)Cl_2*CH_2Cl_2$, luego sol. ac. sat. de sal disódica de EDTA y sol. sat. ac. de NH_4Cl.

Esquema XIV



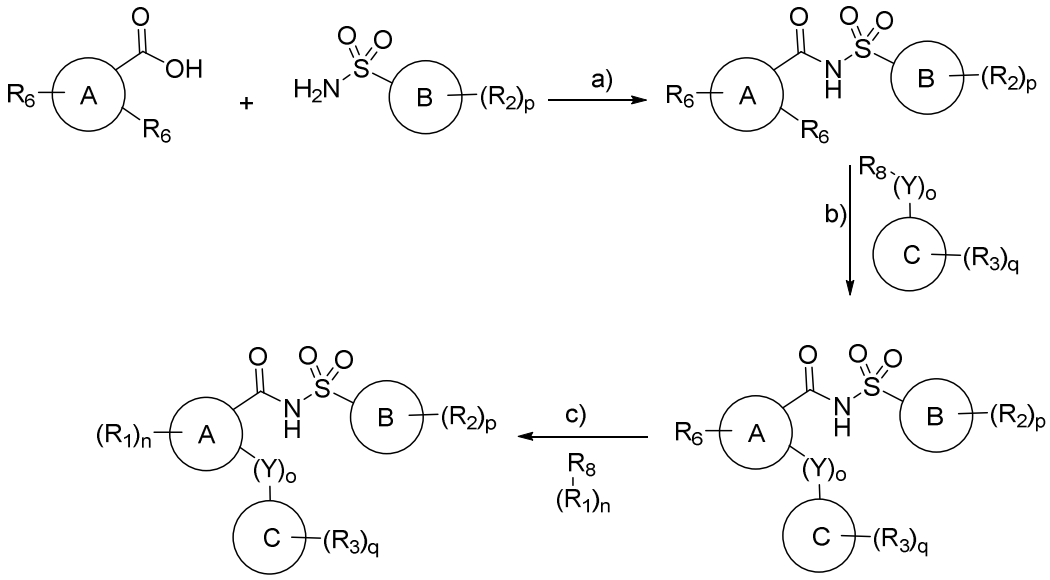
R_6 = halógeno (I): $(CH_3)_3CMgCl$, CuCN, THF; b) ácido 3–clorobenzoperoxoico, CH_2Cl_2 c) R_7 = CN: TMSCN, Et_3N, CH_3CN.

Esquema XV



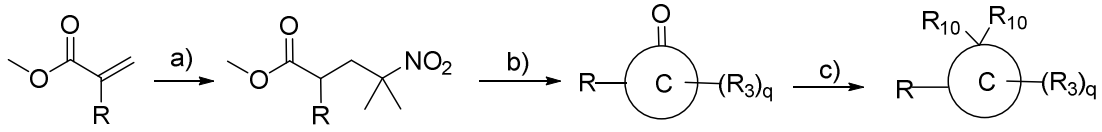
R_8 = Cl, Y = C(R')(R''), o = 1, R = alquilo (por ejemplo, metilo): *N*–aminocarbamato de metilo, K_2CO_3, DMF; b) R_6 = OH: but–2–indioato de dimetilo, MeOH, luego NaOMe c) Piridina,tolueno,anhídrido tríflico; d)R_1= éster borónico:Bis(pinacolato)diboro, KOAc, dioxano, $Pd(dppf)Cl_2*CH_2Cl_2$, DPPF e) Y = C(R')(R''), o = 1, R = alquilo (por ejemplo, metilo): R_8 = ácido borónico, K_2CO_3, dioxano, $Pd(dppf)Cl_2*CH_2Cl_2$.

Esquema XVI



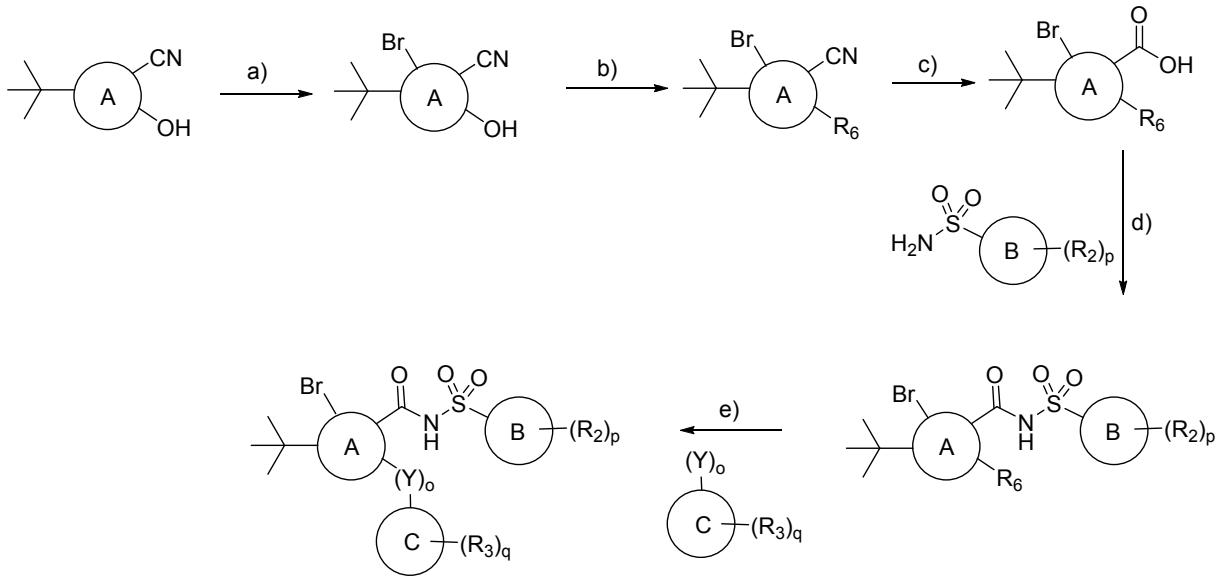
R_6= halógeno (Cl): CDI, NaH, DMF b) R_8está ausente, Y o o = 0: C = resto con contenido de N o R_8= $B(OR'')_2$, Y u o = 0: K_2CO_3, DMSO o Na_2CO_3, DMF, agua, $Pd(PPh_3)_4$,c) R_8 = $B(OR'')_2$,$Pd(PPh_3)_4$,K_2CO_3, DMF o R_8está ausente: R_1= resto con contenido de N, n = 1: CsF, DMSO.

Esquema XVII



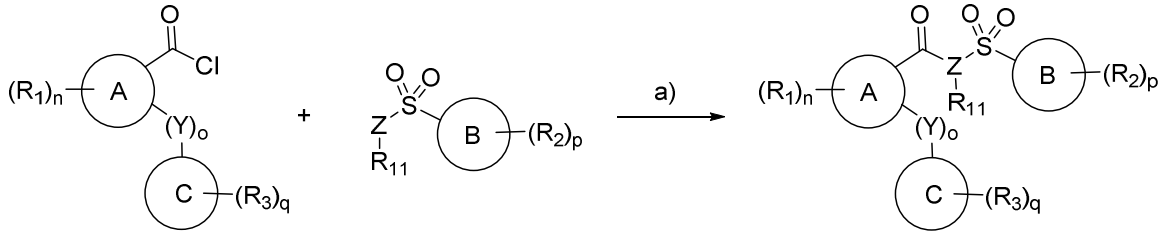
R = alquil (metilo, etilo): 2–nitropropano,dioxano, hidróxido de benciltrimetilamonio b) R_3 = grupo gem–dimetilo, q = 1, C = resto con contenido de N: $NiCl_2$ $6H_2O$, agua, MeOH, $NaBH_4$; c) R_{10} = H o D: $LiAlH_4$, THF o $LiAlD_4$, THF.

Esquema XVIII



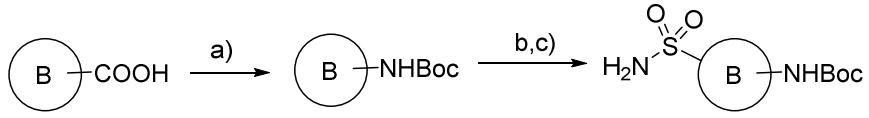
NBS, DCE; b) R_6 = Cl: $POCl_3$, PCl_5; c) R_6 = Cl: KOH, agua,*i*–PrOH; d) CDI y DMF, luego una mezcla que contiene la sulfonoamida deseada y NaH en DMF; e) C = resto con contenido de N, Y o o = 0: K_2CO_3, DMSO.

Esquema XIX



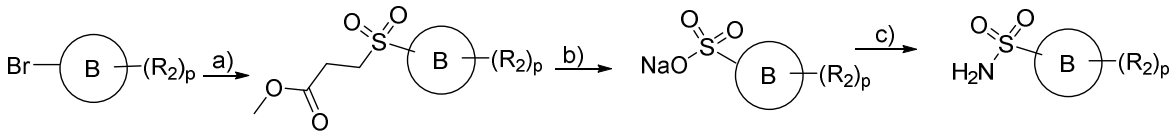
Z = CH_2, R_{11} = CO_2R, R = alquilo (metilo): NaH, DMF.

Esquema XX



Et_3N, $(CH_3)_3COH$, DPPA; b) MTBE, $(CH_3)_2CHMgCl$ en THF, luego SO_2; c) CH_3COONa, H_2NOSO_3H.

Esquema XXI



DMSO, SMOPS; b) THF/MeOH 1:1, NaOMe en MeOH; c) DMSO, H_2NOSO_3H,

CH_3COONa.

Sales y profármacos de los compuestos de las fórmulas I–Id farmacéuticamente aceptables

También se apreciará que ciertos compuestos de las composiciones de la presente invenciónpuedan existir en forma libre para el tratamiento o, de serapropiado, como un derivado farmacéuticamente aceptable o uno de sus profármacos.De acuerdo con la presente invención, un derivado o un profármaco farmacéuticamente aceptable incluyen, pero sin limitación, sales, ésteres, sales de tales ésteres farmacéuticamente aceptables o cualquier otro aducto o derivado que después de la administración a un paciente que lo necesita es capaz de proporcionar, directamente o indirectamente, un compuesto como se describe en otra parte en la presente o uno de sus metabolitos o residuos.

Como se usa en la presente, la expresión "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a aquellas sales que son, dentro del alcance del buen criterio médico, apropiadas para usar en contacto con los tejidos de seres humanos y animales inferiores sin indebidatoxicidad, irritación, respuesta alérgica y similares y conllevan una relación razonable de riesgo/beneficio.Una “sal farmacéuticamente aceptable” significa cualquier sal no tóxica o sal de un éster de un compuesto de esta invención que, después de administrar a un receptor, es capaz de proporcionar, ya sea directa o indirectamente, un compuesto de esta invención o uno de sus metabolitos o residuos de acción inhibidora.

Las sales farmacéuticamente aceptables son bien conocidas en el arte. Por ejemplo, S. M. Berge, *et al.* describen sales farmacéuticamente aceptables en detalle en *J. Pharmaceutical Sciences*, 1977, *66*, 1–19, incorporado en la presente por referencia.Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de esta invención incluyen aquellos derivados de ácidos y bases inorgánicos y orgánicos apropiados.Los ejemplos de sales por adición de ácidos no tóxicos farmacéuticamente aceptables son sales de un grupo amino formado con ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico y ácido perclórico

o con ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido oxálico, ácido maleico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido succínico o ácido malónico o usando otros métodos empleados en el artetales como intercambio iónico. Otras sales farmacéuticamente aceptables incluyen adipato, alginato, ascorbato, aspartato, bencensulfonato, benzoato, bisulfato, borato, butirato, canforato, canforsulfonato, citrato, ciclopentanpropionato, digluconato, dodecilsulfato, etansulfonato, formiato, fumarato, glucoheptonato, glicerofosfato, gluconato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, yodhidrato, 2–hidroxi–etansulfonato, lactobionato, lactato, laurato, laurilsulfato, malato, maleato, malonato, metansulfonato, 2–naftalensulfonato, nicotinato, nitrato, oleato, oxalato, palmitato, pamoato, pectinato, persulfato, 3–fenilpropionato, fosfato, picrato, pivalato, propionato, estearato, succinato, sulfato, tartrato, tiocianato, p–toluensulfonato, undecanoato, valeratoy similares. Las sales derivadas de bases apropiadas incluyen sales de metal alcalino, metal alcalinotérreo, amonio y N^+(alquilo $C_{1–4})_4$.Esta invención también prevé la cuaternización de cualquier grupo con contenido de nitrógeno básico de los compuestos revelados en la presente. Los productos solubles o dispersables en agua o en aceite se pueden obtener por medio de tal cuaternización. Las sales representativas de metalalcalino o alcalinotérreo incluyen sodio, litio, potasio, calcio, magnesio, y similares. Otras sales farmacéuticamente aceptables incluyen, de ser apropiado, cationes amonio no tóxico, amoniocuaternario y cationes amina formados usando contraiones tales como haluro, hidróxido, carboxilato, sulfato, fosfato, nitrato, sulfonato de alquilo inferior y sulfonato de arilo.

Composiciones farmacéuticas

Vehículo, adyuvante o portador farmacéuticamente aceptable

En un aspecto, la presente invención caracteriza una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la fórmula I o su sal o profármaco farmacéuticamente aceptable y un vehículo, adyuvante o portador farmacéuticamente aceptable.

Como se describió con anterioridad, las composiciones farmacéuticas de la presente invención comprenden adicionalmente un portador, adyuvante o vehículo

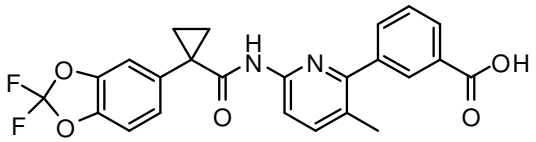
farmacéuticamente aceptable, que, como se usa en la presente, incluye todos y cualquiera de solventes, diluyentes otro vehículo líquido, asistentes de dispersión o suspensión, agentes tensioactivos, agentes isotónicos, agentes espesantes o emulsionantes, conservantes, aglutinantes sólidos, lubricantes, y similares, apropiados a la forma de dosis particular deseada.Remington: *The Scienceand Practiceof Pharmacy*, 21st edition, 2005, ed. D.B. Troy, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia y *Encyclopediaof Pharmaceutical Technology*, eds. J. Swarbrick y J. C. Boylan, 1988–1999, Marcel Dekker, New York, cuyos contenidos se incorporan por referencia en la presente, revelan varios portadores usados en la formulación de composiciones farmacéuticamente aceptables y técnicas conocidas para su preparación. Excepto si cualquier medio portador convencional es incompatible con los compuestos de la invención, como al producir cualquier efecto biológico indeseable o que interactúe de otro modo de forma nociva con otros componentes de la composición farmacéuticamente aceptable, su uso está contemplado dentro del alcance de la invención. Algunos ejemplos de materiales que pueden servir como portadores farmacéuticamente aceptables incluyen, pero sin limitación, intercambiadores iónicos, alúmina, estearato de aluminio, lecitina, proteínas séricas, tales como albúmina de suero humano, sustancias tamponantes tales como fosfatos, glicina, ácido sórbico o sorbato de potasio, mezclas de glicéricos parciales de ácidos grasos saturadosvegetales, agua, sales o electrolitos, tales como sulfato de protamina, hidrógeno–fosfato de disodio, hidrógeno–fosfato de potasio, cloruro de sodio, sales de zinc, sílice coloidal, trisilicato de magnesio, polivinilpirrolidona, poliacrilatos, ceras, polímeros de bloque de polietileno–polioxipropileno, lanolina, azúcares tales como lactosa, glucosa y sacarosa; almidones tales como almidón de maíz y almidón de papa; celulosa y sus derivados tales como carboximetilcelulosa sódica, etilcelulosa y acetato de celulosa; tragacanto en polvo; malta; gelatina; talco; excipientes tales como manteca de cacao y ceras en supositorios; aceites tales como aceite de maní,aceite de semillas de algodón; aceite de cártamo; aceite de sésamo; aceite de oliva; aceite de maíz y aceite de porotos de soja; glicoles; tales como un propilenglicol o

polietilenglicol; ésteres tales como oleato de etilo y laurato de etilo; agar; agentes tamponantes tales como hidróxido de magnesio e hidróxido de aluminio; ácido algínico; agua libre de pirógenos; solución salina isotónica; solución de Ringer; alcoholetílico y soluciones tamponantes de fosfato, así como otros lubricantes compatibles no tóxicostales como laurilsulfatode sodio y estearato de magnesio, así como agentes colorantes, agentes de liberación, agentes de revestimiento, agentes endulzantes, saborizantes y perfumantes, conservantes y antioxidantestambién pueden estar presentes en la composición de acuerdo con el juicio del formulador.

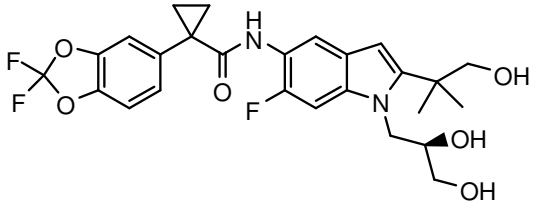
Agentes terapéuticos adicionales

En otra forma de realización, las composiciones farmacéuticas de la presente invención también comprenden uno o más agentes terapéuticos adicionales. En una forma de realización, el agente terapéutico adicional es un modulador de CFTR. En una forma de realización, el agente terapéutico adicional es un corrector de CFTR. En una forma de realización, el agente terapéutico adicional es un potenciador de CFTR. En otra forma de realización, la composición farmacéutica comprende un compuesto de la fórmula I y uno o más de los siguientes agentes terapéuticos adicionales.

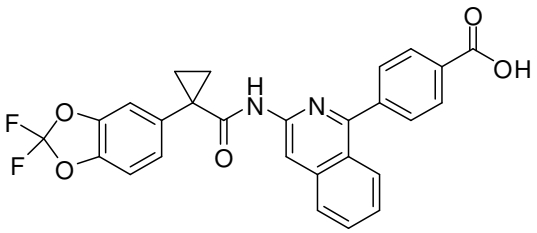
En otra forma de realización, el agente terapéutico adicional se selecciona de:



ácido 3–(6–(1–(2,2–difluorobenzo[d][1,3]dioxol–5–il)ciclopropancarboxamido)–3–metilpiridin–2–il)benzoico o su sal farmacéuticamente aceptable;



(*R*)–1–(2,2–difluorobenzo[d][1,3]dioxol–5–il)–N–(1–(2,3–dihidroxipropil)–6–fluoro–2–(1–hidroxi–2–metilpropan–2–il)–1H–indol–5–il)ciclopropancarboxamida o una de sus sales farmacéuticamente aceptables; o



ácido 4–(3–(1–(2,2–difluorobenzo[d][1,3]dioxol–5–il)ciclopropancarboxamido) isoquinolin–1–il)benzoico o su sal farmacéuticamente aceptable.

En otra forma de realización, la composición farmacéutica de la presente invención comprende un compuesto de la fórmula I o su sal farmacéuticamente aceptable y ácido 3–(6–(1–(2,2–difluorobenzo[d][1,3]dioxol–5–il)ciclopropancarboxamido)–3–metilpiridin–2–il)benzoico o su sal farmacéuticamente aceptable.

En otra forma de realización, la composición farmacéutica de la presente invención comprende un compuesto de la fórmula I o su sal farmacéuticamente aceptable y (*R*)–1–(2,2–difluorobenzo[d][1,3]dioxol–5–il)–N–(1–(2,3–dihidroxipropil)–6–fluoro–2–(1–hidroxi–2–metilpropan–2–il)–1H–indol–5–il)ciclopropancarboxamida o su sal farmacéuticamente aceptable.

En otra forma de realización, la composición farmacéutica de la presente invención comprende un compuesto de la fórmula I o su sal farmacéuticamente aceptable y ácido 4–(3–(1–(2,2–difluorobenzo[d][1,3]dioxol–5–il)ciclopropancarboxamido) isoquinolin–1–il)benzoico o su sal farmacéuticamente aceptable.

En otra forma de realización, la composición farmacéutica de la presente invencióncomprende*N*–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(6–isopropoxi–3–piridil)–2–[(3R)–3–fenil–1–piperidil]piridin–3–carboxamida (Compuesto 1209)(Compuesto 233) o su sal farmacéuticamente aceptable; y un compuesto seleccionado de ácido 3–(6–(1–(2,2–difluorobenzo[d][1,3]dioxol–5–il)ciclopropancarboxamido)–3–metilpiridin–2–il)benzoico, (*R*)–1–(2,2–difluorobenzo[d][1,3]dioxol–5–il)–N–(1–(2,3–dihidroxipropil)–6–fluoro–2–(1–hidroxi–2–metilpropan–2–il)–1H–indol–5–il)ciclopropancarboxamida o ácido 4–(3–(1–(2,2–difluorobenzo[d][1,3]dioxol–5–il)ciclopropancarboxamido) isoquinolin–1–il)benzoico o sus sales farmacéuticamente aceptables.

En otra forma de realización, la composición farmacéutica de la presente invencióncomprendeN–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(4–cloro–3–isobutoxi–fenil)–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida (Compuesto 238) o su sal farmacéuticamente aceptable; y un compuesto seleccionado de ácido 3–(6–(1–(2,2–difluorobenzo[d][1,3]dioxol–5–il)ciclopropancarboxamido)–3–metilpiridin–2–il)benzoico, (*R*)–1–(2,2–difluorobenzo[d][1,3]dioxol–5–il)–N–(1–(2,3–dihidroxipropil)–6–fluoro–2–(1–hidroxi–2–metilpropan–2–il)–1H–indol–5–il)ciclopropancarboxamida o ácido 4–(3–(1–(2,2–difluorobenzo[d][1,3]dioxol–5–il)ciclopropancarboxamido)isoquinolin–1–il)benzoico o sus sales farmacéuticamente aceptables.

En otra forma de realización, la composición farmacéutica de la presente invención comprende 6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)–N–(1H–pirazol–3–ilsulfonil)–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida (Compuesto 318) o su sal farmacéuticamente aceptable; y un compuesto seleccionado de ácido 3–(6–(1–(2,2–difluorobenzo[d][1,3]dioxol–5–il)ciclopropancarboxamido)–3–metilpiridin–2–il)benzoico, (*R*)–1–(2,2–difluorobenzo[d][1,3]dioxol–5–il)–N–(1–(2,3–dihidroxipropil)–6–fluoro–2–(1–hidroxi–2–metilpropan–2–il)–1H–indol–5–il)ciclopropancarboxamida o ácido 4–(3–(1–(2,2–difluorobenzo[d][1,3]dioxol–5–il)ciclopropancarboxamido)isoquinolin–1–il)benzoico o sus sales farmacéuticamente aceptables.

En otra forma de realización, la composición farmacéutica de la presente invencióncomprende*N*–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–*ter*–butil–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida (Compuesto 228) o su sal farmacéuticamente aceptable; y un compuesto seleccionado de ácido 3–(6–(1–(2,2–difluorobenzo[d][1,3]dioxol–5–il)ciclopropancarboxamido)–3–metilpiridin–2–il)benzoico, (*R*)–1–(2,2–difluorobenzo[d][1,3]dioxol–5–il)–N–(1–(2,3–dihidroxipropil)–6–fluoro–2–(1–hidroxi–2–metilpropan–2–il)–1H–indol–5–il)ciclopropancarboxamida o ácido 4–(3–(1–(2,2–difluorobenzo[d][1,3]dioxol–5–il)ciclopropancarboxamido)isoquinolin–1–il)benzoico o sus sales farmacéuticamente aceptables.

En otra forma de realización, la composición farmacéutica de la presente invencióncomprendeN–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)–2–

(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida (Compuesto 196) o su sal farmacéuticamente aceptable; y un compuesto seleccionado de ácido 3–(6–(1–(2,2–difluorobenzo[d][1,3]dioxol–5–il)ciclopropancarboxamido)–3–metilpiridin–2–il)benzoico, (*R*)–1–(2,2–difluorobenzo[d][1,3]dioxol–5–il)–N–(1–(2,3–dihidroxipropil)–6–fluoro–2–(1–hidroxi–2–metilpropan–2–il)–1H–indol–5–il)ciclopropancarboxamida o ácido 4–(3–(1–(2,2–difluorobenzo[d][1,3]dioxol–5–il)ciclopropancarboxamido)isoquinolin–1–il)benzoico o sus sales farmacéuticamente aceptables.

En otra forma de realización, la composición farmacéutica de la presente invención comprende N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–2–[(2S,5R)–2,5–dimetilpirrolidin–1–il]–6–(6–isopropoxi–3–piridil)piridin–3–carboxamida (Compuesto 337) o su sal farmacéuticamente aceptable; y un compuesto seleccionado de ácido 3–(6–(1–(2,2–difluorobenzo[d][1,3]dioxol–5–il)ciclopropancarboxamido)–3–metilpiridin–2–il)benzoico, (*R*)–1–(2,2–difluorobenzo[d][1,3]dioxol–5–il)–N–(1–(2,3–dihidroxipropil)–6–fluoro–2–(1–hidroxi–2–metilpropan–2–il)–1H–indol–5–il)ciclopropancarboxamida o ácido 4–(3–(1–(2,2–difluorobenzo[d][1,3]dioxol–5–il)ciclopropancarboxamido)isoquinolin–1–il)benzoico o sus sales farmacéuticamente aceptables.

En otra forma de realización, la composición farmacéutica de la presente invención comprende N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)–2–[(4S)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (Compuesto 368) o su sal farmacéuticamente aceptable; y un compuesto seleccionado de ácido 3–(6–(1–(2,2–difluorobenzo[d][1,3]dioxol–5–il)ciclopropancarboxamido)–3–metilpiridin–2–il)benzoico, (*R*)–1–(2,2–difluorobenzo[d][1,3]dioxol–5–il)–N–(1–(2,3–dihidroxipropil)–6–fluoro–2–(1–hidroxi–2–metilpropan–2–il)–1H–indol–5–il)ciclopropancarboxamida o ácido 4–(3–(1–(2,2–difluorobenzo[d][1,3]dioxol–5–il)ciclopropancarboxamido)isoquinolin–1–il)benzoico o sus sales farmacéuticamente aceptables.

En otra forma de realización, la composición farmacéutica de la presente invencióncomprende*N*–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–8,8–dimetil–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)–6,7–dihidro–5H–quinolin–3–carboxamida (Compuesto 182) o su sal farmacéuticamente aceptable; y un compuesto seleccionado de ácido 3–(6–(1–(2,2–

difluorobenzo[d][1,3]dioxol–5–il)ciclopropancarboxamido)–3–metilpiridin–2–il)benzoico, (*R*)–1–(2,2–difluorobenzo[d][1,3]dioxol–5–il)–N–(1–(2,3–dihidroxipropil)–6–fluoro–2–(1–hidroxi–2–metilpropan–2–il)–1H–indol–5–il)ciclopropancarboxamida o ácido 4–(3–(1–(2,2–difluorobenzo[d][1,3]dioxol–5–il)ciclopropancarboxamido)isoquinolin–1–il)benzoico o sus sales farmacéuticamente aceptables.

En otra forma de realización, la composición farmacéutica de la presente invención comprende N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(4–metilciclohexil)–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida (Compuesto 172) o su sal farmacéuticamente aceptable; y un compuesto seleccionado de ácido 3–(6–(1–(2,2–difluorobenzo[d][1,3]dioxol–5–il)ciclopropancarboxamido)–3–metilpiridin–2–il)benzoico, (*R*)–1–(2,2–difluorobenzo[d][1,3]dioxol–5–il)–N–(1–(2,3–dihidroxipropil)–6–fluoro–2–(1–hidroxi–2–metilpropan–2–il)–1H–indol–5–il)ciclopropancarboxamida o ácido 4–(3–(1–(2,2–difluorobenzo[d][1,3]dioxol–5–il)ciclopropancarboxamido)isoquinolin–1–il)benzoico o sus sales farmacéuticamente aceptables.

En otra forma de realización, la composición farmacéutica de la presente invención comprende 6–(p–tolil)–N–(1H–pirazol–3–ilsulfonil)–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida (Compuesto 300) o su sal farmacéuticamente aceptable; y un compuesto seleccionado de ácido 3–(6–(1–(2,2–difluorobenzo[d][1,3]dioxol–5–il)ciclopropancarboxamido)–3–metilpiridin–2–il)benzoico, (*R*)–1–(2,2–difluorobenzo[d][1,3]dioxol–5–il)–N–(1–(2,3–dihidroxipropil)–6–fluoro–2–(1–hidroxi–2–metilpropan–2–il)–1H–indol–5–il)ciclopropancarboxamida o ácido 4–(3–(1–(2,2–difluorobenzo[d][1,3]dioxol–5–il)ciclopropancarboxamido)isoquinolin–1–il)benzoico o sus sales farmacéuticamente aceptables.

En otra forma de realización, la composición farmacéutica de la presente invenciónconprendeN–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(4–clorofenil)–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida (Compuesto 234) o su sal farmacéuticamente aceptable; y un compuesto seleccionado de ácido 3–(6–(1–(2,2–difluorobenzo[d][1,3]dioxol–5–il)ciclopropancarboxamido)–3–metilpiridin–2–il)benzoico, (*R*)–1–(2,2–difluorobenzo[d][1,3]dioxol–5–il)–N–(1–(2,3–dihidroxipropil)–6–fluoro–2–

(1–hidroxi–2–metilpropan–2–il)–1H–indol–5–il)ciclopropancarboxamida o ácido 4–(3–(1–(2,2–difluorobenzo[d][1,3]dioxol–5–il)ciclopropancarboxamido)isoquinolin–1–il)benzoico o sus sales farmacéuticamente aceptables.

En otra forma de realización, la composición farmacéutica de la presente invención comprende 6–ter–butil–N–[[6–(metilamino)–2–piridil]sulfonil]–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida (Compuesto 262) o su sal farmacéuticamente aceptable; y un compuesto seleccionado de ácido 3–(6–(1–(2,2–difluorobenzo[d][1,3]dioxol–5–il)ciclopropancarboxamido)–3–metilpiridin–2–il)benzoico, (*R*)–1–(2,2–difluorobenzo[d][1,3]dioxol–5–il)–N–(1–(2,3–dihidroxipropil)–6–fluoro–2–(1–hidroxi–2–metilpropan–2–il)–1H–indol–5–il)ciclopropancarboxamida o ácido 4–(3–(1–(2,2–difluorobenzo[d][1,3]dioxol–5–il)ciclopropancarboxamido)isoquinolin–1–il)benzoico o sus sales farmacéuticamente aceptables.

En otra forma de realización, la composición farmacéutica de la presente invencióncomprendeN–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(4–cloro–2–fluoro–fenil)–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida (Compuesto 207) o su sal farmacéuticamente aceptable; y un compuesto seleccionado de ácido 3–(6–(1–(2,2–difluorobenzo[d][1,3]dioxol–5–il)ciclopropancarboxamido)–3–metilpiridin–2–il)benzoico, (*R*)–1–(2,2–difluorobenzo[d][1,3]dioxol–5–il)–N–(1–(2,3–dihidroxipropil)–6–fluoro–2–(1–hidroxi–2–metilpropan–2–il)–1H–indol–5–il)ciclopropancarboxamida o ácido 4–(3–(1–(2,2–difluorobenzo[d][1,3]dioxol–5–il)ciclopropancarboxamido)isoquinolin–1–il)benzoico o sus sales farmacéuticamente aceptables.

En otra forma de realización, la composición farmacéutica de la presente invencióncomprendeN–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(4–isobutoxifenil)–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida (Compuesto 320) o su sal farmacéuticamente aceptable; y un compuesto seleccionado de ácido 3–(6–(1–(2,2–difluorobenzo[d][1,3]dioxol–5–il)ciclopropancarboxamido)–3–metilpiridin–2–il)benzoico, (*R*)–1–(2,2–difluorobenzo[d][1,3]dioxol–5–il)–N–(1–(2,3–dihidroxipropil)–6–fluoro–2–(1–hidroxi–2–metilpropan–2–il)–1H–indol–5–il)ciclopropancarboxamida o ácido 4–(3–

(1–(2,2–difluorobenzo[d][1,3]dioxol–5–il)ciclopropancarboxamido)isoquinolin–1–il)benzoico o sus sales farmacéuticamente aceptables.

En otra forma de realización, la composición farmacéutica de la presente invencióncomprende*N*–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–2–(2,3–dimetil–1–piperidil)–6–(6–isopropoxi–3–piridil)piridin–3–carboxamida (Compuesto 353) o su sal farmacéuticamente aceptable; y un compuesto seleccionado de ácido 3–(6–(1–(2,2–difluorobenzo[d][1,3]dioxol–5–il)ciclopropancarboxamido)–3–metilpiridin–2–il)benzoico, (*R*)–1–(2,2–difluorobenzo[d][1,3]dioxol–5–il)–N–(1–(2,3–dihidroxipropil)–6–fluoro–2–(1–hidroxi–2–metilpropan–2–il)–1H–indol–5–il)ciclopropancarboxamida o ácido 4–(3–(1–(2,2–difluorobenzo[d][1,3]dioxol–5–il)ciclopropancarboxamido)isoquinolin–1–il)benzoico o sus sales farmacéuticamente aceptables.

En otra forma de realización, la composición farmacéutica de la presente invencióncomprende*N*–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–2–[(2S,5R)–2,5–dimetilpirrolidin–1–il]–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)piridin–3–carboxamida (Compuesto 171) o su sal farmacéuticamente aceptable; y un compuesto seleccionado de ácido 3–(6–(1–(2,2–difluorobenzo[d][1,3]dioxol–5–il)ciclopropancarboxamido)–3–metilpiridin–2–il)benzoico, (*R*)–1–(2,2–difluorobenzo[d][1,3]dioxol–5–il)–N–(1–(2,3–dihidroxipropil)–6–fluoro–2–(1–hidroxi–2–metilpropan–2–il)–1H–indol–5–il)ciclopropancarboxamida o ácido 4–(3–(1–(2,2–difluorobenzo[d][1,3]dioxol–5–il)ciclopropancarboxamido)isoquinolin–1–il)benzoico o sus sales farmacéuticamente aceptables.

En otra forma de realización, la composición farmacéutica de la presente invencióncomprende*N*–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(6–isopropoxi–3–piridil)–2–(3–isopropil–1–piperidil)piridin–3–carboxamida (Compuesto 114) o su sal farmacéuticamente aceptable; y un compuesto seleccionado de ácido 3–(6–(1–(2,2–difluorobenzo[d][1,3]dioxol–5–il)ciclopropancarboxamido)–3–metilpiridin–2–il)benzoico, (*R*)–1–(2,2–difluorobenzo[d][1,3]dioxol–5–il)–N–(1–(2,3–dihidroxipropil)–6–fluoro–2–(1–hidroxi–2–metilpropan–2–il)–1H–indol–5–il)ciclopropancarboxamida o ácido 4–(3–(1–(2,2–difluorobenzo[d][1,3]dioxol–5–il)ciclopropancarboxamido)isoquinolin–1–il)benzoico o sus sales farmacéuticamente aceptables.

En otra forma de realización, la composición farmacéutica de la presente invencióncomprende*N*–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(6–isopropoxi–3–piridil)–2–(3–metil–1–piperidil)piridin–3–carboxamida (Compuesto 321) o su sal farmacéuticamente aceptable; y un compuesto seleccionado de ácido 3–(6–(1–(2,2–difluorobenzo[d][1,3]dioxol–5–il)ciclopropancarboxamido)–3–metilpiridin–2–il)benzoico, (*R*)–1–(2,2–difluorobenzo[d][1,3]dioxol–5–il)–N–(1–(2,3–dihidroxipropil)–6–fluoro–2–(1–hidroxi–2–metilpropan–2–il)–1H–indol–5–il)ciclopropancarboxamida o ácido 4–(3–(1–(2,2–difluorobenzo[d][1,3]dioxol–5–il)ciclopropancarboxamido)isoquinolin–1–il)benzoico o sus sales farmacéuticamente aceptables.

En otra forma de realización, la composición farmacéutica de la presente invencióncomprendeN–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–2–(2,4–dimetilfenoxi)–8,8–dimetil–6,7–dihidro–5H–quinolin–3–carboxamida (Compuesto 15) o su sal farmacéuticamente aceptable; y un compuesto seleccionado de ácido 3–(6–(1–(2,2–difluorobenzo[d][1,3]dioxol–5–il)ciclopropancarboxamido)–3–metilpiridin–2–il)benzoico, (*R*)–1–(2,2–difluorobenzo[d][1,3]dioxol–5–il)–N–(1–(2,3–dihidroxipropil)–6–fluoro–2–(1–hidroxi–2–metilpropan–2–il)–1H–indol–5–il)ciclopropancarboxamida o ácido 4–(3–(1–(2,2–difluorobenzo[d][1,3]dioxol–5–il)ciclopropancarboxamido)isoquinolin–1–il)benzoico o sus sales farmacéuticamente aceptables.

En otra forma de realización, la composición farmacéutica de la presente invención comprende N–(4–aminotiazol–2–il)sulfonil–6–ter–butil–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida (Compuesto 265) o su sal farmacéuticamente aceptable; y un compuesto seleccionado de ácido 3–(6–(1–(2,2–difluorobenzo[d][1,3]dioxol–5–il)ciclopropancarboxamido)–3–metilpiridin–2–il)benzoico, (*R*)–1–(2,2–difluorobenzo[d][1,3]dioxol–5–il)–N–(1–(2,3–dihidroxipropil)–6–fluoro–2–(1–hidroxi–2–metilpropan–2–il)–1H–indol–5–il)ciclopropancarboxamida o ácido 4–(3–(1–(2,2–difluorobenzo[d][1,3]dioxol–5–il)ciclopropancarboxamido)isoquinolin–1–il)benzoico o sus sales farmacéuticamente aceptables.

En otra forma de realización, la composición farmacéutica de la presente invencióncomprendeN–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(4–isopropilfenil)–2–(2,4,6–

trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida (Compuesto 164) o su sal farmacéuticamente aceptable; y un compuesto seleccionado de ácido 3–(6–(1–(2,2–difluorobenzo[d][1,3]dioxol–5–il)ciclopropancarboxamido)–3–metilpiridin–2–il)benzoico, (*R*)–1–(2,2–difluorobenzo[d][1,3]dioxol–5–il)–N–(1–(2,3–dihidroxipropil)–6–fluoro–2–(1–hidroxi–2–metilpropan–2–il)–1H–indol–5–il)ciclopropancarboxamida o ácido 4–(3–(1–(2,2–difluorobenzo[d][1,3]dioxol–5–il)ciclopropancarboxamido)isoquinolin–1–il)benzoico o sus sales farmacéuticamente aceptables.

En otra forma de realización, la composición farmacéutica de la presente invención comprende 6–ter–butil–N–(1H–pirazol–5–ilsulfonil)–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida (Compuesto 214) o su sal farmacéuticamente aceptable; y un compuesto seleccionado de ácido 3–(6–(1–(2,2–difluorobenzo[d][1,3]dioxol–5–il)ciclopropancarboxamido)–3–metilpiridin–2–il)benzoico, (*R*)–1–(2,2–difluorobenzo[d][1,3]dioxol–5–il)–N–(1–(2,3–dihidroxipropil)–6–fluoro–2–(1–hidroxi–2–metilpropan–2–il)–1H–indol–5–il)ciclopropancarboxamida o ácido 4–(3–(1–(2,2–difluorobenzo[d][1,3]dioxol–5–il)ciclopropancarboxamido)isoquinolin–1–il)benzoico o sus sales farmacéuticamente aceptables.

En otra forma de realización, la composición farmacéutica de la presente invencióncomprendeN–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(7–fluoro–1,3–benzodioxol–4–il)–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida (Compuesto 345) o su sal farmacéuticamente aceptable; y un compuesto seleccionado de ácido 3–(6–(1–(2,2–difluorobenzo[d][1,3]dioxol–5–il)ciclopropancarboxamido)–3–metilpiridin–2–il)benzoico, (*R*)–1–(2,2–difluorobenzo[d][1,3]dioxol–5–il)–N–(1–(2,3–dihidroxipropil)–6–fluoro–2–(1–hidroxi–2–metilpropan–2–il)–1H–indol–5–il)ciclopropancarboxamida o ácido 4–(3–(1–(2,2–difluorobenzo[d][1,3]dioxol–5–il)ciclopropancarboxamido)isoquinolin–1–il)benzoico o sus sales farmacéuticamente aceptables.

En otra forma de realización, la composición farmacéutica de la presente invenciónconprendeN–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(3–isobutoxifenil)–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida (Compuesto 8) o su sal farmacéuticamente aceptable; y un compuesto seleccionado de ácido 3–(6–(1–(2,2–

difluorobenzo[d][1,3]dioxol–5–il)ciclopropancarboxamido)–3–metilpiridin–2–il)benzoico, (*R*)–1–(2,2–difluorobenzo[d][1,3]dioxol–5–il)–N–(1–(2,3–dihidroxipropil)–6–fluoro–2–(1–hidroxi–2–metilpropan–2–il)–1H–indol–5–il)ciclopropancarboxamida o ácido 4–(3–(1–(2,2–difluorobenzo[d][1,3]dioxol–5–il)ciclopropancarboxamido)isoquinolin–1–il)benzoico o sus sales farmacéuticamente aceptables.

En otra forma de realización, la composición farmacéutica de la presente invencióncomprende*N*–(3–aminofenil)sulfonil–5–*ter*–butil–2–[(2,4,6–trimetilfenil)metil]pirazol–3–carboxamida (Compuesto 110) o su sal farmacéuticamente aceptable; y un compuesto seleccionado de ácido 3–(6–(1–(2,2–difluorobenzo[d][1,3]dioxol–5–il)ciclopropancarboxamido)–3–metilpiridin–2–il)benzoico, (*R*)–1–(2,2–difluorobenzo[d][1,3]dioxol–5–il)–N–(1–(2,3–dihidroxipropil)–6–fluoro–2–(1–hidroxi–2–metilpropan–2–il)–1H–indol–5–il)ciclopropancarboxamida o ácido 4–(3–(1–(2,2–difluorobenzo[d][1,3]dioxol–5–il)ciclopropancarboxamido)isoquinolin–1–il)benzoico o sus sales farmacéuticamente aceptables.

En otra forma de realización, la composición farmacéutica de la presente invencióncomprendeN–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(4–cloro–3–isopropoxi–fenil)–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida (Compuesto 281) o su sal farmacéuticamente aceptable; y un compuesto seleccionado de ácido 3–(6–(1–(2,2–difluorobenzo[d][1,3]dioxol–5–il)ciclopropancarboxamido)–3–metilpiridin–2–il)benzoico, (*R*)–1–(2,2–difluorobenzo[d][1,3]dioxol–5–il)–N–(1–(2,3–dihidroxipropil)–6–fluoro–2–(1–hidroxi–2–metilpropan–2–il)–1H–indol–5–il)ciclopropancarboxamida o ácido 4–(3–(1–(2,2–difluorobenzo[d][1,3]dioxol–5–il)ciclopropancarboxamido)isoquinolin–1–il)benzoico o sus sales farmacéuticamente aceptables.

En otra forma de realización, la composición farmacéutica de la presente invencióncomprendeN–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(2–fluoro–5–isobutoxi–fenil)–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida (Compuesto 351) o su sal farmacéuticamente aceptable; y un compuesto seleccionado de ácido 3–(6–(1–(2,2–difluorobenzo[d][1,3]dioxol–5–il)ciclopropancarboxamido)–3–metilpiridin–2–il)benzoico, (*R*)–1–(2,2–difluorobenzo[d][1,3]dioxol–5–il)–N–(1–(2,3–dihidroxipropil)–6–fluoro–2–

(1–hidroxi–2–metilpropan–2–il)–1H–indol–5–il)ciclopropancarboxamida o ácido 4–(3–(1–(2,2–difluorobenzo[d][1,3]dioxol–5–il)ciclopropancarboxamido)isoquinolin–1–il)benzoico o sus sales farmacéuticamente aceptables.

En otra forma de realización, la composición farmacéutica de la presente invención comprende N–(3–aminopirazin–2–il)sulfonil–8,8–dimetil–2–(4–metil–1–piperidil)–6,7–dihidro–5H–quinolin–3–carboxamida (Compuesto 197) o su sal farmacéuticamente aceptable; y un compuesto seleccionado de ácido 3–(6–(1–(2,2–difluorobenzo[d][1,3]dioxol–5–il)ciclopropancarboxamido)–3–metilpiridin–2–il)benzoico, (*R*)–1–(2,2–difluorobenzo[d][1,3]dioxol–5–il)–N–(1–(2,3–dihidroxipropil)–6–fluoro–2–(1–hidroxi–2–metilpropan–2–il)–1H–indol–5–il)ciclopropancarboxamida o ácido 4–(3–(1–(2,2–difluorobenzo[d][1,3]dioxol–5–il)ciclopropancarboxamido)isoquinolin–1–il)benzoico o sus sales farmacéuticamente aceptables.

En otra forma de realización, la composición farmacéutica de la presente invencióncomprende6–(4–cloro–3–isobutoxi–fenil)–*N*–[(2–oxo–1H–piridin–3–il)sulfonil]–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida (Compuesto 136) o su sal farmacéuticamente aceptable; y un compuesto seleccionado de ácido 3–(6–(1–(2,2–difluorobenzo[d][1,3]dioxol–5–il)ciclopropancarboxamido)–3–metilpiridin–2–il)benzoico, (*R*)–1–(2,2–difluorobenzo[d][1,3]dioxol–5–il)–N–(1–(2,3–dihidroxipropil)–6–fluoro–2–(1–hidroxi–2–metilpropan–2–il)–1H–indol–5–il)ciclopropancarboxamida o ácido 4–(3–(1–(2,2–difluorobenzo[d][1,3]dioxol–5–il)ciclopropancarboxamido)isoquinolin–1–il)benzoico o sus sales farmacéuticamente aceptables.

En otra forma de realización, la composición farmacéutica de la presente invencióncomprende2–(2,5–dimetilpirrolidin–1–il)–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)–*N*–[(2–oxo–1H–piridin–3–il)sulfonil]piridin–3–carboxamida (Compuesto 307) o su sal farmacéuticamente aceptable; y un compuesto seleccionado de ácido 3–(6–(1–(2,2–difluorobenzo[d][1,3]dioxol–5–il)ciclopropancarboxamido)–3–metilpiridin–2–il)benzoico, (*R*)–1–(2,2–difluorobenzo[d][1,3]dioxol–5–il)–N–(1–(2,3–dihidroxipropil)–6–fluoro–2–(1–hidroxi–2–metilpropan–2–il)–1H–indol–5–il)ciclopropancarboxamida o ácido 4–(3–

(1–(2,2–difluorobenzo[d][1,3]dioxol–5–il)ciclopropancarboxamido)isoquinolin–1–il)benzoico o sus sales farmacéuticamente aceptables.

En otra forma de realización, la composición farmacéutica de la presente invencióncomprende6–(2–fluoro–5–isobutoxi–fenil)–*N*–[(2–oxo–1H–piridin–3–il)sulfonil]–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida (Compuesto 279) o su sal farmacéuticamente aceptable; y un compuesto seleccionado de ácido 3–(6–(1–(2,2–difluorobenzo[d][1,3]dioxol–5–il)ciclopropancarboxamido)–3–metilpiridin–2–il)benzoico, (*R*)–1–(2,2–difluorobenzo[d][1,3]dioxol–5–il)–N–(1–(2,3–dihidroxipropil)–6–fluoro–2–(1–hidroxi–2–metilpropan–2–il)–1H–indol–5–il)ciclopropancarboxamida o ácido 4–(3–(1–(2,2–difluorobenzo[d][1,3]dioxol–5–il)ciclopropancarboxamido)isoquinolin–1–il)benzoico o sus sales farmacéuticamente aceptables.

En otra forma de realización, la composición farmacéutica de la presente invencióncomprende6–(4–cloro–3–propoxi–fenil)–*N*–[(2–oxo–1H–piridin–3–il)sulfonil]–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida (Compuesto 72) o su sal farmacéuticamente aceptable; y un compuesto seleccionado de ácido 3–(6–(1–(2,2–difluorobenzo[d][1,3]dioxol–5–il)ciclopropancarboxamido)–3–metilpiridin–2–il)benzoico, (*R*)–1–(2,2–difluorobenzo[d][1,3]dioxol–5–il)–N–(1–(2,3–dihidroxipropil)–6–fluoro–2–(1–hidroxi–2–metilpropan–2–il)–1H–indol–5–il)ciclopropancarboxamida o ácido 4–(3–(1–(2,2–difluorobenzo[d][1,3]dioxol–5–il)ciclopropancarboxamido)isoquinolin–1–il)benzoico o sus sales farmacéuticamente aceptables.

En otra forma de realización, la composición farmacéutica de la presente invencióncomprende6–(3–isobutoxifenil)–*N*–[(2–oxo–1H–piridin–3–il)sulfonil]–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida (Compuesto 125) o su sal farmacéuticamente aceptable; y un compuesto seleccionado de ácido 3–(6–(1–(2,2–difluorobenzo[d][1,3]dioxol–5–il)ciclopropancarboxamido)–3–metilpiridin–2–il)benzoico, (*R*)–1–(2,2–difluorobenzo[d][1,3]dioxol–5–il)–N–(1–(2,3–dihidroxipropil)–6–fluoro–2–(1–hidroxi–2–metilpropan–2–il)–1H–indol–5–il)ciclopropancarboxamida o ácido 4–(3–(1–(2,2–difluorobenzo[d][1,3]dioxol–5–il)ciclopropancarboxamido)isoquinolin–1–il)benzoico o sus sales farmacéuticamente aceptables.

En otra forma de realización, la composición farmacéutica de la presente invencióncomprendeN–(bencensulfonil)–5–ter–butil–2–[(2,4,6–trimetilfenil)metil]pirazol–3–carboxamida (Compuesto 45) o su sal farmacéuticamente aceptable; y un compuesto seleccionado de ácido 3–(6–(1–(2,2–difluorobenzo[d][1,3]dioxol–5–il)ciclopropancarboxamido)–3–metilpiridin–2–il)benzoico, (*R*)–1–(2,2–difluorobenzo[d][1,3]dioxol–5–il)–N–(1–(2,3–dihidroxipropil)–6–fluoro–2–(1–hidroxi–2–metilpropan–2–il)–1H–indol–5–il)ciclopropancarboxamida o ácido 4–(3–(1–(2,2–difluorobenzo[d][1,3]dioxol–5–il)ciclopropancarboxamido)isoquinolin–1–il)benzoico o sus sales farmacéuticamente aceptables.

En otra forma de realización, la composición farmacéutica de la presente invencióncomprende*N*–(3–aminofenil)sulfonil–4–isopropil–2–[(2,4,6–trimetilfenil)metil] isoindolin–1–carboxamida (Compuesto 299) o su sal farmacéuticamente aceptable; y un compuesto seleccionado de ácido 3–(6–(1–(2,2–difluorobenzo[d][1,3]dioxol–5–il)ciclopropancarboxamido)–3–metilpiridin–2–il)benzoico, (*R*)–1–(2,2–difluorobenzo[d][1,3]dioxol–5–il)–N–(1–(2,3–dihidroxipropil)–6–fluoro–2–(1–hidroxi–2–metilpropan–2–il)–1H–indol–5–il)ciclopropancarboxamida o ácido 4–(3–(1–(2,2–difluorobenzo[d][1,3]dioxol–5–il)ciclopropancarboxamido)isoquinolin–1–il)benzoico o sus sales farmacéuticamente aceptables.

En otra forma de realización, la composición farmacéutica de la presente invencióncomprende*N*–[(2–metoxi–3–piridil)sulfonil]–6–(1–metilciclopropil)–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida (Compuesto 365) o su sal farmacéuticamente aceptable; y un compuesto seleccionado de ácido 3–(6–(1–(2,2–difluorobenzo[d][1,3]dioxol–5–il)ciclopropancarboxamido)–3–metilpiridin–2–il)benzoico, (*R*)–1–(2,2–difluorobenzo[d][1,3]dioxol–5–il)–N–(1–(2,3–dihidroxipropil)–6–fluoro–2–(1–hidroxi–2–metilpropan–2–il)–1H–indol–5–il)ciclopropancarboxamida o ácido 4–(3–(1–(2,2–difluorobenzo[d][1,3]dioxol–5–il)ciclopropancarboxamido)isoquinolin–1–il)benzoico o sus sales farmacéuticamente aceptables.

En otra forma de realización, la composición farmacéutica de la presente invencióncomprende*N*–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–2–(2,2–dimetilpirrolidin–1–il)–6–

(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)piridin–3–carboxamida (Compuesto 361) o su sal farmacéuticamente aceptable; y un compuesto seleccionado de ácido 3–(6–(1–(2,2–difluorobenzo[d][1,3]dioxol–5–il)ciclopropancarboxamido)–3–metilpiridin–2–il)benzoico, (*R*)–1–(2,2–difluorobenzo[d][1,3]dioxol–5–il)–N–(1–(2,3–dihidroxipropil)–6–fluoro–2–(1–hidroxi–2–metilpropan–2–il)–1H–indol–5–il)ciclopropancarboxamida o ácido 4–(3–(1–(2,2–difluorobenzo[d][1,3]dioxol–5–il)ciclopropancarboxamido)isoquinolin–1–il)benzoico o sus sales farmacéuticamente aceptables.

En otra forma de realización, la composición farmacéutica de la presente invencióncomprende*N*–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(6–isopropoxi–3–piridil)–2–[(3R)–3–fenil–1–piperidil]piridin–3–carboxamida (Compuesto 1209) (Compuesto 233) o su sal farmacéuticamente aceptable; y ácido 3–(6–(1–(2,2–difluorobenzo[d][1,3]dioxol–5–il)ciclopropancarboxamido)–3–metilpiridin–2–il)benzoico o su sal farmacéuticamente aceptable.

En otra forma de realización, la composición farmacéutica de la presente invencióncomprendeN–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(4–cloro–3–isobutoxi–fenil)–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida (Compuesto 238) o su sal farmacéuticamente aceptable; y ácido 3–(6–(1–(2,2–difluorobenzo[d][1,3]dioxol–5–il)ciclopropancarboxamido)–3–metilpiridin–2–il)benzoico o su sal farmacéuticamente aceptable.

En otra forma de realización, la composición farmacéutica de la presente invención comprende 6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)–N–(1H–pirazol–3–ilsulfonil)–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida (Compuesto 318) o su sal farmacéuticamente aceptable; y ácido 3–(6–(1–(2,2–difluorobenzo[d][1,3]dioxol–5–il)ciclopropancarboxamido)–3–metilpiridin–2–il)benzoico o su sal farmacéuticamente aceptable.

En otra forma de realización, la composición farmacéutica de la presente invencióncomprende*N*–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–*ter*–butil–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida (Compuesto 228) o su sal farmacéuticamente aceptable; y ácido 3–(6–(1–(2,2–difluorobenzo[d][1,3]dioxol–5–

il)ciclopropancarboxamido)–3–metilpiridin–2–il)benzoico o su sal farmacéuticamente aceptable.

En otra forma de realización, la composición farmacéutica de la presente invencióncomprendeN–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida (Compuesto 196) o su sal farmacéuticamente aceptable; y ácido 3–(6–(1–(2,2–difluorobenzo[d][1,3]dioxol–5–il)ciclopropancarboxamido)–3–metilpiridin–2–il)benzoico o su sal farmacéuticamente aceptable.

En otra forma de realización, la composición farmacéutica de la presente invención comprende N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–2–[(2S,5R)–2,5–dimetilpirrolidin–1–il]–6–(6–isopropoxi–3–piridil)piridin–3–carboxamida (Compuesto 337) o su sal farmacéuticamente aceptable; y ácido 3–(6–(1–(2,2–difluorobenzo[d][1,3]dioxol–5–il)ciclopropancarboxamido)–3–metilpiridin–2–il)benzoico o su sal farmacéuticamente aceptable.

En otra forma de realización, la composición farmacéutica de la presente invención comprende N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)–2–[(4S)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (Compuesto 368) o su sal farmacéuticamente aceptable; y ácido 3–(6–(1–(2,2–difluorobenzo[d][1,3]dioxol–5–il)ciclopropancarboxamido)–3–metilpiridin–2–il)benzoico o su sal farmacéuticamente aceptable.

En otra forma de realización, la composición farmacéutica de la presente invencióncomprende*N*–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–8,8–dimetil–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)–6,7–dihidro–5H–quinolin–3–carboxamida (Compuesto 182) o su sal farmacéuticamente aceptable; y ácido 3–(6–(1–(2,2–difluorobenzo[d][1,3]dioxol–5–il)ciclopropancarboxamido)–3–metilpiridin–2–il)benzoico o su sal farmacéuticamente aceptable.

En otra forma de realización, la composición farmacéutica de la presente invención comprende N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(4–metilciclohexil)–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida (Compuesto 172) o su sal farmacéuticamente

aceptable; y ácido 3–(6–(1–(2,2–difluorobenzo[d][1,3]dioxol–5–il)ciclopropancarboxamido)–3–metilpiridin–2–il)benzoico o su sal farmacéuticamente aceptable.

En otra forma de realización, la composición farmacéutica de la presente invención comprende 6–(p–tolil)–N–(1H–pirazol–3–ilsulfonil)–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida (Compuesto 300) o su sal farmacéuticamente aceptable; y ácido 3–(6–(1–(2,2–difluorobenzo[d][1,3]dioxol–5–il)ciclopropancarboxamido)–3–metilpiridin–2–il)benzoico o su sal farmacéuticamente aceptable.

En otra forma de realización, la composición farmacéutica de la presente invencióncomprendeN–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(4–clorofenil)–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida (Compuesto 234) o su sal farmacéuticamente aceptable; y ácido 3–(6–(1–(2,2–difluorobenzo[d][1,3]dioxol–5–il)ciclopropancarboxamido)–3–metilpiridin–2–il)benzoico o su sal farmacéuticamente aceptable.

En otra forma de realización, la composición farmacéutica de la presente invención comprende 6–ter–butil–N–[[6–(metilamino)–2–piridil]sulfonil]–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida (Compuesto 262) o su sal farmacéuticamente aceptable; y ácido 3–(6–(1–(2,2–difluorobenzo[d][1,3]dioxol–5–il)ciclopropancarboxamido)–3–metilpiridin–2–il)benzoico o su sal farmacéuticamente aceptable.

En otra forma de realización, la composición farmacéutica de la presente invencióncomprendeN–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(4–cloro–2–fluoro–fenil)–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida (Compuesto 207) o su sal farmacéuticamente aceptable; y ácido 3–(6–(1–(2,2–difluorobenzo[d][1,3]dioxol–5–il)ciclopropancarboxamido)–3–metilpiridin–2–il)benzoico o su sal farmacéuticamente aceptable.

En otra forma de realización, la composición farmacéutica de la presente invencióncomprendeN–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(4–isobutoxifenil)–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida (Compuesto 320) o su sal farmacéuticamente

aceptable; y ácido 3–(6–(1–(2,2–difluorobenzo[d][1,3]dioxol–5–il)ciclopropancarboxamido)–3–metilpiridin–2–il)benzoico o su sal farmacéuticamente aceptable.

En otra forma de realización, la composición farmacéutica de la presente invencióncomprende*N*–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–2–(2,3–dimetil–1–piperidil)–6–(6–isopropoxi–3–piridil)piridin–3–carboxamida (Compuesto 353) o su sal farmacéuticamente aceptable; y ácido 3–(6–(1–(2,2–difluorobenzo[d][1,3]dioxol–5–il)ciclopropancarboxamido)–3–metilpiridin–2–il)benzoico o su sal farmacéuticamente aceptable.

En otra forma de realización, la composición farmacéutica de la presente invencióncomprende*N*–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–2–[(2S,5R)–2,5–dimetilpirrolidin–1–il]–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)piridin–3–carboxamida (Compuesto 171) o su sal farmacéuticamente aceptable; y ácido 3–(6–(1–(2,2–difluorobenzo[d][1,3]dioxol–5–il)ciclopropancarboxamido)–3–metilpiridin–2–il)benzoico o su sal farmacéuticamente aceptable.

En otra forma de realización, la composición farmacéutica de la presente invencióncomprende*N*–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(6–isopropoxi–3–piridil)–2–(3–isopropil–1–piperidil)piridin–3–carboxamida (Compuesto 114) o su sal farmacéuticamente aceptable; y ácido 3–(6–(1–(2,2–difluorobenzo[d][1,3]dioxol–5–il)ciclopropancarboxamido)–3–metilpiridin–2–il)benzoico o su sal farmacéuticamente aceptable.

En otra forma de realización, la composición farmacéutica de la presente invencióncomprende*N*–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(6–isopropoxi–3–piridil)–2–(3–metil–1–piperidil)piridin–3–carboxamida (Compuesto 321) o su sal farmacéuticamente aceptable; y ácido 3–(6–(1–(2,2–difluorobenzo[d][1,3]dioxol–5–il)ciclopropancarboxamido)–3–metilpiridin–2–il)benzoico o su sal farmacéuticamente aceptable.

En otra forma de realización, la composición farmacéutica de la presente invencióncomprendeN–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–2–(2,4–dimetilfenoxi)–8,8–dimetil–

6,7–dihidro–5H–quinolin–3–carboxamida (Compuesto 15) o su sal farmacéuticamente aceptable; y ácido 3–(6–(1–(2,2–difluorobenzo[d][1,3]dioxol–5–il)ciclopropancarboxamido)–3–metilpiridin–2–il)benzoico o su sal farmacéuticamente aceptable.

En otra forma de realización, la composición farmacéutica de la presente invención comprende N–(4–aminotiazol–2–il)sulfonil–6–ter–butil–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida (Compuesto 265) o su sal farmacéuticamente aceptable; y ácido 3–(6–(1–(2,2–difluorobenzo[d][1,3]dioxol–5–il)ciclopropancarboxamido)–3–metilpiridin–2–il)benzoico o su sal farmacéuticamente aceptable.

En otra forma de realización, la composición farmacéutica de la presente invenciónconprendeN–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(4–isopropilfenil)–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida (Compuesto 164) o su sal farmacéuticamente aceptable; y ácido 3–(6–(1–(2,2–difluorobenzo[d][1,3]dioxol–5–il)ciclopropancarboxamido)–3–metilpiridin–2–il)benzoico o su sal farmacéuticamente aceptable.

En otra forma de realización, la composición farmacéutica de la presente invención comprende 6–ter–butil–N–(1H–pirazol–5–ilsulfonil)–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida (Compuesto 214) o su sal farmacéuticamente aceptable; y ácido 3–(6–(1–(2,2–difluorobenzo[d][1,3]dioxol–5–il)ciclopropancarboxamido)–3–metilpiridin–2–il)benzoico o su sal farmacéuticamente aceptable.

En otra forma de realización, la composición farmacéutica de la presente invenciónconprendeN–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(7–fluoro–1,3–benzodioxol–4–il)–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida (Compuesto 345) o su sal farmacéuticamente aceptable; y ácido 3–(6–(1–(2,2–difluorobenzo[d][1,3]dioxol–5–il)ciclopropancarboxamido)–3–metilpiridin–2–il)benzoico o su sal farmacéuticamente aceptable.

En otra forma de realización, la composición farmacéutica de la presente invenciónconprendeN–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(3–isobutoxifenil)–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida (Compuesto 8) o su sal farmacéuticamente

aceptable; y ácido 3–(6–(1–(2,2–difluorobenzo[d][1,3]dioxol–5–il)ciclopropancarboxamido)–3–metilpiridin–2–il)benzoico o su sal farmacéuticamente aceptable.

En otra forma de realización, la composición farmacéutica de la presente invencióncomprende*N*–(3–aminofenil)sulfonil–5–*ter*–butil–2–[(2,4,6–trimetilfenil)metil]pirazol–3–carboxamida (Compuesto 110) o su sal farmacéuticamente aceptable; y ácido 3–(6–(1–(2,2–difluorobenzo[d][1,3]dioxol–5–il)ciclopropancarboxamido)–3–metilpiridin–2–il)benzoico o su sal farmacéuticamente aceptable.

En otra forma de realización, la composición farmacéutica de la presente invencióncomprendeN–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(4–cloro–3–isopropoxi–fenil)–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida (Compuesto 281) o su sal farmacéuticamente aceptable; y ácido 3–(6–(1–(2,2–difluorobenzo[d][1,3]dioxol–5–il)ciclopropancarboxamido)–3–metilpiridin–2–il)benzoico o su sal farmacéuticamente aceptable.

En otra forma de realización, la composición farmacéutica de la presente invencióncomprendeN–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(2–fluoro–5–isobutoxi–fenil)–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida (Compuesto 351) o su sal farmacéuticamente aceptable; y ácido 3–(6–(1–(2,2–difluorobenzo[d][1,3]dioxol–5–il)ciclopropancarboxamido)–3–metilpiridin–2–il)benzoico o su sal farmacéuticamente aceptable.

En otra forma de realización, la composición farmacéutica de la presente invención comprende N–(3–aminopirazin–2–il)sulfonil–8,8–dimetil–2–(4–metil–1–piperidil)–6,7–dihidro–5H–quinolin–3–carboxamida (Compuesto 197) o su sal farmacéuticamente aceptable; y ácido 3–(6–(1–(2,2–difluorobenzo[d][1,3]dioxol–5–il)ciclopropancarboxamido)–3–metilpiridin–2–il)benzoico o su sal farmacéuticamente aceptable.

En otra forma de realización, la composición farmacéutica de la presente invencióncomprende6–(4–cloro–3–isobutoxi–fenil)–*N*–[(2–oxo–1H–piridin–3–

il)sulfonil]–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida (Compuesto 136) o su sal farmacéuticamente aceptable; y ácido 3–(6–(1–(2,2–difluorobenzo[d][1,3]dioxol–5–il)ciclopropancarboxamido)–3–metilpiridin–2–il)benzoico o su sal farmacéuticamente aceptable.

En otra forma de realización, la composición farmacéutica de la presente invencióncomprende2–(2,5–dimetilpirrolidin–1–il)–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)–*N*–[(2–oxo–1H–piridin–3–il)sulfonil]piridin–3–carboxamida (Compuesto 307) o su sal farmacéuticamente aceptable; y ácido 3–(6–(1–(2,2–difluorobenzo[d][1,3]dioxol–5–il)ciclopropancarboxamido)–3–metilpiridin–2–il)benzoico o su sal farmacéuticamente aceptable.

En otra forma de realización, la composición farmacéutica de la presente invencióncomprende6–(2–fluoro–5–isobutoxi–fenil)–*N*–[(2–oxo–1H–piridin–3–il)sulfonil]–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida (Compuesto 279) o su sal farmacéuticamente aceptable; y ácido 3–(6–(1–(2,2–difluorobenzo[d][1,3]dioxol–5–il)ciclopropancarboxamido)–3–metilpiridin–2–il)benzoico o su sal farmacéuticamente aceptable.

En otra forma de realización, la composición farmacéutica de la presente invencióncomprende6–(4–cloro–3–propoxi–fenil)–*N*–[(2–oxo–1H–piridin–3–il)sulfonil]–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida (Compuesto 72) o su sal farmacéuticamente aceptable; y ácido 3–(6–(1–(2,2–difluorobenzo[d][1,3]dioxol–5–il)ciclopropancarboxamido)–3–metilpiridin–2–il)benzoico o su sal farmacéuticamente aceptable.

En otra forma de realización, la composición farmacéutica de la presente invencióncomprende6–(3–isobutoxifenil)–*N*–[(2–oxo–1H–piridin–3–il)sulfonil]–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida (Compuesto 125) o su sal farmacéuticamente aceptable; y ácido 3–(6–(1–(2,2–difluorobenzo[d][1,3]dioxol–5–il)ciclopropancarboxamido)–3–metilpiridin–2–il)benzoico o su sal farmacéuticamente aceptable.

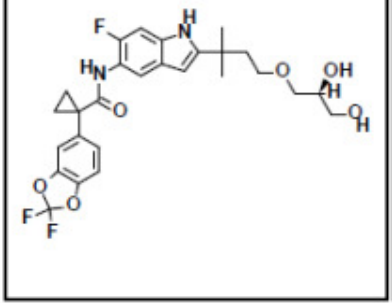
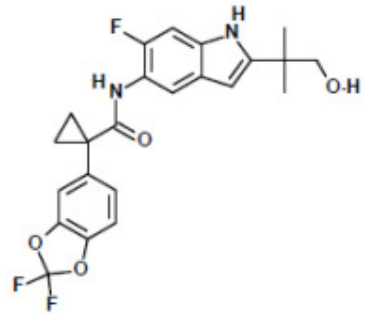
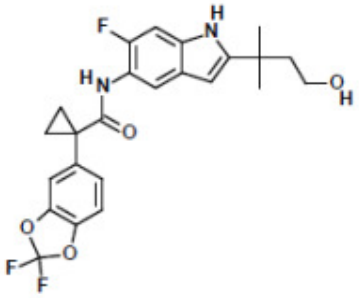
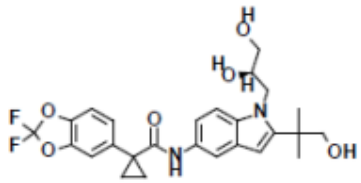
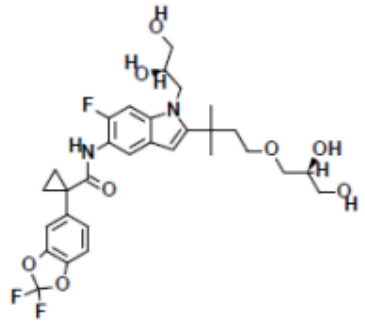
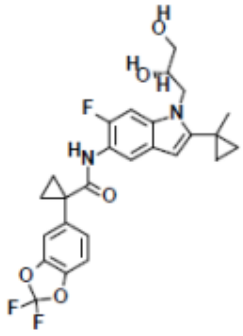
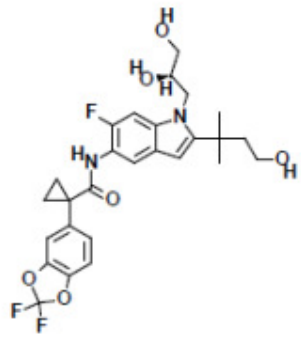
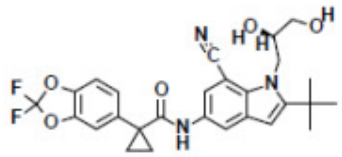
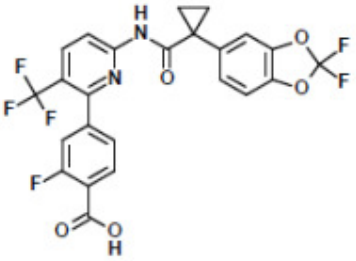
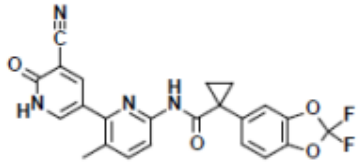
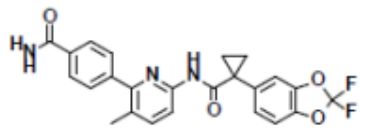
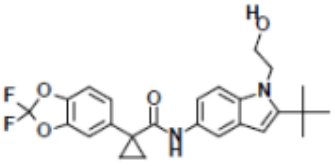
En otra forma de realización, la composición farmacéutica de la presente invencióncomprendeN–(bencensulfonil)–5–ter–butil–2–[(2,4,6–trimetilfenil)metil]pirazol–3–carboxamida (Compuesto 45) o su sal farmacéuticamente aceptable; y ácido 3–(6–(1–(2,2–difluorobenzo[d][1,3]dioxol–5–il)ciclopropancarboxamido)–3–metilpiridin–2–il)benzoico o su sal farmacéuticamente aceptable.

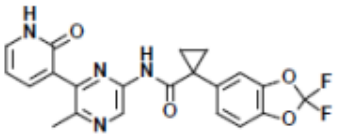
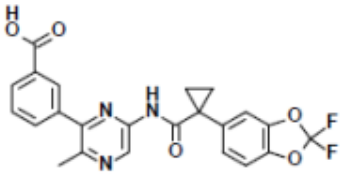
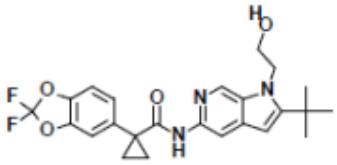
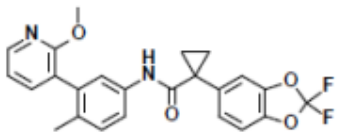
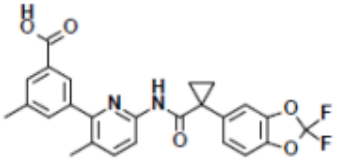
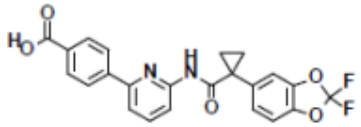
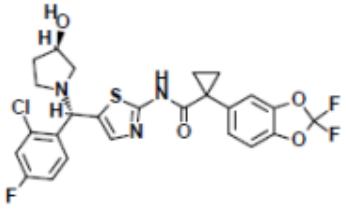
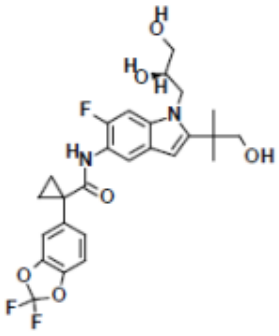
En otra forma de realización, la composición farmacéutica de la presente invencióncomprende*N*–(3–aminofenil)sulfonil–4–isopropil–2–[(2,4,6–trimetilfenil)metil] isoindolin–1–carboxamida (Compuesto 299) o su sal farmacéuticamente aceptable; y ácido 3–(6–(1–(2,2–difluorobenzo[d][1,3]dioxol–5–il)ciclopropancarboxamido)–3–metilpiridin–2–il)benzoico o su sal farmacéuticamente aceptable.

En otra forma de realización, la composición farmacéutica de la presente invencióncomprende*N*–[(2–metoxi–3–piridil)sulfonil]–6–(1–metilciclopropil)–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida (Compuesto 365) o su sal farmacéuticamente aceptable; y ácido 3–(6–(1–(2,2–difluorobenzo[d][1,3]dioxol–5–il)ciclopropancarboxamido)–3–metilpiridin–2–il)benzoico o su sal farmacéuticamente aceptable.

En otra forma de realización, la composición farmacéutica de la presente invencióncomprende*N*–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–2–(2,2–dimetilpirrolidin–1–il)–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)piridin–3–carboxamida (Compuesto 361) o su sal farmacéuticamente aceptable; y ácido 3–(6–(1–(2,2–difluorobenzo[d][1,3]dioxol–5–il)ciclopropancarboxamido)–3–metilpiridin–2–il)benzoico o su sal farmacéuticamente aceptable.

En otra forma de realización, el agente terapéutico adicional se selecciona de la siguiente tabla:

1	2	3
		
4	5	6
		
7	8	9
		
10	11	12
		

13	14	15
		
16	**17**	**18**
		
19	**20**	
		

.

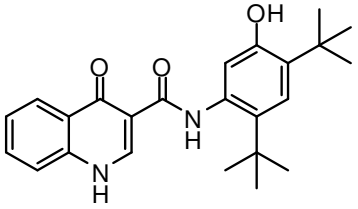
En una forma de realización, el agente terapéutico adicional se selecciona de la siguiente tabla:

Compuestos revelados en la patente US N.º 7.407.976 (Col 13, ln 35– col 66, ln 67; Compuestos 1–100 en la Tabla 1 en la col 67, ln 1–col 127, ln 42)
Compuestos revelados en la patente US N.º 7,645,789 (Col 16, ln 52–col 50, ln 22; Compuestos 1–322 en la Tabla 1 en la col 50, ln 24–col 167, ln 42)
Compuestos revelados en la patente US N.º 7,659,268 (Col 16, ln 20–col 70, ln 52; Compuestos 1–528 en la Tabla 1 en la col 70, ln 53–col 331, ln 34)

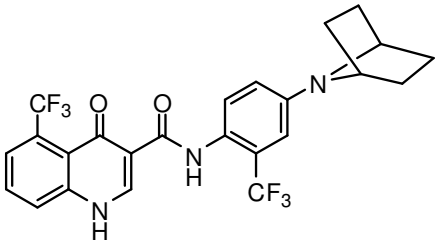
Compuestos revelados en la patente US N.º 7,671,221 (Col 16, ln 12–col 54, ln 48; Compuestos 1–1216en la Tabla 1 en la col 54, ln 49–col 699, ln 27)
Compuestos revelados en la patente US N.º 7,691,902 (Col 16, ln 11–col 54, ln 29; Compuestos 1–959en la Tabla 1 en la col 54, ln 29–col 683, ln 44)
Compuestos revelados en la patente US N.º 7,741,321 (Col 16, ln 25–col 72, ln 17; Compuestos 1–422en la Tabla 1 en la col 72, ln 20–col 279, ln 15)
Compuestos revelados en la patente US N.º 7,754,739 (Col 16, ln 1–col 22, ln 47; Compuestos 1–2en la Tabla 1 en la col 18, ln 26–65)
Compuestos revelados en la patente US N.º 7,776,905 (Col 16, ln 23–col 38, ln 40;Compuestos 1–306en la Tabla 1 en la col 38, ln 45–col 96, ln 40)
Compuestos revelados en la patente US N.º 7,973,169 (Col 9, ln 16–col 40, ln 40; Compuestos 1–289en la Tabla 1 a col. 40, ln 41–col 289, ln 39)
Compuestos revelados en la patente US N.º 7,977,322 (Col 6, ln 26–col 37, ln 47; Compuestos 1–498en la Tabla 1 en la col 37, ln 50–col 141, ln 40)
Compuestos revelados en la patente US N.º 7,999,113 (Col 6, ln 13–col 10, ln 67; Compuestos 1–13en la Tabla 1 en la col 11, ln 5–col 13, ln 65)
Compuestos revelados en la patente US N.º 8,227,615 (Col 6, ln 10–col 29, ln 66; Compuestos 1–78en la Tabla 1 en la col 30, ln 1–col 46, ln 48)
Compuestos revelados en la patente US N.º 8,299,099 (Col 6, ln 10–col 34, ln 18; Compuestos 1–47en la Tabla 1 en la col 34, ln 20–col 42, ln 35)
Compuestos revelados en la solicitud publicada US N.º 2006–0052358 (párrafos [0034]–[0056]; [0077]–[0240]; Compuestos 1–320en la Tabla 1 en el párrafo [0241])
Compuestos revelados en la solicitud publicada US N.º 2009–0143381 (párrafos [0102]–[0263]; Compuestos 1–28en la Tabla 1 en el párrafo [0264])
Compuestos revelados en la solicitud publicada US N.º 2009–0170905 (párrafos [0012]–[0013]; [0030]–[0051])
Compuestos revelados en la solicitud publicada US N.º 2009–0253736

(párrafos [0031]–[0162]; Compuestos 1–15en la Tabla 1 en el párrafo [0163])
Compuestos revelados en la solicitud publicada US N.º 2011–0263654 (párrafos [0012]–[0013]; [0066]–[0141])
Compuestos revelados en la solicitud publicada US N.º 2011–0251253 (párrafos [0012]–[0013]; [0054]–[0079])
Compuestos revelados en la solicitud PCT WO2008141119 (párrafos [0100]–[0339]; Compuestos 1–117en la Tabla 1 en el párrafo [0340])
Compuestos revelados en la solicitud US N.º 11/047,361
Compuestos revelados en la solicitud publicada US N.º 2013–0116238 (párrafos [0028]–[0044]; [0117]–[0128]) o sus combinaciones.

En otra forma de realización, el agente terapéutico adicional se selecciona de



N–(5–hidroxi–2,4–diter–butil–fenil)–4–oxo–1H–quinolin–3–carboxamida o su sal farmacéuticamente aceptable; o



N–(4–(7–azabiciclo[2,21]heptan–7–il)–2–(trifluorometil)fenil)–4–oxo–5–(trifluorometil)–1,4–dihidroquinolin–3–carboxamida o su sal farmacéuticamente aceptable.

En otra forma de realización, la invención caracteriza una composición farmacéutica que comprende a) un compuesto de la fórmula I; b) un compuesto seleccionado de ácido 3–(6–(1–(2,2–difluorobenzo[d][1,3]dioxol–5–il)ciclopropancarboxamido)–3–metilpiridin–2–il)benzoico, (*R*)–1–(2,2–difluorobenzo[d][1,3]dioxol–5–il)–N–(1–(2,3–dihidroxipropil)–6–fluoro–2–(1–hidroxi–2–metilpropan–2–il)–1H–indol–5–

il)ciclopropancarboxamida o ácido 4–(3–(1–(2,2–difluorobenzo[d][1,3]dioxol–5–il)ciclopropancarboxamido)isoquinolin–1–il)benzoico; y c) un compuesto seleccionado de N–(5–hidroxi–2,4–diter–butil–fenil)–4–oxo–1H–quinolin–3–carboxamida o N–(4–(7–azabiciclo[2,21]heptan–7–il)–2–(trifluorometil)fenil)–4–oxo–5–(trifluorometil)–1,4–dihidroquinolin–3–carboxamida.

En otra forma de realización, la invención caracteriza una composición farmacéutica que comprende a) un compuesto de la fórmula I; b) ácido 3–(6–(1–(2,2–difluorobenzo[d][1,3]dioxol–5–il)ciclopropancarboxamido)–3–metilpiridin–2–il)benzoico; y c) N–(5–hidroxi–2,4–diter–butil–fenil)–4–oxo–1H–quinolin–3–carboxamida.

En otra forma de realización, la invención caracteriza una composición farmacéutica que comprende a) un compuesto de la fórmula I; b) (*R*)–1–(2,2–difluorobenzo[d][1,3]dioxol–5–il)–N–(1–(2,3–dihidroxipropil)–6–fluoro–2–(1–hidroxi–2–metilpropan–2–il)–1H–indol–5–il)ciclopropancarboxamida; y c) N–(5–hidroxi–2,4–diter–butil–fenil)–4–oxo–1H–quinolin–3–carboxamida.

En otra forma de realización, la invención caracteriza una composición farmacéutica que comprende a) un compuesto de la fórmula I; b) ácido 4–(3–(1–(2,2–difluorobenzo[d][1,3]dioxol–5–il)ciclopropancarboxamido)isoquinolin–1–il)benzoico; y c) N–(5–hidroxi–2,4–diter–butil–fenil)–4–oxo–1H–quinolin–3–carboxamida.

En otra forma de realización, el agente terapéutico adicional se selecciona dela siguiente tabla:

Compuestos revelados en la solicitud publicada US N.º 2005–0113423 (párrafo [00146]; Compuestos IA–1–IA–136 y Compuestos I–1–I–21en las Tablas 1 y 2 en los párrafos [0391]–[0392])
Compuestos revelados en la solicitud publicada US N.º 2005–0059687 (párrafos [00100]–[00101]; Compuestos 1–405en la Tabla 1 en el párrafo [0169])
Compuestos 1–108 revelados en la patente US N.º 7,598,412 (Col 22, ln 14–col 79, ln 20;Tabla 1)

Compuestos 1–485 revelados en la patente US N.º 7,495,103 (Col 51, ln 1–col 63, ln 43; Tabla 1)
Compuestos 1–718 revelados en la patente US N.º 8,354,427 (Col 51, ln 3–col 71, ln 46; Tabla 1)
Compuestos 1–233 revelados en la solicitud publicada US N.º 2007–0105833 (párrafo [00145]; Tabla 1)
Compuestos 1–26 revelados en la patente US N.º 8,242,149 (Col 46, ln 47–col 57, ln 37; Tabla 1)
Compuestos 1–18 revelados en la patente US N.º 8,314,256 (Col 21, ln 1–col 26, ln 19)
Compuestos 1–14 revelados en la patente US N.º 8,399,479 (Col 36, ln 20–col 38, ln 40; Tabla 1)
Compuestos 1–18 revelados en la patente US N.º 8,188,283 (Col 38, ln 43–col 43, ln 36; Tabla 1)
Compuestos 1–16 revelados en la solicitud publicada US N.º 2010–0249180 (párrafo [0173]; Tabla 1)
Compuestos 1–19 revelados en la solicitud publicada US N.º 2011–0008259 (párrafo [0172]; Tabla 1)
Compuestos 1–129 revelados en la patente US N.º 8,367,660 (Col 57, ln 31–col 81, ln 24; Tabla 1)

En otra forma de realización, la invención caracteriza una composición farmacéutica que comprende a) un compuesto de la fórmula I; b) un compuesto seleccionado de ácido 3–(6–(1–(2,2–difluorobenzo[d][1,3]dioxol–5–il)ciclopropancarboxamido)–3–metilpiridin–2–il)benzoico, (*R*)–1–(2,2–difluorobenzo[d][1,3]dioxol–5–il)–N–(1–(2,3–dihidroxipropil)–6–fluoro–2–(1–hidroxi–2–metilpropan–2–il)–1H–indol–5–il)ciclopropancarboxamida o ácido 4–(3–(1–(2,2–difluorobenzo[d][1,3]dioxol–5–il)ciclopropancarboxamido)isoquinolin–1–il)benzoico; y c) un compuesto seleccionado

de N–(5–hidroxi–2,4–diter–butil–fenil)–4–oxo–1H–quinolin–3–carboxamida o N–(4–(7–azabiciclo[2,21]heptan–7–il)–2–(trifluorometil)fenil)–4–oxo–5–(trifluorometil)–1,4–dihidroquinolin–3–carboxamida.

En otra forma de realización, la invención caracteriza una composición farmacéutica que comprende a) un compuesto de la fórmula I; b) un compuesto seleccionado de ácido 3–(6–(1–(2,2–difluorobenzo[d][1,3]dioxol–5–il)ciclopropancarboxamido)–3–metilpiridin–2–il)benzoico, (*R*)–1–(2,2–difluorobenzo[d][1,3]dioxol–5–il)–N–(1–(2,3–dihidroxipropil)–6–fluoro–2–(1–hidroxi–2–metilpropan–2–il)–1H–indol–5–il)ciclopropancarboxamida o ácido 4–(3–(1–(2,2–difluorobenzo[d][1,3]dioxol–5–il)ciclopropancarboxamido)isoquinolin–1–il)benzoico; y c) un compuesto seleccionado de ciertas flavonas e isoflavonas, tales como genisteína, que son capaces de estimular el transporte de cloruro mediado por CFTR en tejidos epiteliales de una manera independiente de AMP cíclico (ver la patente U. S. N.º 6,329,422, incorporada en la presente por referencia en su totalidad); fenilglicina–01 (2–[(2–1H–indol–3–il–acetil)–metilamino]–N–(4–isopropilfenil)–2–fenilacetamida); felodipina (4–(2,3–diclorofenil)–2,6–dimetil–1,4–dihidro–3,5–piridindicarboxilato de etilmetilo); sulfonamida SF–01 (cicloheptilamida de ácido 6–(etilfenilsulfamoil)–4–oxo–1,4–dihidroquinolin–3–carboxílico); y UCCF–152 (3–[2–(benciloxi)fenil]–5–(clorometil)isoxazol).

En otra forma de realización, la invención caracteriza una composición farmacéutica que comprende a) un compuesto de la fórmula I; b) ácido 3–(6–(1–(2,2–difluorobenzo[d][1,3]dioxol–5–il)ciclopropancarboxamido)–3–metilpiridin–2–il)benzoico; y c) N–(5–hidroxi–2,4–diter–butil–fenil)–4–oxo–1H–quinolin–3–carboxamida.

En otra forma de realización, la invención caracteriza una composición farmacéutica que comprende a) un compuesto de la fórmula I; b) (*R*)–1–(2,2–difluorobenzo[d][1,3]dioxol–5–il)–N–(1–(2,3–dihidroxipropil)–6–fluoro–2–(1–hidroxi–2–metilpropan–2–il)–1H–indol–5–il)ciclopropancarboxamida; y c) N–(5–hidroxi–2,4–diter–butil–fenil)–4–oxo–1H–quinolin–3–carboxamida.

En otra forma de realización, la invención caracteriza una composición farmacéutica que comprende a) un compuesto de la fórmula I; b) ácido 4–(3–(1–(2,2–difluorobenzo[d][1,3]dioxol–5–il)ciclopropancarboxamido)isoquinolin–1–il)benzoico; y c) N–(5–hidroxi–2,4–diter–butil–fenil)–4–oxo–1H–quinolin–3–carboxamida.

En otra forma de realización, la composición farmacéutica de la presente invención comprende a) *N*–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(6–isopropoxi–3–piridil)–2–[(3R)–3–fenil–1–piperidil]piridin–3–carboxamida (Compuesto 1209) (Compuesto 233) o su sal farmacéuticamente aceptable; b) N–(5–hidroxi–2,4–diter–butil–fenil)–4–oxo–1H–quinolin–3–carboxamida o su sal farmacéuticamente aceptable; y c) ácido 3–(6–(1–(2,2–difluorobenzo[d][1,3]dioxol–5–il)ciclopropancarboxamido)–3–metilpiridin–2–il)benzoico o su sal farmacéuticamente aceptable.

En otra forma de realización, la composición farmacéutica de la presente invención comprende a) N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(4–cloro–3–isobutoxi–fenil)–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida (Compuesto 238) o su sal farmacéuticamente aceptable; b) N–(5–hidroxi–2,4–diter–butil–fenil)–4–oxo–1H–quinolin–3–carboxamida o su sal farmacéuticamente aceptable; y c) ácido 3–(6–(1–(2,2–difluorobenzo[d][1,3]dioxol–5–il)ciclopropancarboxamido)–3–metilpiridin–2–il)benzoico o su sal farmacéuticamente aceptable.

En otra forma de realización, la composición farmacéutica de la presente invención comprende a) 6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)–N–(1H–pirazol–3–ilsulfonil)–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida (Compuesto 318) o su sal farmacéuticamente aceptable; b) N–(5–hidroxi–2,4–diter–butil–fenil)–4–oxo–1H–quinolin–3–carboxamida o su sal farmacéuticamente aceptable; y c) ácido 3–(6–(1–(2,2–difluorobenzo[d][1,3]dioxol–5–il)ciclopropancarboxamido)–3–metilpiridin–2–il)benzoico o su sal farmacéuticamente aceptable.

En otra forma de realización, la composición farmacéutica de la presente invención comprende a) *N*–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–*ter*–butil–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida (Compuesto 228) o su sal farmacéuticamente aceptable; b) N–(5–hidroxi–2,4–diter–butil–fenil)–4–oxo–1H–quinolin–3–carboxamida

o su sal farmacéuticamente aceptable; y c) ácido 3–(6–(1–(2,2–difluorobenzo[d][1,3]dioxol–5–il)ciclopropancarboxamido)–3–metilpiridin–2–il)benzoico o su sal farmacéuticamente aceptable.

En otra forma de realización, la composición farmacéutica de la presente invención comprende a) N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida (Compuesto 196) o su sal farmacéuticamente aceptable; b) N–(5–hidroxi–2,4–diter–butil–fenil)–4–oxo–1H–quinolin–3–carboxamida o su sal farmacéuticamente aceptable; y c) ácido 3–(6–(1–(2,2–difluorobenzo[d][1,3]dioxol–5–il)ciclopropancarboxamido)–3–metilpiridin–2–il)benzoico o su sal farmacéuticamente aceptable.

En otra forma de realización, la composición farmacéutica de la presente invención comprende a) N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–2–[(2S,5R)–2,5–dimetilpirrolidin–1–il]–6–(6–isopropoxi–3–piridil)piridin–3–carboxamida (Compuesto 337) o su sal farmacéuticamente aceptable; b) N–(5–hidroxi–2,4–diter–butil–fenil)–4–oxo–1H–quinolin–3–carboxamida o su sal farmacéuticamente aceptable; y c) ácido 3–(6–(1–(2,2–difluorobenzo[d][1,3]dioxol–5–il)ciclopropancarboxamido)–3–metilpiridin–2–il)benzoico o su sal farmacéuticamente aceptable.

En otra forma de realización, la composición farmacéutica de la presente invención comprende a) N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)–2–[(4S)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (Compuesto 368) o su sal farmacéuticamente aceptable; b) N–(5–hidroxi–2,4–diter–butil–fenil)–4–oxo–1H–quinolin–3–carboxamida o su sal farmacéuticamente aceptable; y c) ácido 3–(6–(1–(2,2–difluorobenzo[d][1,3]dioxol–5–il)ciclopropancarboxamido)–3–metilpiridin–2–il)benzoico o su sal farmacéuticamente aceptable.

En otra forma de realización, la composición farmacéutica de la presente invención comprende a) *N*–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–8,8–dimetil–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)–6,7–dihidro–5H–quinolin–3–carboxamida (Compuesto 182) o su sal farmacéuticamente aceptable; b) N–(5–hidroxi–2,4–diter–butil–fenil)–4–oxo–1H–quinolin–3–carboxamida o su sal farmacéuticamente aceptable; y c) ácido 3–(6–(1–(2,2–

difluorobenzo[d][1,3]dioxol–5–il)ciclopropancarboxamido)–3–metilpiridin–2–il)benzoico o su sal farmacéuticamente aceptable.

En otra forma de realización, la composición farmacéutica de la presente invención comprende a) N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(4–metilciclohexil)–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida (Compuesto 172) o su sal farmacéuticamente aceptable; b) N–(5–hidroxi–2,4–diter–butil–fenil)–4–oxo–1H–quinolin–3–carboxamida o su sal farmacéuticamente aceptable; y c) ácido 3–(6–(1–(2,2–difluorobenzo[d][1,3]dioxol–5–il)ciclopropancarboxamido)–3–metilpiridin–2–il)benzoico o su sal farmacéuticamente aceptable.

En otra forma de realización, la composición farmacéutica de la presente invención comprende a) 6–(p–tolil)–N–(1H–pirazol–3–ilsulfonil)–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida (Compuesto 300) o su sal farmacéuticamente aceptable; b) N–(5–hidroxi–2,4–diter–butil–fenil)–4–oxo–1H–quinolin–3–carboxamida o su sal farmacéuticamente aceptable; y c) ácido 3–(6–(1–(2,2–difluorobenzo[d][1,3]dioxol–5–il)ciclopropancarboxamido)–3–metilpiridin–2–il)benzoico o su sal farmacéuticamente aceptable.

En otra forma de realización, la composición farmacéutica de la presente invención comprende a) N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(4–clorofenil)–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida (Compuesto 234) o su sal farmacéuticamente aceptable; b) N–(5–hidroxi–2,4–diter–butil–fenil)–4–oxo–1H–quinolin–3–carboxamida o su sal farmacéuticamente aceptable; y c) ácido 3–(6–(1–(2,2–difluorobenzo[d][1,3]dioxol–5–il)ciclopropancarboxamido)–3–metilpiridin–2–il)benzoico o su sal farmacéuticamente aceptable.

En otra forma de realización, la composición farmacéutica de la presente invención comprende a) 6–ter–butil–N–[[6–(metilamino)–2–piridil]sulfonil]–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida (Compuesto 262) o su sal farmacéuticamente aceptable; b) N–(5–hidroxi–2,4–diter–butil–fenil)–4–oxo–1H–quinolin–3–carboxamida o su sal farmacéuticamente aceptable; y c) ácido 3–(6–(1–(2,2–

difluorobenzo[d][1,3]dioxol–5–il)ciclopropancarboxamido)–3–metilpiridin–2–il)benzoico o su sal farmacéuticamente aceptable.

En otra forma de realización, la composición farmacéutica de la presente invención comprende a) N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(4–cloro–2–fluoro–fenil)–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida (Compuesto 207) o su sal farmacéuticamente aceptable; b) N–(5–hidroxi–2,4–diter–butil–fenil)–4–oxo–1H–quinolin–3–carboxamida o su sal farmacéuticamente aceptable; y c) ácido 3–(6–(1–(2,2–difluorobenzo[d][1,3]dioxol–5–il)ciclopropancarboxamido)–3–metilpiridin–2–il)benzoico o su sal farmacéuticamente aceptable.

En otra forma de realización, la composición farmacéutica de la presente invención comprende a) N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(4–isobutoxifenil)–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida (Compuesto 320) o su sal farmacéuticamente aceptable; b) N–(5–hidroxi–2,4–diter–butil–fenil)–4–oxo–1H–quinolin–3–carboxamida o su sal farmacéuticamente aceptable; y c) ácido 3–(6–(1–(2,2–difluorobenzo[d][1,3]dioxol–5–il)ciclopropancarboxamido)–3–metilpiridin–2–il)benzoico o su sal farmacéuticamente aceptable.

En otra forma de realización, la composición farmacéutica de la presente invención comprende a) *N*–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–2–(2,3–dimetil–1–piperidil)–6–(6–isopropoxi–3–piridil)piridin–3–carboxamida (Compuesto 353) o su sal farmacéuticamente aceptable; b) N–(5–hidroxi–2,4–diter–butil–fenil)–4–oxo–1H–quinolin–3–carboxamida o su sal farmacéuticamente aceptable; y c) ácido 3–(6–(1–(2,2–difluorobenzo[d][1,3]dioxol–5–il)ciclopropancarboxamido)–3–metilpiridin–2–il)benzoico o su sal farmacéuticamente aceptable.

En otra forma de realización, la composición farmacéutica de la presente invención comprende a) *N*–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–2–[(2S,5R)–2,5–dimetilpirrolidin–1–il]–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)piridin–3–carboxamida (Compuesto 171) o su sal farmacéuticamente aceptable; b) N–(5–hidroxi–2,4–diter–butil–fenil)–4–oxo–1H–quinolin–3–carboxamida o su sal farmacéuticamente aceptable; y c) ácido 3–(6–(1–

(2,2–difluorobenzo[d][1,3]dioxol–5–il)ciclopropancarboxamido)–3–metilpiridin–2–il)benzoico o su sal farmacéuticamente aceptable.

En otra forma de realización, la composición farmacéutica de la presente invención comprende a) *N*–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(6–isopropoxi–3–piridil)–2–(3–isopropil–1–piperidil)piridin–3–carboxamida (Compuesto 114) o su sal farmacéuticamente aceptable; b) N–(5–hidroxi–2,4–diter–butil–fenil)–4–oxo–1H–quinolin–3–carboxamida o su sal farmacéuticamente aceptable; y c) ácido 3–(6–(1–(2,2–difluorobenzo[d][1,3]dioxol–5–il)ciclopropancarboxamido)–3–metilpiridin–2–il)benzoico o su sal farmacéuticamente aceptable.

En otra forma de realización, la composición farmacéutica de la presente invención comprende a) *N*–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(6–isopropoxi–3–piridil)–2–(3–metil–1–piperidil)piridin–3–carboxamida (Compuesto 321) o su sal farmacéuticamente aceptable; b) N–(5–hidroxi–2,4–diter–butil–fenil)–4–oxo–1H–quinolin–3–carboxamida o su sal farmacéuticamente aceptable; y c) ácido 3–(6–(1–(2,2–difluorobenzo[d][1,3]dioxol–5–il)ciclopropancarboxamido)–3–metilpiridin–2–il)benzoico o su sal farmacéuticamente aceptable.

En otra forma de realización, la composición farmacéutica de la presente invención comprende a) N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–2–(2,4–dimetilfenoxi)–8,8–dimetil–6,7–dihidro–5H–quinolin–3–carboxamida (Compuesto 15) o su sal farmacéuticamente aceptable; b) N–(5–hidroxi–2,4–diter–butil–fenil)–4–oxo–1H–quinolin–3–carboxamida o su sal farmacéuticamente aceptable; y c) ácido 3–(6–(1–(2,2–difluorobenzo[d][1,3]dioxol–5–il)ciclopropancarboxamido)–3–metilpiridin–2–il)benzoico o su sal farmacéuticamente aceptable.

En otra forma de realización, la composición farmacéutica de la presente invención comprende a) N–(4–aminotiazol–2–il)sulfonil–6–ter–butil–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida (Compuesto 265) o su sal farmacéuticamente aceptable; b) N–(5–hidroxi–2,4–diter–butil–fenil)–4–oxo–1H–quinolin–3–carboxamida o su sal farmacéuticamente aceptable; y c) ácido 3–(6–(1–(2,2–

difluorobenzo[d][1,3]dioxol–5–il)ciclopropancarboxamido)–3–metilpiridin–2–il)benzoico o su sal farmacéuticamente aceptable.

En otra forma de realización, la composición farmacéutica de la presente invención comprende a) N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(4–isopropilfenil)–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida (Compuesto 164) o su sal farmacéuticamente aceptable; b) N–(5–hidroxi–2,4–diter–butil–fenil)–4–oxo–1H–quinolin–3–carboxamida o su sal farmacéuticamente aceptable; y c) ácido 3–(6–(1–(2,2–difluorobenzo[d][1,3]dioxol–5–il)ciclopropancarboxamido)–3–metilpiridin–2–il)benzoico o su sal farmacéuticamente aceptable.

En otra forma de realización, la composición farmacéutica de la presente invención comprende a) 6–ter–butil–N–(1H–pirazol–5–ilsulfonil)–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida (Compuesto 214) o su sal farmacéuticamente aceptable; b) N–(5–hidroxi–2,4–diter–butil–fenil)–4–oxo–1H–quinolin–3–carboxamida o su sal farmacéuticamente aceptable; y c) ácido 3–(6–(1–(2,2–difluorobenzo[d][1,3]dioxol–5–il)ciclopropancarboxamido)–3–metilpiridin–2–il)benzoico o su sal farmacéuticamente aceptable.

En otra forma de realización, la composición farmacéutica de la presente invención comprende a) N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(7–fluoro–1,3–benzodioxol–4–il)–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida (Compuesto 345) o su sal farmacéuticamente aceptable; b) N–(5–hidroxi–2,4–diter–butil–fenil)–4–oxo–1H–quinolin–3–carboxamida o su sal farmacéuticamente aceptable; y c) ácido 3–(6–(1–(2,2–difluorobenzo[d][1,3]dioxol–5–il)ciclopropancarboxamido)–3–metilpiridin–2–il)benzoico o su sal farmacéuticamente aceptable.

En otra forma de realización, la composición farmacéutica de la presente invención comprende a) N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(3–isobutoxifenil)–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida (Compuesto 8) o su sal farmacéuticamente aceptable; b) N–(5–hidroxi–2,4–diter–butil–fenil)–4–oxo–1H–quinolin–3–carboxamida o su sal farmacéuticamente aceptable; y c) ácido 3–(6–(1–(2,2–

difluorobenzo[d][1,3]dioxol–5–il)ciclopropancarboxamido)–3–metilpiridin–2–il)benzoico o su sal farmacéuticamente aceptable.

En otra forma de realización, la composición farmacéutica de la presente invención comprende a) *N*–(3–aminofenil)sulfonil–5–*ter*–butil–2–[(2,4,6–trimetilfenil)metil] pirazol–3–carboxamida (Compuesto 110) o su sal farmacéuticamente aceptable; b) N–(5–hidroxi–2,4–diter–butil–fenil)–4–oxo–1H–quinolin–3–carboxamida o su sal farmacéuticamente aceptable; y c) ácido 3–(6–(1–(2,2–difluorobenzo[d][1,3]dioxol–5–il)ciclopropancarboxamido)–3–metilpiridin–2–il)benzoico o su sal farmacéuticamente aceptable.

En otra forma de realización, la composición farmacéutica de la presente invención comprende a) N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(4–cloro–3–isopropoxi–fenil)–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida (Compuesto 281) o su sal farmacéuticamente aceptable; b) N–(5–hidroxi–2,4–diter–butil–fenil)–4–oxo–1H–quinolin–3–carboxamida o su sal farmacéuticamente aceptable; y c) ácido 3–(6–(1–(2,2–difluorobenzo[d][1,3]dioxol–5–il)ciclopropancarboxamido)–3–metilpiridin–2–il)benzoico o su sal farmacéuticamente aceptable.

En otra forma de realización, la composición farmacéutica de la presente invención comprende a) N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(2–fluoro–5–isobutoxi–fenil)–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida (Compuesto 351) o su sal farmacéuticamente aceptable; b) N–(5–hidroxi–2,4–diter–butil–fenil)–4–oxo–1H–quinolin–3–carboxamida o su sal farmacéuticamente aceptable; y c) ácido 3–(6–(1–(2,2–difluorobenzo[d][1,3]dioxol–5–il)ciclopropancarboxamido)–3–metilpiridin–2–il)benzoico o su sal farmacéuticamente aceptable.

En otra forma de realización, la composición farmacéutica de la presente invención comprende a) N–(3–aminopirazin–2–il)sulfonil–8,8–dimetil–2–(4–metil–1–piperidil)–6,7–dihidro–5H–quinolin–3–carboxamida (Compuesto 197) o su sal farmacéuticamente aceptable; b) N–(5–hidroxi–2,4–diter–butil–fenil)–4–oxo–1H–quinolin–3–carboxamida o su sal farmacéuticamente aceptable; y c) ácido 3–(6–(1–

(2,2–difluorobenzo[d][1,3]dioxol–5–il)ciclopropancarboxamido)–3–metilpiridin–2–il)benzoico o su sal farmacéuticamente aceptable.

En otra forma de realización, la composición farmacéutica de la presente invención comprende a) 6–(4–cloro–3–isobutoxi–fenil)–*N*–[(2–oxo–1H–piridin–3–il)sulfonil]–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida (Compuesto 136) o su sal farmacéuticamente aceptable; b) N–(5–hidroxi–2,4–diter–butil–fenil)–4–oxo–1H–quinolin–3–carboxamida o su sal farmacéuticamente aceptable; y c) ácido 3–(6–(1–(2,2–difluorobenzo[d][1,3]dioxol–5–il)ciclopropancarboxamido)–3–metilpiridin–2–il)benzoico o su sal farmacéuticamente aceptable.

En otra forma de realización, la composición farmacéutica de la presente invención comprende a) 2–(2,5–dimetilpirrolidin–1–il)–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)–*N*–[(2–oxo–1H–piridin–3–il)sulfonil]piridin–3–carboxamida (Compuesto 307) o su sal farmacéuticamente aceptable; b) N–(5–hidroxi–2,4–diter–butil–fenil)–4–oxo–1H–quinolin–3–carboxamida o su sal farmacéuticamente aceptable; y c) ácido 3–(6–(1–(2,2–difluorobenzo[d][1,3]dioxol–5–il)ciclopropancarboxamido)–3–metilpiridin–2–il)benzoico o su sal farmacéuticamente aceptable.

En otra forma de realización, la composición farmacéutica de la presente invención comprende a) 6–(2–fluoro–5–isobutoxi–fenil)–*N*–[(2–oxo–1H–piridin–3–il)sulfonil]–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida (Compuesto 279) o su sal farmacéuticamente aceptable; b) N–(5–hidroxi–2,4–diter–butil–fenil)–4–oxo–1H–quinolin–3–carboxamida o su sal farmacéuticamente aceptable; y c) ácido 3–(6–(1–(2,2–difluorobenzo[d][1,3]dioxol–5–il)ciclopropancarboxamido)–3–metilpiridin–2–il)benzoico o su sal farmacéuticamente aceptable.

En otra forma de realización, la composición farmacéutica de la presente invención comprende a) 6–(4–cloro–3–propoxi–fenil)–*N*–[(2–oxo–1H–piridin–3–il)sulfonil]–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida (Compuesto 72) o su sal farmacéuticamente aceptable; b) N–(5–hidroxi–2,4–diter–butil–fenil)–4–oxo–1H–quinolin–3–carboxamida o su sal farmacéuticamente aceptable; y c) ácido 3–(6–(1–

(2,2–difluorobenzo[d][1,3]dioxol–5–il)ciclopropancarboxamido)–3–metilpiridin–2–il)benzoico o su sal farmacéuticamente aceptable.

En otra forma de realización, la composición farmacéutica de la presente invención comprende a) 6–(3–isobutoxifenil)–*N*–[(2–oxo–1H–piridin–3–il)sulfonil]–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida (Compuesto 125) o su sal farmacéuticamente aceptable; b) N–(5–hidroxi–2,4–diter–butil–fenil)–4–oxo–1H–quinolin–3–carboxamida o su sal farmacéuticamente aceptable; y c) ácido 3–(6–(1–(2,2–difluorobenzo[d][1,3]dioxol–5–il)ciclopropancarboxamido)–3–metilpiridin–2–il)benzoico o su sal farmacéuticamente aceptable.

En otra forma de realización, la composición farmacéutica de la presente invención comprende a) N–(bencensulfonil)–5–ter–butil–2–[(2,4,6–trimetilfenil)metil]pirazol–3–carboxamida (Compuesto 45) o su sal farmacéuticamente aceptable; b) N–(5–hidroxi–2,4–diter–butil–fenil)–4–oxo–1H–quinolin–3–carboxamida o su sal farmacéuticamente aceptable; y c) ácido 3–(6–(1–(2,2–difluorobenzo[d][1,3]dioxol–5–il)ciclopropancarboxamido)–3–metilpiridin–2–il)benzoico o su sal farmacéuticamente aceptable.

En otra forma de realización, la composición farmacéutica de la presente invención comprende a) *N*–(3–aminofenil)sulfonil–4–isopropil–2–[(2,4,6–trimetilfenil)metil] isoindolin–1–carboxamida (Compuesto 299) o su sal farmacéuticamente aceptable; b) N–(5–hidroxi–2,4–diter–butil–fenil)–4–oxo–1H–quinolin–3–carboxamida o su sal farmacéuticamente aceptable; y c) ácido 3–(6–(1–(2,2–difluorobenzo[d][1,3]dioxol–5–il)ciclopropancarboxamido)–3–metilpiridin–2–il)benzoico o su sal farmacéuticamente aceptable.

En otra forma de realización, la composición farmacéutica de la presente invención comprende a) *N*–[(2–metoxi–3–piridil)sulfonil]–6–(1–metilciclopropil)–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida (Compuesto 365) o su sal farmacéuticamente aceptable; b) N–(5–hidroxi–2,4–diter–butil–fenil)–4–oxo–1H–quinolin–3–carboxamida o su sal farmacéuticamente aceptable; y c) ácido 3–(6–(1–(2,2–

difluorobenzo[d][1,3]dioxol–5–il)ciclopropancarboxamido)–3–metilpiridin–2–il)benzoico o su sal farmacéuticamente aceptable.

En otra forma de realización, la composición farmacéutica de la presente invención comprende a) *N*–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–2–(2,2–dimetilpirrolidin–1–il)–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)piridin–3–carboxamida (Compuesto 361) o su sal farmacéuticamente aceptable; b) N–(5–hidroxi–2,4–diter–butil–fenil)–4–oxo–1H–quinolin–3–carboxamida o su sal farmacéuticamente aceptable; y c) ácido 3–(6–(1–(2,2–difluorobenzo[d][1,3]dioxol–5–il)ciclopropancarboxamido)–3–metilpiridin–2–il)benzoico o su sal farmacéuticamente aceptable.

En otra forma de realización, la presente invención caracteriza una composición farmacéutica que comprende a) un compuesto de la fórmula I; b) un compuesto seleccionado de ácido 3–(6–(1–(2,2–difluorobenzo[d][1,3]dioxol–5–il)ciclopropancarboxamido)–3–metilpiridin–2–il)benzoico, (*R*)–1–(2,2–difluorobenzo[d][1,3]dioxol–5–il)–N–(1–(2,3–dihidroxipropil)–6–fluoro–2–(1–hidroxi–2–metilpropan–2–il)–1H–indol–5–il)ciclopropancarboxamida o ácido 4–(3–(1–(2,2–difluorobenzo[d][1,3]dioxol–5–il)ciclopropancarboxamido)isoquinolin–1–il)benzoico; y c) un corrector de CFTR adicional.

En otra forma de realización, el corrector de CFTR adicionalanterior es (N–(2–(5–cloro–2–metoxi–fenilamino)–4'–metil–[4,5']bitiazolil–2'–il)–benzamida (corr–4a). En otra forma de realización, el corrector de CFTR adicionales un compuesto revelado en la solicitud de patente internacional publicada WO2014081820, incorporada en la presente por referencia en su totalidad.

En otra forma de realización, la presente invención caracteriza una composición farmacéutica que comprende a) un compuesto de la fórmula I; b) N–(5–hidroxi–2,4–diter–butil–fenil)–4–oxo–1H–quinolin–3–carboxamida o N–(4–(7–azabiciclo[2,21]heptan–7–il)–2–(trifluorometil)fenil)–4–oxo–5–(trifluorometil)–1,4–dihidroquinolin–3–carboxamida; y un corrector de CFTRseleccionado de (N–(2–(5–cloro–2–metoxi–fenilamino)–4'–metil–[4,5']bitiazolil–2'–il)–benzamida (corr–4a), un compuesto revelado en la solicitud de patente internacional publicada

WO2014081820, incorporada en la presente por referencia en su totalidad, un compuesto revelado en la solicitud de patente internacional publicada N.º. WO2014086687 o un compuesto revelados en la patente US N.º 8,247,436 o 8,476,269; solicitud de patente US N.º 13/923,349; o solicitud de patente internacional publicada N.º: WO2011113894, WO2013038373, WO2013038378, WO2013038381, WO2013038386 o WO2013038390; todas patentes US, solicitudes de patentes US y solicitudes de patentes internacionales publicadas incorporadas en la presente por referencia en su totalidad.

En otra forma de realización, la presente invención caracteriza una composición farmacéutica que comprende a) un compuesto de la fórmula I; b) un compuesto seleccionado de ciertas flavonas e isoflavonas, tales como genisteína, que son capaces de estimular el transporte de cloruro mediado por CFTR en tejidos epitelialesde una manera independiente de AMP cíclico (ver la patente U. S. N.º 6,329,422, incorporada en la presente por referencia en su totalidad); fenilglicina–01 (2–[(2–1H–indol–3–il–acetil)–metilamino]–N–(4–isopropilfenil)–2–fenilacetamida); felodipina (4–(2,3–diclorofenil)–2,6–dimetil–1,4–dihidro–3,5–piridindicarboxilato de etilmetilo); sulfonamida SF–01 (ciclohеptilamida de ácido 6–(etilfenilsulfamoil)–4–oxo–1,4–dihidroquinolin–3–carboxílico); y UCCF–152 (3–[2–(benciloxi)fenil]–5–(clorometil)isoxazol); y c) un corrector de CFTRseleccionado de (N–(2–(5–cloro–2–metoxi–fenilamino)–4'–metil–[4,5']bitiazolil–2'–il)–benzamida (corr–4a), un compuesto revelado en la solicitud de patente internacional publicada WO2014081820, incorporada en la presente por referencia en su totalidad o un compuesto revelados en la patente US N.º 8,247,436 o 8,476,269; solicitud de patente US N.º 13/923,349; o solicitud de patente internacional publicada N.º: WO2011113894, WO2013038373, WO2013038378, WO2013038381, WO2013038386 o WO2013038390; todas patentes US, solicitudes de patentes US y solicitudes de patentes internacionales publicadas incorporadas en la presente por referencia en su totalidad.

En otra forma de realización, la presente invención caracteriza la composición farmacéutica descrita con anterioridad que comprende a) un compuesto de la fórmula

I; b) un compuesto seleccionado de ácido 3–(6–(1–(2,2–difluorobenzo[d][1,3]dioxol–5–il)ciclopropancarboxamido)–3–metilpiridin–2–il)benzoico, (*R*)–1–(2,2–difluorobenzo[d][1,3]dioxol–5–il)–N–(1–(2,3–dihidroxipropil)–6–fluoro–2–(1–hidroxi–2–metilpropan–2–il)–1H–indol–5–il)ciclopropancarboxamida o ácido 4–(3–(1–(2,2–difluorobenzo[d][1,3]dioxol–5–il)ciclopropancarboxamido)isoquinolin–1–il)benzoico; y c) un corrector de CFTR adicional, tales como tose, por ejemplo, specificalli listed above; y que también comprende d) un potenciador de CFTR.

En otra forma de realización, el potenciador de CFTR de antes es N–(5–hidroxi–2,4–diter–butil–fenil)–4–oxo–1H–quinolin–3–carboxamida o N–(4–(7–azabiciclo[2,21]heptan–7–il)–2–(trifluorometil)fenil)–4–oxo–5–(trifluorometil)–1,4–dihidroquinolin–3–carboxamida. En otra forma de realización, el potenciador de CFTR de antes es N–(5–hidroxi–2,4–diter–butil–fenil)–4–oxo–1H–quinolin–3–carboxamida.

En otra forma de realización, el potenciador de CFTR de antes se selecciona de ciertas flavonas e isoflavonas, tales como genisteína, que son capaces de estimular el transporte de cloruro mediado por CFTR en tejidos epiteliales de una manera independiente de AMP cíclico (ver la patente U. S. N.º 6,329,422, incorporada en la presente por referencia en su totalidad); fenilglicina–01 (2–[(2–1H–indol–3–il–acetil)–metilamino]–N–(4–isopropilfenil)–2–fenilacetamida); felodipina (4–(2,3–diclorofenil)–2,6–dimetil–1,4–dihidro–3,5–piridindicarboxilato de etilmetilo); sulfonamida SF–01 (cicloheptilamida de ácido 6–(etilfenilsulfamoil)–4–oxo–1,4–dihidroquinolin–3–carboxílico); y UCCF–152 (3–[2–(benciloxi)fenil]–5–(clorometil)isoxazol).

En una forma de realización, el agente terapéutico adicional se selecciona de un compuesto revelado en la solicitud de patente internacional publicada N.º WO2014078842 o WO2012158885 o en la solicitud publicada de los Estados Unidos N.º US20140073667; todas solicitudes de patentes internacionales publicadas y la solicitud de patente US publicada incorporadas en la presente por referencia en su totalidad.

En una forma de realización, el agente terapéutico adicional se selecciona de un compuesto revelado en la solicitud de patente internacional publicada

N.º:WO2012078909; WO2012154880; WO2012154888; WO2012154967; WO2013112651; WO2013112699; o WO2012078902; todas solicitudes de patentes internacionales publicadas incorporadas en la presente por referencia en su totalidad.

En una forma de realización, el agente terapéutico adicional se selecciona deun compuesto revelados en la patente US N.º 8,247,436 o 8,476,269; solicitud de patente US N.º 13/923,349; y solicitud de patente internacional publicada N.º: WO2011113894, WO2013038373, WO2013038378, WO2013038381, WO2013038386 o WO2013038390; todas patentes US, solicitudes de patentes US y solicitudes de patentes internacionales publicadas incorporadas en la presente por referencia en su totalidad.

En una forma de realización, el agente terapéutico adicional se selecciona de un compuesto revelado en WO2014210159 o WO2014152213; todas solicitudes de patentes internacionales publicadas incorporadas en la presente por referencia en su totalidad.

En una forma de realización, el agente terapéutico adicional se selecciona deun compuesto revelado en la solicitud de patente internacional publicada N.º.: WO2014210159 o WO2014152213; todas solicitudes de patentes internacionales publicadas incorporadas en la presente por referencia en su totalidad.

En una forma de realización, el agente terapéutico adicional se selecciona de un compuesto revelado en la solicitud de patente internacional publicada N.º.: WO2015003083, WO2015007517, WO2015007519 o WO2015007516; todas solicitudes de patentes internacionales publicadas incorporadas en la presente por referencia en su totalidad.

En otra forma de realización, la invención caracteriza una composición farmacéutica que comprende a) un compuesto de la fórmula I; b) ácido 3–(6–(1–(2,2–difluorobenzo[d][1,3]dioxol–5–il)ciclopropancarboxamido)–3–metilpiridin–2–il)benzoico; y c) un compuesto revelados en la patente US N.º 8,247,436 o 8,476,269; solicitud de patente US N.º 13/923,349; y solicitud de patente internacional publicada N.º: WO2011113894, WO2013038373, WO2013038378, WO2013038381,

WO2013038386 o WO2013038390; todas patentes US, solicitudes de patentes US y solicitudes de patentes internacionales publicadas incorporadas en la presente por referencia en su totalidad.

En otra forma de realización, la invención caracteriza una composición farmacéutica que comprende a) un compuesto de la fórmula I; b) (*R*)–1–(2,2–difluorobenzo[d][1,3]dioxol–5–il)–N–(1–(2,3–dihidroxipropil)–6–fluoro–2–(1–hidroxi–2–metilpropan–2–il)–1H–indol–5–il)ciclopropancarboxamida; y c) un compuesto revelados en la patente US N.º 8,247,436 o 8,476,269; solicitud de patente US N.º 13/923,349; y solicitud de patente internacional publicada N.º: WO2011113894, WO2013038373, WO2013038378, WO2013038381, WO2013038386 o WO2013038390; todas patentes US, solicitudes de patentes US y solicitudes de patentes internacionales publicadas incorporadas en la presente por referencia en su totalidad.

En otra forma de realización, la invención caracteriza una composición farmacéutica que comprende a) un compuesto de la fórmula I; b) ácido 4–(3–(1–(2,2–difluorobenzo[d][1,3]dioxol–5–il)ciclopropancarboxamido)isoquinolin–1–il)benzoico; y c) un compuesto revelados en la patente US N.º 8,247,436 o 8,476,269; solicitud de patente US N.º 13/923,349; y solicitud de patente internacional publicada N.º: WO2011113894, WO2013038373, WO2013038378, WO2013038381, WO2013038386 o WO2013038390; todas patentes US, solicitudes de patentes US y solicitudes de patentes internacionales publicadas incorporadas en la presente por referencia en su totalidad.

En otra forma de realización, la invención caracteriza una composición farmacéutica que comprende a) un compuesto de la fórmula I; b) un compuesto revelados en la patente US N.º 8,247,436 o 8,476,269; solicitud de patente US N.º 13/923,349; y solicitud de patente internacional publicada N.º: WO2011113894, WO2013038373, WO2013038378, WO2013038381, WO2013038386 o WO2013038390; todas patentes US, solicitudes de patentes US y solicitudes de patentes internacionales publicadas

incorporadas en la presente por referencia en su totalidad; y c) N–(5–hidroxi–2,4–diter–butil–fenil)–4–oxo–1H–quinolin–3–carboxamida.

En otra forma de realización, la invención caracteriza una composición farmacéutica que comprende a) un compuesto de la fórmula I; b) ácido 3–(6–(1–(2,2–difluorobenzo[d][1,3]dioxol–5–il)ciclopropancarboxamido)–3–metilpiridin–2–il)benzoico; c) un compuesto revelados en la patente US N.º 8,247,436 o 8,476,269; solicitud de patente US N.º 13/923,349; y solicitud de patente internacional publicada N.º: WO2011113894, WO2013038373, WO2013038378, WO2013038381, WO2013038386 o WO2013038390; todas patentes US, solicitudes de patentes US y solicitudes de patentes internacionales publicadas incorporadas en la presente por referencia en su totalidad; y d) N–(5–hidroxi–2,4–diter–butil–fenil)–4–oxo–1H–quinolin–3–carboxamida.

En otra forma de realización, la invención caracteriza una composición farmacéutica que comprende a) un compuesto de la fórmula I; b) (*R*)–1–(2,2–difluorobenzo[d][1,3]dioxol–5–il)–N–(1–(2,3–dihidroxipropil)–6–fluoro–2–(1–hidroxi–2–metilpropan–2–il)–1H–indol–5–il)ciclopropancarboxamida; c) un compuesto revelados en la patente US N.º 8,247,436 o 8,476,269; solicitud de patente US N.º 13/923,349; y solicitud de patente internacional publicada N.º: WO2011113894, WO2013038373, WO2013038378, WO2013038381, WO2013038386 o WO2013038390; todas patentes US, solicitudes de patentes US y solicitudes de patentes internacionales publicadas incorporadas en la presente por referencia en su totalidad; y d) N–(5–hidroxi–2,4–diter–butil–fenil)–4–oxo–1H–quinolin–3–carboxamida.

En otra forma de realización, la invención caracteriza una composición farmacéutica que comprende a) un compuesto de la fórmula I; b) ácido 4–(3–(1–(2,2–difluorobenzo[d][1,3]dioxol–5–il)ciclopropancarboxamido)isoquinolin–1–il)benzoico; c) un compuesto revelados en la patente US N.º 8,247,436 o 8,476,269; solicitud de patente US N.º 13/923,349; y solicitud de patente internacional publicada N.º: WO2011113894, WO2013038373, WO2013038378, WO2013038381, WO2013038386 o WO2013038390; todas patentes US, solicitudes de patentes US y

solicitudes de patentes internacionales publicadas incorporadas en la presente por referencia en su totalidad; y d) N–(5–hidroxi–2,4–diter–butil–fenil)–4–oxo–1H–quinolin–3–carboxamida.

En otra forma de realización, la invención caracteriza una composición farmacéutica que comprende a) un compuesto de la fórmula I; b) ácido 3–(6–(1–(2,2–difluorobenzo[d][1,3]dioxol–5–il)ciclopropancarboxamido)–3–metilpiridin–2–il)benzoico; y c) un compuesto revelado en la solicitud de patente internacional publicada N.º: WO2012078909; WO2012154880; WO2012154888; WO2012154967; WO2013112651; WO2013112699; o WO2012078902; todas solicitudes de patentes internacionales publicadas incorporadas en la presente por referencia en su totalidad.

En otra forma de realización, la invención caracteriza una composición farmacéutica que comprende a) un compuesto de la fórmula I; b) (*R*)–1–(2,2–difluorobenzo[d][1,3]dioxol–5–il)–N–(1–(2,3–dihidroxipropil)–6–fluoro–2–(1–hidroxi–2–metilpropan–2–il)–1H–indol–5–il)ciclopropancarboxamida; y c) un compuesto revelado en la solicitud de patente internacional publicada N.º: WO2012078909; WO2012154880; WO2012154888; WO2012154967; WO2013112651; WO2013112699; o WO2012078902; todas solicitudes de patentes internacionales publicadas incorporadas en la presente por referencia en su totalidad.

En otra forma de realización, la invención caracteriza una composición farmacéutica que comprende a) un compuesto de la fórmula I; b) ácido 4–(3–(1–(2,2–difluorobenzo[d][1,3]dioxol–5–il)ciclopropancarboxamido)isoquinolin–1–il)benzoico; y c) un compuesto revelado en la solicitud de patente internacional publicada N.º: WO2012078909; WO2012154880; WO2012154888; WO2012154967; WO2013112651; WO2013112699; o WO2012078902; todas solicitudes de patentes internacionales publicadas incorporadas en la presente por referencia en su totalidad.

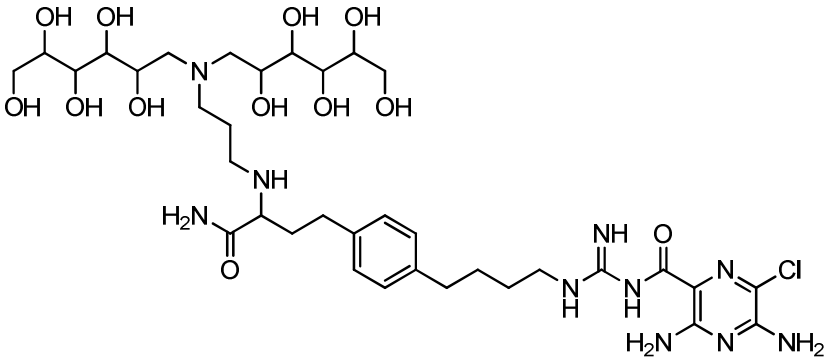
En otra forma de realización, la invención caracteriza una composición farmacéutica que comprende a) un compuesto de la fórmula I; b) ácido 3–(6–(1–(2,2–difluorobenzo[d][1,3]dioxol–5–il)ciclopropancarboxamido)–3–metilpiridin–2–il)benzoico; c) un compuesto revelado en la solicitud de patente internacional publicada N.º:

WO2012078909; WO2012154880; WO2012154888; WO2012154967; WO2013112651; WO2013112699; o WO2012078902; todas solicitudes de patentes internacionales publicadas incorporadas en la presente por referencia en su totalidad; y d) N–(5–hidroxi–2,4–diter–butil–fenil)–4–oxo–1H–quinolin–3–carboxamida.

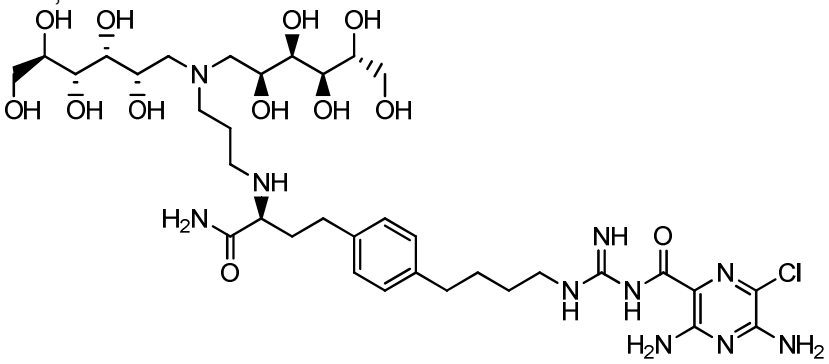
En otra forma de realización, la invención caracteriza una composición farmacéutica que comprende a) un compuesto de la fórmula I; b) (*R*)–1–(2,2–difluorobenzo[d][1,3]dioxol–5–il)–N–(1–(2,3–dihidroxipropil)–6–fluoro–2–(1–hidroxi–2–metilpropan–2–il)–1H–indol–5–il)ciclopropancarboxamida; c) un compuesto revelado en la solicitud de patente internacional publicada N.º: WO2012078909; WO2012154880; WO2012154888; WO2012154967; WO2013112651; WO2013112699; o WO2012078902; todas solicitudes de patentes internacionales publicadas incorporadas en la presente por referencia en su totalidad; y d) N–(5–hidroxi–2,4–diter–butil–fenil)–4–oxo–1H–quinolin–3–carboxamida.

En otra forma de realización, la invención caracteriza una composición farmacéutica que comprende a) un compuesto de la fórmula I; b) ácido 4–(3–(1–(2,2–difluorobenzo[d][1,3]dioxol–5–il)ciclopropancarboxamido)isoquinolin–1–il)benzoico; c) un compuesto revelado en la solicitud de patente internacional publicada N.º: WO2012078909; WO2012154880; WO2012154888; WO2012154967; WO2013112651; WO2013112699; o WO2012078902; todas solicitudes de patentes internacionales publicadas incorporadas en la presente por referencia en su totalidad; y d) N–(5–hidroxi–2,4–diter–butil–fenil)–4–oxo–1H–quinolin–3–carboxamida.

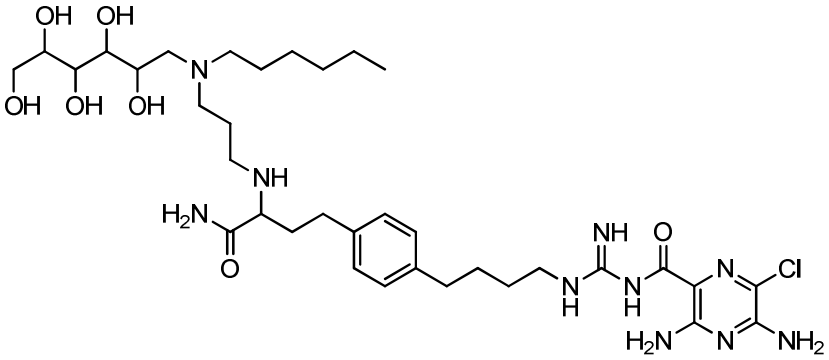
En otra forma de realización, el agente terapéutico adicional es un compuesto revelado en la solicitud de patente internacional publicada N.º. WO2014099673 incorporada en la presente por referencia en su totalidad, incluyendo, pero sin limitación, los siguientes compuestos:



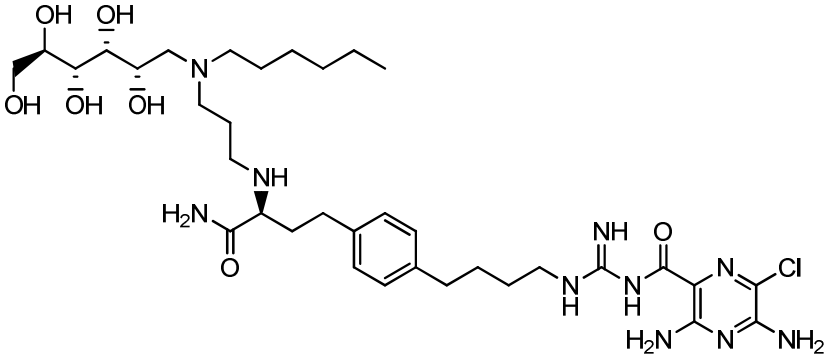
P–1;



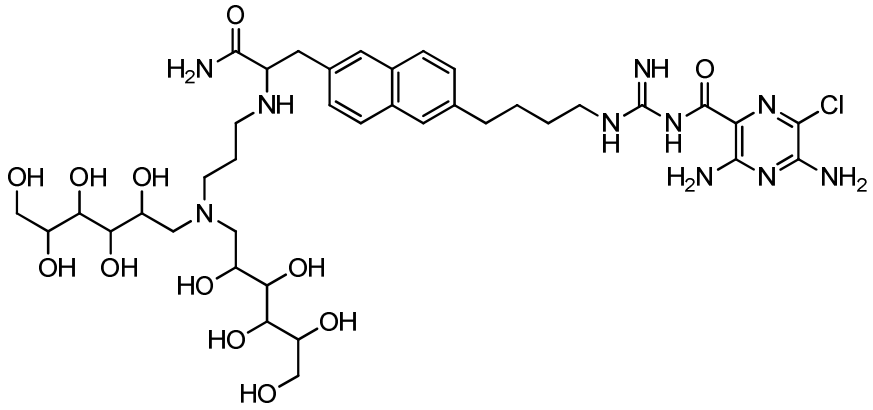
P–2;



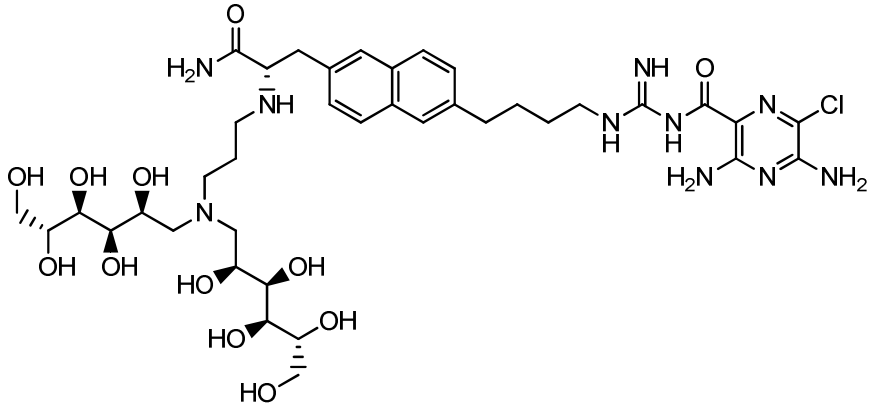
P–3;



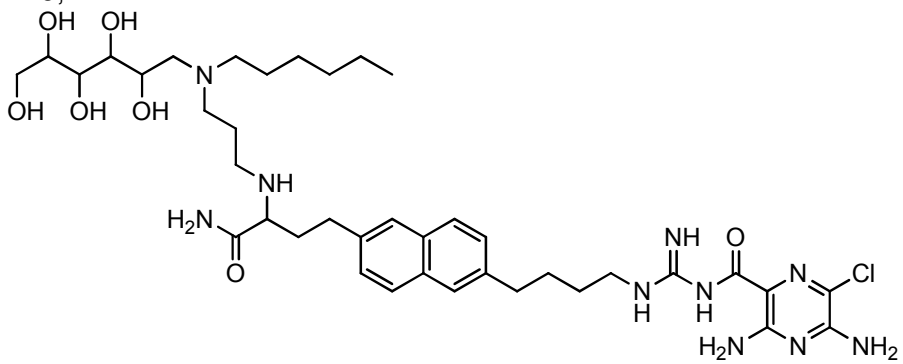
P–4;



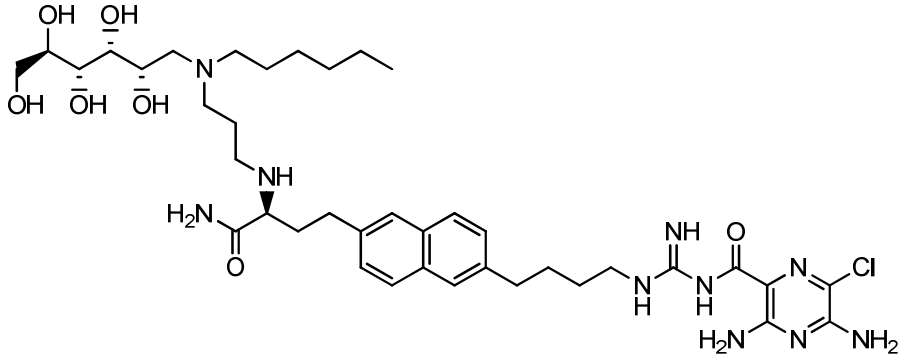
P–5;



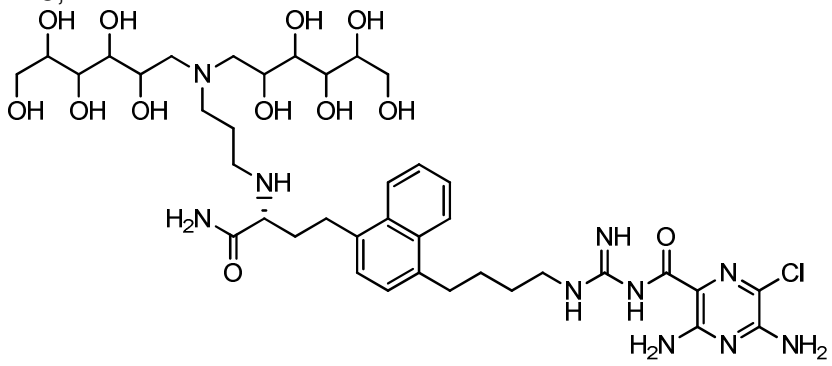
P–6;



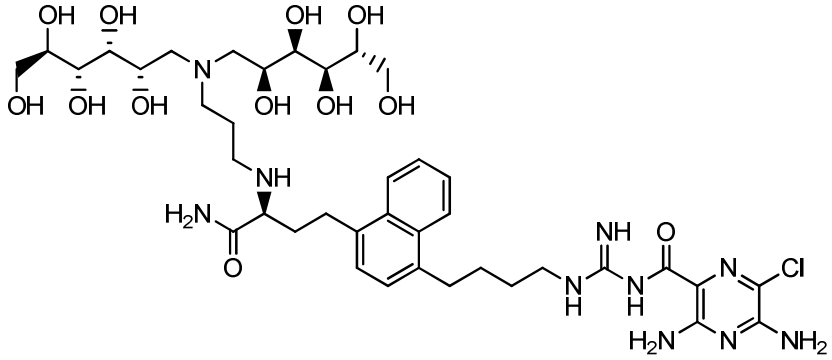
P–7;



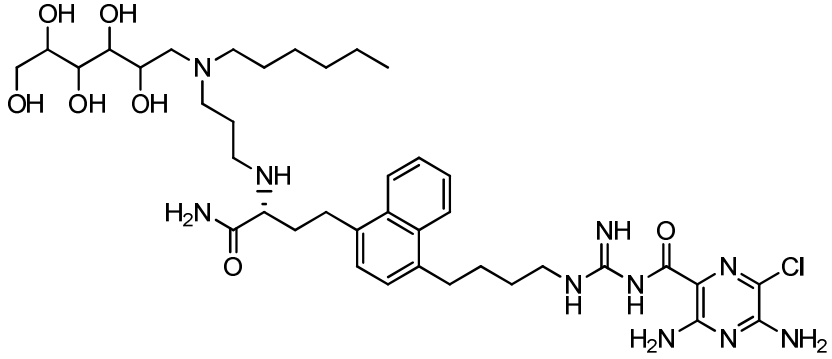
P–8;



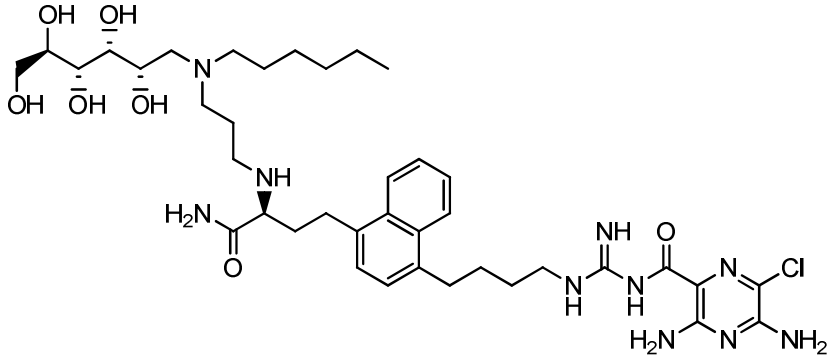
P–9;



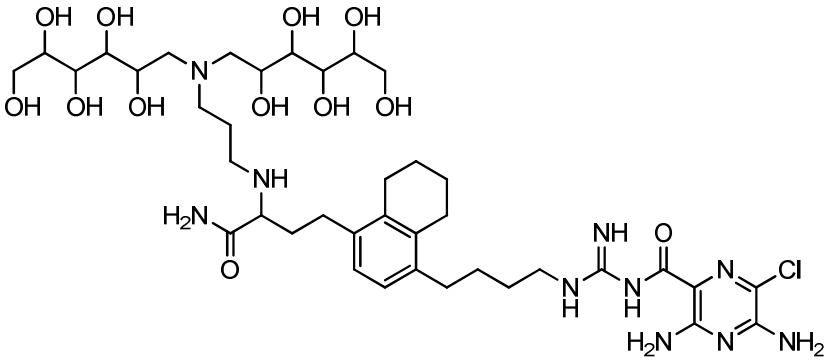
P–10;



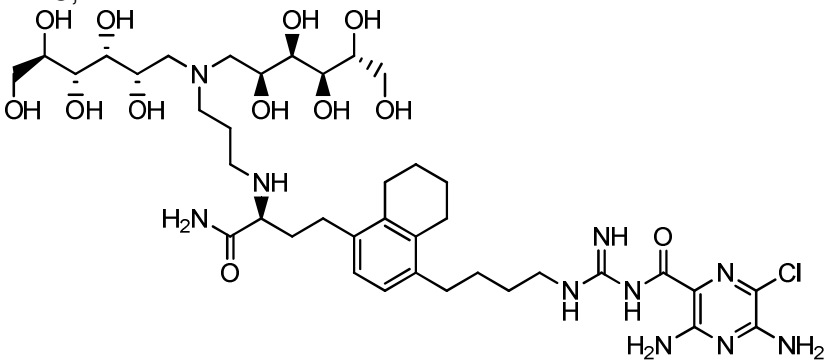
P–11;



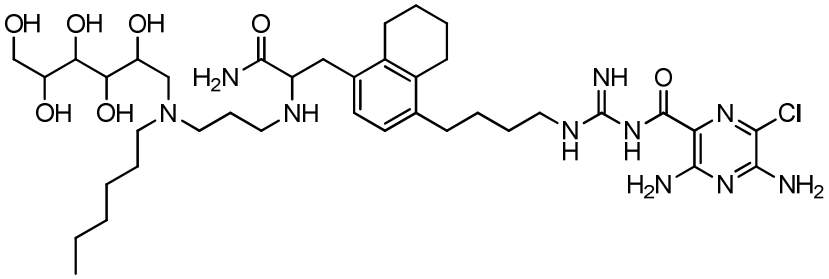
P–12;



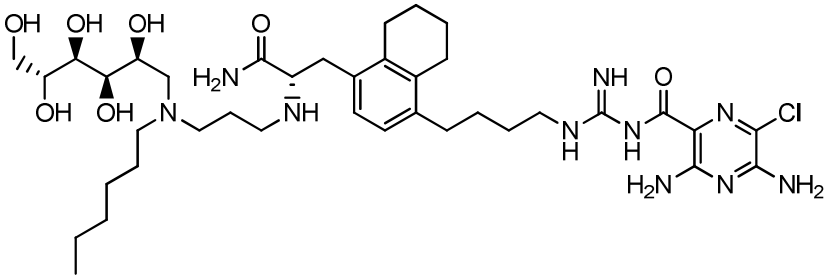
P–13;



P–14;



P–15; or



P–16.

En otra forma de realización, la invención caracteriza una composición farmacéutica que comprende a) un compuesto de la fórmula I; b) ácido 3–(6–(1–(2,2–

difluorobenzo[d][1,3]dioxol–5–il)ciclopropancarboxamido)–3–metilpiridin–2–il)benzoico; y c) un compuesto seleccionado de P–1 a P–16 revelado con anterioridad.

En otra forma de realización, la invención caracteriza una composición farmacéutica que comprende a) un compuesto de la fórmula I; b) (*R*)–1–(2,2–difluorobenzo[d][1,3]dioxol–5–il)–N–(1–(2,3–dihidroxipropil)–6–fluoro–2–(1–hidroxi–2–metilpropan–2–il)–1H–indol–5–il)ciclopropancarboxamida; y c) un compuesto seleccionado de P–1 a P–16 revelado con anterioridad.

En otra forma de realización, la invención caracteriza una composición farmacéutica que comprende a) un compuesto de la fórmula I; b) ácido 4–(3–(1–(2,2–difluorobenzo[d][1,3]dioxol–5–il)ciclopropancarboxamido)isoquinolin–1–il)benzoico; y c) un compuesto seleccionado de P–1 a P–16 revelado con anterioridad.

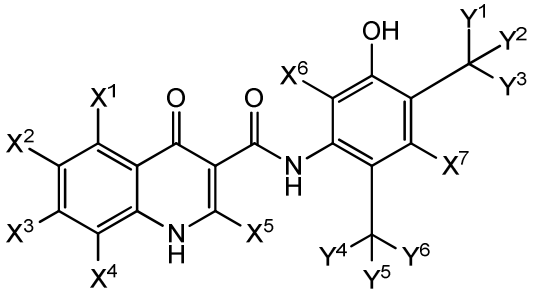
En otra forma de realización, la invención caracteriza una composición farmacéutica que comprende a) un compuesto de la fórmula I; b) ácido 3–(6–(1–(2,2–difluorobenzo[d][1,3]dioxol–5–il)ciclopropancarboxamido)–3–metilpiridin–2–il)benzoico; c) un compuesto seleccionado de P–1 a P–16 revelado con anterioridad; y d) N–(5–hidroxi–2,4–diter–butil–fenil)–4–oxo–1H–quinolin–3–carboxamida.

En otra forma de realización, la invención caracteriza una composición farmacéutica que comprende a) un compuesto de la fórmula I; b) (*R*)–1–(2,2–difluorobenzo[d][1,3]dioxol–5–il)–N–(1–(2,3–dihidroxipropil)–6–fluoro–2–(1–hidroxi–2–metilpropan–2–il)–1H–indol–5–il)ciclopropancarboxamida; c) un compuesto seleccionado de P–1 a P–16 revelado con anterioridad; y d) N–(5–hidroxi–2,4–diter–butil–fenil)–4–oxo–1H–quinolin–3–carboxamida.

En otra forma de realización, la invención caracteriza una composición farmacéutica que comprende a) un compuesto de la fórmula I; b) ácido 4–(3–(1–(2,2–difluorobenzo[d][1,3]dioxol–5–il)ciclopropancarboxamido)isoquinolin–1–il)benzoico; c) un compuesto seleccionado de P–1 a P–16 revelado con anterioridad; y d) N–(5–hidroxi–2,4–diter–butil–fenil)–4–oxo–1H–quinolin–3–carboxamida.

En algunas formas de realización, la invención caracteriza una composición farmacéutica que comprende a) un compuesto de la fórmula I; y b) un compuesto

revelado en la patente de los Estados Unidos N.º 8,865,902. En otra forma de realización, el compuesto revelado en la patente de los Estados Unidos N.º 8,865,902 tiene la siguiente estructura:



en donde el compuesto revelado en la patente de los Estados Unidos N.º 8,865,902 es cualquiera de los compuestos de la siguiente tabla:

X^1	X^2	X^3	X^4	X^5	X^6	X^7	Y^1	Y^2	Y^3	Y^4	Y^5	Y^6
D	D	D	D	D	D	D	CD_3	CD_3	CD_3	CD_3	CD_3	CD_3
H	H	H	H	D	H	H	CD_3	CD_3	CD_3	CD_3	CD_3	CD_3
H	H	H	H	D	H	H	CD_3	CD_3	CD_3	CH_3	CH_3	CH_3
H	H	H	H	D	H	H	CH_3	CH_3	CH_3	CD_3	CD_3	CD_3
H	H	H	H	D	H	H	CH_3	CH_3	CH_3	CH_3	CH_3	CH_3
H	H	H	H	H	H	H	CD_3	CD_3	CD_3	CD_3	CD_3	CD_3
H	H	H	H	H	H	H	CD_3	CD_3	CD_3	CH_3	CH_3	CH_3
H	H	H	H	H	H	H	CH_3	CH_3	CH_3	CD_3	CD_3	CD_3

. En otra forma de realización, el compuesto revelado en la patente de los Estados Unidos N.º 8,865,902 es cualquiera de los compuestos de la siguiente tabla:

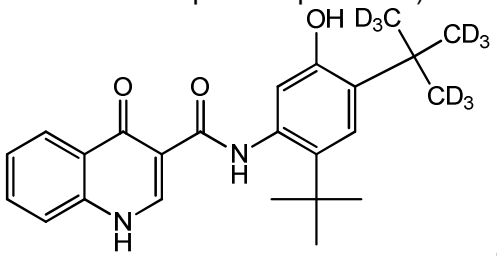
X^1	X^2	X^3	X^4	X^5	X^6	X^7	Y^1	Y^2	Y^3	Y^4	Y^5	Y^6
H	H	H	H	H	D	D	CD_3	CD_3	CD_3	CD_3	CD_3	CD_3
H	H	H	H	D	D	D	CD_3	CD_3	CD_3	CD_3	CD_3	CD_3
H	H	H	H	D	D	D	CD_3	CD_3	CD_3	CH_3	CH_3	CH_3
H	H	H	H	D	D	D	CH_3	CH_3	CH_3	CD_3	CD_3	CD_3
H	H	H	H	D	D	D	CH_3	CH_3	CH_3	CH_3	CH_3	CH_3
H	H	H	H	H	D	D	CD_3	CD_3	CD_3	CH_3	CH_3	CH_3
H	H	H	H	H	D	D	CH_3	CH_3	CH_3	CD_3	CD_3	CD_3
D	D	D	D	D	D	D	CD_3	CD_3	CD_3	CH_3	CH_3	CH_3
D	D	D	D	D	D	D	CH_3	CH_3	CH_3	CD_3	CD_3	CD_3
D	D	D	D	D	H	H	CD_3	CD_3	CD_3	CH_3	CH_3	CH_3
D	D	D	D	D	H	H	CH_3	CH_3	CH_3	CD_3	CD_3	CD_3
H	H	H	H	H	H	D	CD_3	CD_3	CD_3	CD_3	CD_3	CD_3
H	H	H	H	H	H	D	CD_3	CD_3	CD_3	CH_3	CH_3	CH_3
H	H	H	H	H	H	D	CH_3	CH_3	CH_3	CD_3	CD_3	CD_3
H	H	H	H	H	D	H	CD_3	CD_3	CD_3	CD_3	CD_3	CD_3
H	H	H	H	H	D	H	CD_3	CD_3	CD_3	CH_3	CH_3	CH_3
H	H	H	H	H	D	H	CH_3	CH_3	CH_3	CD_3	CD_3	CD_3

. En otra forma de realización, el compuesto revelado en la patente de los Estados Unidos N.º 8,865,902 es cualquiera de los compuestos de la siguiente tabla:

X^1	X^2	X^3	X^4	X^5	X^6	X^7	Y^1	Y^2	Y^3	Y^4	Y^5	Y^6
D	D	D	D	D	H	H	CD_3	CD_3	CD_3	CD_3	CD_3	CD_3
D	D	D	D	D	D	D	CH_3	CH_3	CH_3	CH_3	CH_3	CH_3
D	D	D	D	D	H	H	CH_3	CH_3	CH_3	CH_3	CH_3	CH_3
D	D	D	D	H	D	D	CD_3	CD_3	CD_3	CD_3	CD_3	CD_3
D	D	D	D	H	H	H	CD_3	CD_3	CD_3	CD_3	CD_3	CD_3
D	D	D	D	H	D	D	CH_3	CH_3	CH_3	CH_3	CH_3	CH_3
D	D	D	D	H	H	H	CH_3	CH_3	CH_3	CH_3	CH_3	CH_3
H	H	H	H	H	D	D	CH_3	CH_3	CH_3	CH_3	CH_3	CH_3

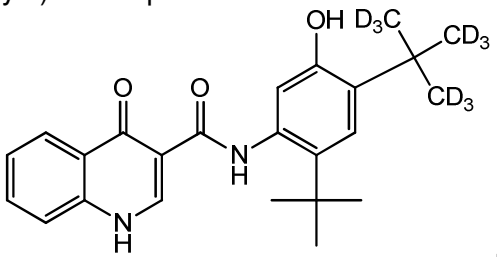
.

En algunas formas de realización, la invención caracteriza una composición farmacéutica que comprende a) un compuesto de la fórmula I; y b) el compuesto:



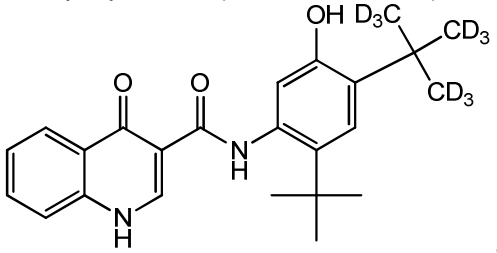
.

En algunas formas de realización, la invención caracteriza una composición farmacéutica que comprende a) un compuesto de la fórmula I; b) ácido 3–(6–(1–(2,2–difluorobenzo[d][1,3]dioxol–5–il)ciclopropancarboxamido)–3–metilpiridin–2–il)benzoico; y c) el compuesto:



.

En algunas formas de realización, la invención caracteriza una composición farmacéutica que comprende a) un compuesto de la fórmula I; b) (*R*)–1–(2,2–difluorobenzo[d][1,3]dioxol–5–il)–N–(1–(2,3–dihidroxipropil)–6–fluoro–2–(1–hidroxi–2–metilpropan–2–il)–1H–indol–5–il)ciclopropancarboxamida; y c) el compuesto:



.

En una forma de realización, cualquiera de los agentes terapéuticos de abajo se puede usar solo con un compuesto de la fórmula I o Id o en combinación con cualquiera de las composiciones farmacéuticas antes descritas o como un componente en cualquiera de las composiciones farmacéuticas antes descritas.

En una forma de realización, el agente terapéutico adicional se selecciona de un agente mucolítico, broncodilatador, un antibiótico, un agente antiinfeccioso, un modulador de CFTR o un agente antiinflamatorio.

En una forma de realización, cualquiera de los agentes terapéuticos siguientes, que predominantemente tratan los síntomas de una enfermedad mediada por CFTR, tales como fibrosis quística, más que su causa subyacente, se puede usar solo con un compuesto de la fórmula I o en combinación con cualquiera de las composiciones farmacéuticas antes descritas o como un componente en cualquiera de las composiciones farmacéuticas antes descritas.

En una forma de realización, el agente terapéutico adicional es un antibiótico. Los antibióticos de ejemplo útiles en la presente incluyen tobramicina, incluyendo polvo inhalado con tobramicina (TIP), azitromicina, caistona, aztreonam, incluyendo la forma aerosolizada de aztreonam, amikacina, incluyendo sus formulaciones liposomales, ciprofloxacina, incluyendo sus formulacionesapropiadas para administración por inhalación, levoflaxacina, incluyendo sus formulaciones aerosolizadas y combinaciones de dos antibióticos, por ejemplo, fosfomicina y tobramicina.

En otra forma de realización, el agente terapéutico adicional es un mucolito. Los mucolitos de ejemplo útiles en la presente incluyen Pulmozyme®.

En otra forma de realización, el agente terapéutico adicional esun broncodilatador. Los broncodilatadores de ejemplo incluyen albuterol, metaprotenerol sulfato, pirbuterol acetato, salmeterol o tetrabuline sulfato.

En otra forma de realización, el agente terapéutico adicional es efectivo en la restauración del líquido de la superficie de las vías aéreas pulmonares. Estos agentes mejoran el movimiento de la sal dentro y fuera de las células, permitiendo que el moco en las vías aéreas pulmonares estén más hidratadas y, en consecuencia, se

clarifiquen con mayor facilidad. Tales agentes de ejemplo incluyen solución salina hipertónica, denufosol tetrasódico (hidrógeno–fosfato de [[(3S,5R)–5–(4–amino–2–oxopirimidin–1–il)–3–hidroxioxolan–2–il]metoxi–hidroxifosforil][[[(2R,3S,4R,5R)–5–(2,4–dioxopirimidin–1–il)–3,4–dihidroxioxolan–2–il]metoxi–hidroxifosforil]oxi–hidroxifosforilo]) o bronquitol (formulación inhalada de manitol).

En otra forma de realización, el agente terapéutico adicional es un agente antiinflamatorio, es decir, un agente que puede reducir la inflamación en los pulmones. Tales agentes de ejemplo útiles en la presente incluyen ibuprofeno, ácido docosahexanoico (DHA), sildenafilo, glutatión inhalado, pioglitazona, hidroxicloroquina o simavastatina.

En otra forma de realización, el agente terapéutico adicional es un compuesto que aumenta o induce la actividad de CFTR distinto de un compuesto de la fórmula I. Tales agentes de ejemplo incluyen atalureno ("$PTC_{12}4$®"; ácido 3–[5–(2–fluorofenil)–1,2,4–oxadiazol–3–il]benzoico), sinapultide, lancovutide, depelestat (un inhibidor de elastasa de neutrófilos recombinantes humanos) y cobiprostona (ácido 7–{(2R, 4aR, 5R, 7aR)–2–[(3S)–1,1–difluoro–3–metilpentil]–2–hidroxi–6–oxooctahidrociclopenta[b]piran–5–il}heptanoico).

En otra forma de realización, el agente terapéutico adicional es un agente nutricional. Los agentes nutricionales de ejemplo incluyen pancrelipasa (reemplazo de la enzima pancreática), incluyendo Pancrease®, Pancreacarb®, Ultrase® o Creon®, Liprotomase® (antes Trizitek®), Aquadeks® o inhalación de glutatión. En una forma de realización, el agente nutricional adicional es pancrelipasa.

En otra forma de realización, el agente terapéutico adicional es un compuesto seleccionado de gentamicina, curcumina, ciclofosfamida, 4–fenilbutirato, miglustat, felodipina, nimodipina, Filoxina B, geniesteína, Apigenina, aumentadores o inductores de cAMP/cGMP tales como rolipram, sildenafilo,milrinona, tadalafilo, amrinona, isoproterenol, albuterol y almeterol, desoxispergualina, inhibidores de HSP 90, inhibidores de HSP 70, inhibidores de proteosomatales como epoxomicina, lactacistina, etc.

En otras formas de realización, el agente terapéutico adicional es un compuesto revelado en WO 2004028480, WO 2004110352, WO 2005094374, WO 2005120497 o WO 2006101740, incorporadas en la presente por referencia en su totalidad. En otra forma de realización, el agente adicional es un derivado de benzo[c]quinolizinio que exhibeactividad de inducción o aumento de CFTR o un derivado de benzopirano que exhibeactividad de inducción o aumento de CFTR. En otra forma de realización, el agente adicional es un compuesto revelado en la patente U. S. N.º 7,202,262, patente U. S. N.º 6,992,096, US20060148864, US20060148863, US20060035943, US20050164973, WO2006110483, WO2006044456, WO2006044682, WO2006044505, WO2006044503, WO2006044502 o WO2004091502, incorporadas en la presente por referencia en su totalidad. En otra forma de realización, el agente adicional es un compuesto revelado en WO2004080972, WO2004111014, WO2005035514, WO2005049018, WO2006099256, WO2006127588 o WO2007044560, incorporadas en la presente por referencia en su totalidad.

En otra forma de realización, el agente terapéutico adicional es un compuesto revelado en WO2014180562 o US20140274933, incorporadas en la presente por referencia en su totalidad.

En otra forma de realización, el agente terapéutico adicional se selecciona delas categorías deinhibidores de ENaC, betamiméticos, anticolinérgicos, corticosteroides, inhibidores de PDE4, antagonistas de LTD4, inhibidores de EGFR, agonistas de dopamina, H1–antihistaminas,antagonistas de PAF, inhibidores de MAP–quinasa, Inhibidores de MPR4, inhibidores de iNOS o inhibidores de SYK o sus combinaciones dobles o triples.

En otra forma de realización, el agente terapéutico adicional es un inhibidor de ENaC seleccionado de 3–amino–6–(4–fluoro–fenil)–5–trifluorometil–piridin–2–carboxílico (3,3,3–trifluoro–2–hidroxi–2–metil–propil)–amida;

(3,3,3–trifluoro–2–hidroxi –2–metil–propil)–amida del ácido 5–amino–6′–metil–3–trifluorometil–[2,3]bipiridinil–6–carboxílico;

3–amino–6–ciclopropil–N–(3,3,3–trifluoro–2–hidroxi–2–metilpropil)–5–(trifluorometil)picolinamida; 3–amino–6–metoxi–N–(3,3,3–trifluoro–2–hidroxi–2–(trifluorometil)propil)–5–(trifluoro metil)picolinamida;
3–amino–6–(4–fluoro–fenil)–5–trifluorometil–piridin–2–carboxílico ((S)–3,3,3–trifluoro–2–hidroxi–2–metil–propil)–amida;
3–amino–6–metoxi–5–trifluorometil–piridin–2–carboxílico((S–3,3,3–trifluoro–2–hidroxi–2–metil–propil)–amida;
((R)–3,3,3–trifluoro–2–hidroxi–2–metil–propil)–amida del ácido 3–amino–6–metoxi–5–trifluorometil–piridin–2–carboxílico;
((S)–3,3,3–trifluoro–2–hidroxi–2–metil–propil)–amida del ácido 3–amino–6–(2,4–dicloro–fenil)–5–trifluorometil–piridin–2–carboxílico;
((R)–3,3,3–trifluoro –2–hidroxi–2–metil–propil)–amida del ácido 3–amino–6–(2,4–dicloro–fenil)–5–trifluorometil–piridin–2–carboxílico;
(2–hidroxi–2–metil–propil)–amida del ácido 3–amino–6–(4–fluoro–fenil)–5–trifluorometil–piridin–2–carboxílico;
((S)–3,3,3–trifluoro–2–hidroxi–2–metil–propil)–amida del ácido 3–amino–5,6–bis–trifluorometil–piridin–2–carboxílico;
((R)–3,3,3–trifluoro–2–hidroxi–2–metil–propil)–amida del ácido 3–amino–5,6–bis–trifluorometil–piridin–2–carboxílico;
(S)–3–amino–6–etoxi–N–(3,3,3–trifluoro–2–hidroxi–2–metilpropil)–5–(trifluoro metil)picolinamida;
((S)–3,3,3–trifluoro –2–hidroxi–2–metil–propil)–amida del ácido 3–amino–6–metoxi–5–trifluorometil–piridin–2–carboxílico;
((R)–3,3,3–trifluoro –2–hidroxi–2–metil–propil)–amida del ácido 3–amino–6–metoxi–5–trifluorometil–piridin–2–carboxílico;
(3,3,3–trifluoro–2–hidroxi–2–metil–propil)–amida del ácido 3–amino–6–(4–fluoro–fenil)–5–trifluorometil–piridin–2–carboxílico;
((S)–3,3,3–trifluoro –2–hidroxi–2–metil–propil)–amida del ácido 3–amino–5,6–bis–trifluorometil–piridin–2–carboxílico;

((R)–3,3,3–trifluoro–2–hidroxi–2–metil–propil)–amida del ácido 3–amino–5,6–bis–trifluorometil–piridin–2–carboxílico o sus sales farmacéuticamente aceptables.

En otra forma de realización, el agente adicional es un compuesto revelado en la patente de los Estados Unidos N.º 8,247,436 y la publicación PCT internacional WO 2011113894, incorporadas en la presente por referencia en su totalidad.

En otra forma de realización, el agente terapéutico adicional esun betamimético seleccionado de Albuterol, Arformoterol, Bambuterol, Bitolterol, Broxaterol, Carbuterol, Clenbuterol, Fenoterol, Formoterol, Hexoprenalina, Ibuterol, Isoetarina, Isoprenalina, Levosalbutamol, Mabuterol, Meluadrina, Metaproterenol, Milveterol, Orciprenalina, Pirbuterol, Procaterol, Reproterol, Rimiterol, Ritodrina, Salmefamol, Salmeterol, Soterenol, Sulfonterol, Terbutalina, Tiaramida, Tolubuterol, Zinterol, Nolomirol y

1–(2–cloro–4–hidroxifenil)–t–butilaminoetanol;

clorhidrato monohidrato de (–)–2–[7(S)–[2(R)–Hidroxi–2–(4–hidroxifenil)–etilamino]–5,6,7,8–tetrahidro–2–naftiloxi]–N,N–dimetilacetamida;

3–(4–{6–[2–Hidroxi–2–(4–hidroxi–3–hidroximetil–fenil)–etilamino]–hexil– oxi}–butil)–bencil–sulfonamida;

5–[2–(5,6–Dietil–indan–2–ilamino)–1–hidroxi–etil]–8–hidroxi–1H–quinolin–2–ona;

4–Hidroxi–7–[2–{[2–{[3–(2–feniletoxi)propil]sulfonil}etil]–amino}eti–l]–2(3H)–benzotiazolona;

1–(2–Fluoro–4–hidroxifenil)–2–[4–(1–bencimidazolil)–2–metil–2–butilamin– o]etanol;

1–[3–(4–Metoxibencil–amino)–4–hidroxifenil]–2–[4–(1–bencimidazolil)–2–m– etil–2–butilamino]etanol;

1–[2H–5–hidroxi–3–oxo–4H–1,4–benzoxazin–8–il]–2–[3–(4–N,N–dimetilaminof– enil)–2–metil–2–propilamino]etanol;

1–[2H–5–hidroxi–3–oxo–4H–1,4–benzoxazin–8–il]–2–[3–(4–metoxifenil)–2–metil–2–propilamino]etanol;

1–[2H–5–hidroxi–3–oxo–4H–1,4–benzoxazin–8–il]–2–[3–(4–n–butiloxifenil)–2–metil–2–propilamino]etanol;

1–[2H–5–hidroxi–3–oxo–4H–1,4–benzoxazin–8–il]–2–{4–[3–(4–metoxifenil)–1,2,4–triazol–3–il]–2–metil–2–butilamino}etanol;

5–Hidroxi–8–(1–hidroxi–2–isopropilaminobutil)–2H–1,4–benzoxazin–3–(4H)–ona;

1–(4–Amino–3–cloro–5–trifluormetilfenil)–2–tert.–butilamino)etanol;

6–Hidroxi–8–{1–hidroxi–2–[2–(4–metoxi–fenil)–1,1–dimetil–etilamino]–etil}–4H–benzo[1,4]oxazin–3–ona;

6–Hidroxi–8–{1–hidroxi–2–[2–(4–fenoxi–acético etiléster)–1,1–dimetil–etilamino]–etil}–4H–benzo[1,4]oxazin–3–ona;

6–Hidroxi–8–{1–hidroxi–2–[2–(4–fenoxi–acético)–1,1–dimetil–etilamino]–etil}–4H–benzo[1,4]oxazin–3–ona;

8–{2–[1,1–Dimetil–2–(2,4,6–trimetilfenil)–etilamino]–1–hidroxi–etil}–6–hidroxi–4H–benzo[1,4]oxazin–3–ona;

6–Hidroxi–8–{1–hidroxi–2–[2–(4–hidroxi–fenil)–1,1–dimetil–etilamino]–e–til}–4H–benzo[1,4]oxazin–3–ona;

6–Hidroxi–8–{1–hidroxi–2–[2–(4–isopropil–fenil)–1,1dimetil–etilamino]–etil}–4H–benzo[1,4]oxazin–3–ona;

8–{2–[2–(4–Etil–fenil)–1,1–dimetil–etilamino]–1–hidroxi–etil}–6–hidroxi–4H–benzo[1,4]oxazin–3–ona;

8–{2–[2–(4–Etoxi–fenil)–1,1–dimetil–etilamino]–1–hidroxi–etil}–6–hidroxi–4H–benzo[1,4]oxazin–3–ona;

ácido 4–(4–{2–[2–Hidroxi–2–(6–hidroxi–3–oxo–3,4–dihidro–2H–benzo[1,4]oxazin–8–il)–etilamino]–2–metil–propil}–fenoxi)–butírico;

8–{2–[2–(3,4–Difluor–fenil)–1,1–dimetil–etilamino]–1–hidroxi–etil}–6–hidroxi–4H–benzo[1,4]oxazin–3–ona;

1–(4–Etoxi–carbonilamino–3–ciano–5–fluorofenil)–2–(ter–butilamino)etanol;

N–[2–Hidroxi–5–(1–hidroxi–2–{2–[4–(2–hidroxi–2–fenil–etilamino)–fenil]–etilamino}–etil)–fenil]–formamida;

8–Hidroxi–5–(1–hidroxi–2–{2–[4–(6–metoxi–bifenil–3–ilamino)–fenil]–et–ilamino}–etil)–1H–quinolin–2–ona;

8–Hidroxi–5–[1–hidroxi–2–(6–fenetilamino–hexilamino)–etil]–1H–quinolin–2–ona;

5–[2–(2–{4–[4–(2–Amino–2–metil–propoxi)–fenilamino]–fenil}–etilamino)–1–hidroxi–etil]–8–hidroxi–1H–quinolin–2–ona;

[3–(4–{6–[2–Hidroxi–2–(4–hidroxi–3–hidroximetil–fenil)–etilamino]hexil–oxi}–butil)–5–metil–fenil]–urea;

4–(2–{6–[2–(2,6–Dicloro–benciloxi)–etoxi]–hexilamino}–1–hidroxi–etil)–2–hidroximetil–fenol;

3–(4–{6–[2–Hidroxi–2–(4–hidroxi–3–hidroximetil–fenil)–etilamino]–hexil– oxi}–butil)–bencensulfonamida;

3–(3–{7–[2–Hidroxi–2–(4–hidroxi–3–hidroximetil–fenil)–etilamino]–hepti– loxi}–propil)–bencensulfonamida;

4–(2–{6–[4–(3–Ciclopentansulfonil–fenil)–butoxi]–hexilamino}–1–hidroxi–etil)–2–hidroximetil–fenol;

N–Adamantan–2–il–2–(3–{2–[2–hidroxi–2–(4–hidroxi–3–hidroximetil–fenil)–etilamino]–propil}–fenil)–acetamida;

(R,S)–4–(2–{[6–(2,2–Difluoro–4–fenilbutoxi)hexil]amino}–1–hidroxi–etil)–2–(hidroximetil)fenol;

(R,S)–4–(2–{[6–(2,2–Difluoro–2–feniletoxi)hexil]amino}–1–hidroxi–etil)–2–(hidroximetil)fenol;

(R,S)–4–(2–{[4,4–Difluoro–6–(4–fenilbutoxi)hexil]amino}–1–hidroxi–etil)–2–(hidroximetil)fenol;

(R,S)–4–(2–{[6–(4,4–Difluoro–4–fenilbutoxi)hexil]amino}–1–hidroxi–etil)–2–(hidroximetil)fenol;

(R,S)–5–(2–{[6–(2,2–Difluoro–2–feniletoxi)hexil]amino}–1–hidroxi–etil)–8–hidroxiquinolin–2(1H)–ona;

(R,S)–[2–({6–[2,2–Difluoro–2–(3–metilfenil)etoxi]hexil}amino)–1–hidroxietil]–2–(hidroximetil)fenol;

4–(1R)–2–{[6–(2,2–Difluoro–2–feniletoxi)hexil]amino}–1–hidroxietil)–2–(hidroximetil)fenol;

(R,S)–2–(Hidroximetil)–4–(1–hidroxi–2–{[4,4,5l5–tetrafluoro–6–(3–fenilpropoxi)–hexil]amino}etil)fenol;

(R,S)–[5–(2–{[6–(2,2–Difluoro–2–feniletoxi)hexil]amino}–1–hidroxi–etil–)–2–hidroxi–fenil]formamida;

(R,S)–4–[2–({6–[2–(3–Bromofenil)–2,2–difluoroetoxi]hexil}amino)–1–hidro– xietil]–2–(hidroximetil)fenol;

(R,S)–N–[3–(1,1–Difluoro–2–{[6–({2–hidroxi–2–[4–hidroxi–3–(hidroximetil)–fenil]–etil}amino)hexil]oxi}etil)fenil]urea;

3–[3–(1,1–difluoro–2–{[6–({2–hidroxi–2–[4–hidroxi–3–(hidroximetil)fenil]etil}–amino)hexil]oxi}etil)fenil]imidazolidin–2,4–diona;

(R,S)–4–[2–({6–[2,2–difluoro–2–(3–metoxifenil)etoxi]hexil}amino)–1–hid– roxietil]–2–(hidroximetil)fenol;

5–((1R)–2–{[6–(2,2–difluoro–2–feniletoxi)hexil]amino}–1–hidroxietil)–8–hidroxiquinolin–2(1H)–ona;

4–((1R)–2–{[4,4–Difluoro–6–(4–fenilbutoxi)hexil]amino}–1–hidroxi–etil)–2–(hidroximetil)fenol;

(R,S)–4–(2–{[6–(3,3–Difluoro–3–fenilpropoxi)hexil]amino}–1–hidroxi–etil–)–2–(hidroximetil)fenol;

(R,S)–(2–{[6–(2,2–Difluoro–2–feniletoxi)–4,4–difluorohexil]amino}–1–hidroxietil)–2–(hidroximetil)fenol;

(R,S)–4–(2–{[6–(2,2–difluoro–3–fenilpropoxi)hexil]amino}–1–hidroxietil)–2–(hidroxi–metil)fenol;

3–[2–(3–cloro–fenil)–etoxi]–N–(2–dietilamino–etil)–N–{2–[2–(4–hidroxi–2–oxo–2,3–dihidro–benzotiazol–7–il)–etilamino]–etil}–propionamida;

N–(2–Dietilamino–etil)–N–{2–[2–(4–hidroxi–2–oxo–2,3–dihidro–benzotiazol–7–il)–etilamino]–etil}–3–(2–naftalen–1–il–etoxi)–propionamida;

7–[2–(2–{3–[2–(2–cloro–fenil)–etilamino]–propilsulfanil}–etilamino)–1–hidroxi–etil]–4–hidroxi–3H–benzotiazol–2–ona; o

7–[(1R)–2–(2–{3–[2–(2–cloro–fenil)–etilamino]–propilsulfanil}–etilamino)–1–hidroxietil]–4–hidroxi–3H–benzotiazol–2–ona; opcionalmente en forma racémica, como enantiómeros, diastereómeros o como sales, solvatos o hidratos farmacéuticamente aceptables.Se prefieren sales seleccionadas del grupo que consiste enclorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, sulfhidrato, fosfhidrato, hidrometansulfonato, hidronitrato, hidromaleato, hidroacetato, hidrocitrato, hidrofumarato, hidrotartrato, hidrooxalato, hidrosuccinato, hidrobenzoatoehidro–p–toluensulfonato.

En una forma de realización, el agente terapéutico adicional esun anticolinérgico seleccionado de sales de tiotropio, con preferencia, la sal de bromuro, sales de Oxitropio, con preferencia, la sal de bromuro, sales de Flutropio, con preferencia, la sal de bromuro, sales del pratropio, con preferencia, la sal de bromuro, sales de Aclidinio, con preferencia, la sal de bromuro, sales de Glicopirronio, con preferencia, la sal de bromuro, sales de Trospio, con preferencia, la sal de cloruro, Tolterodina. De las sales antes mencionadas, la parte farmacéuticamente activa es el catión, los posibles aniones son cloruro, bromuro, yoduro, sulfato, fosfato, metansulfonato, nitrato, maleato, acetato, citrato, fumarato, tartrato, oxalato, succinato, benzoato o p–toluensulfonato. Otros ejemplos de anticolinérgicos preferidos están seleccionados de entre

2,2–Difenilpropiónicotropenol éster–metobromuro;

2,2–Difenilpropiónicoescopina éster–metobromuro;

2–Fluor–2,2–Difenilacéticoescopina éster–metobromuro;

2–Fluor–2,2–Difenilacéticotropenol éster–metobromuro;

3,3',4,4'–Tetrafluorbencílico tropenol éster–metobromuro;

3,3',4,4'–Tetrafluorbencílico escopina éster–metobromuro;

4,4'–Difluorbencílico tropenol éster–metobromuro;

4,4'–Difluorbencílico escopina éster–metobromuro;

3,3'–Difluorbencílico tropenol éster–metobromuro;

3,3'–Difluorbencílico escopina éster–metobromuro;

9–Hidroxi–fluoren–9–carbónico tropenol éster–metobromuro;

9–Fluor–fluoren–9–carbónico tropenol éster–metobromuro;

9–Hidroxi–fluoren–9–carbónico escopina éster–metobromuro;

9–Fluor–fluoren–9–carbónico escopina éster metobromuro;

9–Metil–fluoren–9–carbónico tropenol éster–metobromuro;

9–Metil–fluoren–9–carbónico escopina éster–metobromuro;

Bencílico ciclopropiltropinaéster–metobromuro;

2,2–Difenilpropiónicociclopropiltropina éster–metobromuro;

9–Hidroxi–xanten–9–carbónico ciclopropiltropina éster–metobromuro;

9–Metil–fluoren–9–carbónico ciclopropiltropina éster–metobromuro;

9–Metil–xanten–9–carbónico ciclopropiltropina éster–metobromuro;

9–Hidroxi–fluoren–9–carbónico ciclopropiltropina éster–metobromuro;

4,4'–Difluorbencílico metiléster ciclopropiltropina éster–metobromuro;

9–Hidroxi–xanten–9–carbónico tropenol éster–metobromuro;

9–Hidroxi–xanten–9–carbónico escopina éster metobromuro;

9–Metil–xanten–9–carbónico tropenol éster–metobromuro;

9–Metil–xanten–9–carbónico escopina éstermetobromuro;

9–Etil–xanten–9–carbónico tropenol éster metobromuro;

9–Difluormetil–xanten–9–carbónico tropenol éster–metobromuro; o

9–Hidroximetil–xanten–9–carbónico escopina éster metobromuro.

En una forma de realización, el agente terapéutico adicional esun corticosteroide seleccionado de Beclometasona, Betametasona, Budesonide, Butixocorte, Ciclesonide, Deflazacorte, Dexametasona, Etiprednol, Flunisolide, Fluticasona, Loteprednol, Mometasona, Prednisolon, Prednisona, Rofleponide, Triamcinolona, Tipredano,

{20R–16alfa,17alfa–[butilidenbis(oxi)]–6alfa,9alfa–difluoro–11beta–hidroxi–17beta–(metiltio)androsta–4–en–3–ona};

9–fluoro–11beta,17,21–trihidroxi–16alfa–metilpregna–1,4–dien–3,20–diona 21–ciclohexancarboxilato 17–ciclopropancarboxilato;

16,17–butilidenedioxi–6,9–difluoro–11–hidroxi–17–(metiltio)androst–4–en–3–ona;

Flunisolide–21–[4'–(nitrooximetil)benzoato];

(S)–fluorometiléster de ácido 6,9–Difluoro–17–[(2–furanilcarbonil)oxi]–11–hidroxi–16–metil–3–oxo–androsta–1,4–dien–17–carbotiónico;

(S)–(2–oxo–tetrahidro–furan–3S–il)éster de ácido 6,9–Difluoro–11–hidroxi–16–metil–3–oxo–17–propioniloxi–androsta–1,4–dien–17–carbotiónico; o

cianometil éster del ácido 6alfa,9alfa–difluoro–11beta–hidroxi–16alfa–metil–3–oxo–17alfa–(2,2,3,3–tertametilciclopropilcarbonil)oxi–androsta–1,4–dien–17beta–carboxílico; opcionalmente en forma racémica, como enantiómeros, diastereómeros o como sales, solvatos o hidratos farmacéuticamente aceptables. Los ejemplos de sales y derivados preferidos son sales alcalinas, es decir, sales de sodio o de potasio, sulfobenzoatos, fosfatos, isonicotinatos, acetatos, dicloroacetatos, propionatos, dihidrógeno–fosfatos, palmitatos, pivalatos o furoatos.

En una forma de realización, el agente terapéutico adicional esun inhibidor de PDE4 seleccionado de Enprofilina, Teofilina, Roflumilaste, Ariflo (Cilomilaste), Tofimilaste, Pumafentrina, Lirimilaste, Apremilaste, Arofilina, Atizorame, Oglemilastum, Tetomilaste;

5–[(N–(2,5–dicloro–3–piridinil)–carboxamida]–8–metoxi–quinolina;

5–[N–(3,5–dicloro–1–oxido–4–piridinil)–carboxamida]–8–metoxi–2–(trifluo– rometil)–quinolina;

amida de ácido N–(3,5–dicloropirid–4–il)–[1–(4–fluorobencil)–5–hidroxi–indol–3–il]glioxílico);

9–[(2–fluorofenil)metil]–N–metil–2–(trifluorometil)–9H–purin–6–amina;

4–[(2R)–2–[3–(ciclopentiloxi)–4–metoxifenil]–2–feniletil]–piridina;

N–[(3R)–3,4,6,7–tetrahidro–9–metil–4–oxo–1–fenilpirrolo[3,2,1–jk–][1,4]benzodiazepin–3–il]–4–Piridincarboxamida;

4–[6,7–dietoxi–2,3–bis(hidroximetil)–1–naftalenil]–1–(2–metoxietil)–2(1H)–piridinona;

2–[4–[6,7–dietoxi–2,3–bis(hidroximetil)–1–naftalenil]–2–piridinil]–4–(3–piridinil)–1(2H)–ftalazinona;

(3–(3–ciclopeniloxi–4–metoxibencil)–6–etilamino–8–isopropil–3H–purina;

beta–[3–(ciclopentiloxi)–4–metoxifenil]–1,3–dihidro–1,3–dioxo–2H–isoindol–2–propanamida;
9–etil–2–metoxi–7–metil–5–propil–imidazo[1,5–a]pirido[3,2–e]pirazin–6(–5H)–ona;
5–[3–(ciclopentiloxi)–4–metoxifenil]–3–[(3–metilfenil)metil](3S,5S)–2–piperidinona;
4–[1–[3,4–bis(difluorometoxi)fenil]–2–(3–metil–1–oxido–4–piridinil)etil]–alfa,alfa–bis(trifluorometil)–Bencenmetanol;
N–(3,5–Dicloro–1–oxo–piridin–4–il)–4–difluorometoxi–3–ciclopropilmetoxi–benzamida;
(–)p–[(4aR*,10bS*)–9–Etoxi–1,2,3,4,4a,10b–hexahidro–8–metoxi–2–metil–benzo[s][1,6]naftiridin–6–il]–N,N–diisopropilbenzamida;
(R)–(+)–1–(4–Bromobencil)–4–[(3–ciclopentiloxi)–4–metoxifenil]–2–pirrolidona;
3–(Ciclopentiloxi–4–metoxifenil)–1–(4–N'–[N–2–ciano–S–metil–isotioureido]–bencil)–2–pirrolidona;
ácido cis[4–Ciano–4–(3–ciclopentiloxi–4–metoxifenil)ciclohexan–1–carbónico];
2–Carbometoxi–4–ciano–4–(3–ciclopropilmetoxi–4–difluorometoxifenil)–ciclohexan–1–ona;
cis[4–Ciano–4–(3–ciclopropilmetoxi–4–difluorometoxifenil)ciclohexan–1–ol];
(R)–(+)–Etil[4–(3–ciclopentiloxi–4–metoxifenil)pirrolidin–2–iliden]acetato;
(S)–(–)–Etil[4–(3–ciclopentiloxi–4–metoxifenil)pirrolidin–2–iliden]acetato;
9–Ciclopentil–5,6–dihidro–7–etil–3–(2–tienil)–9H–pirazolo[3,4–c]–1,2,4– triazolo[4,3–a]piridina; o
9–Ciclopentil–5,6–dihidro–7–etil–3–(ter–butil)–9H–pirazolo[3,4–c]–1,2,4–triazolo[4,3–a]piridina;opcionalmente en forma racémica, como enantiómeros, diastereómeros o como sales, solvatos o hidratos farmacéuticamente aceptables. Se prefieren sales seleccionadas del grupo que consiste enclorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, sulfhidrato, fosfhidrato, hidrometansulfonato, hidronitrato, hidromaleato, hidroacetato, hidrocitrato, hidrofumarato, hidrotartrato, hidrooxalato, hidrosuccinato, hidrobenzoatoe hidro–p–toluensulfonato.

En una forma de realización, el agente terapéutico adicional esun antagonista de LTD4 seleccionado de Montelukast, Pranlukast, Zafirlukast, Masikulast, L–733321 (ver el compuesto 2ab de D. Guay et al, Bioorg. Med. Chem. Lett. 8 (1998) 453–458);

(E)–8–[2–[4–[4–(4–Fluorofenil)butoxi]fenil]etenil]–2–(1H–tetrazol–5–il)–4H–1–benzopiran–4–ona;

ácido 4–[6–Acetil–3–[3–(4–acetil–3–hidroxi–2–propilfeniltio)propoxi]–2–propil–fenoxi]–butírico;

ácido 1–(((R)–(3–(2–(6,7–Difluoro–2–quinolinil)etenil)fenil)–3–(2–(2–hidroxi–2–propil)fenil)tio)metilciclopropan–acético;

1–(((1(R)–3(3–(2–(2,3–Diclorotieno[3,2–b]piridin–5–il)–(E)–etenil)fenil)–3–(2–(1–hidroxi–1–metiletil)fenil)propil)tio)metil)ciclopropano acético; o

ácido [2–[[2–(4–ter–Butil–2–tiazolil)–5–benzofuranil]oximetil]fenil]acético;

opcionalmente en forma racémica, como enantiómeros, diastereómeros o como sales, solvatos o hidratos farmacéuticamente aceptables. Se prefieren sales seleccionadas del grupo que consiste enclorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, sulfhidrato, fosfhidrato, hidrometansulfonato, hidronitrato, hidromaleato, hidroacetato, hidrocitrato, hidrofumarato, hidrotartrato, hidrooxalato, hidrosuccinato, hidrobenzoatoe hidro–p–toluensulfonato. Otros ejemplos de sales y derivados opcionalmente preferidos son sales alcalinas, es decir, sales de sodio o de potasio, sulfobenzoatos, fosfatos, isonicotinatos, acetatos, propionatos, dihidrógeno–fosfatos, palmitatos, pivalatos o furoatos.

En una forma de realización, el agente terapéutico adicional esun inhibidor de EGFR seleccionado de Cetuximab, Trastuzumab, Panitumumab Gefitinib, Canertinib, Erlotinib, Mab ICR–62;

4–[(3–Clor–4–fluorofenil)amino]–6–{[4–(morfolin–4–il)–1–oxo–2–buten–1–il]amino}–7–ciclopropilmetoxi–quinazolina;

4–[(3–Clor–4–fluorofenil)amino]–6–{[4–(N,N–dietilamino)–1–oxo–2–buten–1–il]amino}–7–ciclopropilmetoxi–quinazolina;

4–[(3–Clor–4–fluorofenil)amino]–6–{[4–(N,N–dimetilamino)–1–oxo–2–buten–1–il]amino}–7–ciclopropilmetoxi–quinazolina;

4–[(R)–(1–Fenil–etil)amino]–6–{[4–(morfolin–4–il)–1–oxo–2–buten–1–il–]amino}–7–ciclopentiloxi–quinazolina;

4–[(3–Clor–4–fluorofenil)amino]–6–{[4–((R)–6–metil–2–oxo–morfolin–4–il)–1–oxo–2–buten–1–il]amino}–7–ciclopropilmetoxi–quinazolina;

4–[(3–Clor–4–fluorofenil)amino]–6–{[4–((R)–6–metil–2–oxo–morfolin–4–il)–1–oxo–2–buten–1–il]amino}–7–[(S)–(tetrahidrofuran–3–il)oxi]–quinazolina;

4–[(3–Clor–4–fluorofenil)amino]–6–{[4–((R)–2–metoximetil–6–oxo–morfolin–4–il)–1–oxo–2–buten–1–il]amino}–7–ciclopropilmetoxi–quinazolina;

4–[(3–Clor–4–fluorofenil)amino]–6–[2–((S)–6–metil–2–oxo–morfolin–4–il)–etoxi]–7–metoxi–quinazolina;

4–[(3–Clor–4–fluorofenil)amino]–6–({4–[N–(2–metoxi–etil)–N–metil–amino]–1–oxo–2–buten–1–il}amino)–7–ciclopropilmetoxi–quinazolina;

4–[(3–Clor–4–fluorofenil)amino]–6–{[4–(N,N–dimetilamino)–1–oxo–2–buten–1–il]amino}–7–ciclopentiloxi–quinazolina;

4–[(R)–(1–Fenil–etil)amino]–6–{[4–(N,N–bis–(2–metoxi–etil)–amino)–1–oxo–2–buten–1–il]amino}–7–ciclopropilmetoxi–quinazolina;

4–[(R)–(1–Fenil–etil)amino]–6–({4–[N–(2–metoxi–etil)–N–etil–amino]–1–oxo–2–buten–1–il}amino)–7–ciclopropilmetoxi–quinazolina;

4–[(R)–(1–Fenil–etil)amino]–6–({4–[N–(2–metoxi–etil)–N–metil–amino]–1–oxo–2–buten–1–il}amino)–7–ciclopropilmetoxi–quinazolina;

4–[(R)–(1–Fenil–etil)amino]–6–({4–[N–(tetrahidropiran–4–il)–N–metil–amino]–1–oxo–2–buten–1–il}amino)–7–ciclopropilmetoxi–quinazolina;

4–[(3–Clor–4–fluorofenil)amino]–6–{[4–(N,N–dimetilamino)–1–oxo–2–buten–1–il]amino}–7–((R)–tetrahidrofuran–3–iloxi)–quinazolina;

4–[(3–Clor–4–fluorofenil)amino]–6–{[4–(N,N–dimetilamino)–1–oxo–2–buten–1–il]amino}–7–((S)–tetrahidrofuran–3–iloxi)–quinazolina;

4–[(3–Clor–4–fluorofenil)amino]–6–({4–[N–(2–metoxi–etil)–N–metil–amino]–1–oxo–2–buten–1–il}amino)–7–ciclopentiloxi–quinazolina;

4–[(3–Clor–4–fluorofenil)amino]–6–{[4–(N–ciclopropil–N–metil–amino)–1–oxo–2–buten–1–il]amino}–7–ciclopentiloxi–quinazolina;

4–[(3–Clor–4–fluorofenil)amino]–6–{[4–(N,N–dimetilamino)–1–oxo–2–buten–1–il]amino}–7–[(R)–(tetrahidrofuran–2–il)metoxi]–quinazolina;

4–[(3–Clor–4–fluorofenil)amino]–6–{[4–(N,N–dimetilamino)–1–oxo–2–buten–1–il]amino}–7–[(S)–(tetrahidrofuran–2–il)metoxi]–quinazolina;

4–[(3–Etinil–fenil)amino]–6,7–bis–(2–metoxi–etoxi)–quinazolina;

4–[(3–Clor–4–fluorofenil)amino]–7–[3–(morfolin–4–il)–propiloxi]–6–[(vinilcarbonil)amino]–quinazolina;

4–[(R)–(1–Fenil–etil)amino]–6–(4–hidroxi–fenil)–7H–pirrolo[2,3–d]pirimidina;

3–Ciano–4–[(3–clor–4–fluorofenil)amino]–6–{[4–(N,N–dimetilamino)–1–oxo–2–buten–1–il]amino}–7–etoxi–quinolina;

4–{[3–Clor–4–(3–fluor–benciloxi)–fenil]amino}–6–(5–{[(2–metansulfonil–etil)amino]metil}–furan–2–il)quinazolina;

4–[(R)–(1–Fenil–etil)amino]–6–{[4–((R)–6–metil–2–oxo–morfolin–4–il)–1–oxo–2–buten–1–il]amino}–7–metoxi–quinazolina;

4–[(3–Clor–4–fluorofenil)amino]–6–{[4–(morfolin–4–il)–1–oxo–2–buten–1–il]amino}–7–[(tetrahidrofuran–2–il)metoxi]–quinazolina;

4–[(3–Clor–4–fluorofenil)amino]–6–({4–[N,N–bis–(2–metoxi–etil)–amino]–1–oxo–2–buten–1–il}amino)–7–[(tetrahidrofuran–2–il)metoxi]–quinazolina;

4–[(3–Etinil–fenil)amino]–6–{[4–(5,5–dimetil–2–oxo–morfolin–4–il)–1–oxo–2–buten–1–il]amino}–quinazolina;

4–[(3–Clor–4–fluorofenil)amino]–6–[2–(2,2–dimetil–6–oxo–morfolin–4–il)–etoxi]–7–metoxi–quinazolina;

4–[(3–Clor–4–fluorofenil)amino]–6–[2–(2,2–dimetil–6–oxo–morfolin–4–il)–etoxi]–7–[(R)–(tetrahidrofuran–2–il)metoxi]–quinazolina;

4–[(3–Clor–4–fluorofenil)amino]–7–[2–(2,2–dimetil–6–oxo–morfolin–4–il)–etoxi]–6–[(S)–(tetrahidrofuran–2–il)metoxi]–quinazolina;

4–[(3–Clor–4–fluorofenil)amino]–6–{2–[4–(2–oxo–morfolin–4–il)–piperidin–1–il]–etoxi}–7–metoxi–quinazolina;

4–[(3–Clor–4–fluorofenil)amino]–6–[1–(ter–butiloxicarbonil)–piperidin–4–iloxi]–7–metoxi–quinazolina;

4–[(3–Clor–4–fluorofenil)amino]–6–(trans–4–amino–ciclohexan–1–iloxi)–7–metoxi–quinazolina;

4–[(3–Clor–4–fluorofenil)amino]–6–(trans–4–metansulfonilamino–ciclohexan–1–iloxi)–7–metoxi–quinazolina;

4–[(3–Clor–4–fluorofenil)amino]–6–(tetrahidropiran–3–iloxi)–7–metoxi–quinazolina;

4–[(3–Clor–4–fluorofenil)amino]–6–(1–metil–piperidin–4–iloxi)–7–metoxi–quinazolina;

4–[(3–Clor–4–fluorofenil)amino]–6–{1–[(morfolin–4–il)carbonil]–piperidin–4–iloxi}–7–metoxi–quinazolina;

4–[(3–Clor–4–fluorofenil)amino]–6–{1–[(metoximetil)carbonil]–piperidin–4–iloxi}–7–metoxi–quinazolina;

4–[(3–Clor–4–fluorofenil)amino]–6–(piperidin–3–iloxi)–7–metoxi–quinazolina;

4–[(3–Clor–4–fluorofenil)amino]–6–[1–(2–acetilamino–etil)–piperidin–4–iloxi]–7–metoxi–quinazolina;

4–[(3–Clor–4–fluorofenil)amino]–6–(tetrahidropiran–4–iloxi)–7–etoxi–quinazolina;

4–[(3–Clor–4–fluorofenil)amino]–6–((S)–tetrahidrofuran–3–iloxi)–7–hidroxi–quinazolina;

4–[(3–Clor–4–fluorofenil)amino]–6–(tetrahidropiran–4–iloxi)–7–(2–metoxi–etoxi)–quinazolina;

4–[(3–Clor–4–fluorofenil)amino]–6–{trans–4–[(dimetilamino)sulfonilamino]–ciclohexan–1–iloxi}–7–metoxi–quinazolina;

4–[(3–Clor–4–fluorofenil)amino]–6–{trans–4–[(morfolin–4–il)carbonilamino]–ciclohexan–1–iloxi}–7–metoxi–quinazolina;

4–[(3–Clor–4–fluorofenil)amino]–6–{trans–4–[(morfolin–4–il)sulfonilamino]–ciclohexan–1–iloxi}–7–metoxi–quinazolina;

4–[(3–Clor–4–fluorofenil)amino]–6–(tetrahidropiran–4–iloxi)–7–(2–acetil–amino–etoxi)–quinazolina;

4–[(3–Clor–4–fluorofenil)amino]–6–(tetrahidropiran–4–iloxi)–7–(2–metan–sulfonilamino–etoxi)–quinazolina;

4–[(3–Clor–4–fluorofenil)amino]–6–{1–[(piperidin–1–il)carbonil]–piperidin–4–iloxi}–7–metoxi–quinazolina;

4–[(3–Clor–4–fluorofenil)amino]–6–(1–aminocarbonilmetil–piperidin–4–iloxi)–7–metoxi–quinazolina;

4–[(3–Clor–4–fluorofenil)amino]–6–(cis–4–{N–[(tetrahidropiran–4–il)carbonil]–N–metil–amino}–ciclohexan–1–iloxi)–7–metoxi–quinazolina;

4–[(3–Clor–4–fluorofenil)amino]–6–(cis–4–{N–[(morfolin–4–il)carbonil]–N–metil–amino}–ciclohexan–1–iloxi)–7–metoxi–quinazolina;

4–[(3–Clor–4–fluorofenil)amino]–6–(cis–4–{N–[(morfolin–4–il)sulfonil]–N–metil–amino}–ciclohexan–1–iloxi)–7–metoxi–quinazolina;

4–[(3–Clor–4–fluorofenil)amino]–6–(trans–4–etansulfonilamino–ciclohexan–1–iloxi)–7–metoxi–quinazolina;

4–[(3–Clor–4–fluorofenil)amino]–6–(1–metansulfonil–piperidin–4–iloxi)–7–etoxi–quinazolina;

4–[(3–Clor–4–fluorofenil)amino]–6–(1–metansulfonil–piperidin–4–iloxi)–7–(2–metoxi–etoxi)–quinazolina;

4–[(3–Clor–4–fluorofenil)amino]–6–[1–(2–metoxi–acetil)–piperidin–4–il–oxi]–7–(2–metoxi–etoxi)–quinazolina;

4–[(3–Clor–4–fluorofenil)amino]–6–(cis–4–acetilamino–ciclohexan–1–iloxi)–7–metoxi–quinazolina;

4–[(3–Etinil–fenil)amino]–6–[1–(ter–butiloxicarbonil)–piperidin–4–iloxi]–7–metoxi–quinazolina;

4–[(3–Etinil–fenil)amino]–6–(tetrahidropiran–4–iloxi]–7–metoxi–quinazolina;

4–[(3–Clor–4–fluorofenil)amino]–6–(cis–4–{N–[(piperidin–1–il)carbonil]–N–metil–amino}–ciclohexan–1–iloxi)–7–metoxi–quinazolina;

4–[(3–Clor–4–fluorofenil)amino]–6–(cis–4–{N–[(4–metil–piperazin–1–il)– carbonil]–N–metil–amino}–ciclohexan–1–iloxi)–7–metoxi–quinazolina;

4–[(3–Clor–4–fluorofenil)amino]–6–{cis–4–[(morfolin–4–il)carbonilamino]–ciclohexan–1–iloxi}–7–metoxi–quinazolina;

4–[(3–Clor–4–fluorofenil)amino]–6–{1–[2–(2–oxopirrolidin–1–il)etil]–piperidin–4–iloxi}–7–metoxi–quinazolina;

4–[(3–Clor–4–fluorofenil)amino]–6–{1–[(morfolin–4–il)carbonil]–piperidin–4–iloxi}–7–(2–metoxi–etoxi)–quinazolina;

4–[(3–Etinil–fenil)amino]–6–(1–acetil–piperidin–4–iloxi)–7–metoxi–quinazolina;

4–[(3–Etinil–fenil)amino]–6–(1–metil–piperidin–4–iloxi)–7–metoxi–quinazolina;

4–[(3–Etinil–fenil)amino]–6–(1–metansulfonil–piperidin–4–iloxi)–7–metoxi–quinazolina;

4–[(3–Clor–4–fluorofenil)amino]–6–(1–metil–piperidin–4–iloxi)–7–(2–metoxi–etoxi)–quinazolina;

4–[(3–Clor–4–fluorofenil)amino]–6–(1–isopropiloxicarbonil–piperidin–4–iloxi)–7–metoxi–quinazolina;

4–[(3–Clor–4–fluorofenil)amino]–6–(cis–4–metilamino–ciclohexan–1–iloxi)–7–metoxi–quinazolina;

4–[(3–Clor–4–fluorofenil)amino]–6–{cis–4–[N–(2–metoxi–acetil)–N–metil–amino]–ciclohexan–1–iloxi}–7–metoxi–quinazolina;

4–[(3–Etinil–fenil)amino]–6–(piperidin–4–iloxi)–7–metoxi–quinazolina;

4–[(3–Etinil–fenil)amino]–6–[1–(2–metoxi–acetil)–piperidin–4–iloxi]–7–metoxi–quinazolina;

4–[(3–Etinil–fenil)amino]–6–{1–[(morfolin–4–il)carbonil]–piperidin–4–iloxi}–7–metoxi–quinazolina;

4–[(3–Clor–4–fluorofenil)amino]–6–{1–[cis–2,6–dimetil–morfolin–4–il)– carbonil]–piperidin–4–iloxi}–7–metoxi–quinazolina;

4–[(3–Clor–4–fluorofenil)amino]–6–{1–[(2–metil–morfolin–4–il)carboni–l]–piperidin–4–iloxi}–7–metoxi–quinazolina;

4–[(3–Clor–4–fluorofenil)amino]–6–{1–[(S,S)–(2–oxa–5–aza–biciclo[2,2,1]–hept–5–il)carbonil]–piperidin–4–iloxi}–7–metoxi–quinazolina;

4–[(3–Clor–4–fluorofenil)amino]–6–{1–[(N–metil–N–2–metoxietil–amino)– carbonil]–piperidin–4–iloxi}–7–metoxi–quinazolina;

4–[(3–Clor–4–fluorofenil)amino]–6–(1–etil–piperidin–4–iloxi)–7–metoxi–quinazolina;

4–[(3–Clor–4–fluorofenil)amino]–6–{1–[(2–metoxietil)carbonil]–piperidin–4–iloxi}–7–metoxi–quinazolina;

4–[(3–Clor–4–fluorofenil)amino]–6–{1–[(3–metoxipropil–amino)–carbonil]–piperidin–4–iloxi}–7–metoxi–quinazolina;

4–[(3–Clor–4–fluorofenil)amino]–6–[cis–4–(N–metansulfonil–N–metil–amino)–ciclohexan–1–iloxi]–7–metoxi–quinazolina;

4–[(3–Clor–4–fluorofenil)amino]–6–[cis–4–(N–acetil–N–metil–amino)–ciclohexan–1–iloxi]–7–metoxi–quinazolina;

4–[(3–Clor–4–fluorofenil)amino]–6–(trans–4–metilamino–ciclohexan–1–iloxi)–7–metoxi–quinazolina;

4–[(3–Clor–4–fluorofenil)amino]–6–[trans–4–(N–metansulfonil–N–metil–amino)–ciclohexan–1–iloxi]–7–metoxi–quinazolina;

4–[(3–Clor–4–fluorofenil)amino]–6–(trans–4–dimetilamino–ciclohexan–1–iloxi)–7–metoxi–quinazolina;

4–[(3–Clor–4–fluorofenil)amino]–6–(trans–4–{N–[(morfolin–4–il)carbonil]–N–metil–amino}–ciclohexan–1–iloxi)–7–metoxi–quinazolina;

4–[(3–Clor–4–fluorofenil)amino]–6–[2–(2,2–dimetil–6–oxo–morfolin–4–il)–etoxi]–7–[(S)–(tetrahidrofuran–2–il)metoxi]–quinazolina;

4–[(3–Clor–4–fluorofenil)amino]–6–(1–metansulfonil–piperidin–4–iloxi)–7–metoxi–quinazolina; o

4–[(3–Clor–4–fluorofenil)amino]–6–(1–ciano–piperidin–4–iloxi)–7–metoxi–quinazolina;opcionalmente en forma racémica, como enantiómeros, diastereómeros o

como sales, solvatos o hidratos farmacéuticamente aceptables. Se prefieren sales seleccionadas del grupo que consiste enclorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, sulfhidrato, fosfhidrato, hidrometansulfonato, hidronitrato, hidromaleato, hidroacetato, hidrocitrato, hidrofumarato, hidrotartrato, hidrooxalato, hidrosuccinato, hidrobenzoatoe hidro–p–toluensulfonato.

En otra forma de realización, el agente terapéutico adicional es un antagonista de dopaminaseleccionado de Bromocriptina, Cabergolina, Alfa–Dihidroergocriptina, Lisuride, Pergolide, Pramipexol, Roxindol, Ropinirol, Talipexol, Terguride y Viozano, opcionalmente en forma racémica, como enantiómeros, diastereómeros o como sales, solvatos o hidratos farmacéuticamente aceptables.Se prefieren sales seleccionadas del grupo que consiste enclorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, sulfhidrato, fosfhidrato, hidrometansulfonato, hidronitrato, hidromaleato, hidroacetato, hidrocitrato, hidrofumarato, hidrotartrato, hidrooxalato, hidrosuccinato, hidrobenzoatoe hidro–p–toluensulfonato.

En otra forma de realización, el agente terapéutico adicional es un agente antialérgicoseleccionado de Epinastina, Cetirizina, Azelastina, Fexofenadina, Levocabastina, Loratadina, Mizolastina, Ketotifena, Emedastina, Dimetindeno, Clemastina, Bamipina, Cexclorfeniramina, Feniramina, Doxilamina, Clorfenoxamina, Dimenhidrinato, Difenhidramina, Prometazina, Ebastina, Olopatadina, Desloratidina y Meclozina, opcionalmente en forma racémica, como enantiómeros, diastereómeros o como sales, solvatos o hidratos farmacéuticamente aceptables.Se prefieren sales seleccionadas del grupo que consiste enclorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, sulfhidrato, fosfhidrato, hidrometansulfonato, hidronitrato, hidromaleato, hidroacetato, hidrocitrato, hidrofumarato, hidrotartrato, hidrooxalato, hidrosuccinato, hidrobenzoatoe hidro–p–toluensulfonato.

En una forma de realización, el agente terapéutico adicional es un inhibidor de MAP quinasa seleccionado de Bentamapimod, Doramapimod, 5–Carbamoilindol, 6–[(aminocarbonil)(2,6–difluorofenil)amino]–2–(2,4–difluorofenil)–3–piridincarboxamida, alfa–[2–[[2–(3–piridinil)etil]amino]–4–pirimidinil]–2–benzotiazol acetonitrilo, ácido 9,12–

Epoxi–1H–diindolo[1,2,3–fg:3',2',1'–kl]pirrolo[3,4–i][1,6]benzodiazo–cine–10–carboxílico o 4–[3–(4–clorofenil)–5–(1–metil–4–piperidinil)–1H–pirazol–4–il]–pirimidina,opcionalmente en forma racémica, como enantiómeros, diastereómeros o como sales, solvatos o hidratos farmacéuticamente aceptables. Se prefieren sales seleccionadas del grupo que consiste enclorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, sulfhidrato, fosfhidrato, hidrometansulfonato, hidronitrato, hidromaleato, hidroacetato, hidrocitrato, hidrofumarato, hidrotartrato, hidrooxalato, hidrosuccinato, hidrobenzoatoe hidro–p–toluensulfonato.

En una forma de realización, el agente terapéutico adicional es un inhibidor de MRP4 seleccionado de N–Acetil–dinitrofenil–Cisteína, cGMP, Colato, Diclofenac, Dehidroepiandrosterona 3–glucurónido, Dehidroepiandrosterona 3–sulfato, Dilazep, Dinitrofenil–S–glutatión, Estradiol 17–beta–glucurónido, Estradiol 3,17–disulfato, Estradiol 3–glucurónido, Estradiol 3–sulfato, Estrona 3–sulfato, Flurbiprofeno, Folato, N5–formil–tetrahidrofolato, Glicocolato, sulfato de ácido glicolitocólico, Ibuprofeno, Indometacina, Indoprofeno, Ketoprofeno, sulfato de ácido litocólico, Metotrexato, ácido (E)–3–[[[3–[2–(7–cloro–2–quinolinil)etenil]fenil]–[3–dimetilamino)–3–oxopropil]tio]metil]tio]–propanoico, alfa–Naftil–beta–D–glucurónido, ribósido de Nitrobencilmercaptopurina, Probenecid, Valspodar, Sildenafilo, Sulfinpirazona, Tauroquenodesoxicolato, Taurocolato, Taurodesoxicolato, Taurolitocolato, sulfato de ácido taurolitocólico, Topotecano, Trequinsina, Zaprinast o Dipiridamol, opcionalmente en forma racémica, como enantiómeros, diastereómeros o como sales, solvatos o hidratos farmacéuticamente aceptables.Se prefieren sales seleccionadas del grupo que consiste enclorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, sulfhidrato, fosfhidrato, hidrometansulfonato, hidronitrato, hidromaleato, hidroacetato, hidrocitrato, hidrofumarato, hidrotartrato, hidrooxalato, hidrosuccinato, hidrobenzoatoe hidro–p–toluensulfonato.

En una forma de realización, el agente terapéutico adicional es un inhibidor de iNOS seleccionado de S–(2–Aminoetil)isotio–urea, aminoguanidina, 2–Aminometilpiridina, 5,6–dihidro–6–metil–4H–1,3–tiazin–2–amina (AMT), L–Canavanina, 2–

Iminopiperidina, S–Isopropilisotiourea, S–Metilisotiourea, S–Etilisotiourea, S–Metiltiocitrulina, S–Etiltiocitrulina, L–NA (N^+–Nitro–L–arginina), L–NAME (N^+–Nitro–L–argininmetiléster), L–NMMA (N^+–Monometil–L–arginina), L–NIO (N^+–Iminoetil–L–ornitina), L–NIL (N^+–iminoetil–lisina),

(1H–tetrazol–5–il)–amida de ácido (S)–6–Acetimidoilamino–2–amino–hexanoico;

N–[[3–(aminometil)fenil]metil]–etanimidamida;

ácido (S)–4–(2–acetimidoilamino–etilsulfanil)–2–amino–butírico;

2–[2–(4–Metoxi–piridin–2–il)–etil]–3H–imidazo[4,5–b]piridina;

2–((R)–3–amino–1–fenil–propoxi)–4–clor–5–fluorbenzonitrilo;

2–((1R,3S)–3–amino–4–hidroxi–1–tiazol–5–il–butilsulfanil)–6–trifluorometil–nicotinonitrilo;

2–((1R,3S)–3–amino–4–hidroxi–1–tiazol–5–il–butilsulfanil)–4–clor–benzonitrilo;

2–((1R,3S)–3–amino–4–hidroxi–1–tiazol–5–il–butilsulfanil)–5–clor–benzonitrilo;

(2S,4R)–2–amino–4–(2–clor–5–trifluorometil–fenilsulfanil)–4–tiazol–5–il–butan–1–ol;

2–((1R,3S)–3–amino–4–hidroxi–1–tiazol–5–il–butilsulfanil)–5–clor–nicotinonitrilo;

4–((S)–3–amino–4–hidroxi–1–fenil–butilsulfanil)–6–metoxi–nicotinonitrilo; o 3–fenil–3,4–dihidro–1–isoquinolinamina sustituida como, por ejemplo, 1S,5S,6R)–7–Clor–5–metil–2–aza–biciclo[4,1,0]hept–2–en–3–ilamin(4R,5R)–5–Etil–4–metil–tiazolidin–2–ilidenamina, (1S,5S,6R)–7–Clor–5–metil–2–aza–biciclo[4,1,0]hept–2–en–3–ilamin, (4R,5R)–5–Etil–4–metil–tiazolidin–2–ilidenamina, (4R,5R)–5–Etil–4–metil–selenazolidin–2–ilidenamina, 4–Aminotetrahidrobiopterina, (E)–3–(4–Clor–fenil)–N–(1–{2–oxo–2–[4–(6–trifluormetil–pirimidin–4–iloxi)–piperidin–1–il]–etilcarbamoil}–2–piridin–2–il–etil)–acrilamida, 3–(2,4–Difluor–fenil)–6–[2–(4–imidazol–1–ilmetil–fenoxi)–etoxi]–2–fenil–piridina,éster metílico del ácido 3–{[(Benzo[1,3]dioxol–5–ilmetil)–carbamoil]–metil}–4–(2–imidazol–1–il–pirimidin–4–il)–piperazin–1–carbónico o (2–benzo[1,3]dioxo–1–5–il–etil)–amida del ácido (R)–1–(2–imidazol–1–il–6–metil–pirimidin–4–il)–pirrolidin–2–carbónico, opcionalmente en forma racémica, como enantiómeros, diastereómeros o como sales, solvatos o hidratos farmacéuticamente aceptables.Se prefieren sales seleccionadas del grupo que consiste enclorhidrato,

bromhidrato, yodhidrato, sulfhidrato, fosfhidrato, hidrometansulfonato, hidronitrato, hidromaleato, hidroacetato, hidrocitrato, hidrofumarato, hidrotartrato, hidrooxalato, hidrosuccinato, hidrobenzoatoe hidro–p–toluensulfonato.Otros ejemplos de inhibidores de iNOS preferidosque se pueden mencionar incluyenoligonucleótido antisentido, en especial aquellos ácidos nucleicos que codifican iNOS que se unen con oligonucleótidos antisentido, los ejemplos de ellos se revelan en el documento WO 01/52902, incorporado en la presente por referencia en su totalidad.

En otra forma de realización, el agente terapéutico adicional esun inhibidor de SYK seleccionado de

2–[(2–aminoetil)amino]–4–[(3–bromofenil)amino]–5–pirimidincarboxamida;

2–[[7–(3,4–dimetoxifenil)imidazo[1,2–c]pirimidin–5–il]amino]–3–piridincarboxamida;

6–[[5–fluoro–2–[3,4,5–trimetoxifenil)amino]–4–pirimidinil]amino]–2,2–dimetil–2H–pirido[3,2–b]–1,4–oxazin–3(4H)–ona;

N–[3–bromo–7–(4–metoxifenil)–1,6–naftiridin–5–il]–1,3–propandiamina;

7–(4–metoxifenil)–N–metil–1,6–naftiridin–5–amina;

N–[7–(4–metoxifenil)–1,6–naftiridin–5–il]–1,3–propandiamina;

N–[7–(2–tienil)–1,6–naftiridin–5–il–1,3–propandiamina;

N–[7–[4–(dimetilamino)fenil]–1,6–naftiridin–5–il]–1,2–etandiamina;

N–[7–(4–metoxifenil)–2–(trifluorometil)–1,6–naftiridin–5–il]–1,3–propandiamina;

N–[7–(4–metoxifenil)–3–fenil–1,6–naftiridin–5–il]–1,3–propandiamina;

N–(7–fenil–1,6–naftiridin–5–il)–1,3–propandiamina;

N–[7–(3–fluorofenil)–1,6–naftiridin–5–il]–1,3–propandiamina;

N–[7–(3–clorofenil)–1,6–naftiridin–5–il]–1,3–propandiamina;

N–[7–[3–(trifluorometoxi)fenil]–1,6–naftiridin–5il]–1,3–propandiamina;

N–[7–(4–fluorofenil)–1,6–naftiridin–5–il]–1,3–propandiamina;

N–[7–(4–fluorofenil)–1,6–naftiridin–5–il]–1,3–propandiamina;

N–[7–(4–clorofenil)–1,6–naftiridin–5–il]–1,3–propandiamina;

N–[7–(4'–metil[1,1'–bifenil]–4–il)–1,6–naftiridin–1,3–propan–diamina;

N–[7–[4–(dimetilamino)fenil]–1,6–naftiridin–5–il]–1,3–propandiamina;

N–[7–[4–(dietilamino)fenil]–1,6–naftiridin–5–il]–1,3–propan–diamina;

N–[7–[4–(4–morfolinil)fenil]–1,6–naftiridin–5–il]–1,3–propandiamina;

N–[7–[4–[[2–(dimetilamino)etil]metilamino]fenil]–1,6–naftiridin–5–il]–1,3–propandiamina;

N–[7–(4–bromofenil)–1,6–naftiridin–5–il]–1,3–propandiamina;

N–[7–(4–metilfenil)–1,6–naftiridin–5–il]–1,3–propandiamina;

N–[7–[4–(metiltio)fenil]–1,6–naftiridin–5–il]–1,3–propandiamina;

N–[7–[4–(1–metiletil)fenil]–1,6–naftiridin–5–il]–1,3–propandiamina;

7–[4–(dimetilamino)fenil]–N–metil–1,6–naftiridin–5–amina;

7–[4–(dimetilamino)fenil]–N,N–dimetil–1,6–naftiridin–5–amina;

N–[7–[4–(dimetilamino)fenil]–1,6–naftiridin–5–il]–1,4–butandiamina;

N–[7–[4–(dimetilamino)fenil]–1,6–naftiridin–5–il]–1,5–pentandiamina;

3–[[7–[4–(dimetilamino)fenil]–1,6–naftiridin–5–il]oxi]–1–propanol;

4–[5–(4–aminobutoxi)–1,6–naftiridin–7–il]–N,N–dimetil–bencenamina;

4–[[7–[4–(dimetilamino)fenil]–1,6–naftiridin–5–il]amino]–1–butanol;

N–[7–[4–(dimetilamino)fenil]–1,6–naftiridin–5–il]–N–metil–1,3–propandiamina;

N–[7–[4–(dimetilamino)fenil]–1,6–naftiridin–5–il]–N'–metil–1,3–propandiamina;

N–[7–[4–(dimetilamino)fenil]–1,6–naftiridin–5–il]–N,N'–dimetil–1,3–propandiamina;

1–amino–3–[[7–[4–(dimetilamino)fenil]–1,6–naftiridin–5–il]amino]–2–propanol;

N–[7–[4–(dimetilamino)fenil]–1,6–naftiridin–5–il]–2,2–dimetil–1,3–propandiamina;

7–[4–(dimetilamino)fenil]–N–(3–piridinilmetil)–1,6–naftiridin–5–amina;

N–[(2–aminofenil)metil]–7–[4–(dimetilamino)fenil]–1,6–naftiridin–5–amina;

N–[7–[6–(dimetilamino)[1,1'–bifenil]–3–il]–1,6–naftiridin–5–il]–1,3–propandiamina;

N–[7–[3–cloro–4–(dietilamino)fenil]–1,6–naftiridin–5–il]–1,3–propandiamina;

N–[7–[4–(dimetilamino)–3–metoxifenil]–1,6–naftiridin–5–il]–1,3–propandiamina;

N–[7–[4–(dietilamino)fenil]–3–metil–1,6–naftiridin–5–il]–1,3–propandiamina;

N–[7–(3'–fluoro[1,1'–bifenil]–3–il)–1,6–naftiridin–5–il]–1,2–etandiamina;

N–[7–(4–metoxifenil)–1,6–naftiridin–5–il]–1,6–naftiridin–1,3–propandiamina;

N,N'–bis(3–aminopropil)–7–(4–metoxifenil)–2,5–diamina;

N–[7–(4–metoxifenil)–2–(fenilmetoxi)–1,6–naftiridin–5–il]–1,6–naftiridin–1,3–propandiamina;

N5–(3–aminopropil)–7–(4–metoxifenil)–N2–(fenilmetil)–2,5–diamina;

N–[7–(2–naftalenil)–1,6–naftiridin–5–il]–1,3–propandiamina;

N–[7–(2'–fluoro[1,1'–bifenil]–4–il)–1,6–naftiridin–5–il]–1,3–propandiamina;

N–[7–(3,4,5–trimetoxifenil)–1,6–naftiridin–5–il]–1,3–propandiamina;

N–[7–(3,4–dimetilfenil)–1,6–naftiridin–5–il]–1,3–propandiamina;

1–amino–3–[[7–(2–naftalenil)–1,6–naftiridin–5–il]amino]–2–propanol;

1–amino–3–[[7–(2'–fluoro[1,1'–bifenil]–4–il)–1,6–naftiridin–5–il]amino]–2–propanol;

1–amino–3–[[7–(4'–metoxi[1,1'–bifenil]–4–il)–1,6–naftiridin–5–il]amino]–2–propanol;

1–amino–3–[[7–(3,4,5–trimetoxifenil)–1,6–naftiridin–5–il]amino]–2–propanol;

1–amino–3–[[7–(4–bromofenil)–1,6–naftiridin–5–il]amino]–2–propanol;

N–[7–(4'–metoxi[1,1'–bifenil]–4–il)–1,6–naftiridin–5–il]–2,2–dimetil–1,3–propandiamina;

1–[[7–[4–(dimetilamino)fenil]–1,6–naftiridin–5–il]amino]–2–propanol;

2–[[2–[[7–[4–(dimetilamino)fenil]–1,6–naftiridin–5–il]amino]–etil]tio]–etanole;

7–[4–(dimetilamino)fenil]–N–(3–metil–5–isoxazolil)–1,6–naftiridin–5–amina;

7–[4–(dimetilamino)fenil]–N–4–pirimidinil–1,6–naftiridin–5–amina;

N–[7–[4–(dimetilamino)fenil]–1,6–naftiridin–5–il]–1,3–ciclohexandiamina;

N,N–dimetil–4–[5–(1–piperazinil)–1,6–naftiridin–7–il]–bencenamina;

4–[5–(2–metoxietoxi)–1,6–naftiridin–7–il]–N,N–dimetil–bencenamina;

1–[7–[4–(dimetilamino)fenil]–1,6–naftiridin–5–il]–4–piperidinol;

1–[7–[4–(dimetilamino)fenil]–1,6–naftiridin–5–il]–3–pirrolidinol;

7–[4–(dimetilamino)fenil]–N–(2–furanilmetil)–1,6–naftiridin–5–amina;

7–[4–(dimetilamino)fenil]–N–[3–(1H–imidazol–1–il)propil]–1,6–naftiridin–5–amina;

1–[7–[4–(dimetilamino)fenil]–1,6–naftiridin–5–il]–4–piperidincarboxamida;

1–[3–[[7–[4–(dimetilamino)fenil]–1,6–naftiridin–5–il]amino]propil]–2–pirrolidinona;

N–[3'–[5–[(3–aminopropil)amino]–1,6–naftiridin–7–il][1,1'–bifenil]–3–il]–acetamida;

N–[7–(4'–fluoro[1,1'–bifenil]–4–il)–1,6–naftiridin–5–il]–1,3–propandiamina;

N–[4'–[5–[(3–aminopropil)amino]–1,6–naftiridin–7–il][1,1'–bifenil]–3–il]–acetamida;

N–[7–[4–(1,3–benzodioxol–5–il)fenil]–1,6–naftiridin–5–il]–1,3–propandiamina;

N–[7–[4–(2–tienil)fenil]–1,6–naftiridin–5–il]–1,3–propandiamina;

N–[7–[4–fluoro–3–(trifluorometil)fenil]–1,6–naftiridin–5–il]–1,3–propandiamina;

N–[7–[4–(3–piridinil)fenil]–1,6–naftiridin–5–il]–1,3–propandiamina;

N–[7–(1,3–benzodioxol–5–il)–1,6–naftiridin–5–il]–1,3–propandiamina;

N–[7–(6–metoxi–2–naftalenil)–1,6–naftiridin–5–il]–1,3–propandiamina;

7–[4–(dimetilamino)fenil]–N–(4–piridinilmetil)–1,6–naftiridin–5–amina;

3–[[7–[4–(dimetilamino)fenil]–1,6–naftiridin–5–il]metilamino]–propanonitrilo;

7–[4–(dimetilamino)fenil]–N–[1–(fenilmetil)–4–piperidinil]–1,6–naftiridin–5–amina;

N–[7–[4–(dimetilamino)fenil]–1,6–naftiridin–5–il]–1,2–ciclohexandiamina;

N–[7–[4–(dimetilamino)fenil]–1,6–naftiridin–5–il]–1,2–ciclohexandiamina, (1R,2S)–rel–;

N–[7–[4–(dimetilamino)fenil]–1,6–naftiridin–5–il]–1,2–bencendimetanamina;

N–[7–[4–(dietilamino)fenil]–1,6–naftiridin–5–il]–1,4–butandiamina;

N–[7–[3',5'–bis(trifluorometil)[1,1'–bifenil]–4–il]–1,6–naftiridin–5–il]–,3–propandiamina;

N–[7–(3'–metoxi[1,1'–bifenil]–4–il)–1,6–naftiridin–5–il]–1,3–propan–diamina;

N–[7–(3'–fluoro[1,1'–bifenil]–4–il)–1,6–naftiridin–5–il]–1,3–propandiamina;

4–[[7–[4–(dimetilamino)fenil]–1,6–naftiridin–5–il]oxi]–1–butanol;

N–[7–[4–(dimetilamino)fenil]–1,6–naftiridin–5–il]–1,4–ciclohexandiamina;

7–[4–(dimetilamino)fenil]–N–(2,2,6,6–tetrametil–4–piperidinil)–1,6–naftiridin–5–amina;

N–[7–[3–bromo–4–(dimetilamino)fenil]–1,6–naftiridin–5–il]–1,3–propan– ediamina;

N–[7–(1–metil–1H–indol–5–il)–1,6–naftiridin–5–il]–1,3–propandiamina;

N–[7–[3–(trifluorometil)fenil]–1,6–naftiridin–5–il]–1,3–propandiamina;

N–[7–[4–(trifluorometil)fenil]–1,6–naftiridin–5–il]–1,3–propandiamina;

N–[7–(3–bromo–4–metoxifenil)–1,6–naftiridin–5–il]–1,3–propandiamina;

N–[7–[4–[[3–(dimetilamino)propil]metilamino]fenil]–1,6–naftiridin–5–il]–1,4–ciclohexandiamina;

N–[7–[4–[[2–(dimetilamino)etil]metilamino]fenil]–1,6–naftiridin–5–il]–1,4–ciclohexandiamina;

N–[7–[4–(dimetilamino)–3–metoxifenil]–1,6–naftiridin–5–il]–1,4–cicl– ohexandiamina;

N–[7–[4–(4–morfolinil)fenil]–1,6–naftiridin–5–il]–1,4–ciclohexandiamina;

N–[7–[3–bromo–4–(4–morfolinil)fenil]–1,6–naftiridin–5–il]–1,4–ciclohexan–diamina;

4–[[7–[4–[[2–(dimetilamino)etil]metilamino]fenil]–1,6–naftiridin–5–il]oxi]–ciclohexanol;

N–[7–[3–bromo–4–(4–morfolinil)fenil]–1,6–naftiridin–5–il]–1,3–propan–diamina;

N,N–dimetil–4–[5–(4–metil–1–piperazinil)–1,6–naftiridin–7–il]–bencenamina;

4–[[7–[4–[[3–(dimetilamino)propil]metilamino]fenil]–1,6–naftiridin–5–il]oxi]–ciclohexanol;

N–[7–[4–[[2–(dimetilamino)etil]metilamino]fenil]–1,6–naftiridin–5–il]–1,4–butandiamina;

o

éster 1,1–dimetiletílico de ácido [3–[[5–[(3–aminopropil)amino]–7–(4–metoxifenil)–1,6–naftiridin–2–il]–amino]propil]–carbámico, opcionalmente en forma racémica, como enantiómeros, diastereómeros o como sales, solvatos o hidratos farmacéuticamente aceptables. Se prefieren sales seleccionadas del grupo que consiste enclorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, sulfhidrato, fosfhidrato, hidrometansulfonato, hidronitrato, hidromaleato, hidroacetato, hidrocitrato, hidrofumarato, hidrotartrato, hidrooxalato, hidrosuccinato, hidrobenzoatoe hidro–p–toluensulfonato.

En otra forma de realización, el agente terapéutico adicional es un agente que inhibe la interacción entre CAL (también conocido como ligando asociado a CFTR) y proteínas mutantesde CFTR. En una forma de realización, el agente que inhibe la interacción entre CAL y proteínas mutantes de CFTRes un péptido o peptidomimético (por ejemplo, 6 a 20 residuos de largo). En otra forma de realización, el agente que inhibe interacción entre CAL y proteínas mutantes de CFTR es un péptido o peptidomimético revelado en la solicitud de patente publicada US N.º US2014/0100155 A1, incorporada en la presente por referencia en su totalidad.

En un aspecto, las composiciones farmacéuticas de la invención se pueden administrar a un paciente una vez por día o aproximadamente cada 24 horas. Alternativamente, las composiciones farmacéuticas de la invención se pueden administrar a un paciente dos veces por día. Alternativamente, la composición farmacéutica de la invención se puede administrar aproximadamente cada 12 horas.

Estas composiciones farmacéuticas se administran como formulaciones orales que contienen aproximadamente 25 mg, 50 mg, 100 mg, 125 mg, 150 mg, 200 mg, 250 mg, 300 mg o 400 mg de un compuesto de la fórmula I. En este aspecto, las composiciones farmacéuticas también comprenden un relleno; un disgregante; un tensioactivo; un aglutinante; o un lubricante o sus combinaciones.

También se apreciará que las composiciones farmacéuticas de la invención se puedan emplear en terapias combinadas; es decir, las composiciones se pueden administrar simultáneamente, antes o posteriormente con uno u otros agentes terapéuticos o procedimientos médicos más.

Estas combinaciones son de utilidad para el tratamiento de las enfermedades descritas en la presente, incluyendo fibrosis quística. Estas combinaciones también son de utilidad en los kits descritos en la presente.

La cantidad de agente terapéutico adicional presente en o con las composiciones de la presente invención no será más que la cantidad que normalmente se administra en una composición que comprende ese agente terapéutico como el único agente activo. Con preferencia, la cantidad de agente terapéutico adicional en las composiciones reveladas en la presente variarán de aproximadamente el 50% al100% de la cantidad normalmente presente en una composición que comprende ese agente como el único agente terapéuticamente activo.

Usos terapéuticos de los compuestos de la fórmula I–Ij y sus composiciones farmacéuticas

En un aspecto, la invención también proporciona un método de tratamiento, reducción de la gravedad o tratamiento sintomático de una enfermedad en un paciente, que comprende la administración de una cantidad efectiva de la composición farmacéutica de la invención al paciente, con preferencia, un mamífero, en donde la enfermedad se selecciona defibrosis quística, asma, EPOC inducido por tabaquismo, bronquitis crónica, rinosinusitis, constipación, pancreatitis, insuficiencia pancreática, infertilidad masculina causada por ausencia bilateral congénita del deferens (CBAVD), enfermedad pulmonar moderada, pancreatitis idiopática, aspergilosis broncopulmonar

alérgica (ABPA), enfermedad hepática, enfisema hereditario, hemocromatosis hereditaria, deficiencias de coagulación–fibrinólisis, tales como deficiencia de proteína C y angioedema hereditario de tipo 1, deficiencias de procesamiento de lípidos (tales como hipercolesterolemia familiar, quilomicronemiade tipo 1 y abetalipoproteinemia), enfermedades de almacenamiento lisosomal (tales como enfermedad de células I/pseudo–Hurler), mucopolisacaridosis, Sandhof/Tai–Sachs, Crigler–Najjar tipo II, poliendocrinopatía/hiperinsulinemia, Diabetes mellitus, enanismo de Laron, deficiencia de mieloperoxidasa, hipoparatiroidismo primario, melanoma, glicanosis CDG de tipo 1, hipertiroidismo congénito, osteogénesis imperfecta, hipofibrinogenemia hereditaria, deficiencia de ACT, Diabetes insipidus (DI), DI neurohipofisaria, DI nefrogénica, síndrome de Charcot–Marie Tooth, enfermedad de Pelizaeus–Merzbacher, enfermedades neurodegenerativas (tales como enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, esclerosis lateral amiotrófica, parálisis supranuclear progresiva y enfermedad de Pick), varios trastornos neurológicos de poliglutamina (tales como enfermedad de Huntington, ataxia espinocerebelar de tipo I, atrofia muscular espinal y bulbar, atrofia dentatorrubral palidoluisiana y distrofia miotónica), encefalopatías espongiformes (tales como enfermedad hereditariade Creutzfeldt–Jakob (debido a defecto de procesamiento de proteínas priónicas)), enfermedad de Fabri, síndrome de Gerstmann–Straussler–Scheinker, EPOC, enfermedad del ojo seco o enfermedad de Sjögren, osteoporosis, osteopenia, curación ósea y crecimiento óseo (incluyendo reparación ósea, regeneración ósea, reducción de resorción ósea y mayor deposición en huesos), síndrome de Gorham, cannelopatías de clorurotales como miotonía congénita (formas de Thomson y Becker), síndrome de Bartter de tipo III, enfermedad de Dent, epilepsia, enfermedad de almacenamiento lisosomal, síndrome de Angelman y disquinesia ciliar primaria (PCD), un término para trastornos hereditarios de la estructuray/ola función de los cilios, incluyendo PCD con situs inversus (también conocido como síndrome de Kartagener), PCD sin situs inversus y aplasia ciliar.

En otra forma de realización, el método de tratamiento, reducción de la gravedad o tratamiento sintomático de una enfermedad en un paciente de la invención comprende la administración de una cantidad efectiva de la composición farmacéutica de la invención, siempre que en la fórmula I y las definiciones concomitantes: i) cuando anillo A es indol, n no es cero y los anillos B y C son arilo no sustituido con CF_3 o halo; ii) cuando anillo A es pirazol, n no es cero; iii) cuando anillo A es piridilo,la sustitución con restos del anillo B y anillo C está en las posiciones 2 y 3del anillo piridilo, indistintamente; y iv) cuando anillo A es imidazol,el resto del anillo B está sustituido en la posición 2 del anillo imidazol.

En un aspecto, la invención también proporciona un método de tratamiento, reducción de la gravedad o tratamiento sintomático de una enfermedad en un paciente que comprende la administración de una cantidad efectiva de la composición farmacéutica o comprimido de la invención al paciente, con preferencia, un mamífero, en donde la enfermedad se selecciona de epilepsia generalizada con ataques febrilesmás (GEFS+), epilepsia general con ataques febriles y afebriles, miotonía, paramiotonia congénita, miotonía agravada por potasio, parálisis periódica hipercalémica, LQTS,LQTS/síndrome de Brugada, LQTS autosomal–dominante con sordera, LQTS autosomal–recesivo, LQTS con características dismórficas, LQTS congénito y adquirido, síndrome de Timothy, hipoglucemiainfantil persistente hiperinsulinémica, cardiomiopatí dilatada, LQTS autosomal–dominante, enfermedad de Dent, osteopetrosis, síndrome de Bartter de tipo III, enfermedad nuclear central, hipertermiamaligna y taquicardia polimórfica catecolaminérgica.

En un aspecto, la presente invención se refiere a un método de tratamiento, reducción de la gravedad o tratamiento sintomático de fibrosis quística en un paciente que comprende la administración de una cantidad efectiva de la composición farmacéutica o comprimido de la invención al paciente, con preferencia, un mamífero, en donde el paciente posee la mutación genética de CFTR N1303K, ΔI507 o R560T.

En un aspecto, la presente invención se refiere a un método de tratamiento, reducción de la gravedad o tratamiento sintomático de fibrosis quística en un paciente que

comprende la administración de una cantidad efectiva de la composición farmacéutica o comprimido de la invención al paciente, con preferencia, un mamífero, en donde el paciente posee la mutación genética de CFTR G551D. En otra forma de realización, el paciente es homocigoto en G551D. En otra forma de realización, el paciente es heterocigoto en G551D. En otra forma de realización, el paciente es heterocigoto en G551D, en donde la otra mutación genética de CFTR es cualquiera de ΔF508, G542X, N1303K, W1282X, R117H, R553X, 1717–1G–>A, 621+1G–>T, 2789+5G–>A, 3849+10kbC–>T, R1162X, G85E, 3120+1G–>A, ΔI507, 1898+1G–>A, 3659delC, R347P,R560T, R334W, A455E, 2184delA o 711+1G–>T. En otra forma de realización, el paciente es heterocigoto en G551D, en donde la otra mutación genética de CFTR es ΔF508. En otra forma de realización, el paciente es heterocigoto en G551D, en donde la otra mutación genética de CFTR es R117H.

En un aspecto, la presente invención se refiere a un método de tratamiento, reducción de la gravedad o tratamiento sintomático de fibrosis quística en un paciente que comprende la administración de una cantidad efectiva de la composición farmacéutica o comprimido de la invención al paciente, con preferencia, un mamífero, en donde el paciente posee la mutación genética de CFTR ΔF508. En otra forma de realización, el paciente es homocigoto en ΔF508. En otra forma de realización, el paciente es heterocigoto en ΔF508. En otra forma de realización, el paciente es heterocigoto en ΔF508, en donde la otra mutación genética de CFTR es cualquiera de G551D, G542X, N1303K, W1282X, R117H, R553X, 1717–1G–>A, 621+1G–>T, 2789+5G–>A, 3849+10kbC–>T, R1162X, G85E, 3120+1G–>A, ΔI507, 1898+1G–>A, 3659delC, R347P,R560T, R334W, A455E, 2184delA o 711+1G–>T. En otra forma de realización, el paciente es heterocigoto en ΔF508, en donde la otra mutación genética de CFTR es G551D. En otra forma de realización, el paciente es heterocigoto en ΔF508, en donde la otra mutación genética de CFTR es R117H.

En un aspecto, la presente invención se refiere a un método de tratamiento, reducción de la gravedad o tratamiento sintomático de fibrosis quística en un paciente que comprende la administración de una cantidad efectiva de la composición farmacéutica

o comprimido de la invención al paciente, con preferencia, un mamífero, en donde el paciente posee la mutación genética de CFTR se selecciona de G178R, G551S, G970R, G1244E, S1255P, G1349D, S549N, S549R, S1251N, E193K, F1052V, G1069R, R117C, D110H, R347H, R352Q, E56K, P67L, L206W, A455E, D579G, S1235R, S945L, R1070W, F1074L, D110E, D1270N, D1152H, 1717–1G–>A, 621+1G–>T, 3120+1G–>A, 1898+1G–>A, 711+1G–>T, 2622+1G–>A, 405+1G–>A, 406–1G–>A, 4005+1G–>A, 1812–1G–>A, 1525–1G–>A, 712–1G–>T, 1248+1G–>A, 1341+1G–>A, 3121–1G–>A, 4374+1G–>T, 3850–1G–>A, 2789+5G–>A, 3849+10kbC–>T, 3272–26A–>G, 711+5G–>A, 3120G–>A, 1811+1,6kbA–>G, 711+3A–>G, 1898+3A–>G, 1717–8G–>A, 1342–2A–>C, 405+3A–>C, 1716G/A, 1811+1G–>C, 1898+5G–>T, 3850–3T–>G, IVS14b+5G–>A, 1898+1G–>T, 4005+2T–>C y 621+3A–>G.

En un aspecto, la presente invención se refiere a un método de tratamiento, reducción de la gravedad o tratamiento sintomático de fibrosis quística en un paciente que comprende la administración de una cantidad efectiva de la composición farmacéutica o comprimido de la invención al paciente, con preferencia, un mamífero, en donde el paciente posee la mutación genética de CFTR se selecciona de G178R, G551S, G970R, G1244E, S1255P, G1349D, S549N, S549R, S1251N, E193K, F1052V y G1069R. En una forma de realización de este aspecto, la invención proporciona un método de tratamiento de CFTR que comprende la administración del compuesto 1 a un paciente que posee una mutación de CFTR humano seleccionada de G178R, G551S, G970R, G1244E, S1255P, G1349D, S549N, S549R y S1251N. En un aspecto, la presente invención se refiere a un método de tratamiento, reducción de la gravedad o tratamiento sintomático de fibrosis quística en un paciente que comprende la administración de una cantidad efectiva de la composición farmacéutica o comprimido de la invención al paciente, con preferencia, un mamífero, en donde el paciente posee la mutación genética de CFTR se selecciona de E193K, F1052V y G1069R. En algunas formas de realización de este aspecto, el método produce un

incremento de más de 10 veces en el transporte de cloruro respecto al transporte de cloruro de línea de base.

En un aspecto, la presente invención se refiere a un método de tratamiento, reducción de la gravedad o tratamiento sintomático de fibrosis quística en un paciente que comprende la administración de una cantidad efectiva de la composición farmacéutica o comprimido de la invención al paciente, con preferencia, un mamífero, en donde el paciente posee la mutación genética de CFTR se selecciona de R117C, D110H, R347H, R352Q, E56K, P67L, L206W, A455E, D579G, S1235R, S945L, R1070W, F1074L, D110E, D1270N y D1152H. En una forma de realización de este aspecto, el método produce un incremento en el transporte de cloruro que es mayor o igual al 10% por sobre el transporte de cloruro de la línea de base.

En un aspecto, la presente invención se refiere a un método de tratamiento, reducción de la gravedad o tratamiento sintomático de fibrosis quística en un paciente que comprende la administración de una cantidad efectiva de la composición farmacéutica o comprimido de la invención al paciente, con preferencia, un mamífero, en donde el paciente posee la mutación genética de CFTR se selecciona de1717–1G–>A, 621+1G–>T, 3120+1G–>A, 1898+1G–>A, 711+1G–>T, 2622+1G–>A, 405+1G–>A, 406–1G–>A, 4005+1G–>A, 1812–1G–>A, 1525–1G–>A, 712–1G–>T, 1248+1G–>A, 1341+1G–>A, 3121–1G–>A, 4374+1G–>T, 3850–1G–>A, 2789+5G–>A, 3849+10kbC–>T, 3272–26A–>G, 711+5G–>A, 3120G–>A, 1811+1,6kbA–>G, 711+3A–>G, 1898+3A–>G, 1717–8G–>A, 1342–2A–>C, 405+3A–>C, 1716G/A, 1811+1G–>C, 1898+5G–>T, 3850–3T–>G, IVS14b+5G–>A, 1898+1G–>T, 4005+2T–>C y 621+3A–>G. En un aspecto, la presente invención se refiere a un método de tratamiento, reducción de la gravedad o tratamiento sintomático de fibrosis quística en un paciente que comprende la administración de una cantidad efectiva de la composición farmacéutica o comprimido de la invención al paciente, con preferencia, un mamífero, en donde el paciente posee la mutación genética de CFTR se selecciona de1717–1G–>A, 1811+1,6kbA–>G, 2789+5G–>A, 3272–26A–>G y 3849+10kbC–>T. En un aspecto, la presente invención se refiere a un método de

tratamiento, reducción de la gravedad o tratamiento sintomático de fibrosis quística en un paciente que comprende la administración de una cantidad efectiva de la composición farmacéutica o comprimido de la invención al paciente, con preferencia, un mamífero, en donde el paciente posee la mutación genética de CFTR se selecciona de2789+5G–>A y 3272–26A–>G.

En un aspecto, la presente invención se refiere a un método de tratamiento, reducción de la gravedad o tratamiento sintomático de fibrosis quística en un paciente que comprende la administración de una cantidad efectiva de la composición farmacéutica o comprimido de la invención al paciente, con preferencia, un mamífero, en donde el paciente posee la mutación genética de CFTR se selecciona de G178R, G551S, G970R, G1244E, S1255P, G1349D, S549N, S549R, S1251N, E193K, F1052V, G1069R, R117C, D110H, R347H, R352Q, E56K, P67L, L206W, A455E, D579G, S1235R, S945L, R1070W, F1074L, D110E, D1270N, D1152H, 1717–1G–>A, 621+1G–>T, 3120+1G–>A, 1898+1G–>A, 711+1G–>T, 2622+1G–>A, 405+1G–>A, 406–1G–>A, 4005+1G–>A, 1812–1G–>A, 1525–1G–>A, 712–1G–>T, 1248+1G–>A, 1341+1G–>A, 3121–1G–>A, 4374+1G–>T, 3850–1G–>A, 2789+5G–>A, 3849+10kbC–>T, 3272–26A–>G, 711+5G–>A, 3120G–>A, 1811+1,6kbA–>G, 711+3A–>G, 1898+3A–>G, 1717–8G–>A, 1342–2A–>C, 405+3A–>C, 1716G/A, 1811+1G–>C, 1898+5G–>T, 3850–3T–>G, IVS14b+5G–>A, 1898+1G–>T, 4005+2T–>C y 621+3A–>G y una mutación de CFTR humano seleccionada de ΔF508, R117H y G551D.

En un aspecto, la presente invención se refiere a un método de tratamiento, reducción de la gravedad o tratamiento sintomático de fibrosis quística en un paciente que comprende la administración de una cantidad efectiva de la composición farmacéutica o comprimido de la invención al paciente, con preferencia, un mamífero, en donde el paciente posee la mutación genética de CFTR se selecciona de G178R, G551S, G970R, G1244E, S1255P, G1349D, S549N, S549R, S1251N, E193K, F1052V y G1069R y una mutación de CFTR humano seleccionada de ΔF508, R117H y G551D.

En un aspecto, la presente invención se refiere a un método de tratamiento, reducción

de la gravedad o tratamiento sintomático de fibrosis quística en un paciente que comprende la administración de una cantidad efectiva de la composición farmacéutica o comprimido de la invención al paciente, con preferencia, un mamífero, en donde el paciente posee la mutación genética de CFTR se selecciona de G178R, G551S, G970R, G1244E, S1255P, G1349D, S549N, S549R y S1251N y una mutación de CFTR humano seleccionada de ΔF508, R117H y G551D. En un aspecto, la presente invención se refiere a un método de tratamiento, reducción de la gravedad o tratamiento sintomático de fibrosis quística en un paciente que comprende la administración de una cantidad efectiva de la composición farmacéutica o comprimido de la invención al paciente, con preferencia, un mamífero, en donde el paciente posee la mutación genética de CFTR se selecciona de E193K, F1052V y G1069R y una mutación de CFTR humano seleccionada de ΔF508, R117H y G551D. En algunas formas de realización de este aspecto, el método produce un incremento de más de 10 veces en el transporte de cloruro respecto al transporte de cloruro de línea de base.

En un aspecto, la presente invención se refiere a un método de tratamiento, reducción de la gravedad o tratamiento sintomático de fibrosis quística en un paciente que comprende la administración de una cantidad efectiva de la composición farmacéutica o comprimido de la invención al paciente, con preferencia, un mamífero, en donde el paciente posee la mutación genética de CFTR se selecciona de R117C, D110H, R347H, R352Q, E56K, P67L, L206W, A455E, D579G, S1235R, S945L, R1070W, F1074L, D110E, D1270N y D1152H y una mutación de CFTR humano seleccionada de ΔF508, R117H y G551D. En una forma de realización de este aspecto, el método produce un incremento en el transporte de cloruro que es mayor o igual al 10% por sobre el transporte de cloruro de la línea de base.

En un aspecto, la presente invención se refiere a un método de tratamiento, reducción de la gravedad o tratamiento sintomático de fibrosis quística en un paciente que comprende la administración de una cantidad efectiva de la composición farmacéutica o comprimido de la invención al paciente, con preferencia, un mamífero, en donde el

paciente posee la mutación genética de CFTR se selecciona de1717–1G–>A, 621+1G–>T, 3120+1G–>A, 1898+1G–>A, 711+1G–>T, 2622+1G–>A, 405+1G–>A, 406–1G–>A, 4005+1G–>A, 1812–1G–>A, 1525–1G–>A, 712–1G–>T, 1248+1G–>A, 1341+1G–>A, 3121–1G–>A, 4374+1G–>T, 3850–1G–>A, 2789+5G–>A, 3849+10kbC–>T, 3272–26A–>G, 711+5G–>A, 3120G–>A, 1811+1,6kbA–>G, 711+3A–>G, 1898+3A–>G, 1717–8G–>A, 1342–2A–>C, 405+3A–>C, 1716G/A, 1811+1G–>C, 1898+5G–>T, 3850–3T–>G, IVS14b+5G–>A, 1898+1G–>T, 4005+2T–>C y 621+3A–>G y una mutación de CFTR humano seleccionada de ΔF508, R117H y G551D. En un aspecto, la presente invención se refiere a un método de tratamiento, reducción de la gravedad o tratamiento sintomático de fibrosis quística en un paciente que comprende la administración de una cantidad efectiva de la composición farmacéutica o comprimido de la invención al paciente, con preferencia, un mamífero, en donde el paciente posee la mutación genética de CFTR se selecciona de1717–1G–>A, 1811+1,6kbA–>G, 2789+5G–>A, 3272–26A–>G y 3849+10kbC–>T y una mutación de CFTR humano seleccionada de ΔF508, R117H y G551D.En un aspecto, la presente invención se refiere a un método de tratamiento, reducción de la gravedad o tratamiento sintomático de fibrosis quística en un paciente que comprende la administración de una cantidad efectiva de la composición farmacéutica o comprimido de la invención al paciente, con preferencia, un mamífero, en donde el paciente posee la mutación genética de CFTR se selecciona de2789+5G–>A y 3272–26A–>G y una mutación de CFTR humano seleccionada de ΔF508, R117H.

En un aspecto, la presente invención se refiere a un método de tratamiento, reducción de la gravedad o tratamiento sintomático de fibrosis quística en un paciente que comprende la administración de una cantidad efectiva de la composición farmacéutica o comprimido de la invención al paciente, con preferencia, un mamífero, en donde el paciente posee la mutación genética de CFTR se selecciona de G178R, G551S, G970R, G1244E, S1255P, G1349D, S549N, S549R, S1251N, E193K, F1052V, G1069R, R117C, D110H, R347H, R352Q, E56K, P67L, L206W, A455E, D579G, S1235R, S945L, R1070W, F1074L, D110E, D1270N, D1152H, 1717–1G–>A,

621+1G–>T, 3120+1G–>A, 1898+1G–>A, 711+1G–>T, 2622+1G–>A, 405+1G–>A, 406–1G–>A, 4005+1G–>A, 1812–1G–>A, 1525–1G–>A, 712–1G–>T, 1248+1G–>A, 1341+1G–>A, 3121–1G–>A, 4374+1G–>T, 3850–1G–>A, 2789+5G–>A, 3849+10kbC–>T, 3272–26A–>G, 711+5G–>A, 3120G–>A, 1811+1,6kbA–>G, 711+3A–>G, 1898+3A–>G, 1717–8G–>A, 1342–2A–>C, 405+3A–>C, 1716G/A, 1811+1G–>C, 1898+5G–>T, 3850–3T–>G, IVS14b+5G–>A, 1898+1G–>T, 4005+2T–>C y 621+3A–>G y una mutación de CFTR humano seleccionada de ΔF508, R117H y G551D.

En un aspecto, la presente invención se refiere a un método de tratamiento, reducción de la gravedad o tratamiento sintomático de fibrosis quística en un paciente que comprende la administración de una cantidad efectiva de la composición farmacéutica o comprimido de la invención al paciente, con preferencia, un mamífero, en donde el paciente posee la mutación genética de CFTR se selecciona de G178R, G551S, G970R, G1244E, S1255P, G1349D, S549N, S549R, S1251N, E193K, F1052V y G1069R. En un aspecto, la presente invención se refiere a un método de tratamiento, reducción de la gravedad o tratamiento sintomático de fibrosis quística en un paciente que comprende la administración de una cantidad efectiva de la composición farmacéutica o comprimido de la invención al paciente, con preferencia, un mamífero, en donde el paciente posee la mutación genética de CFTR se selecciona de G178R, G551S, G970R, G1244E, S1255P, G1349D, S549N, S549R y S1251N. En un aspecto, la presente invención se refiere a un método de tratamiento, reducción de la gravedad o tratamiento sintomático de fibrosis quística en un paciente que comprende la administración de una cantidad efectiva de la composición farmacéutica o comprimido de la invención al paciente, con preferencia, un mamífero, en donde el paciente posee la mutación genética de CFTR se selecciona de E193K, F1052V y G1069R. En algunas formas de realización de este aspecto, el método produce un incremento de más de 10 veces en el transporte de cloruro respecto al transporte de cloruro de línea de base.

En un aspecto, la presente invención se refiere a un método de tratamiento, reducción de la gravedad o tratamiento sintomático de fibrosis quística en un paciente que comprende la administración de una cantidad efectiva de la composición farmacéutica o comprimido de la invención al paciente, con preferencia, un mamífero, en donde el paciente posee la mutación genética de CFTR se selecciona de R117C, D110H, R347H, R352Q, E56K, P67L, L206W, A455E, D579G, S1235R, S945L, R1070W, F1074L, D110E, D1270N y D1152H. En una forma de realización de este aspecto, el método produce un incremento en el transporte de cloruro que es mayor o igual al 10% por sobre el transporte de cloruro de la línea de base.

En un aspecto, la presente invención se refiere a un método de tratamiento, reducción de la gravedad o tratamiento sintomático de fibrosis quística en un paciente que comprende la administración de una cantidad efectiva de la composición farmacéutica o comprimido de la invención al paciente, con preferencia, un mamífero, en donde el paciente posee la mutación genética de CFTR se selecciona de1717–1G–>A, 621+1G–>T, 3120+1G–>A, 1898+1G–>A, 711+1G–>T, 2622+1G–>A, 405+1G–>A, 406–1G–>A, 4005+1G–>A, 1812–1G–>A, 1525–1G–>A, 712–1G–>T, 1248+1G–>A, 1341+1G–>A, 3121–1G–>A, 4374+1G–>T, 3850–1G–>A, 2789+5G–>A, 3849+10kbC–>T, 3272–26A–>G, 711+5G–>A, 3120G–>A, 1811+1,6kbA–>G, 711+3A–>G, 1898+3A–>G, 1717–8G–>A, 1342–2A–>C, 405+3A–>C, 1716G/A, 1811+1G–>C, 1898+5G–>T, 3850–3T–>G, IVS14b+5G–>A, 1898+1G–>T, 4005+2T–>C y 621+3A–>G. En un aspecto, la presente invención se refiere a un método de tratamiento, reducción de la gravedad o tratamiento sintomático de fibrosis quística en un paciente que comprende la administración de una cantidad efectiva de la composición farmacéutica o comprimido de la invención al paciente, con preferencia, un mamífero, en donde el paciente posee la mutación genética de CFTR se selecciona de1717–1G–>A, 1811+1,6kbA–>G, 2789+5G–>A, 3272–26A–>G y 3849+10kbC–>T. En un aspecto, la presente invención se refiere a un método de tratamiento, reducción de la gravedad o tratamiento sintomático de fibrosis quística en un paciente que comprende la administración de una cantidad efectiva de la

composición farmacéutica o comprimido de la invención al paciente, con preferencia, un mamífero, en donde el paciente posee la mutación genética de CFTR se selecciona de2789+5G–>A y 3272–26A–>G.

En un aspecto, la presente invención se refiere a un método de tratamiento, reducción de la gravedad o tratamiento sintomático de fibrosis quística en un paciente que comprende la administración de una cantidad efectiva de la composición farmacéutica o comprimido de la invención al paciente, con preferencia, un mamífero, en donde el paciente posee la mutación genética de CFTR se selecciona de G178R, G551S, G970R, G1244E, S1255P, G1349D, S549N, S549R, S1251N, E193K, F1052V, G1069R, R117C, D110H, R347H, R352Q, E56K, P67L, L206W, A455E, D579G, S1235R, S945L, R1070W, F1074L, D110E, D1270N, D1152H, 1717–1G–>A, 621+1G–>T, 3120+1G–>A, 1898+1G–>A, 711+1G–>T, 2622+1G–>A, 405+1G–>A, 406–1G–>A, 4005+1G–>A, 1812–1G–>A, 1525–1G–>A, 712–1G–>T, 1248+1G–>A, 1341+1G–>A, 3121–1G–>A, 4374+1G–>T, 3850–1G–>A, 2789+5G–>A, 3849+10kbC–>T, 3272–26A–>G, 711+5G–>A, 3120G–>A, 1811+1,6kbA–>G, 711+3A–>G, 1898+3A–>G, 1717–8G–>A, 1342–2A–>C, 405+3A–>C, 1716G/A, 1811+1G–>C, 1898+5G–>T, 3850–3T–>G, IVS14b+5G–>A, 1898+1G–>T, 4005+2T–>C y 621+3A–>G y una mutación de CFTR humano seleccionada de ΔF508, R117H y G551D y una o más mutaciones de CFTR humano seleccionadas de ΔF508, R117H y G551D.

En un aspecto, la presente invención se refiere a un método de tratamiento, reducción de la gravedad o tratamiento sintomático de fibrosis quística en un paciente que comprende la administración de una cantidad efectiva de la composición farmacéutica o comprimido de la invención al paciente, con preferencia, un mamífero, en donde el paciente posee la mutación genética de CFTR se selecciona de G178R, G551S, G970R, G1244E, S1255P, G1349D, S549N, S549R, S1251N, E193K, F1052V y G1069R y una o más mutaciones de CFTR humano seleccionadas de ΔF508, R117H y G551D. En un aspecto, la presente invención se refiere a un método de tratamiento, reducción de la gravedad o tratamiento sintomático de fibrosis quística en un paciente

que comprende la administración de una cantidad efectiva de la composición farmacéutica o comprimido de la invención al paciente, con preferencia, un mamífero, en donde el paciente posee la mutación genética de CFTR se selecciona de G178R, G551S, G970R, G1244E, S1255P, G1349D, S549N, S549R y S1251N y una o más mutaciones de CFTR humano seleccionadas de ΔF508, R117H y G551D. En un aspecto, la presente invención se refiere a un método de tratamiento, reducción de la gravedad o tratamiento sintomático de fibrosis quística en un paciente que comprende la administración de una cantidad efectiva de la composición farmacéutica o comprimido de la invención al paciente, con preferencia, un mamífero, en donde el paciente posee la mutación genética de CFTR se selecciona de E193K, F1052V y G1069R y una o más mutaciones de CFTR humano seleccionadas de ΔF508, R117H y G551D. En algunas formas de realización de este aspecto, el método produce un incremento de más de 10 veces en el transporte de cloruro respecto al transporte de cloruro de línea de base.

En un aspecto, la presente invención se refiere a un método de tratamiento, reducción de la gravedad o tratamiento sintomático de fibrosis quística en un paciente que comprende la administración de una cantidad efectiva de la composición farmacéutica o comprimido de la invención al paciente, con preferencia, un mamífero, en donde el paciente posee la mutación genética de CFTR se selecciona de R117C, D110H, R347H, R352Q, E56K, P67L, L206W, A455E, D579G, S1235R, S945L, R1070W, F1074L, D110E, D1270N y D1152H y una o más mutaciones de CFTR humano seleccionadas de ΔF508, R117H y G551D. En una forma de realización de este aspecto, el método produce un incremento en el transporte de cloruro que es mayor o igual al 10% por sobre el transporte de cloruro de la línea de base.

En un aspecto, la presente invención se refiere a un método de tratamiento, reducción de la gravedad o tratamiento sintomático de fibrosis quística en un paciente que comprende la administración de una cantidad efectiva de la composición farmacéutica o comprimido de la invención al paciente, con preferencia, un mamífero, en donde el paciente posee la mutación genética de CFTR se selecciona de1717–1G–>A,

621+1G–>T, 3120+1G–>A, 1898+1G–>A, 711+1G–>T, 2622+1G–>A, 405+1G–>A, 406–1G–>A, 4005+1G–>A, 1812–1G–>A, 1525–1G–>A, 712–1G–>T, 1248+1G–>A, 1341+1G–>A, 3121–1G–>A, 4374+1G–>T, 3850–1G–>A, 2789+5G–>A, 3849+10kbC–>T, 3272–26A–>G, 711+5G–>A, 3120G–>A, 1811+1,6kbA–>G, 711+3A–>G, 1898+3A–>G, 1717–8G–>A, 1342–2A–>C, 405+3A–>C, 1716G/A, 1811+1G–>C, 1898+5G–>T, 3850–3T–>G, IVS14b+5G–>A, 1898+1G–>T, 4005+2T–>C y 621+3A–>G y una o más mutaciones de CFTR humano seleccionadas de ΔF508, R117H y G551D. En un aspecto, la presente invención se refiere a un método de tratamiento, reducción de la gravedad o tratamiento sintomático de fibrosis quística en un paciente que comprende la administración de una cantidad efectiva de la composición farmacéutica o comprimido de la invención al paciente, con preferencia, un mamífero, en donde el paciente posee la mutación genética de CFTR se selecciona de1717–1G–>A, 1811+1,6kbA–>G, 2789+5G–>A, 3272–26A–>G y 3849+10kbC–>T y una o más mutaciones de CFTR humano seleccionadas de ΔF508, R117H y G551D.En un aspecto, la presente invención se refiere a un método de tratamiento, reducción de la gravedad o tratamiento sintomático de fibrosis quística en un paciente que comprende la administración de una cantidad efectiva de la composición farmacéutica o comprimido de la invención al paciente, con preferencia, un mamífero, en donde el paciente posee la mutación genética de CFTR se selecciona de2789+5G–>A y 3272–26A–>G y una o más mutaciones de CFTR humano seleccionadas de ΔF508, R117H y G551D.

En un aspecto, la presente invención se refiere a un método de tratamiento, reducción de la gravedad o tratamiento sintomático de fibrosis quística en un paciente que comprende la administración de una cantidad efectiva de la composición farmacéutica o comprimido de la invención al paciente, con preferencia, un mamífero, en donde el paciente posee la mutación genética de CFTR seleccionado de la Figura 1.

En determinadas formas de realización, la composición de la presente invenciónes útil para el tratamiento, reducción de la gravedad o tratamiento sintomático de fibrosis quística en pacientes que exhiben actividad de CFTR residual en la membrana apical

de epitelios respiratorios y no respiratorios. La presencia de la actividad de CFTR residuales la superficie epitelial se puede detectar con facilidad usando métodos conocidos en el arte, por ejemplo, técnicas estándar electrofisiológicas, bioquímicas o histoquímicas. Tales métodos identifican la actividad de CFTR usando técnicas electrofisiológicas in *vivo* o *ex vivo*, medición de las concentraciones de Cl^- en la transpiración o la saliva o técnicas bioquímicas o histoquímicas *ex vivo*para controlar la densidad de la superficie celular. Usando tales métodos, la actividad de CFTR residual se puede detectar con facilidad en pacientes heterocigotos u homocigotos para una variedad de diferentes mutaciones, incluyendo pacientes homocigotos o heterocigotos para la mayoría de las mutaciones comunes, ΔF508, así como otras mutaciones tales como la mutación G551D o la mutación R117H. En determinadas formas de realización, las composiciones de la presente invención son de utilidad para el tratamiento, reducción de la gravedad o tratamiento sintomático de fibrosis quística en pacientes que exhiben un poco o nada de actividad de CFTR residual. En determinadas formas de realización, las composiciones de la presente invención son de utilidad para el tratamiento, reducción de la gravedad o tratamiento sintomático de fibrosis quística en pacientes que exhiben un poco a nada de actividad de CFTR residual en la membrana apical de los epitelios respiratorios.

En otra forma de realización, las composiciones de la presente invención son de utilidad para el tratamiento o reducción de la gravedad de fibrosis quística en pacientes que exhiben actividad de CFTR residual usando métodos farmacológicos. En otra forma de realización, las composiciones de la presente invención son de utilidad para el tratamiento o reducción de la gravedad de fibrosis quística en pacientes que tienen actividad de CFTR residual usando terapia génica. Estos métodos incrementan la cantidad de CFTR presente en la superficie celular, induciendo así una actividad de CFTR hasta ahora ausente en un paciente o aumentando el nivel de actividad existente de CFTR residual en un paciente.

En una forma de realización, las composiciones de la presente invención son de utilidad para el tratamiento o reducción de la gravedad de fibrosis quística en

pacientes dentro de ciertos genotipos que exhibenactividad de CFTR residual, por ejemplo, mutaciones de clase I (no sintetizadas), mutación de clase II (mal plegamiento), mutaciones de clase III (regulación alterada), mutaciones de clase IV (conductancia alterada) o mutaciones de clase V (síntesis reducida).

En una forma de realización, las composiciones de la presente invención son de utilidad para el tratamiento, reducción de la gravedad o tratamiento sintomático de fibrosis quística en pacientes dentro de ciertos fenotipos clínicos, por ejemplo, un fenotipo clínico moderado a leve que típicamente se correlaciona con la cantidad de actividad de CFTR residual en la membrana apical de los epitelios. Estos fenotiposincluyen pacientes que exhiben suficiencia pancreática.

En una forma de realización, las composiciones de la presente invención son de utilidad para el tratamiento, reducción de la gravedad o tratamiento sintomático de pacientes con diagnóstico de suficiencia pancreática, pancreatitisidiopática y ausencia bilateral congénita de vas deferens o enfermedad pulmonar leve, en donde el paciente exhibeactividad de CFTR residual.

En una forma de realización, las composiciones de la presente invención son de utilidad para el tratamiento, reducción de la gravedad o tratamiento sintomático de pacientes con diagnóstico de suficiencia pancreática, pancreatitisidiopática y ausencia bilateral congénita de vas deferens o enfermedad pulmonar leve, en donde el paciente tiene CFTR de tipo salvaje.

Además de la fibrosis quística, la modulación de la actividad de CFTR puede ser beneficiosa para otras enfermedades no directamente casadas por mutaciones en CFTR, tales como enfermedades secretorias y otras enfermedades de plegamiento de proteínas mediadas por CFTR. Ellas incluyen, pero sin limitación, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), enfermedad del ojo seco y síndrome de Sjögren. EPOC se caracteriza por limitación del flujo de aire que es progresivo y no completamente reversible. La limitación del flujo de aire se debe a hipersecreción de moco, enfisema y bronquiolitis. Los activadores de CFTR mutante o de tipo salvaje ofrecen un potencial tratamiento de la hipersecreción de moco y la clearance

mucociliar alterada que es común en EPOC. Específicamente, la mayor secreción aniónica a través de CFTR puede facilitar el transporte de fluidos en el líquido de la superficie de las vías aéreas para hidratar el moco y la viscosidad de fluidos periciliares optimizada. Esto llevaría a una mayor clearancemucociliar y una reducción de los síntomas asociados con EPOC. La enfermedad del ojo seco se caracteriza por una disminución en la producción acuosa de las lágrimas y perfiles anormales de lípidos, proteínas y mucinas en la película lagrimal. Hay muchas causas de ojo seco, algunas de las cuales incluyen la edad, cirugía ocular Lasik, artritis, medicaciones, quemaduras químicas/térmicas, alergias y enfermedades, tales como fibrosis quística y síndrome de Sjögren. Una mayor secreción aniónica por CFTR mejoraría el transporte de fluidos desde las células endoteliales de la córnea y las glándulas secretoras que rodean al ojo para aumentar la hidratación de la córnea. Esto ayudaría a aliviar los síntomas asociados con la enfermedad del ojo seco. El síndrome de Sjögren es una enfermedad autoinmune en la que el sistema inmune ataca las glándulas productoras de humedad a través del organismo, incluyendo el ojo, la boca, la piel, el tejido respiratorio, el hígado, la vagina y el intestino. Los síntomas incluyen ojo, boca y vagina secos, así como enfermedad pulmonar. La enfermedad también está asociada con artritis reumatoidea, lupus sistémico, esclerosis sistémica y polimipositis/dermatomiositis.Se cree que el tráfico defectuoso de proteínas causa la enfermedad, para la cual son limitadas las opciones de tratamiento. Los aumentadores o inductores de la actividad de CFTR pueden hidratar los diversos órganos afectados por la enfermedad y ayudar a elevar los síntomas asociados.

En una forma de realización, la invención se refiere a un método de aumento o inducción de la actividad aniónica in *vitro o in vivo*, que comprende poner en contacto el canal con una composición de la presente invención**.** En otra forma de realización, el canal aniónico es un canal de cloruro un canal de bicarbonato. En otra forma de realización, el canal aniónico es un canal de cloruro.

La cantidad exacta requerida variará de sujeto en sujeto, dependiendo de la especie, la edad y la condición general del sujeto, la gravedad de la infección, el agente

particular, su modo de administración, y similares. Los compuestos de la invención se formulan, con preferencia, en forma de unidad de dosis para facilidad de administración y uniformidad de dosis. La expresión "forma de unidad de dosis" como se usa en la presente se refiere a una unidad físicamente discreta de agente apropiado para el paciente por tratar. Se entenderá, sin embargo, que el uso diario total de los compuestos y las composiciones de la invención será decidido por el médico tratante dentro del alcance del juicio médico atinente. El nivel de dosis efectivo específico para un paciente u organismo particular dependerá de una variedad de factores que incluye el trastorno tratado y la gravedad del trastorno; la actividad del compuesto específico empleado; la composición específica empleada; la edad, el peso corporal, la salud general, el sexo y la dieta del paciente, el momento de administración, la vía de administración y la tasa de excreción del compuesto específico empleado; la duración del tratamiento; los fármacos usados en combinación o coinciden tales con el compuesto específico empleado y factores similares, bien conocidos en las artes médicas. El término “paciente”, como se usa en la presente, implica un animal, con preferencia, un mamífero y con máxima preferencia, un ser humano.

En los últimos años, se han hecho una cantidad de intentos por tratar la fibrosis quística usando terapia génica. La terapia génica es la inserción, alteración o remoción de genes dentro de las células y tejidos biológicos del individuo para tratar la enfermedad. Es una técnica para corregir los genes defectuosos que son responsables el desarrollo de la enfermedad. La forma más común de la terapia génica implica la inserción de genes funcionales en una ubicación genómica no específica a fin de reemplazar un gen mutado, pero otras formas implican directamente la corrección de la mutación o la modificación del gen normal que permite una infección viral. A pesar de que la tecnología aún está en sus comienzos, se ha usado con cierto éxito.

La fibrosis química es un buen candidato para la terapia génica porque es causada primariamente por mutaciones en un solo gen. Una copia normal del gen podría darse

a pacientes por suministro tópico al pulmón, que no requiere técnicas invasivas o cirugía. Un enfoque de complementación génica también podría dirigirse directamente a la causa de la enfermedad y podría corregir muchos aspectos de la patología pulmonar compleja.

Enseguida después de la clonación del gen de CFTR, se estableció prueba de principio cuando el efecto de la conductancia de Cl se corregía después del suministro de una copia funcional del ADN humano de tipo salvaje de CFTR a células aisladas de pacientes con fibrosis quística. Hasta la fecha, se han realizado una cantidad de ensayos para la terapia génica de fibrosis quística en seres humanos. Estos estudios tempranos se refirieron principalmente a temas de seguridad.

En una forma de realización, la invención caracteriza un método de tratamiento de fibrosis quística que comprende la administración al paciente de un compuesto de la fórmula I a adjunto con terapia génica. La terapia génica puede ser como se revela en la solicitud de patente publicada internacional N.º WO2013061091, incorporada en la presente por referencia en su totalidad. La administración puede ser antes, durante o después de la administración de un compuesto de la fórmula I – Id o cualquiera de las composiciones farmacéuticas de la presente invención.

En otra forma de realización, la terapia génica caracteriza la administración al paciente de 1 mL a menos de 10 mL de un complejo de (i) un plásmido libre de dinucleótidode CpG no viral que comprende ácido nucleico que codifica un polipéptido de CFTR operativamente ligado al promotor de hCEF1, en donde el plásmido está en una concentración de 2 mg/mL a 3 mg/mL y (ii) mezcla lipídica de GL67A en una concentración de 10 mg/mL a 20 mg/mL.

En una forma de realización, la terapia génica se administra a un paciente con fibrosis quística antes, durante o después de la administración de una composición farmacéutica que comprende (i) un compuesto de la fórmula I – Id y (ii) ácido 3–(6–(1–(2,2–difluorobenzo[d][1,3]dioxol–5–il)ciclopropancarboxamido)–3–metilpiridin–2–il)benzoico.

En una forma de realización, la terapia génica se administra a un paciente con fibrosis quística antes, durante o después de la administración de una composición farmacéutica que comprende (i) un compuesto de la fórmula I – Id y (ii) (*R*)–1–(2,2–difluorobenzo[d][1,3]dioxol–5–il)–N–(1–(2,3–dihidroxipropil)–6–fluoro–2–(1–hidroxi–2–metilpropan–2–il)–1H–indol–5–il)ciclopropancarboxamida.

En una forma de realización, la terapia génica se administra a un paciente con fibrosis quística antes, durante o después de la administración de una composición farmacéutica que comprende (i) un compuesto de la fórmula I – Id y (ii) ácido 4–(3–(1–(2,2–difluorobenzo[d][1,3]dioxol–5–il)ciclopropancarboxamido)isoquinolin–1–il)benzoico.

En una forma de realización, la terapia génica se administra a un paciente con fibrosis quística antes, durante o después de la administración de una composición farmacéutica que comprende (i) un compuesto de la fórmula I – Id; (ii) ácido 3–(6–(1–(2,2–difluorobenzo[d][1,3]dioxol–5–il)ciclopropancarboxamido)–3–metilpiridin–2–il)benzoico; y (iii) N–(5–hidroxi–2,4–diter–butil–fenil)–4–oxo–1H–quinolin–3–carboxamida.

En una forma de realización, la terapia génica se administra a un paciente con fibrosis quística antes, durante o después de la administración de una composición farmacéutica que comprende (i) un compuesto de la fórmula I – Id; (ii) (*R*)–1–(2,2–difluorobenzo[d][1,3]dioxol–5–il)–N–(1–(2,3–dihidroxipropil)–6–fluoro–2–(1–hidroxi–2–metilpropan–2–il)–1H–indol–5–il)ciclopropancarboxamida; y (iii) N–(5–hidroxi–2,4–diter–butil–fenil)–4–oxo–1H–quinolin–3–carboxamida.

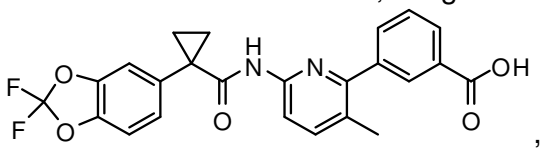
En una forma de realización, la terapia génica se administra a un paciente con fibrosis quística antes, durante o después de la administración de una composición farmacéutica que comprende (i) un compuesto de la fórmula I – Id; (ii) ácido 4–(3–(1–(2,2–difluorobenzo[d][1,3]dioxol–5–il)ciclopropancarboxamido)isoquinolin–1–il)benzoico; y (iii) N–(5–hidroxi–2,4–diter–butil–fenil)–4–oxo–1H–quinolin–3–carboxamida.

Kits

En otro aspecto, la presente invención caracteriza un kit que compren de un compuesto y/o composición farmacéutica de la presente invención e instrucciones para su uso.

En otra forma de realización, los kits de la presente invención también comprenden uno o más agentes terapéuticos adicionales. En otra forma de realización, el agente terapéutico adicional se selecciona de un agente mucolítico, broncodilatador, un antibiótico, un agente antiinfeccioso, un modulador de CFTR o un agente antiinflamatorio. En otra forma de realización, el agente terapéutico adicional esun modulador de CFTR. En otra forma de realización, el agente terapéutico adicional esun corrector de CFTR.

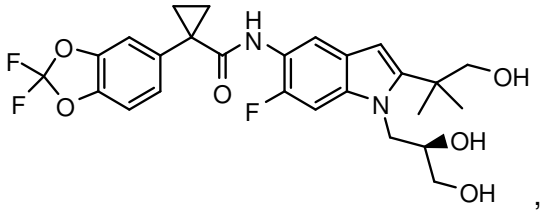
En otra forma de realización, el agente terapéutico adicional es



,

una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

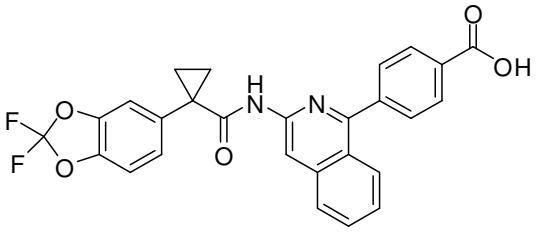
En otra forma de realización, el agente terapéutico adicional es



,

una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

En otra forma de realización, el agente terapéutico adicional es

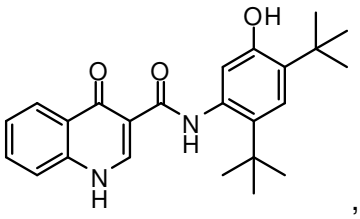


,

una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

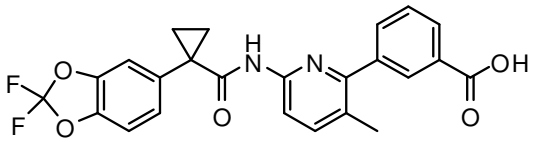
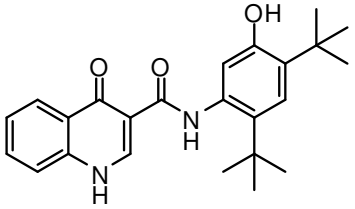
En otra forma de realización, el agente terapéutico adicional es un potenciador de CFTR.

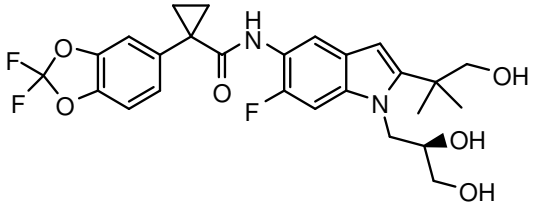
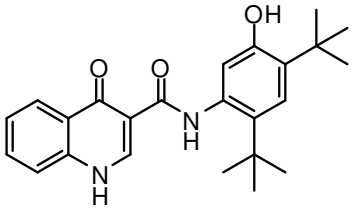
En otra forma de realización, el agente terapéutico adicional es

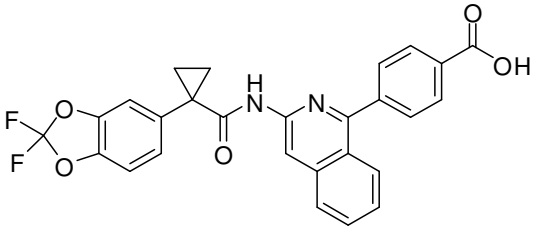
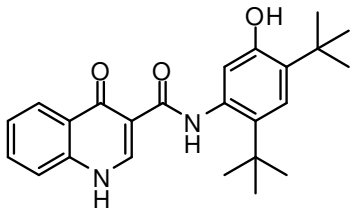

,

una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

En otra forma de realización, los agentes terapéuticos adicionales sonun corrector de CFTR y un potenciador de CFTR.

En otra forma de realización, los agentes terapéuticos adicionales son  y  o sus sales farmacéuticamente aceptables.

En otra forma de realización, los agentes terapéuticos adicionales son  y  o sus sales farmacéuticamente aceptables.

En otra forma de realización, los agentes terapéuticos adicionales son  y  o sus sales farmacéuticamente aceptables.

En otra forma de realización, los kits de la presente invención se diseñan en kits, en donde los compuestos o las composiciones farmacéuticas de la presente invención y los uno o más agentes terapéuticos adicionales están en recipientes separados.

En otra forma de realización, los kits para la presente invención se diseñan en kits, en donde los compuestos o las composiciones farmacéuticas de la presente invención y los uno o más agentes terapéuticos adicionales están en el mismo recipiente.

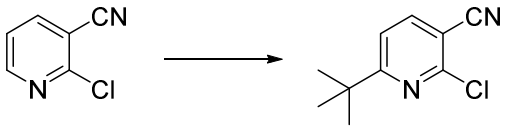
En otra forma de realización, el recipiente es una botella, vial o blister o una combinación de ellos.

En cualquier parte de la presente solicitud en donde un nombre de un compuesto puede no describir correctamente la estructura del compuesto, la estructura suplanta el nombre y tiene validez.

EJEMPLOS

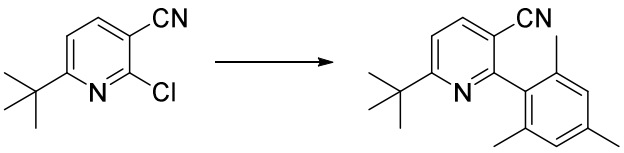
PREPARACIÓN 1: *N*–(3–aminofenil)sulfonil–6–*ter*–butil–2–(2,4,6–trimetilfenil)piridin–3–carboxamida (Compuesto 26)

Etapa 1:6–*ter*–butil–2–cloro–piridin–3–carbonitrilo



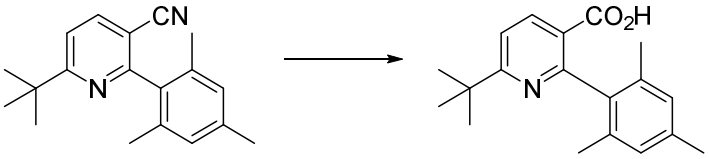
Ácido 2,2–Dimetilpropanoico (50. mL, 870 mmol), 2–cloropiridin–3–carbonitrilo (30 g, 220 mmol) y $AgNO_3$ (9,2 g, 54 mmol) se suspendieron en 10% de H2SO4 acuoso (300 mL).Una solución de amonio peroxidisulfato (91 g, 430 mmol) y agua (480 mL) se añadió a la mezcla gota a gota a través de un embudo de adición. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El pH de la mezcla de reacción se ajustó a ~8–9 con 30% de NH_4OH (~250 mL) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 300 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron. El residuo se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice (0–25% de acetato de etilo/hexanos) para dar 6–*ter*–butil–2–cloro–piridin–3–carbonitrilo (37 g, 83%) en forma de un aceite transparente que solidificó después de reposar.^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,83 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,30 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 1,29 (s, 9H).ESI–MS *m/z* calc. 194,1, experimental 195,0 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1,66 min (3 min de corrida).

Etapa 2: 6–*ter*–butil–2–(2,4,6–trimetilfenil)piridin–3–carbonitrilo



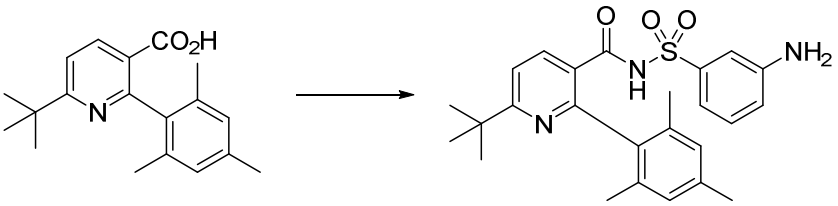
Una mezcla de 6–*ter*–butil–2–cloro–piridin–3–carbonitrilo (400 mg, 2,06 mmol), ácido (2,4,6–trimetilfenil)borónico (506 mg, 3,08 mmol),$Pd(dppf)_2Cl_2*CH_2Cl_2$ (75 mg, 0,10 mmol), $NaHCO_3$ (173 mg, 2,06 mmol) y DME (2 mL) se calentó a 120 °C en un reactor de microondas durante 30 min. La mezcla se dividió entre CH_2Cl_2 y agua. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (2x).Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El residuo se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice (0–20% de acetato de etilo/hexanos) para dar 6–*ter*–butil–2–(2,4,6–trimetilfenil)piridin–3–carbonitrilo (225 mg, 39%).ESI–MS *m/z* calc. 278,2, experimental 279,4 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 0,84 min (3 min de corrida).

Etapa 3: ácido 6–*ter*–butil–2–(2,4,6–trimetilfenil)piridin–3–carboxílico



Una mezcla de 6–*ter*–butil–2–(2,4,6–trimetilfenil)piridin–3–carbonitrilo (225 mg, 0,808 mmol), KOH (2,0 mL de 4,0 M, 8,0 mmol) y EtOH (2,3 mL) se calentó a 90 °C durante 2,5 d.La mezcla se acidificó con HCl conc. hasta ~pH 2 antes de concentrar a presión reducida. El residuo se sometió a HPLC preparativa (10–99% de acetonitrilo/aguacon 0,05 mM de HCl) para dar ácido 6–*ter*–butil–2–(2,4,6–trimetilfenil)piridin–3–carboxílico (40 mg, 17%) en forma de un sólido blanco.ESI–MS *m/z* calc. 297,2, experimental 298,4 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1,77 min (3 min de corrida).

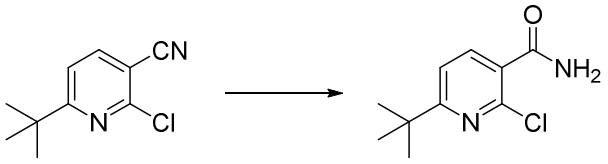
Etapa 4: *N*–(3–aminofenil)sulfonil–6–*ter*–butil–2–(2,4,6–trimetilfenil)piridin–3–carboxamida (Compuesto 26)



(3–nitrofenil)sulfonilazanida de sodio (60 mg, 0,27 mmol) se añadió a una mezcla de ácido 6–*ter*–butil–2–(2,4,6–trimetilfenil)piridin–3–carboxílico (40 mg, 0,13 mmol), N–óxido de hexafluorofosfato de N–[(dimetilamino)–1H–1,2,3–triazolo–[4,5–b]piridin–1–ilmetilen]–N–metilmetanaminio (51 mg, 0,13 mmol) y *N,N*–dimetilformamida (800,0 µL) a temperatura ambiente. La mezcla se dejó agitar a 70 °C durante la noche antes de filtrar y someter a HPLC preparativa (10–99% de acetonitrilo/aguacon 0,05% de HCl)para dar el intermediario de nitro,6–*ter*–butil–*N*–(3–nitrofenil)sulfonil–2–(2,4,6–trimetilfenil)piridin–3–carboxamida. El intermediario de nitro se extrajo en ácido acético (1 mL) antes de añadir Zn (8,8 mg, 0,13 mmol)añadió. La mezcla se agitóa temperatura ambiente durante 30 min antes de filtrar. El filtrado se sometió a HPLC preparativa (10–99% de acetonitrilo/aguacon 0,05 mM de HCl) para dar *N*–(3–aminofenil)sulfonil–6–*ter*–butil–2–(2,4,6–trimetilfenil)piridin–3–carboxamida (Compuesto 26) (13 mg, 22%).ESI–MS *m/z* calc. 451,2, experimental 452,5 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1,81 min (3 min de corrida).

PREPARACIÓN 2: *N*–(3–aminofenil)sulfonil–6–*ter*–butil–2–(4–clorofenil)piridin–3–carboxamida (Compuesto 223)

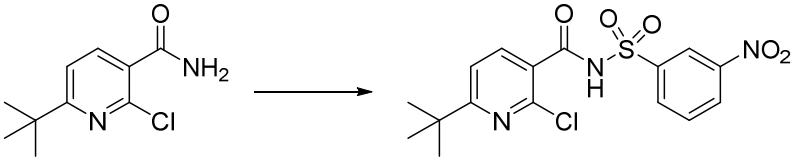
Etapa 1:6–*ter*–butil–2–cloro–piridin–3–carboxamida



A una mezcla de 6–*ter*–butil–2–cloro–piridin–3–carbonitrilo (6,81 g, 35,0 mmol) y NaOH (38,5 mL de 1,0 M, 38,5 mmol) en EtOH (175 mL) se añadió lentamente peróxido de hidrógeno (19,9 mL de 30% p/v, 175 mmol).La mezcla de reacción se agitóa temperatura ambiente durante 45 min. antes de añadir más peróxido de hidrógeno (19,9 mL de 30% p/v, 175 mmol). Después de 1 h, la mezcla se neutralizó lentamente con solución saturada de bisulfito de sodio, se diluyó con aguay se extrajo con acetato de etilo. Los extractos combinados se lavaron con agua, se secaron sobre sulfato de sodio y se evaporaron para dar 6–*ter*–butil–2–cloro–piridin–3–carboxamida (7,21 g, 97%) en forma de un sólido blanco.ESI–MS *m/z* calc. 212,1, experimental

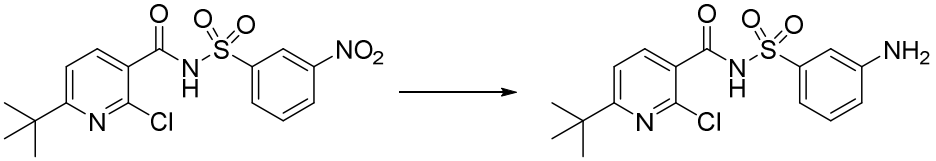
212,9 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 0,46 min (1 min de corrida).

Etapa 2:6–*ter*–butil–2–cloro–*N*–(3–nitrofenil)sulfonil–piridin–3–carboxamida



A una solución de 6–(*ter*–butil)–2–cloronicotinamida (3,19 g, 15,0 mmol) y cloruro de 3–nitrobencensulfonilo (3,32 g, 15,0 mmol) en THF (100,0 mL) se añadió lentamente NaH (1,80 g, 60%, p/p, 45,0 mmol)en porciones. La mezcla se dejó agitar durante 2h a temperatura ambiente antes de neutralizar con solución acuosa saturada de cloruro de amonio. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3x). Los extractos combinados se lavaron con agua, se secaron sobre sulfato de sodio y se evaporaron. El residuo se extrajo en éter dietílico. Los sólidos se filtraron, se lavaron con éter dietílico y se secaron al vacío. El filtrado se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (1–11% de metanol/CH_2Cl_2). Los dos lotes (sólido de éter y producto de la columna) se combinaron para dar 6–(*ter*–butil)–2–cloro–*N*–((3–nitrofenil)sulfonil)nicotinamida (3,56 g, 60%) en forma de un sólido amarillo claro.ESI–MS *m/z* calc. 397,1, experimental 398,0 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 0,66 min (1 min de corrida).

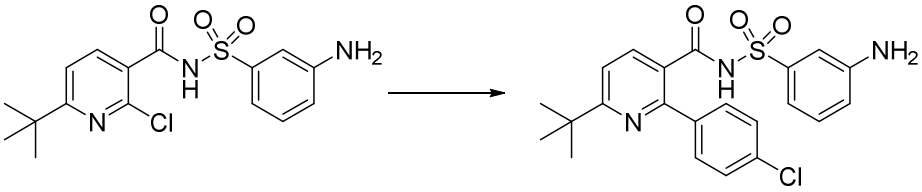
Etapa 3:*N*–(3–aminofenil)sulfonil–6–*ter*–butil–2–cloro–piridin–3–carboxamida



A una solución de 6–(*ter*–butil)–2–cloro–*N*–((3–nitrofenil)sulfonil)nicotinamida (1,40 g, 3,52 mmol) en glacial acético (140 mL) se añadiózinc (5,76 g, 88,0 mmol).La mezcla de reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante 1 h antes de filtrar y se concentró a presión reducida. El producto crudo se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice (0–5% de metanol/CH_2Cl_2) para proporcionar *N*–(3–aminofenil)sulfonil–6–*ter*–butil–2–cloro–piridin–3–carboxamida (1,12 g, 87%) en forma de una espuma pegajosa anaranjada.ESI–MS *m/z* calc. 367,1, experimental 368,6

$(M+1)^+$; tiempo de retención: 1,09 min (3 min de corrida).

Etapa 4:*N*–(3–aminofenil)sulfonil–6–*ter*–butil–2–(4–clorofenil)piridin–3–carboxamida (Compuesto 223)



A ácido (4–clorofenil)borónico (26 mg, 0,16 mmol) se añadieron una solución de *N*–(3–aminofenil)sulfonil–6–*ter*–butil–2–cloro–piridin–3–carboxamida (50 mg, 0,14 mmol) en DMA (0,5 mL).Na_2CO_3 (136 µL, 2,0 M, 0,27 mmol) y aducto de dicloro[1,1'–bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II) diclorometano (5 mg, 0,007 mmol) y el recipiente se selló bajo gas nitrógenoy se calentó bajo irradiación a microondas a 120 ℃ durante 20 minutos. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se filtró y se sometió a HPLC preparativa (10–99% de agua/CH_3CN con 0,05 mM de HCl) para dar *N*–(3–aminofenil)sulfonil–6–*ter*–butil–2–(4–clorofenil)piridin–3–carboxamida (Compuesto 223) (15 mg, 25%).ESI–MS *m/z* calc. 443,1, experimental 444,1 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1,81 min (3 min de corrida).

Los siguientes compuestos se sintetizaron usando los procedimientos descritos en la presente:

N–(3–aminofenil)sulfonil–6–*ter*–butil–2–(4–*ter*–butilfenil)piridin–3–carboxamida (Compuesto 252),

N–(3–aminofenil)sulfonil–8,8–dimetil–2–fenil–6,7–dihidro–5*H*–quinolin–3–carboxamida,

(3–aminofenil)sulfonil–[8,8–dimetil–2–(p–tolil)–6,7–dihidro–5*H*–quinolin–3–carbonil]azanida,

N–(4–aminofenil)sulfonil–6–*ter*–butil–2–(ciclohexen–1–il)piridin–3–carboxamida,

N–(4–aminofenil)sulfonil–8,8–dimetil–2–fenil–6,7–dihidro–5*H*–quinolin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–*ter*–butil–2–(4–fluorofenil)piridin–3–carboxamida,

N–(3–aminofenil)sulfonil–6–*ter*–butil–2–indan–5–il–piridin–3–carboxamida (Compuesto 308),

N–(3–aminofenil)sulfonil–6–*ter*–butil–2–(3,4–dimetilfenil)piridin–3–carboxamida (Compuesto 274),

N–(3–aminofenil)sulfonil–6–*ter*–butil–2–(3–*ter*–butilfenil)piridin–3–carboxamida (Compuesto 229),

N–(3–aminofenil)sulfonil–6–*ter*–butil–2–(3,5–dimetilfenil)piridin–3–carboxamida (Compuesto 52),

N–(3–aminofenil)sulfonil–6–*ter*–butil–2–(4–isopropilfenil)piridin–3–carboxamida (Compuesto 314),

N–(3–aminofenil)sulfonil–6–*ter*–butil–2–(4–etilfenil)piridin–3–carboxamida (Compuesto 359),

N–(3–aminofenil)sulfonil–6–*ter*–butil–2–[4–(trifluorometil)fenil]piridin–3–carboxamida (Compuesto 129),

N–(3–aminofenil)sulfonil–6–*ter*–butil–2–(3–fluoro–5–metil–fenil)piridin–3–carboxamida (Compuesto 237),

N–(3–aminofenil)sulfonil–6–*ter*–butil–2–(p–tolil)piridin–3–carboxamida (Compuesto 301),

N–(3–aminofenil)sulfonil–6–*ter*–butil–2–(4–fluoro–3–metil–fenil)piridin–3–carboxamida (Compuesto 177),

N–(3–aminofenil)sulfonil–6–*ter*–butil–2–(3–fluoro–4–metil–fenil)piridin–3–carboxamida (Compuesto 349),

N–(3–aminofenil)sulfonil–6–*ter*–butil–2–(2,4–dimetilfenil)piridin–3–carboxamida (Compuesto 5),

N–(3–aminofenil)sulfonil–6–*ter*–butil–2–(m–tolil)piridin–3–carboxamida(Compuesto 282),

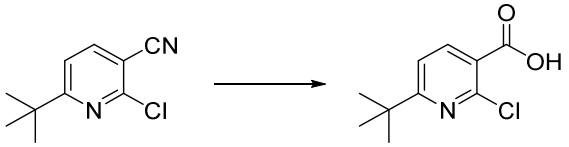
N–(3–aminofenil)sulfonil–6–*ter*–butil–2–(4–fluorofenil)piridin–3–carboxamida (Compuesto 46),

N–(3–aminofenil)sulfonil–6–*ter*–butil–2–(2–fluoro–5–metil–fenil)piridin–3–carboxamida,

N–(3–aminofenil)sulfonil–6–*ter*–butil–2–(3,4–difluorofenil)piridin–3–carboxamida,
N–(3–aminofenil)sulfonil–6–*ter*–butil–2–(o–tolil)piridin–3–carboxamida,
N–(3–aminofenil)sulfonil–6–*ter*–butil–2–(4–metoxifenil)piridin–3–carboxamida,
N–(3–aminofenil)sulfonil–6–*ter*–butil–2–(2–fluoro–4–metil–fenil)piridin–3–carboxamida,
N–(3–aminofenil)sulfonil–6–*ter*–butil–2–fenil–piridin–3–carboxamida,
N–(3–aminofenil)sulfonil–6–*ter*–butil–2–(4–metoxifenil)piridin–3–carboxamida,
N–(3–aminofenil)sulfonil–6–*ter*–butil–2–(3,4–difluorofenil)piridin–3–carboxamida,
N–(3–aminofenil)sulfonil–6–*ter*–butil–2–(2–fluoro–4–metil–fenil)piridin–3–carboxamida,
N–(3–aminofenil)sulfonil–6–*ter*–butil–2–(2–fluoro–5–metil–fenil)piridin–3–carboxamida
y
N–(3–aminofenil)sulfonil–6–*ter*–butil–2–fenil–piridin–3–carboxamida.

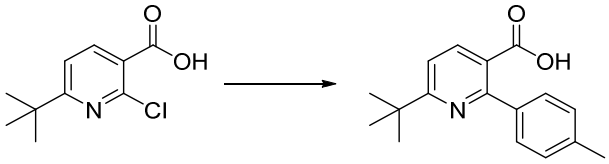
PREPARACIÓN 3: *N*–(bencensulfonil)–6–*ter*–butil–2–(*p*–tolil)piridin–3–carboxamida (Compuesto 74)

Etapa 1:ácido 6–*ter*–butil–2–cloro–piridin–3–carboxílico



Una solución de KOH (8,65 g, 154 mmol) en agua (25 mL) se añadió a una solución de 6–*ter*–butil–2–cloro–piridin–3–carbonitrilo (5,00 g, 25,7 mmol) en isopropanol (25 mL).La mezcla de reacción se dejó agitar a 90 ℃ durante la noche. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (75 mL) y se extrajo con NaOH acuoso (1 N, 3×75 mL).Las capas acuosas combinadas se acidificaron a pH 3 con la adición de HCl acuoso (1 N, 200 mL) y se extrajeron con acetato de etilo (2×75 mL).Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron para dar ácido 6–*ter*–butil–2–cloro–piridin–3–carboxílico (5,25 g, 96%) en forma de un sólido amarillo.ESI–MS *m/z* calc. 213,1, experimental 214,4 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1,09 min (3 min de corrida).^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10,39 (s, 1H), 8,26 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,36 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 1,38 (s, 9H).

Etapa 2:ácido 6–*ter*–butil–2–(p–tolil)piridin–3–carboxílico

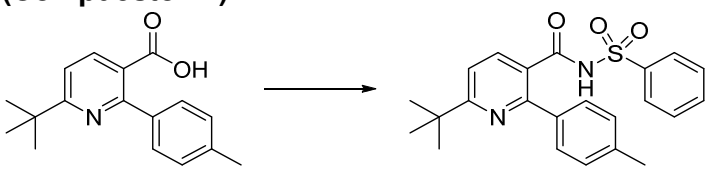


Ácido 6–*ter*–Butil–2–cloro–piridin–3–carboxílico (1,35 g, 6,32 mmol)y ácido p–tolilborónico (1,03 g, 7,58 mmol) se suspendieron en DMA (14 mL).Carbonato de sodio acuoso (6,3 mL de 2,0 M, 13 mmol) se añadió seguido por aducto de dicloro[1,1'–bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II) diclorometano (231 mg, 0,312 mmol).El recipiente de reacción se selló bajo nitrógeno y se calentó hasta 140 °C durante 1,5 h en un reactor de microondas .La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (50 mL) y se lavó con NaOH acuoso (1 M, 4×50 mL).Las capas acuosas combinadas se acidificaron a pH 3 con HCl 1 N y luego se extrajeron con acetato de etilo (5×50 mL).Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice (0–30% de acetato de etilo/hexano) para dar ácido ácido 6–ter–butil–2–(p–tolil)piridin–3–carboxílico (740 mg, 43%) en forma de un sólido blanco.ESI–MS *m/z* calc. 269,1, experimental 270,5 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1,53 min (3 min de corrida).

Los siguientes compuestos se pueden sintetizar usando los procedimientos descritos con anterioridad:

ácido 8,8–dimetil–2–(p–tolil)–5,6,7,8–tetrahidroquinolin–3–carboxílico.

Etapa 3:*N*–(bencensulfonil)–6–*ter*–butil–2–(p–tolil)piridin–3–carboxamida (Compuesto 74)



Abencensulfonamida (23 mg, 0,14 mmol) se añadió ácido 6–ter–butil–2–(p–tolil)piridin–3–carboxílico (35 mg, 0,13 mmol) en *N,N*–dimetilformamida (400 µL).Una solución de N–óxido de hexafluorofosfato de N–[(dimetilamino)–1H–1,2,3–triazolo–

[4,5–b]piridin–1–ilmetilen]–N–metilmetanaminio(54 mg, 0,14 mmol) en *N,N*–dimetilformamida (125 µL) se añadió seguido por carbonato de potasio sólido (54 mg, 0,39 mmol).La mezcla de reacción se dejó agitar a 80 °C durante 1 h.MásN–óxido de hexafluorofosfato de N–[(dimetilamino)–1H–1,2,3–triazolo–[4,5–b]piridin–1–ilmetilen]–N–metilmetanaminio (0,5 eq) se añadió y la mezcla de reacción se dejó agitar durante la noche a 80 °C.La mezcla se enfrió, se filtró y se sometió a HPLC preparativa (10–99% de agua/acetonitrilocon 0,05 mM de HCl) para dar *N*–(bencensulfonil)–6–*ter*–butil–2–(*p*–tolil)piridin–3–carboxamida (Compuesto 74) (28 mg, 53%).ESI–MS *m/z* calc. 408,2, experimental 409,3 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1,93 min (3 min de corrida).

Los siguientes compuestos se pueden sintetizar usando los procedimientos descritos en la presente:6–*ter*–butil–*N*–(3–etilfenil)sulfonil–2–(p–tolil)piridin–3–carboxamida (Compuesto 50),

6–*ter*–butil–*N*–(3–metoxifenil)sulfonil–2–(p–tolil)piridin–3–carboxamida (Compuesto 327),

6–*ter*–butil–*N*–(4–metoxifenil)sulfonil–2–(p–tolil)piridin–3–carboxamida (Compuesto 206),

6–*ter*–butil–*N*–(4–cianofenil)sulfonil–2–(p–tolil)piridin–3–carboxamida (Compuesto 288),

6–*ter*–butil–2–(p–tolil)–*N*–(2–piridilsulfonil)piridin–3–carboxamida,

6–*ter*–butil–2–(p–tolil)–*N*–(1H–pirazol–5–ilsulfonil)piridin–3–carboxamida,

6–*ter*–butil–*N*–[(5–metil–2–piridil)sulfonil]–2–(p–tolil)piridin–3–carboxamida,

6–*ter*–butil–*N*–(2–cianofenil)sulfonil–2–(p–tolil)piridin–3–carboxamida,

6–*ter*–butil–*N*–(2–metoxifenil)sulfonil–2–(p–tolil)piridin–3–carboxamida,

N–(4–aminofenil)sulfonil–8,8–dimetil–2–(p–tolil)–6,7–dihidro–5*H*–quinolin–3–carboxamida,

6–*ter*–butil–*N*–(2–hidroxifenil)sulfonil–2–(p–tolil)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–8,8–dimetil–2–(p–tolil)–6,7–dihidro–5*H*–quinolin–3–carboxamida,

8,8–dimetil–2–(p–tolil)–*N*–(1H–pirazol–5–ilsulfonil)–6,7–dihidro–5*H*–quinolin–3–carboxamida,

6–*ter*–butil–*N*–(4–hidroxifenil)sulfonil–2–(p–tolil)piridin–3–carboxamida,

6–*ter*–butil–*N*–(3–hidroxifenil)sulfonil–2–(p–tolil)piridin–3–carboxamida,

6–*ter*–butil–*N*–[(6–metoxi–3–piridil)sulfonil]–2–(p–tolil)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–3–piridil)sulfonil]–8,8–dimetil–2–(p–tolil)–6,7–dihidro–5*H*–quinolin–3–carboxamida,

6–(3–fluoro–5–isopropoxi–fenil)–2–(p–tolil)–*N*–(1H–pirazol–5–ilsulfonil)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(3–fluoro–5–isopropoxi–fenil)–2–(p–tolil)piridin–3–carboxamida,

6–(3–fluoro–5–isopropoxi–fenil)–*N*–[(2–metoxi–3–piridil)sulfonil]–2–(p–tolil)piridin–3–carboxamida,

6–*ter*–butil–*N*–(1H–pirazol–4–ilsulfonil)–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida,

6–(4–fluorofenil)–*N*–(1H–pirazol–3–ilsulfonil)–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida,

N–[(2–metoxi–3–piridil)sulfonil]–8,8–dimetil–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)–6,7–dihidro–5*H*–quinolin–3–carboxamida,

6–*ter*–butil–*N*–[[6–(difluorometil)–2–piridil]sulfonil]–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida,

N–[(2–metoxi–3–piridil)sulfonil]–2,6–bis(p–tolil)piridin–3–carboxamida,

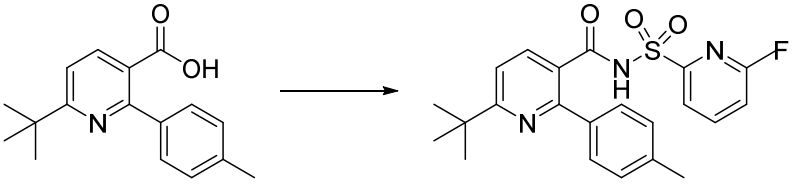
6–(6–metoxi–5–metil–3–piridil)–*N*–[(2–metoxi–3–piridil)sulfonil]–2–(p–tolil)piridin–3–carboxamida,

6–*ter*–butil–*N*–[(6–metoxi–2–piridil)sulfonil]–2–(p–tolil)piridin–3–carboxamida (Compuesto 75), and

N–(4–aminofenil)sulfonil–6–*ter*–butil–2–(p–tolil)piridin–3–carboxamida (Compuesto 297).

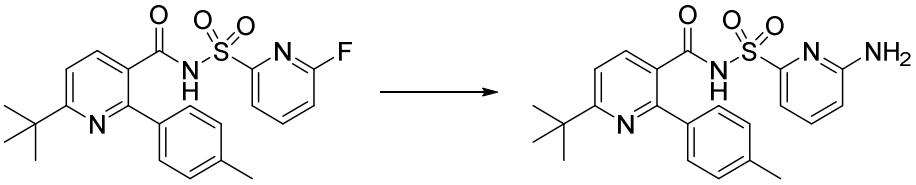
PREPARACIÓN 4: *N*–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–*ter*–butil–2–(p–tolil)piridin–3–carboxamida (Compuesto 58)

Etapa 1:6–*ter*–butil–*N*–[(6–fluoro–2–piridil)sulfonil]–2–(*p*–tolil)piridin–3–carboxamida



N,N–diisopropiletilamina (104 µL, 0,5940 mmol) se añadió a una mezcla de ácido 6–ter–butil–2–(p–tolil)piridin–3–carboxílico (80 mg, 0,30 mmol), 6–fluoropiridin–2–sulfonamida (58 mg, 0,33 mmol), N–óxido de hexafluorofosfato de N–[(dimetilamino)–1H–1,2,3–triazolo–[4,5–b]piridin–1–ilmetilen]–N–metilmetanaminio (136 mg, 0,356 mmol) y *N,N*–dimetilformamida (800 µL) a temperatura ambiente. La mezcla se calentó a 70 °C durante la noche antes de enfriar. La mezcla se dividió entre acetato de etilo y HCl 1 N. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3x).Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El residuo se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice (0–20% de acetato de etilo/hexanos) para dar 6–*ter*–butil–*N*–[(6–fluoro–2–piridil)sulfonil]–2–(*p*–tolil)piridin–3–carboxamida (66 mg, 38%) en forma de un sólido amarillento.ESI–MS *m/z* calc. 427,1, experimental 428,4 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 0,7 min (1 min de corrida).

Etapa 2:*N*–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–*ter*–butil–2–(*p*–tolil)piridin–3–carboxamida (Compuesto 58)



Una mezcla de 6–*ter*–butil–*N*–[(6–fluoro–2–piridil)sulfonil]–2–(*p*–tolil)piridin–3–carboxamida (55 mg, 0,13 mmol) y NH_4OH (30%, 860 µL) se calentó a 150 °C durante 30 min en un reactor de microondas.La mezcla se concentró y el residuo se sometió a HPLC preparativa (10–99% de acetonitrilo/agua con 0,05 mM de HCl) para dar *N*–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–*ter*–butil–2–(*p*–tolil)piridin–3–carboxamida (Compuesto 58)

(17 mg, 31%).ESI–MS *m/z* calc. 424,2, experimental 425,4 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1,63 min (3 min de corrida).

Los siguientes compuestos se pueden sintetizar usando los procedimientos descritos en la presente:*N*–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–*ter*–butil–2–(m–tolil)piridin–3–carboxamida (Compuesto 31),

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–*ter*–butil–2–(ciclopenten–1–il)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–*ter*–butil–2–(ciclohexen–1–il)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(4–etoxifenil)–2–(p–tolil)piridin–3–carboxamida,

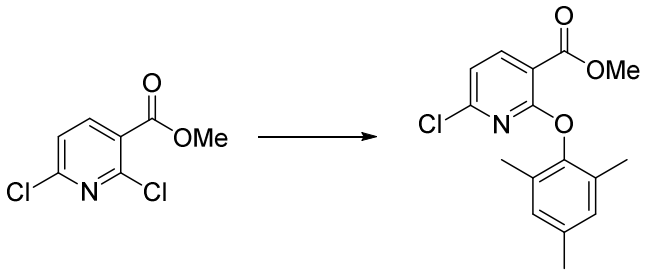
N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–*ter*–butil–2–(4–fluorofenil)piridin–3–carboxamida,

y

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–*ter*–butil–2–fenil–piridin–3–carboxamida (Compuesto 334).

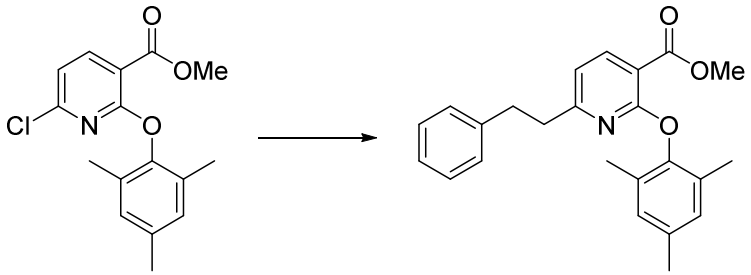
PREPARACIÓN 5:ácido 6–fenetil–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxílico

Etapa 1:6–cloro–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxilato de metilo



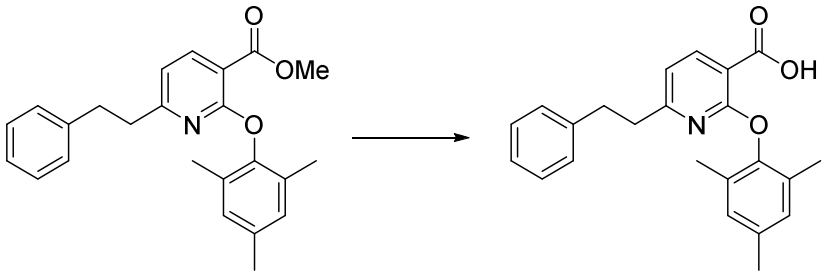
NaH (60%, 2,13 g, 53,3 mmol) se añadió a una solución de 2,4,6–trimetilfenol (6,60 g, 48,5 mmol) y *N,N*–dimetilformamida (150 mL) a 0 °C. La mezcla se agitó durante 15 min antes de añadir una solución de 2,6–dicloronicotinato de metilo (10,0 g, 48,5 mmol) en *N,N*–dimetilformamida (20 mL) gota a gota. La mezcla se dejó agitar durante 1 h a temperatura ambiente antes de añadir agua. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (2x).Los extractos combinados se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El residuo se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice (0–50% CH_2Cl_2/hexanos) para dar 6–cloro–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxilato de metilo (3,58 g, 24%).ESI–MS *m/z* calc. 305,1, experimental 306,2 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 0,87 min (1 min de corrida).

Etapa 2:6–fenetil–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxilato de metilo



Bromo–(2–feniletil)zinc (3,9 mL de 0,5 M, 2,0 mmol) y aducto de dicloro[1,1'–bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II) diclorometano (36 mg, 0,049 mmol) se agitaron a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno durante 20 min.6–cloro–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxilatode metilo (150 mg, 0,49 mmol) se añadió a la mezcla de reacción y luego se calentó a 150 °C durante 10 minutos en un reactor de microondas. Una solución acuosa saturada de sal disódica de ácido etilendiamintetraacético (2 mL) y una solución acuosa saturada de cloruro de amoniose añadieron a la mezcla de reacción.Después de agitar durante 30 minutos, las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se evaporaron hasta sequedad y el residuo se sometió a HPLC preparativa (20–80% de acetonitrilo/aguacon 5 mM de HCl) para obtener 6–(2–feniletil)–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxilato de metilo (56 mg, 31%).ESI–MS *m/z* calc. 375,2, experimental 376,4 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 0,87 min (1 min de corrida).

Etapa 3:ácido 6–fenetil–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxílico



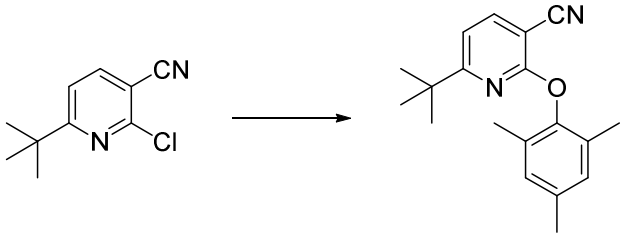
6–(2–feniletil)–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxilatode metilo (56 mg, 0,15 mmol) se disolvió en metanol (5mL).NaOH (245 µL de 4,0 M, 0,98 mmol) se añadió y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El solvente se removió y

el pH del residuo se ajustó a ~3 con HCl 1 N. El precipitado se filtró, se lavó con agua y se secó para dar ácido 6–fenetil–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxílico (21 mg, 36%).ESI–MS *m/z* calc. 361,2, experimental 362,5 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 0,77 min (1 min de corrida).

El siguiente compuesto se puede sintetizar usando los procedimientos descritos en la presente:ácido 6–bencil–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxílico.

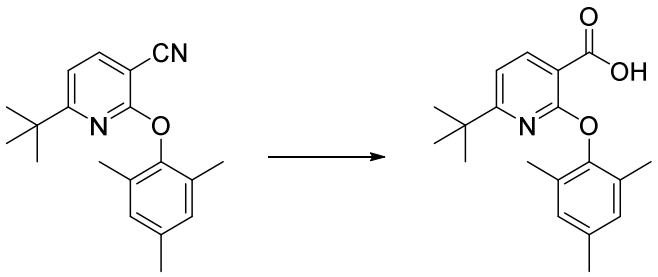
PREPARACIÓN 6:*N*–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–*ter*–butil–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida (Compuesto 228)

Etapa 1:6–*ter*–butil–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carbonitrilo



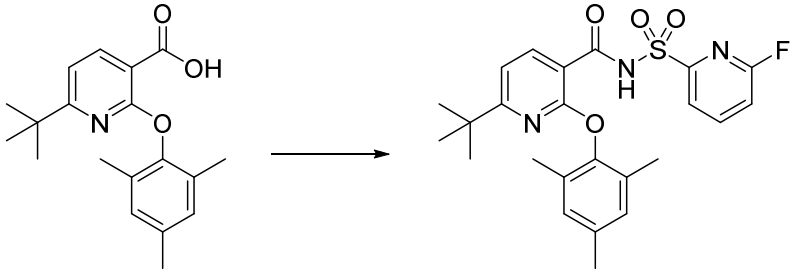
6–*ter*–Butil–2–cloro–piridin–3–carbonitrilo (5,00 g, 25,7 mmol), 2,4,6–trimetilfenol (3,50 g, 25,7 mmol),K_2CO_3 (3,91 g, 28,3 mmol) y *N,N*–dimetilformamida (10 mL) se añadieron a un vial de 40 mL. La mezcla se agitó durante la noche a 95 °C. La mezcla de reacción se diluyó con H_2O (10 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 mL).Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron. El residuo se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice (0–20% de acetato de etilo/hexanos) para dar 6–*ter*–butil–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carbonitrilo (6,70 g, 84%) en forma de un sólido blanco.ESI–MS *m/z* calc. 294,2, experimental 295,2 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 2,31 min (3 min de corrida).^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8,31 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,25 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 6,96 (s, 2H), 2,27 (s, 3H), 2,00 (s, 6H), 1,07 (s, 9H).

Etapa 2:ácido 6–*ter*–butil–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxílico



Una mezcla de 6–*ter*–butil–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carbonitrilo (4,50 g, 15,3 mmol), KOH (5,15 g, 91,7 mmol), EtOH (135 mL) y H_2O (32 mL) se calentó a 90 °C durante la noche. Más KOH (2,00 g, 35,6 mmol) se añadió y la mezcla se calentó a 90 °C durante la noche. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente, se concentró y se acidificó hasta pH ~2 con HCl 2 N. Los sólidos se recolectaron por filtración y se colocaron en un horno de vacío a 50 °C durante la noche para dar ácido 6–*ter*–butil–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxílico(4,64 g,96%).^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8,14 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,08 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 6,91 (s, 2H), 2,26 (s, 3H), 1,97 (s, 6H), 1,04 (s, 9H).

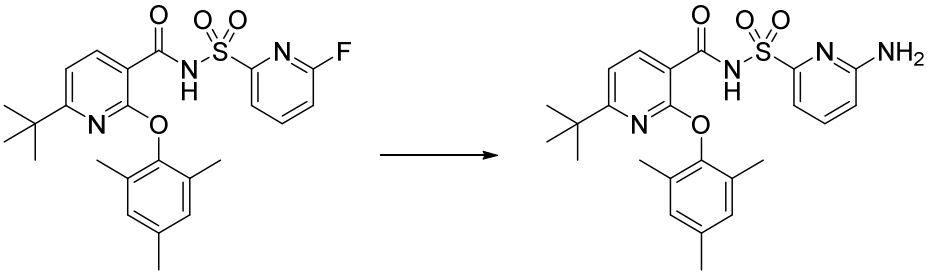
Etapa 3:6–*ter*–butil–*N*–[(6–fluoro–2–piridil)sulfonil]–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida



N–etil–*N*–isopropilpropan–2–amina (560 µL, 3,19 mmol) se añadió a una mezcla de ácido 6–*ter*–butil–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxílico (500 mg, 1,56 mmol), 6–fluoropiridin–2–sulfonamida (309 mg, 1,76 mmol), N–óxido de hexafluorofosfato de N–[(dimetilamino)–1H–1,2,3–triazolo–[4,5–b]piridin–1–ilmetilen]–N–metilmetanaminio (728 mg, 1,91 mmol) y *N,N*–dimetilformamida (5 mL) a temperatura ambiente. La mezcla se calentó a 70 °C durante la noche antes de enfriar. La mezcla se dividió entre acetato de etilo y HCl 1 N. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3x).Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera,

se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El residuo se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice (0–20% de acetato de etilo/hexanos), luego una segunda purificación por cromatografía en columna de gel de sílice (0–10% de acetato de etilo/hexanos) para dar 6–*ter*–butil–*N*–[(6–fluoro–2–piridil)sulfonil]–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida (230 mg, 23%) en forma de un sólido blanco.ESI–MS *m/z* calc. 471,2, experimental 472,4 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 2,32 min (3 min de corrida).

Etapa 4:*N*–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–*ter*–butil–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida (Compuesto 228)



6–*ter*–Butil–*N*–[(6–fluoro–2–piridil)sulfonil]–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida (77 mg, 0,16 mmol) se disolvió en hidróxido de amonio (10 mL de 30 %p/p)y se irradió en el reactor de microondas durante 1 h a 150 °C. La mezcla se evaporó y el material crudo se purificó por HPLC preparativa (10–99% de acetonitrilo/agua con 5 µM de HCl).El material luego se purificó por cromatografía en gel de sílice (0–100% de acetato de etilo/hexanos) para dar *N*–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–*ter*–butil–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida (Compuesto 228) (27 mg, 35%).^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 12,10 (s, 1H), 8,01 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,67 – 7,58 (m, 1H), 7,20 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 7,11 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 6,90 (s, 2H), 6,69 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 6,49 (s, 2H), 2,26 (s, 3H), 1,97 (s, 6H), 1,05 (s, 9H).ESI–MS *m/z* calc. 468,2, experimental 469,3 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 2,11 min (3 min de corrida).

Los siguientes compuestos se pueden sintetizar usando los procedimientos descritos en la presente:6–*ter*–butil–*N*–(1H–indol–4–ilsulfonil)–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida (Compuesto 275),

N–(bencensulfonil)–6–*ter*–butil–2–(2–isopropilfenoxi)piridin–3–carboxamida (Compuesto 147),

6–*ter*–butil–*N*–[[6–(dimetilamino)–2–piridil]sulfonil]–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(1,1,2,2,2–pentafluoroetil)–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida,

N–(4–aminofenil)sulfonil–6–(1–metilciclopropil)–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida,

N–(2–aminotiazol–4–il)sulfonil–6–*ter*–butil–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(1–metilciclopropil)–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–5–(1–metilciclopropil)–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida,

N–(3–aminofenil)sulfonil–6–(1–metilciclopropil)–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida,

6–(3–fluoro–5–isopropoxi–fenil)–*N*–(1H–pirazol–3–ilsulfonil)–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–prop–1–inil–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida,

6–*ter*–butil–*N*–(2–metilpirazol–3–il)sulfonil–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–5,6–dimetil–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida,

N–[[6–(2–hidroxietilamino)–2–piridil]sulfonil]–6–fenil–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida,

N–[[6–(dimetilamino)–2–piridil]sulfonil]–6–fenil–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida,

N–[[6–(2–aminoetilamino)–2–piridil]sulfonil]–6–fenil–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–

carboxamida,

N–[[6–(metilamino)–2–piridil]sulfonil]–6–fenil–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida,

N–[[6–(2–dimetilaminoetilamino)–2–piridil]sulfonil]–6–fenil–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–ciano–2–piridil)sulfonil]–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–4–metil–6–fenil–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida,

6–*ter*–butil–*N*–[[6–(2–hidroxietilamino)–2–piridil]sulfonil]–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida,

6–*ter*–butil–*N*–[[6–(2–dimetilaminoetilamino)–2–piridil]sulfonil]–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida,

ácido 6–[[6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carbonil]sulfamoil]piridin–2–carboxílico,

6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)–*N*–[[6–(hidroximetil)–2–piridil]sulfonil]–2–(4–metil–1–piperidil)piridin–3–carboxamida,

N–[[6–(2–aminoetilamino)–2–piridil]sulfonil]–6–*ter*–butil–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–metil–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida,

N–(2–azidofenil)sulfonil–6–*ter*–butil–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida,

6–metil–*N*–(1H–pirazol–5–ilsulfonil)–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–5–fenetil–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–[1–(trifluorometil)ciclopropil]–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–5–bencil–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida,

N–[[6–(isopropilamino)–2–piridil]sulfonil]–6–metil–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–

carboxamida,
N–[[6–(2–metoxietilamino)–2–piridil]sulfonil]–6–metil–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida,
N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–8,8–dimetil–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)–6,7–dihidro–5*H*–quinolin–3–carboxamida (Compuesto 182),
N–(bencensulfonil)–6–*ter*–butil–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida(Compuesto 341),
6–*ter*–butil–*N*–[3–(metilamino)fenil]sulfonil–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida (Compuesto 289),
6–*ter*–butil–*N*–[3–(dimetilamino)fenil]sulfonil–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida (Compuesto 311),
6–*ter*–butil–*N*–(2–cianofenil)sulfonil–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida (Compuesto 78),
N–(bencensulfonil)–6–*ter*–butil–2–(1–metilindol–7–il)oxi–piridin–3–carboxamida (Compuesto 326),
6–*ter*–butil–*N*–(1–metilindol–4–il)sulfonil–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida (Compuesto 146),
N–[(6–amino–5–fluoro–2–piridil)sulfonil]–6–*ter*–butil–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida,
6–*ter*–butil–*N*–[(6–metoxi–2–piridil)sulfonil]–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida (Compuesto 34),
6–*ter*–butil–*N*–(4–piridilsulfonil)–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida (Compuesto 117),
N–[(2–amino–3–piridil)sulfonil]–6–*ter*–butil–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida (Compuesto 235),
N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–2–(2,4–dimetilfenoxi)–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)piridin–3–carboxamida,
N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)–2–(2–metilfenoxi)piridin–3–carboxamida,

6–*ter*–butil–*N*–(2–metoxifenil)sulfonil–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida (Compuesto 115),

6–*ter*–butil–*N*–[(2–metoxi–3–piridil)sulfonil]–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida (Compuesto 191),

6–*ter*–butil–*N*–(2–piridilsulfonil)–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida (Compuesto 222),

N–[(2–amino–4–piridil)sulfonil]–6–*ter*–butil–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida (Compuesto 283),

6–*ter*–butil–*N*–[(2–metoxi–4–piridil)sulfonil]–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida (Compuesto 217),

6–*ter*–butil–*N*–(3–piridilsulfonil)–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida (Compuesto 330),

6–*ter*–butil–*N*–(3–metoxifenil)sulfonil–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida (Compuesto 56),

N–(bencensulfonil)–6–(trifluorometil)–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida (Compuesto 244),

6–*ter*–butil–*N*–[(3–metoxi–2–piridil)sulfonil]–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida (Compuesto 92),

N–(bencensulfonil)–2–benciloxi–6–*ter*–butil–piridin–3–carboxamida (Compuesto 130),

6–*ter*–butil–2–(2,4–dimetilfenoxi)–*N*–[(2–metoxi–3–piridil)sulfonil]piridin–3–carboxamida (Compuesto 89),

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–*ter*–butil–2–(2,4–dimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida (Compuesto 204),

N–(4–aminofenil)sulfonil–6–*ter*–butil–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida (Compuesto 11),

N–(3–aminofenil)sulfonil–6–*ter*–butil–2–(1–feniletoxi)piridin–3–carboxamida (Compuesto 219),

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)–5,6,7,8–tetrahidroquinolin–3–carboxamida (Compuesto 285),

N–[(5–amino–3–piridil)sulfonil]–6–*ter*–butil–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida (Compuesto 163),

N–(3–aminofenil)sulfonil–6–*ter*–butil–2–(2–metilfenoxi)piridin–3–carboxamida (Compuesto 296),

N–(3–aminofenil)sulfonil–6–*ter*–butil–2–(4–ciano–2,6–dimetil–fenoxi)piridin–3–carboxamida (Compuesto 111),

N–(3–aminofenil)sulfonil–6–*ter*–butil–2–(2,4–dimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida (Compuesto 251),

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–2–(2,3–dimetilciclopentoxi)–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)piridin–3–carboxamida,

N–(bencensulfonil)–6–*ter*–butil–2–(3–metoxifenoxi)piridin–3–carboxamida (Compuesto 101),

6–*ter*–butil–*N*–[(6–oxo–1*H*–piridin–2–il)sulfonil]–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida (Compuesto 305),

N–(3–aminofenil)sulfonil–6–*ter*–butil–2–(2–ciano–4,6–dimetil–fenoxi)piridin–3–carboxamida (Compuesto 221),

N–(3–aminofenil)sulfonil–2–(2,6–dimetilfenoxi)–6–(trifluorometil)piridin–3–carboxamida (Compuesto 243),

N–(3–aminofenil)sulfonil–6–(trifluorometil)–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida (Compuesto 96),

6–*ter*–butil–*N*–[(4–oxo–1*H*–piridin–3–il)sulfonil]–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida (Compuesto 107),

N–(bencensulfonil)–6–*ter*–butil–2–(2–piridilmetoxi)piridin–3–carboxamida (Compuesto 154),

6–*ter*–butil–*N*–[(2–oxo–1*H*–piridin–4–il)sulfonil]–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida (Compuesto 113),

6–*ter*–butil–2–(2,4–dimetilfenoxi)–*N*–[(2–hidroxi–3–piridil)sulfonil]piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(trifluorometil)–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–

carboxamida (Compuesto 175),
N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–2–(2,6–dimetilfenoxi)–6–(trifluorometil)piridin–3–carboxamida (Compuesto 246),
N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–ciclopropil–4–(trifluorometil)–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida (Compuesto 54),
N–(3–aminofenil)sulfonil–6–*ter*–butil–2–fenoxi–piridin–3–carboxamida (Compuesto 272),
N–(3–aminofenil)sulfonil–6–metil–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida (Compuesto 13),
N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)–2–(3–metilciclopentoxi)piridin–3–carboxamida,
N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)–2–fenoxi–piridin–3–carboxamida,
N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)–2–[1–(3–fluorofenil)etoxi]piridin–3–carboxamida,
N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–2–[(3–etiloxetan–3–il)metoxi]–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)piridin–3–carboxamida,
N–[[6–(3–aminopropilamino)–2–piridil]sulfonil]–6–metil–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida,
N–[[6–(ciclopropilamino)–2–piridil]sulfonil]–6–metil–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida,
6–metil–*N*–[[6–(metilamino)–2–piridil]sulfonil]–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida,
N–[[6–(2–aminoetilamino)–2–piridil]sulfonil]–6–metil–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida,
6–metil–*N*–[(6–morfolino–2–piridil)sulfonil]–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida,
6–metil–*N*–[[6–(4–metilpiperazin–1–il)–2–piridil]sulfonil]–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida,

N–[[6–(dimetilamino)–2–piridil]sulfonil]–6–metil–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida,

2–(2,4–dimetilfenoxi)–*N*–[(2–metoxi–3–piridil)sulfonil]–8,8–dimetil–6,7–dihidro–5*H*–quinolin–3–carboxamida,

2–(2,4–dimetilfenoxi)–8,8–dimetil–*N*–(1H–pirazol–3–ilsulfonil)–6,7–dihidro–5*H*–quinolin–3–carboxamida,

6–*ter*–butil–*N*–[(2–metoxi–6–metil–3–piridil)sulfonil]–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida,

8,8–dimetil–*N*–(1H–pirazol–5–ilsulfonil)–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)–6,7–dihidro–5*H*–quinolin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)–2–(oxetan–2–ilmetoxi)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–*ter*–butil–2–(ciclohexoxi)piridin–3–carboxamida,

2–(2,6–dimetilfenoxi)–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)–*N*–(1H–pirazol–5–ilsulfonil)piridin–3–carboxamida,

6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)–2–fenoxi–*N*–(1H–pirazol–5–ilsulfonil)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)–2–tetrahidropiran–3–iloxi–piridin–3–carboxamida,

6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)–2–(2–metilfenoxi)–*N*–(1H–pirazol–5–ilsulfonil)piridin–3–carboxamida,

6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)–2–(4–metilfenoxi)–*N*–(1H–pirazol–5–ilsulfonil)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–*ter*–butil–2–(2–ciano–4,6–dimetil–fenoxi)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–2–[(2,2–difluorociclopropil)metoxi]–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)–2–[1–(o–tolil)etoxi]piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)–2–[(3–metiloxetan–3–il)metoxi]piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–*ter*–butil–2–(2,4–difluorofenoxi)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)–2–[1–(4–fluorofenil)etoxi]piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)–2–(oxetan–3–iloxi)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)–2–(1–feniletoxi)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–2–[(2,2–dimetilciclopropil)metoxi]–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)–2–(tetrahidropiran–4–ilmetoxi)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–2–(4,4–difluorociclohexoxi)–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)–2–(1–metil–2–fenil–etoxi)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–2–(2,6–dimetilciclohexoxi)–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–*ter*–butil–2–(2–isopropilfenoxi)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–*ter*–butil–2–(1–fenilpropoxi)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–*ter*–butil–2–fenoxi–piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)–2–[(3–fluorooxetan–3–il)metoxi]piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)–2–(1–fenilpropoxi)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–*ter*–butil–2–(1–metilindol–7–il)oxi–piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–2–[[(1R,5S)–3–biciclo[3,1,0]hexanil]oxi]–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–*ter*–butil–2–(4–ciano–2,6–dimetil–fenoxi)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–*ter*–butil–2–(4–fluoro–2–metil–fenoxi)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)–2–(2–metilciclohexoxi)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–*ter*–butil–2–(ciclobutoxi)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–2–(1–ciclopropiletoxi)–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)–2–[(1R,2R,4S)–norbornan–2–il]oxi–piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)–2–norbornan–2–iloxi–piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–2–(ciclopropilmetoxi)–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–2–(1–ciclobutiletoxi)–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–*ter*–butil–2–(2,6–dimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–2–(cicloheptoxi)–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–*ter*–butil–2–(1–metil–2–fenil–etoxi)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–*ter*–butil–2–(2–metilfenoxi)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)–2–tetrahidropiran–4–iloxi–piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–*ter*–butil–2–norbornan–2–iloxi–piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–7,7–dimetil–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)–6,8–dihidro–5*H*–quinolin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–2–(2,5–dimetilciclopentoxi)–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)–2–tetrahidrofuran–3–iloxi–piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)–2–(4–metilciclohexoxi)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–*ter*–butil–2–[(4S)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–*ter*–butil–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida,

ácido 3–[[6–*ter*–butil–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carbonil]sulfamoil]benzoico (Compuesto 205),

N–(3–aminofenil)sulfonil–6–fenil–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida (Compuesto 231),

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–fenetil–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida (Compuesto 268),

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–bencil–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida (Compuesto 1),

N–(bencensulfonil)–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)quinolin–3–carboxamida (Compuesto 215),

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–8–metil–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)quinolin–3–carboxamida (Compuesto 70),

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)quinolin–3–carboxamida (Compuesto 91),

N–(3–aminofenil)sulfonil–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)quinolin–3–carboxamida(Compuesto 260),

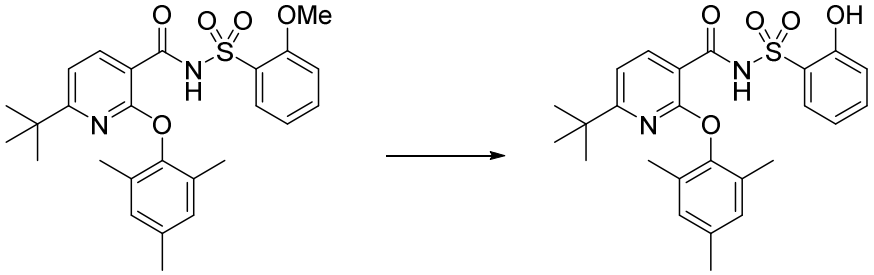
N–(4–piridilsulfonil)–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)quinolin–3–carboxamida (Compuesto 240),

6–*ter*–butil–*N*–(1H–pirazol–5–ilsulfonil)–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida (Compuesto 214),

6–*ter*–butil–*N*–[[6–(metilamino)–2–piridil]sulfonil]–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida (Compuesto 262), y

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–2–(2,4–dimetilfenoxi)–8,8–dimetil–6,7–dihidro–5*H*–quinolin–3–carboxamida (Compuesto 15).

PREPARACIÓN 7:6–*ter*–butil–*N*–(2–hidroxifenil)sulfonil–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida (Compuesto 131)



6–*ter*–Butil–*N*–(2–metoxifenil)sulfonil–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida (Compuesto 115) (99 mg, 0,21 mmol) se extrajo en CH_2Cl_2 (10 mL). La mezcla se enfrió hasta –78 °C antes de añadir BBr_3 (1,0 mL, 1M, 1,0 mmol) lentamente. La mezcla se dejó calentar hasta temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con NaHCO3 saturado (10 mL) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 5 mL).Las capas orgánicas se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron. El residuo se sometió a HPLC preparativa (20–80% de acetonitrilo/aguacon 5 mM de HCl) para dar 6–*ter*–butil–*N*–(2–hidroxifenil)sulfonil–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida (Compuesto 131) (63 mg, 66%).^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 11,66 (s, 1H), 11,04 (s, 1H), 8,05 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,83 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,16 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,02 (s, 2H), 6,93 (s, 2H), 2,26 (s, 3H), 1,98 (s, 6H), 1,04 (s, 9H).ESI–MS *m/z* calc. 468,2, experimental 469,0 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 2,16 min (3 min de corrida).

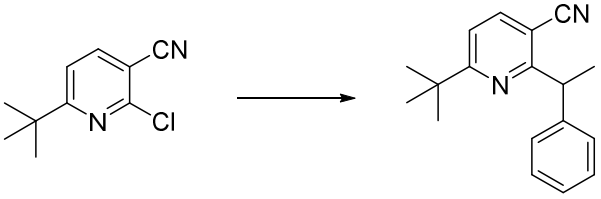
El siguiente compuesto se puede sintetizar usando los procedimientos descritos en la presente:6–*ter*–butil–*N*–(3–hidroxifenil)sulfonil–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida (Compuesto 47)

y

6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)–*N*–(3–hidroxifenil)sulfonil–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida

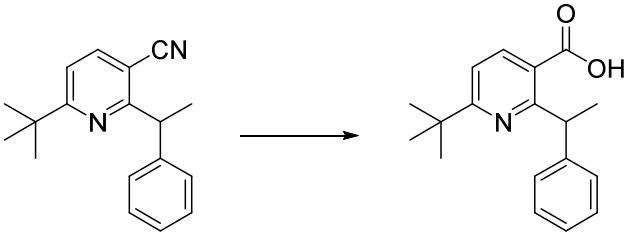
PREPARACIÓN 8:6–*ter*–butil–2–(1–feniletil)piridin–3–carboxílico

Etapa 1:6–*ter*–butil–2–(1–feniletil)piridin–3–carbonitrilo



Una mezcla de bromo(1–feniletil)zinc (4,1 mL de 0,5 M, 2,1 mmol) y aducto de dicloro[1,1'–bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II) diclorometano (38 mg, 0,051 mmol) se agitóa temperatura ambientebajo una atmósfera de nitrógeno durante 20 min.6–*ter*–Butil–2–cloro–piridin–3–carbonitrilo (100 mg, 0,51 mmol) se añadió y la mezcla de reacción se calentó a 150 °C durante 10 min en un reactor de microondas. La mezcla se concentró y el residuo se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice (0–20% de acetato de etilo/hexanos) para dar 6–*ter*–butil–2–(1–feniletil)piridin–3–carbonitrilo (120 mg, 80.%).ESI–MS *m/z* calc. 264,2, experimental 265,4 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 2,28 min (3 min de corrida).

Etapa 2:ácido 6–*ter*–butil–2–(1–feniletil)piridin–3–carboxílico



Una mezcla de 6–*ter*–butil–2–(1–feniletil)piridin–3–carbonitrilo (120 mg, 0,45 mmol),KOH (1,1 mL de 4,0 M, 4,4 mmol) y EtOH (1,2 mL) se calentó a 90 °C durante la noche. La mezcla se concentró y HCl conc. se añadió al residuo. Los sólidos se

recolectaron y se lavaron con agua. Los sólidos se colocaron en un horno de vacío a 60 ℃ durante la noche para dar una mezcla ~ 1:1 de ácido 6–*ter*–butil–2–(1–feniletil)piridin–3–carboxílico [ESI–MS *m/z* calc. 283,2, experimental 284,3 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 0,78 min (1 min de corrida)] y 6–*ter*–butil–2–(1–feniletil)piridin–3–carboxamida [ESI–MS *m/z* calc. 282,2, experimental 283,4 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 0,69 min (1 min de corrida)].

El siguiente compuesto se puede sintetizar usando los procedimientos descritos en la presente:

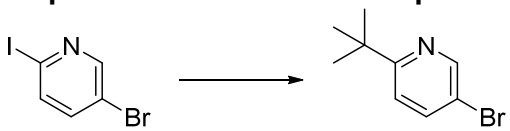
ácido 6–*ter*–butil–2–[(2,4,6–trimetilfenil)metil]piridin–3–carboxílico,

N–(3–aminofenil)sulfonil–6–*ter*–butil–2–(1–feniletil)piridin–3–carboxamida (Compuesto 271) y

N–(3–aminofenil)sulfonil–6–*ter*–butil–2–[(2,4,6–trimetilfenil)metil]piridin–3–carboxamida (Compuesto 346).

PREPARACIÓN 9:ácido 6–*ter*–butil–3–[(2,4,6–trimetilfenil)metil]piridin–2–carboxílico

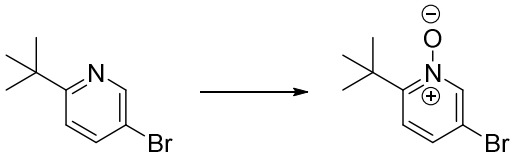
Etapa 1:5–bromo–2–*ter*–butilpiridina



Cloruro de *ter*–Butilmagnesio (60 mL de una solución 1,0 N en THF, 60 mmol) se añadió lentamente a una suspensión verdosa de CuCN (2,7 g, 30 mmol) en THF (60 mL) enfriado hasta –78 ºC y la mezcla gris resultante se agitó a –78 ºC durante 1 h. Una solución de 5–bromo–2–yodopiridina (4,3 g, 15 mmol) en THF (10 mL) luego se añadió. La mezcla de reacción se agitó a –78 ºC durante 1 h luego a 0 ºC durante 3 h hasta que se dejó calentar gradualmente hasta temperatura ambiente durante la noche. Hidróxido de amonio (80 mL de 20%) se añadió y la mezcla resultante se filtró y se lavó con acetato de etilo (100 mL). El filtrado se lavó con salmuera (40 mL), se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (0–10% de acetato de etilo/ heptanos) para obtener

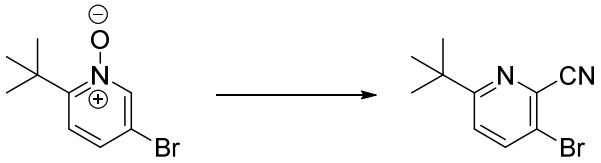
5–bromo–2–*ter*–butilpiridina (2,2 g, 68%; contiene 20% heptanos) en forma de un aceite incoloro. ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,43 (s, 9H), 7,23 (dd, *J* = 8,5, 0,9 Hz, 1H), 7,71 (dd, *J* = 8,5, 2,3 Hz, 1H), 8,60 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H). $[M+H]^+$ = 214,0.

Etapa 2:5–bromo–2–*ter*–butilpiridin–*N*–*óxido*



Ácido 3–clorobenzoperoxoico(4,40 g de 77% de grado, 17,9 mmol) se añadió a una solución de 5–bromo–2–*ter*–butilpiridina (3,70 g, 13,8 mmol) en diclorometano (45 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. $Ca(OH)_2$ (4,1 g, 44 mmol) se añadió y la mezcla resultante luego se agitó a temperatura ambiente durante 30 min antes de filtrar a través de un taco de Celite. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (0–50% de acetato de etilo/heptanos) para obtener 5–bromo–2–*ter*–butilpiridin–*N*–*óxido* (2,7 g, 85%) en forma de un sólido blanco.^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,48 (s, 9H), 7,19 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,31 (dd, *J* = 8,8, 1,8 Hz, 1H), 8,33 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H). $[M+H]^+$ = 230,0.

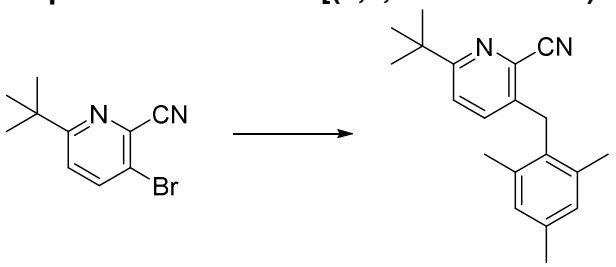
Etapa 3:6–*ter*–butilpiridin–2–carbonitrilo



Trimetilsilancarbonitrilo (8,8 mL, 70 mmol) y Et_3N (7,4 mL, 53 mmol) se añadieron a una solución de 5–bromo–2–*ter*–butilpiridin–*N*–*óxido* (2,7 g, 12 mmol) en acetonitrilo (20 mL) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción luego se calentó a 100 ºC durante la noche. Más trimetilsilancarbonitrilo (2,4 mL, 19 mmol) y Et_3N (2,1 mL, 15 mmol) se añadieron y la mezcla de reacción se calentó a reflujo otra vez durante la noche. La mayor parte del acetonitrilose removió a presión reducida y el residuo se disolvió en acetato de etilo (100 mL). La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ (20 mL), salmuera (20 mL), se secó sobre $MgSO_4$, se

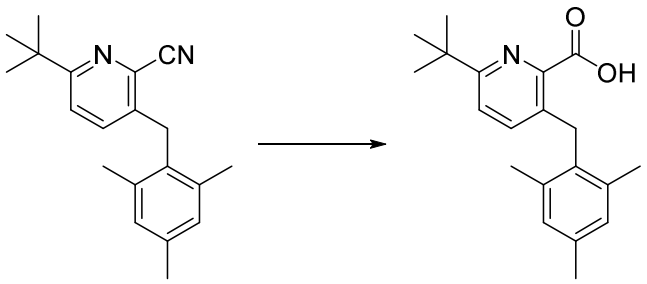
filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (0–15% de acetato de etilo/heptanos) para obtener 3–bromo–6–*ter*–butilpiridin–2–carbonitrilo (2,6 g, 93%) en forma de un aceite incoloro.^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,34 (s, 9H), 7,42 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,89 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H). $[M+H]^+$ = 238,9.

Etapa 4:6–*ter*–butil–3–[(2,4,6–trimetilfenil)metil]piridin–2–carbonitrilo



Tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0)(530 mg, 0,46 mmol) se añadió a una solución de 3–bromo–6–*ter*–butilpiridin–2–carbonitrilo (1,1 g, 4,6 mmol) en THF (12 mL) en un tubo sellado. La mezcla se evacuóy se rellenó con nitrógeno tres veces, luego una solución madre de bromuro de (2,4,6–trimetilfenil)metilzinc (9,2 mL de una solución 1,0 M en THF, 9,2 mmol) se añadió a temperatura ambiente. La solución anaranjada se agitó a 60 ºC durante la noche. La mezcla de reacción se neutralizó con ácido cítrico al 5% (20 mL) y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (2 x 40 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 x 15 mL), salmuera (15 mL), se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (5–30% de acetato de etilo/heptanos) para obtener 6–*ter*–butil–3–[(2,4,6–trimetilfenil)metil]piridin–2–carbonitrilo (1,2 g, 89%) en forma de un sólido blanco. ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,32 (s, 9H), 2,17 (s, 6H), 2,30 (s, 3H), 4,17 (s, 2H), 6,91 (s, 2H), 6,97 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,32 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H). $[M+H]^+$ = 293,2.

Etapa 5:ácido 6–*ter*–butil–3–[(2,4,6–trimetilfenil)metil]piridin–2–carboxílico

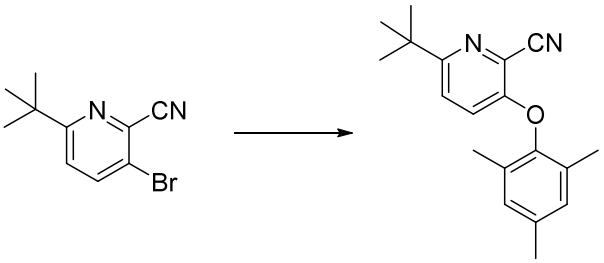


6–*ter*–Butil–3–[(2,4,6–trimetilfenil)metil]piridin–2–carbonitrilo (900 mg, 3,08 mmol) se disolvió en acético (8 mL). HCl concentrado (8 mL) se añadió y la mezcla de reacción se agitó a 120 ºC durante 3 d.Más ácido acético (2 mL)y HCl concentrado (2 mL) se añadieron y la mezcla de reacción se agitó a 120 ºC durante otras 24 h. La mayor parte del acético se removió a presión reducida y la mezcla heterogénea resultante alcalinizó con 25% de NaOH acuoso a un pH de aproximadamente 8–10. Una solución acuosa de ácido cítrico al 5% (20 mL) luego se añadió y la capa acuosa se extrajo con éter metilter–butílico (2 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 x 20 mL), salmuera (20 mL), se secaron sobre MgSO4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (0–50% de acetato de etilo/heptanos) para obtener ácido 6–*ter*–butil–3–[(2,4,6–trimetilfenil)metil]piridin–2–carboxílico (660 mg, 68,8%) en forma de un sólido blanco. ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,36 (s, 9H), 2,12 (s, 6H), 2,31 (s, 3H), 4,57 (s, 2H), 6,91 (s, 2H), 7,07 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,39 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 12,25 (br s, 1H). $[M+H]^+$ = 312,2.

Los siguientes compuestos se pueden sintetizar usando los procedimientos descritos en la presente: *N*–(bencensulfonil)–6–*ter*–butil–3–[(2,4,6–trimetilfenil)metil]piridin–2–carboxamida (Compuesto 22) y *N*–(3–aminofenil)sulfonil–6–*ter*–butil–3–[(2,4,6–trimetilfenil)metil]piridin–2–carboxamida (Compuesto 313).

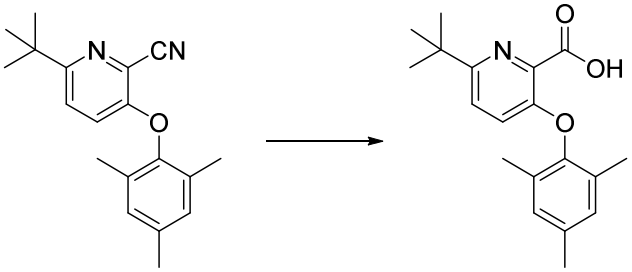
PREPARACIÓN 10:ácido 6–*ter*–butil–3–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–2–carboxílico

Etapa 1:6–*ter*–butil–3–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–2–carbonitrilo



Una mezcla de 3–bromo–6–*ter*–butilpiridin–2–carbonitrilo (1,0 g, 4,2 mmol), 2,4,6–trimetilfenol (0,57 g, 4,2 mmol) y Cs_2CO_3 (2,0 g, 6,3 mmol) en DMSO (8 mL) se calentó a 100 ºC durante la noche. Una vez enfriado hasta temperatura ambiente, acetato de etilo (70 mL) se añadió y la capa orgánica se lavó con agua (2 x 20 mL), salmuera (20 mL), se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice, (0–30% de acetato de etilo/heptanospara obtener 6–*ter*–butil–3–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–2–carbonitrilo (1,0 g, 81%) en forma de un sólido blanco.^{1}H RMN (300 MHz,$CDCl_3$) δ 1,33 (s, 9H), 2,08 (s, 6H), 2,30 (s, 3H), 6,73 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 6,92 (s, 2H), 7,32 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H). $[M+H]^+$ = 295,1.

Etapa 2: ácido6–*ter*–butil–3–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–2–carboxílico



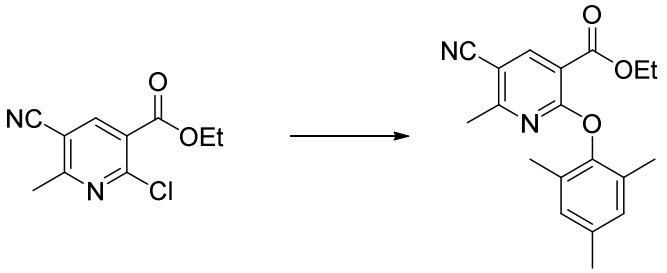
6–*ter*–Butil–3–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–2–carbonitrilo (700 mg, 2,38 mmol) se disolvió en ácido acético (9 mL). HCl concentrado (9 mL) se añadió y la mezcla de reacciónse calentó a 120 ºC durante 2 d. Una vez enfriado hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacciónse concentró hasta sequedada presión reducida. El residuo se suspendió en agua (20 mL) y NaOH 2 N (3 mL) se añadió para proporcionar una solución acuosa transparente. La capa acuosa se lavó con éter metilter–butílico (2 x 10 mL), se acidificó por la adición de ácido cítrico al 5% (20 mL) y la mezcla resultante se extrajocon acetato de etilo (2 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 x 20 mL), salmuera (20 mL), se secaron sobre MgSO4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se trituró con

heptanos (10 mL) a 0 ºCpara obtener ácido 6–*ter*–butil–3–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–2–carboxílico (574 mg, 77%) en forma de un sólido blanquecino.^{1}H RMN (300 MHz,$CDCl_3$) δ 1,37 (s, 9H), 2,08 (s, 6H), 2,30 (s, 3H), 6,89 – 6,92 (m, 3H), 7,42 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 11,68 (br s, 1H). $[M+H]^+$ = 314,2.

Los siguientes compuestos se pueden sintetizar usando los procedimientos descritos en la presente:*N*–(3–aminofenil)sulfonil–6–*ter*–butil–3–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–2–carboxamida (Compuesto 106) y *N*–(bencensulfonil)–6–*ter*–butil–3–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–2–carboxamida (Compuesto 350).

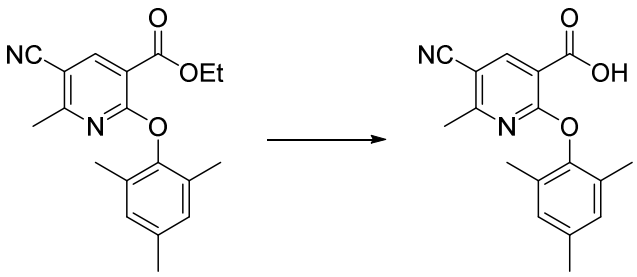
PREPARACIÓN 11:*N*–(3–aminofenil)sulfonil–5–ciano–6–metil–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida (Compuesto 124)

Etapa 1:5–ciano–6–metil–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxilato de etilo



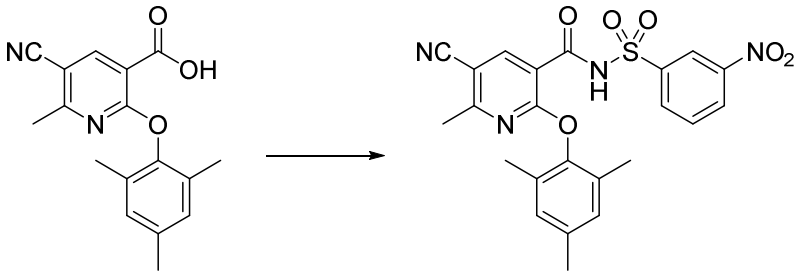
2–cloro–5–ciano–6–metil–piridin–3–carboxilatode etilo (518 mg, 2,31 mmol),2,4,6–trimetilfenol (377 mg, 2,77 mmol) y carbonato de cesio (1,50 g, 4,61 mmol) se combinaron en N,N–dimetilformamida (5 mL) y se calentaron a 90 ºC durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió y se dividió entre acetato de etilo y HCl 1 N. Las capas orgánicas se separaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se evaporaron para dar 5–ciano–6–metil–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxilato de etilo.ESI–MS *m/z* calc. 324,2, experimental 325,2 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 0,77 min (1 min de corrida).

Etapa 2:ácido 5–ciano–6–metil–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxílico



5–ciano–6–metil–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxilatode etilo crudo se disolvió en metanol (12 mL) antes de añadir NaOH (12 mL de 1,0 M, 12 mmol).La mezcla se calentó a 70 °C durante 3 h. La mezcla se enfrió y se acidificó por la adición de HCl 1 N. El precipitado resultante se colectó por filtración. El sólido luego se secó para dar ácido 5–ciano–6–metil–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxílico (500 mg, 73% durante 2 etapas).ESI–MS *m/z* calc. 296,1, experimental 297,4 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 0,63 min (1 min de corrida).

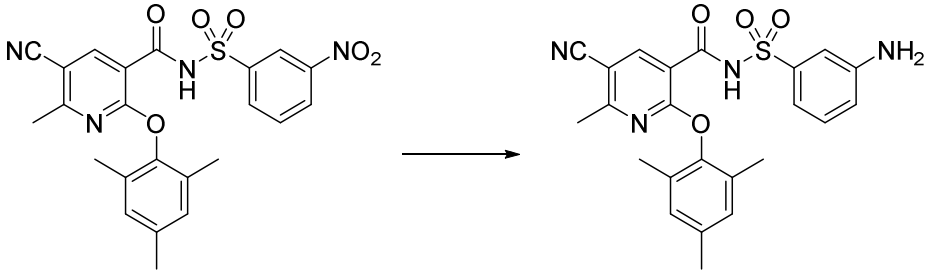
Etapa 3:5–ciano–6–metil–*N*–(3–nitrofenil)sulfonil–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida



Ácido 5–Ciano–6–metil–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxílico (65 mg, 0,22 mmol),[(3–nitrofenil)sulfonilamino]sodio (98 mg, 0,44 mmol), N–óxido de hexafluorofosfato de N–[(dimetilamino)–1H–1,2,3–triazolo–[4,5–b]piridin–1–ilmetilen]–N–metilmetanaminio (170 mg, 0,44 mmol) y *N,N*–dimetilformamida (1 mL)se combinaron y la mezcla se agitóa temperatura ambiente durante 1 h.La mezcla de reacción se diluyó con agua (1 mL) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 5 mL).Las capas orgánicas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El residuo se sometió a HPLC preparativa (20–80% de acetonitrilo/agua con 5 mM de HCl) para dar 5–ciano–6–metil–*N*–(3–nitrofenil)sulfonil–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida.ESI–MS *m/z* calc. 480,1, experimental 481,5 $(M+1)^+$; tiempo de

retención: 0,73 min (1 min de corrida).

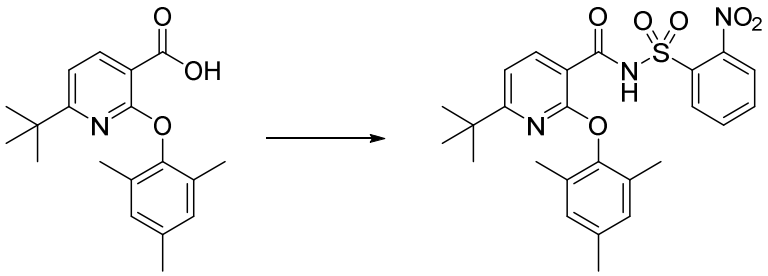
Etapa 4:*N*–(3–aminofenil)sulfonil–5–ciano–6–metil–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida (Compuesto 124)



5–Ciano–6–metil–*N*–(3–nitrofenil)sulfonil–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida (de la etapa 3) se disolvió en metanol (10 mL) antes de añadir Pd/C al 10% (12 mg, 0,011 mmol).La mezcla se agitó bajo un balón de hidrógeno a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla se filtró y se concentró. El residuo se sometió a HPLC preparativa (25–75% de acetonitrilo/aguacon 5 mM de HCl) para dar *N*–(3–aminofenil)sulfonil–5–ciano–6–metil–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida (Compuesto 124) (15 mg, 15% durante 2 etapas).ESI–MS *m/z* calc. 450,1, experimental 451,0 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1,68 min (3 min de corrida).

PREPARACIÓN 12:*N*–(2–aminofenil)sulfonil–6–*ter*–butil–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida (Compuesto 322)

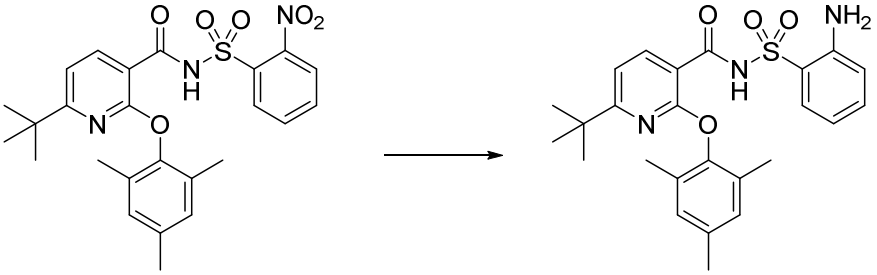
Etapa 1:6–*ter*–butil–*N*–(2–nitrofenil)sulfonil–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida



Ácido 6–*ter*–Butil–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxílico (50 mg, 0,16 mmol), 2–nitrobencensulfonamida (32 mg, 0,16 mmol), N–óxido de hexafluorofosfato de N–[(dimetilamino)–1H–1,2,3–triazolo–[4,5–b]piridin–1–ilmetilen]–N–metilmetanaminio (91 mg, 0,24 mmol), etildiisopropilamina (56 µL, 0,32 mmol) y NMP (1 mL) se combinaron.

La mezcla se calentó a 75 °C durante 16 h antes de enfriar hasta temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con agua (1 mL)y se extrajo con acetato de etilo (2 x 5 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El residuo se sometió a HPLC preparativa (30–90% de acetonitrilo/agua con 5 mM de HCl) para dar 6–*ter*–butil–*N*–(2–nitrofenil)sulfonil–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida.ESI–MS *m/z* calc. 497,2, experimental 498,4 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 0,89 min (1 min de corrida).

Etapa 2:*N*–(2–aminofenil)sulfonil–6–*ter*–butil–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida (Compuesto 322)

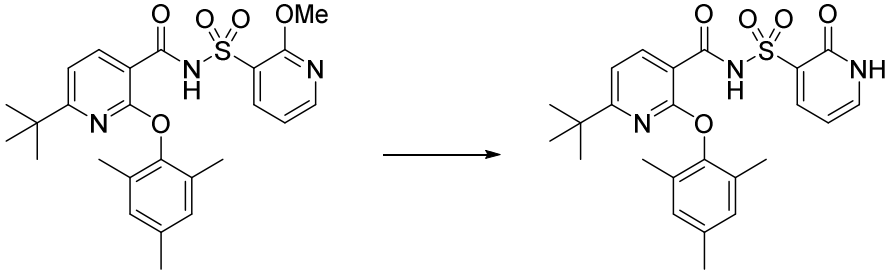


6–*ter*–Butil–*N*–(2–nitrofenil)sulfonil–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida (23 mg, 0,046 mmol) se disolvió en EtOH (5 mL) antes de añadir Pd/C al 10% (2 mg, 0,02 mmol).La mezcla se agitóbajo un balón de hidrógenoa temperatura ambiente durante 2h.La mezcla se filtró y el filtrado se concentró. El residuo se sometió a HPLC preparativa (20–80% de acetonitrilo/agua con 5 mM de HCl) para dar *N*–(2–aminofenil)sulfonil–6–*ter*–butil–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida (Compuesto 322) (4,8 mg, 33%).^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8,06 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,20 (s, 1H), 6,99 (s, 2H), 6,87 (s, 1H), 6,72 (s, 1H), 2,34 (s, 3H), 2,04 (s, 6H), 1,33 (s, 2H), 1,13 (s, 9H).ESI–MS *m/z* calc. 467,2, experimental 468,0 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 2,25 min (3 min de corrida).

Los siguientes compuestos se pueden sintetizar usando los procedimientos descritos en la presente:*N*–(3–aminofenil)sulfonil–6–*ter*–butil–2–(2,6–dimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida (Compuesto 286), *N*–(4–aminofenil)sulfonil–6–*ter*–butil–2–ciclohexil–piridin–3–carboxamida, *N*–(3–aminofenil)sulfonil–6–*ter*–butil–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida (Compuesto 294) y *N*–(3–amino–1–metil–pirazol–

4–il)sulfonil–6–*ter*–butil–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida (Compuesto 41).

PREPARACIÓN 13:6–*ter*–butil–*N*–[(2–oxo–1*H*–piridin–3–il)sulfonil]–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida (Compuesto 51)



6–*ter*–butil–*N*–[(2–metoxi–3–piridil)sulfonil]–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida (Compuesto 191) (45 mg, 0,093 mmol) se disolvió en dioxano (1 mL) antes de añadir HCl ac (0,5 mL de 4,0 M, 2,0 mmol).La mezcla de reacción se calentó a 90 °C durante 1 h antes de enfriar y se concentró. El residuo se sometió a HPLC preparativa (20–80% de acetonitrilo/agua con 5 µM de HCl) para dar 6–*ter*–butil–*N*–[(2–oxo–1*H*–piridin–3–il)sulfonil]–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida (Compuesto 51) (19 mg, 20.%).^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 12,57 (s, 1H), 11,83 (s, 1H), 8,27 (dd, *J* = 7,3, 2,1 Hz, 1H), 8,07 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,83 (d, *J* = 6,3 Hz, 1H), 7,16 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 6,93 (s, 2H), 6,46 (t, *J* = 6,8 Hz, 1H), 2,27 (s, 3H), 1,99 (s, 6H), 1,05 (s, 9H).ESI–MS *m/z* calc. 469,2, experimental 470,3 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1,95 min (3 min de corrida).

El siguiente compuesto se puede sintetizar usando los procedimientos descritos en la presente:6–*ter*–butil–2–(2,4–dimetilfenoxi)–*N*–[(2–oxo–1*H*–piridin–3–il)sulfonil]piridin–3–carboxamida (Compuesto 55),

7,7–dimetil–*N*–[(2–oxo–1*H*–piridin–3–il)sulfonil]–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)–6,8–dihidro–5*H*–quinolin–3–carboxamida,

2–(2,4–dimetilfenoxi)–8,8–dimetil–*N*–[(2–oxo–1*H*–piridin–3–il)sulfonil]–6,7–dihidro–5*H*–quinolin–3–carboxamida,

8,8–dimetil–*N*–[(2–oxo–1*H*–piridin–3–il)sulfonil]–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)–6,7–dihidro–5*H*–quinolin–3–carboxamida,

6–(1–metilciclopropil)–*N*–[(2–oxo–1*H*–piridin–3–il)sulfonil]–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida,

6–*ter*–butil–*N*–[(4–metil–2–oxo–1*H*–piridin–3–il)sulfonil]–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida,

6–(4–etoxi–3–fluoro–fenil)–*N*–[(2–oxo–1*H*–piridin–3–il)sulfonil]–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida,

6–(4–metilciclohexil)–*N*–[(2–oxo–1*H*–piridin–3–il)sulfonil]–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida,

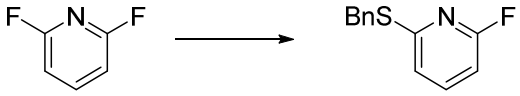
6–(4,4–dimetilciclohexil)–*N*–[(2–oxo–1*H*–piridin–3–il)sulfonil]–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida,

6–(4,4–difluorociclohexil)–*N*–[(2–oxo–1*H*–piridin–3–il)sulfonil]–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida, y

6–ciclohexil–*N*–[(2–oxo–1*H*–piridin–3–il)sulfonil]–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida.

PREPARACIÓN 14:6–Fluoropiridin–2–sulfonamida

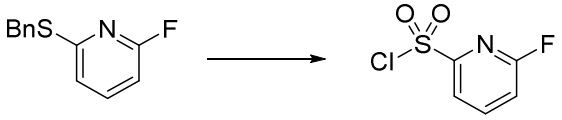
Etapa 1:2–(benciltio)–6–fluoropiridina



A una solución de BnSH (18,1 g, 146 mmol) en THF (1,12 L) se añadió 60% de NaH (6,60 g, 165 mmol) en porciones durante 10 minutos. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos después de lo cual se añadió una solución de 2,6–difluoropiridina (13,7 mL, 150. mmol) en THF (100 mL) gota a gota durante 10 minutos. La solución transparente resultante se agitóa temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se neutralizó con H_2O (250 mL) y la mezcla resultante se extrajo con Et_2O (800 mL).La capa orgánica se lavó con H_2O (400 mL) y salmuera (250 mL), se secó sobre Na_2SO_4y se concentró hasta sequedad. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (100% de hexanos seguido por un gradiente de 1–10% de acetato de etilo en hexanos) para dar 2–(benciltio)–6–fluoropiridina (32,0 g, 100%).^{1}H RMN ($CDCl_3$, 250 MHz) δ 7,56 (q, *J* = 8,0 Hz, 1H),

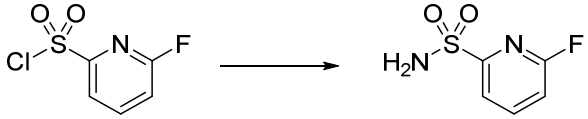
7,43–7,40 (m, 2H), 7,39–7,21 (m, 3H), 7,03 (dd, *J* = 7,5, 2,3 Hz, 1H), 6,60 (dd, *J* = 7,8, 2,5 Hz, 1H), 4,41 (s, 2H).

Etapa 2:cloruro de 6–Fluoropiridin–2–sulfonilo



2–(benciltio)–6–fluoropiridina (32,0 g, 146 mmol) se disolvió en $CHCl_3$ (500 mL) y H_2O (400 mL) se añadió. Cloro se burbujeó lentamente a través de la mezcla de reacción durante 2 h. (Observación: se usó una trampa NaOH acuoso al 30% (1–1,5L), seguido por una trampa de $Na_2S_2O_3$saturado acuoso (1–1,5 L) para neutralizar el exceso de Cl_2). La mezcla de reacción se calentó durante la adición y una suspensión amarilla se formó. La reacción se neutralizó cuidadosamente (exotérmica y espumante) con una solución de $Na_2S_2O_5$ (200 g) en H_2O (450 mL). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo una vez con $CHCl_3$ (200 mL). Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con H_2O (300 mL), se secaron sobre Na_2SO_4y se concentraron hasta sequedad para obtener cloruro de 6–fluoropiridin–2–sulfonilo impuro en forma de un aceite amarronado. Este material se usó como tal en la siguiente etapa.

Etapa 3:6–Fluoropiridin–2–sulfonamida

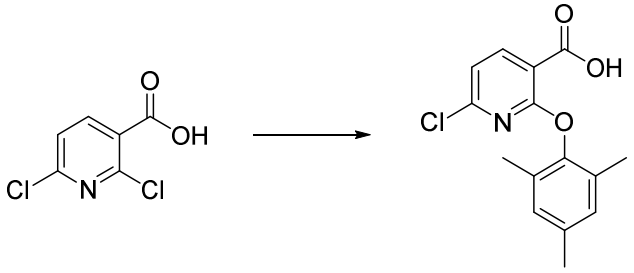


Cloruro de 6–fluoropiridin–2–sulfonilo crudo (de la etapa 2) se disolvió en CH_2Cl_2(1 L) y la solución se enfrió hasta –78 °C. Se burbujeó amoníaco a través de la solución durante 25 min. La mezcla se agitó durante 1 h a temperatura ambiente y el producto precipitado se removió por filtración y se lavó con CH_2Cl_2 (2x). El filtrado y los lavados se combinaron y se concentraron hasta ~50 mL y se filtraron; el sólido se lavó con CH_2Cl_2/hexanos (50/50 mL)y se secó para obtener 6–fluoropiridin–2–sulfonamida (12,0 g, 46% de rendimiento, pureza ~90%) en forma de un sólido gris. ^{1}H RMN (DMSO, 250 MHz) δ 8,27 (q, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,88 (dd,*J* = 7,5, 2,1 Hz, 1H), 7,66 (s, 2H),7,48 (dd,*J* = 8,0, 2,4 Hz, 1H).

PREPARACIÓN 15:*N*–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(3–etoxi–5–fluoro–fenil)–2–

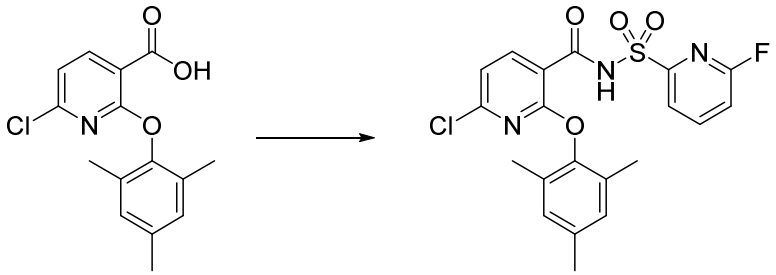
(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida

Etapa 1:ácido 6–cloro–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxílico



A una solución de 2,4,6–trimetilfenol (13,6 g, 100 mmol) en *N,N*–dimetilformamida (300 mL) a 0–5 ℃, se añadió cuidadosamente NaH sólido (60% en aceite mineral, 8,80 g, 220 mmol). Después de agitar la suspensión resultante se agitó a la misma temperatura durante 15 min, se añadió ácido 2,6–dicloro–nicotínicosólido (19,2 g, 100 mmol).La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 min y luego a 80 ℃ durante la noche. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente antes de verter en una solución fría de $NaHSO_4$ (24,0 g en 200 mL agua).La suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. El precipitado se colectó por filtración, se lavó con agua, seguido por Et_2O/hexanos (200/500 mL)y se secó a 40 ℃ al vacío para dar ácido 6–cloro–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxílicoen forma de un sólido amarronado (19,2 g, 66%).^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) ä 13,38 (s, 1H), 8,28 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,27 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 6,94(d, *J* = 1,1Hz, 2H), 2,27 (s, 3H), 1,99 (s, 6H).ESI–MS *m/z* calc. 291,1, experimental 292,0 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 2,34 min (3 min de corrida).

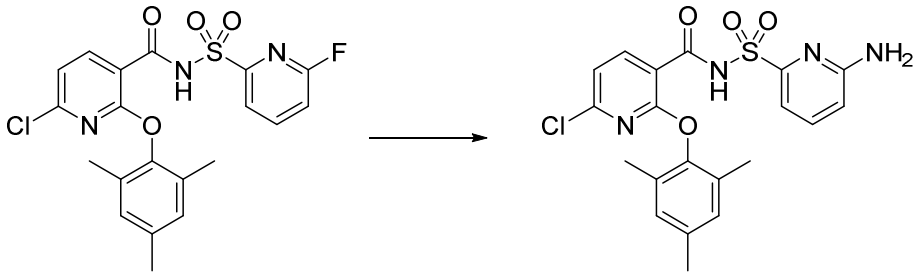
Etapa 2:6–cloro–*N*–[(6–fluoro–2–piridil)sulfonil]–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida



Ácido 6–cloro–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxílico (23,7 g, 81,4 mmol) se

añadió a una mezcla de N–óxido de hexafluorofosfato de N–[(dimetilamino)–1H–1,2,3–triazolo–[4,5–b]piridin–1–ilmetilen]–N–metilmetanaminio (35,0 g, 92,1 mmol), 6–fluoropiridin–2–sulfonamida (16,5 g, 93,8 mmol) y etildiisopropilamina (36 mL) en *N,N*–dimetilformamida (400 mL) a 5 °C. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche antes de neutralizar con HCl 1 N (150 mL).La mezcla se diluyó con agua (450 mL) y los sólidos resultantes se recolectaron por filtración y se lavaron con agua (500 mL), metanol (200 mL) y Et_2O (400 mL).El sólido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (0–4% de metanol/CH_2Cl_2) para obtener 6–cloro–*N*–[(6–fluoro–2–piridil)sulfonil]–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamidaen forma de un sólido blanco (22,2 g, 60%). ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 250 MHz) δ 8,36 (dd,*J* = 15,7, 7,5 Hz, 1H),8,14 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 8,08 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,58 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,29 (d,*J* = 7,8 Hz, 1H), 6,91 (s,2H), 2,25 (s, 3H), 1,94 (s, 6H).

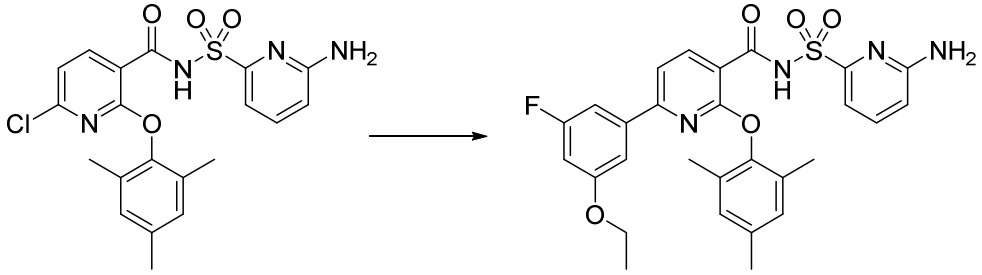
Etapa 3:*N*–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–cloro–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida



6–cloro–*N*–[(6–fluoro–2–piridil)sulfonil]–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida (12,0 g, 26,7 mmol) se mezcló con NH_4OH (28–30%, 250 mL) y DMSO (200 mL) en un recipiente a presión de 1 L a 0 °C.El recipiente se selló y se calentó a 92 °C (baño de aceite) durante 2 d y a 85 °C durante otros 2 d. Los solventes (agua y DMSO) se removieron y el residuo se suspendió en una mezcla de solventes de CH_2Cl_2/acetato de etilo/metanol (25/25/25 mL).La suspensión se cocinó a temperatura ambiente durante 15 min y se filtró. Los sólidos se lavaron con CH_2Cl_2/acetato de etilo/metanol (10/10/10 mL)y se secaron para dar *N*–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–cloro–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamidaen forma de un sólido blanco (6,8g, 57%).^{1}H RMN ($CDCl_3$, 250 MHz) δ 8,10 (d,*J* = 7,8 Hz, 1H),7,64 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,27 (d, *J* = 8,0

Hz, 1H), 7,21 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 6,92 (s,2H), 6,71 (d,*J* = 8,5 Hz, 1H), 6,60 (br, s, 2H), 2,26 (s, 3H), 1,98 (s, 6H).

Etapa 4:*N*–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(3–etoxi–5–fluoro–fenil)–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida



Un vial que contenía una mezcla de *N*–((6–aminopiridin–2–il)sulfonil)–6–cloro–2–(mesitiloxi)–nicotinamida (30 mg, 0,067 mmol), ácido 3–etoxi–5–fluoro–bencenborónico (25 mg, 0,13 mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (5,0 mg), K_3PO_4 (2,0 M, 0,13 mL) y *N,N*–dimetilformamida (0,6 mL) se inundó con nitrógeno y selló. La mezcla luego se calentó a 80 °C durante la noche antes de enfriar y se diluyó con DMSO (0,3 mL).La mezcla se sometió a HPLC preparativa (30–90% de acetonitrilo/aguacon 5 µM de HCl) para dar *N*–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(3–etoxi–5–fluoro–fenil)–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida (20 mg, 54%).ESI–MS *m/z* calc. 550,2, experimental 551,5 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 3,15 min (5 min de corrida).

Los siguientes compuestos se pueden sintetizar usando los procedimientos descritos en la presente:*N*–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(2–*ter*–butilfenil)–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida (Compuesto 364),

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–ciclopropil–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(3,4–dimetilfenil)–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–2–(2,6–dimetilfenoxi)–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–4–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)benzamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)–6–vinil–piridin–3–carboxamida,
N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(3–fluoro–5–hidroxi–fenil)–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida,
N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(6–metil–3–piridil)–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida,
N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(3–fluoro–4–piridil)–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida,
N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(2–metilindazol–4–il)–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida,
N–[[6–(aminometil)–2–piridil]sulfonil]–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida,
N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–[2–metil–5–(trifluorometil)pirazol–3–il]–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida,
N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(2–fluorofenil)–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida,
N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–5–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)–3–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–2–carboxamida
N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(1–propilpirazol–4–il)–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida,
N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(4,4–dimetilciclohexil)–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida,
N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(4,4–difluorociclohexil)–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida,
N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–etil–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida,
N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–isopropil–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida,
N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–ciclopentil–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida,
N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(3–metoxipropil)–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–

carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–pentil–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(2–etoxietil)–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–ciclohexil–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–[2–(1–piperidil)pirimidin–5–il]–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(3–metoxi–4–metil–fenil)–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(5–fluoro–2–metoxi–3–piridil)–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(2,4–difluorofenil)–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(2–hidroxi–3–metil–fenil)–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–[3–(morfolinometil)fenil]–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(2–metoxi–3–metil–fenil)–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(3–fluoro–2–metoxi–fenil)–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(4–isopropoxifenil)–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida,

6–(2–fluoro–4–metoxi–fenil)–*N*–(1H–pirazol–3–ilsulfonil)–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida,

6–[2–metil–5–(trifluorometil)pirazol–3–il]–*N*–(1H–pirazol–3–ilsulfonil)–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida,

6–(4–fluoro–2–metoxi–fenil)–*N*–(1H–pirazol–3–ilsulfonil)–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–2–(2,4–dimetilfenoxi)–6–(1–isobutilpirazol–4–il)piridin–3–carboxamida,

6–(4–isopropoxifenil)–*N*–[(2–oxo–1*H*–piridin–3–il)sulfonil]–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida,

6–(1,3–benzodioxol–4–il)–*N*–[(2–oxo–1*H*–piridin–3–il)sulfonil]–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(4–fluorofenil)–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida (Compuesto 93),

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(1–metilindol–4–il)–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–[3–(cianometil)fenil]–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(3–metoxifenil)–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(2–metoxipirimidin–5–il)–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(6–metoxi–3–piridil)–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–[3–fluoro–4–(isopropilcarbamoil)fenil]–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(5–etoxi–2–fluoro–fenil)–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(2,6–dimetoxi–4–metil–fenil)–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–[4–(cianometil)fenil]–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(2–fluoro–3–metoxi–fenil)–2–(2,4,6–

trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(m–tolil)–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(2,3–dihidro–1,4–benzodioxin–6–il)–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(3–fluoro–5–metoxi–fenil)–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–[3–(1–piperidilmetil)fenil]–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–[2–(2,2,2–trifluoroetoxi)–3–piridil]–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(5–fluoro–2–metoxi–fenil)–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(3,4–difluorofenil)–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–[2–fluoro–5–(hidroximetil)fenil]–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–tetrahidropiran–4–il–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(4–hidroxi–3–metoxi–fenil)–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–[6–(dimetilamino)–3–piridil]–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida,

6–[3–(aminometil)fenil]–*N*–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(2,5–difluorofenil)–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–[4–(morfolinometil)fenil]–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(3,5–dimetoxifenil)–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(4–fluoro–2–metoxi–fenil)–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(4–metil–2–piridil)–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(6–metil–2–piridil)–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(5–metil–2–piridil)–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(4–etoxi–2–fluoro–fenil)–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida,

6–(6–metoxi–5–metil–3–piridil)–*N*–(1H–pirazol–3–ilsulfonil)–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida,

2–(2,4–dimetilfenoxi)–6–(p–tolil)–*N*–(1H–pirazol–3–ilsulfonil)piridin–3–carboxamida,

2–(2,4–dimetilfenoxi)–6–(6–metoxi–5–metil–3–piridil)–*N*–(1H–pirazol–3–ilsulfonil)piridin–3–carboxamida,

2–(2,4–dimetilfenoxi)–6–(3–fluoro–5–isopropoxi–fenil)–*N*–(1H–pirazol–3–ilsulfonil)piridin–3–carboxamida,

2–(2,4–dimetilfenoxi)–6–(4–etoxifenil)–*N*–(1H–pirazol–3–ilsulfonil)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(4–cloro–3–propoxi–fenil)–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(3–fluoro–2–hidroxi–fenil)–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–2–(2,4–dimetilfenoxi)–6–(4–etoxifenil)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–2–(2,4–dimetilfenoxi)–6–(3–fluoro–5–isopropoxi–fenil)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–2–(2,4–dimetilfenoxi)–6–(p–tolil)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(3–etilfenil)–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(3–isopropilfenil)–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–[3–(trifluorometil)fenil]–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(4–etilfenil)–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–[4–(trifluorometil)fenil]–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–2–(2,4–dimetilfenoxi)–6–(6–metoxi–5–metil–3–piridil)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(3–cloro–2–metoxi–4–piridil)–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(6–metoxi–2–piridil)–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(6–etoxi–2–piridil)–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(3–fluoro–5–isopropoxi–fenil)–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(5–fluoro–2–metoxi–4–piridil)–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(3–etoxi–4–metoxi–fenil)–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(2–isopropilpirazol–3–il)–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(3–hidroxi–4–metil–fenil)–2–(2,4,6–

trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(4–propoxifenil)–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(4–etoxi–3–metoxi–fenil)–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(2–clorofenil)–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(3,4–dihidro–2*H*–piran–6–il)–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(3–fluoro–4–metil–fenil)–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(ciclopenten–1–il)–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(4–cloro–2–metoxi–fenil)–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(2–fluoro–4–metil–fenil)–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–isopropenil–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(5–cloro–2–metoxi–3–piridil)–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida,

6–(1–isobutilpirazol–4–il)–*N*–(1H–pirazol–3–ilsulfonil)–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(2–piridil)–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida,

N–(1H–pirazol–3–ilsulfonil)–6–(2–piridil)–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida,

6–(3–etoxi–5–fluoro–fenil)–*N*–(1H–pirazol–3–ilsulfonil)–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(6–isopropoxi–3–piridil)–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(2–metoxifenil)–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(3–clorofenil)–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(3–fluorofenil)–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(4–fluoro–2–hidroxi–fenil)–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(3,6–dihidro–2*H*–piran–4–il)–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(3,5–difluorofenil)–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(2,4–dimetoxifenil)–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–[1–metil–3–(trifluorometil)pirazol–4–il]–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(5–cloro–6–metoxi–3–piridil)–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(2,6–dimetoxi–3–piridil)–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(2–isopropoxi–3–piridil)–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–[3–(trifluorometil)–1*H*–pirazol–4–il]–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–[4–(dimetilaminometil)fenil]–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(5–ciano–2–metoxi–fenil)–2–(2,4,6–

trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(5–fluoro–6–metoxi–3–piridil)–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(2–etoxipirimidin–5–il)–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(6–metoxi–5–metil–3–piridil)–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(6–metoxi–2–metil–3–piridil)–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(2–etoxi–3–piridil)–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(1,3–benzodioxol–4–il)–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(1,3–benzodioxol–5–il)–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(4–benciloxi–2–fluoro–fenil)–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(5–fluoro–2–hidroxi–fenil)–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(1–isopropilpirazol–4–il)–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(5–metoxi–3–piridil)–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(1–etilpirazol–4–il)–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(1,5–dimetilpirazol–4–il)–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida,

6–fenil–*N*–(1H–pirazol–5–ilsulfonil)–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida,

6–(4–metoxifenil)–*N*–(1H–pirazol–3–ilsulfonil)–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–

carboxamida,

N–[(2–metoxi–3–piridil)sulfonil]–6–fenil–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(1H–indazol–5–il)–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(3–cianofenil)–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(4–fluoro–3–metoxi–fenil)–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(2–fluoro–6–metoxi–fenil)–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(4–ciano–3–metoxi–fenil)–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(2,5–dimetilpirazol–3–il)–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(2–fluoro–4–metoxi–fenil)–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(1H–indol–4–il)–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(2,5–difluoro–4–metoxi–fenil)–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(p–tolil)–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(2,3–dihidrobenzofuran–5–il)–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(1–metilindol–6–il)–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(2–metilpirazol–3–il)–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(o–tolil)–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–

carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–[2–(ciclopropilamino)pirimidin–5–il]–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–[2–(dimetilamino)pirimidin–5–il]–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(3–fluoro–4–metoxi–fenil)–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(3,4–dimetoxifenil)–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–[4–(1–hidroxi–1–metil–etil)fenil]–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(1–isobutilpirazol–4–il)–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(2–fluoro–5–metoxi–fenil)–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(6–etoxi–3–piridil)–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(4–hidroxi–2–metil–fenil)–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(2,5–dimetoxifenil)–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida,

6–[4–(aminometil)fenil]–*N*–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(2,3–difluorofenil)–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(3–hidroxi–4–metoxi–fenil)–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(3–etoxi–5–fluoro–fenil)–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(2–pirrolidin–1–ilpirimidin–5–il)–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(1–metilindazol–5–il)–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(2–metilindazol–6–il)–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(2–metoxi–5–metil–fenil)–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(2,6–dimetoxifenil)–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(1–isopentilpirazol–4–il)–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(4–etoxifenil)–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(4–hidroxifenil)–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–[3–(hidroximetil)fenil]–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(3–hidroxifenil)–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–[4–(hidroximetil)fenil]–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(2,3–dimetoxifenil)–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(2,4–dimetoxipirimidin–5–il)–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–fenil–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida (Compuesto 203),

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(4–metoxifenil)–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–

carboxamida (Compuesto 17),

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(3–etoxifenil)–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida (Compuesto 61),

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(2,6–dimetilfenil)–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(2–etoxifenil)–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida (Compuesto 250),

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(3–furil)–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida (Compuesto 284),

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–[6–(trifluorometil)–3–piridil]–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida (Compuesto 132),

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(4–cianofenil)–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida (Compuesto 216),

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(3,4–dihidro–2*H*–1,5–benzodioxepin–7–il)–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida (Compuesto 14),

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–[4–(metoximetil)fenil]–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida (Compuesto 66),

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–2–(2,4–dimetilfenoxi)–6–fenil–piridin–3–carboxamida (Compuesto 340),

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–[3–(metoximetil)fenil]–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida (Compuesto 69),

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(2–isopropilpirimidin–5–il)–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida (Compuesto 64),

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(6–metil–3–piridil)–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–[3–(hidroximetil)fenil]–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(3–hidroxifenil)–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–[4–(hidroximetil)fenil]–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(5–etoxi–2–fluoro–fenil)–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–[4–(dimetilcarbamoil)fenil]–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–[3–fluoro–5–(metilcarbamoil)fenil]–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(2–metilindazol–4–il)–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(3,5–dimetoxifenil)–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(2,5–dimetoxifenil)–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(1–isopentilpirazol–4–il)–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(1–propilpirazol–4–il)–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(3–fluoro–5–hidroxi–fenil)–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(1–isobutilpirazol–4–il)–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(3,4–difluorofenil)–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–[3–(2–cianoetilcarbamoil)fenil]–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–[3–fluoro–4–(isopropilcarbamoil)fenil]–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)–2–(1–metil–2–

tetrahidropiran–4–il–etoxi)piridin–3–carboxamida,
N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–2–(1,1–dimetil–2–fenil–etoxi)–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)piridin–3–carboxamida,
N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–2–(1–ciclopentiletoxi)–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)piridin–3–carboxamida,
N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–2–(ciclohexilmetoxi)–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)piridin–3–carboxamida,
N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)–2–(2–metilciclobutoxi)piridin–3–carboxamida,
N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–2–(2–ciclobutiletoxi)–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)piridin–3–carboxamida,
N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)–2–fenetiloxi–piridin–3–carboxamida,
N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)–2–[1–(3–piridil)etoxi]piridin–3–carboxamida,
N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–2–(2–ciclopentiletoxi)–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)piridin–3–carboxamida,
N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–2–(ciclopropoxi)–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)piridin–3–carboxamida,
N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–2–(ciclopentilmetoxi)–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)piridin–3–carboxamida,
N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–2–(ciclopentoxi)–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)piridin–3–carboxamida,
N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–2–(3,3–difluorociclobutoxi)–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)piridin–3–carboxamida,
N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)–2–[(3S)–tetrahidrofuran–3–il]oxi–piridin–3–carboxamida,
N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–2–(2–ciclohexiletoxi)–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–2–(ciclohexoxi)–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–2–(1–bencilciclobutoxi)–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)–2–(tetrahidrofuran–3–ilmetoxi)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–2–(2–ciclopropilciclobutoxi)–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–2–(3–benciloxiciclobutoxi)–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)–2–(tetrahidropiran–2–ilmetoxi)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–2–[(2,4–dimetil–3–piridil)oxi]–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)–2–(2–tetrahidropiran–4–iletoxi)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–2–(ciclobutoxi)–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)–2–[(3R)–tetrahidrofuran–3–il]oxi–piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)–2–(2–tetrahidrofuran–2–iletoxi)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)–2–[2–(4–piridil)etoxi]piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)–2–(2–metoxiciclohexoxi)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)–2–[2–(2–piridil)etoxi]piridin–3–carboxamida,

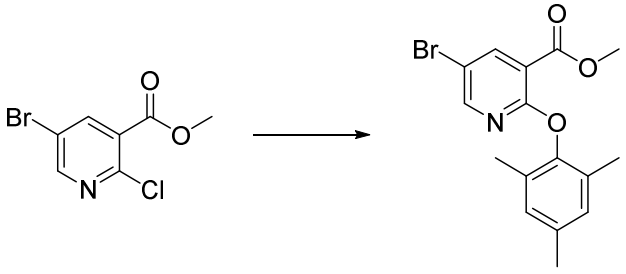
N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–2–(2,2–dimetilciclopentoxi)–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–

fenil)piridin–3–carboxamida,
N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–2–[1–(2,2–dimetilciclopropil)propoxi]–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)piridin–3–carboxamida,
N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)–2–(1–metilciclobutoxi)piridin–3–carboxamida,
N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)–2–[2–(3–piridil)etoxi]piridin–3–carboxamida,
N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)–2–(tetrahidrofuran–2–ilmetoxi)piridin–3–carboxamida,
N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)–2–[(1–metilciclopropil)metoxi]piridin–3–carboxamida,
N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)–2–(2–tetrahidropiran–2–iletoxi)piridin–3–carboxamida,
N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–2–(2–ciclopropiletoxi)–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)piridin–3–carboxamida,
N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(3–isobutoxifenil)–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida (Compuesto 8),
N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(2,6–dimetilfenil)–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida (Compuesto 97),
N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(4–etoxi–3–fluoro–fenil)–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida (Compuesto 161),
N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(4–isopropilfenil)–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida (Compuesto 164),
N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida (Compuesto 196),
N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(4–cloro–2–fluoro–fenil)–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida (Compuesto 207),
N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(4–clorofenil)–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida (Compuesto 234),

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(4–cloro–3–isobutoxi–fenil)–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida (Compuesto 238),
N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(4–cloro–3–isopropoxi–fenil)–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida (Compuesto 281),
N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(4–isobutoxifenil)–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida (Compuesto 320),
N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(7–fluoro–1,3–benzodioxol–4–il)–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida (Compuesto 345),
N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(2–fluoro–5–isobutoxi–fenil)–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida (Compuesto 351),
N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(4–metilciclohexil)–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida (Compuesto 172),
6–(p–tolil)–*N*–(1H–pirazol–3–ilsulfonil)–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida (Compuesto 300),
6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)–*N*–(1H–pirazol–3–ilsulfonil)–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida (Compuesto 318), y
6–(4–etoxifenil)–*N*–(1H–pirazol–3–ilsulfonil)–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida (Compuesto 190).

PREPARACIÓN 16:*N*–(3–aminofenil)sulfonil–5–fenil–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida

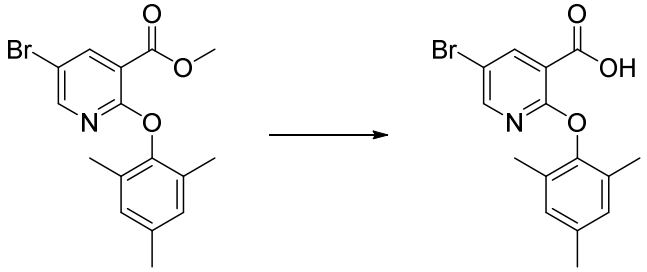
Etapa 1:5–bromo–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxilato de metilo



2,4,6–Trimetilfenol (2,68 g, 19,7 mmol) y 60% de NaH (870 mg, 22 mmol) se combinaron en una mezcla anhidra de *N,N*–dimetilformamida (24 mL) y THF (2,4 mL).La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos bajo

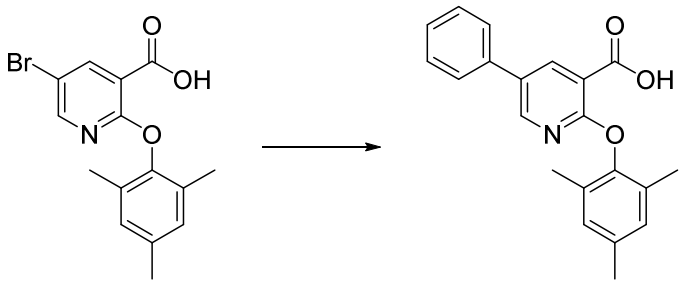
una atmósfera de nitrógeno.5–bromo–2–cloro–piridin–3–carboxilatode metilo (4,93 g, 19,7 mmol) se añadió y la mezcla de reacción se calentó a 60 °C durante 1 h. La mezcla de reacción luego se dejó enfriar hasta temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa de acetato de etilo se lavó tres veces con aguay luego se concentró a presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice (0–50% de acetato de etilo/hexanos) para obtener 5–bromo–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxilatode metilo (5,50 g, 73%) en forma de un sólido amarillo claro.ESI–MS *m/z* calc. 349,0, experimental 350,3 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 2,09 min (3 min de corrida).

Etapa 2:5–bromo–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxilato de metilo



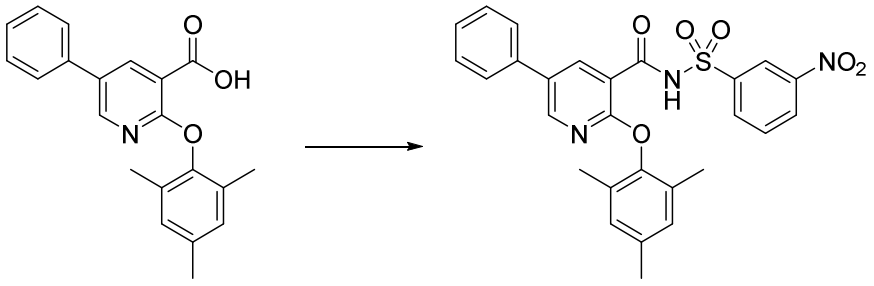
5–bromo–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxilatode metilo (2,60 g, 6,76 mmol) se combinó en una mezcla de metanol (12,95 mL) y agua (17,27 mL) que contenía hidróxido de sodio (810 mg, 20,3 mmol). La suspensión resultante se calentó a 60 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se acidificó con ácido clorhídrico 6 M. El precipitado resultante se filtró, se lavó con agua y se secó en un horno de vacío a 60 °C durante la noche para obtener ácido 5–bromo–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxílico (2,24 g, 98%) en forma de un sólido blanco.ESI–MS *m/z* calc. 335,0, experimental 338,2 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1,75 min (3 min de corrida).

Etapa 3:5–bromo–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxilato de metilo



Ácido 5–Bromo–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxílico (89 mg, 0,26 mmol), ácido fenilborónico (39 mg, 0,32 mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (31 mg, 0,026 mmol) y K_2CO_3 (530 µL de 2,0 M, 1,1 mmol) se combinaron en DME (2,5 mL).La mezcla de reacción se salpicó brevemente con nitrógeno, se tapó y se calentó a 80 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y las capas se separaron. La capa orgánica se sometió a HPLC preparativa (1–99% de acetonitrilo/agua con 5 µM de HCl) para dar ácido 5–fenil–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxílico (54 mg, 61%) en forma de un sólido blanco.ESI–MS *m/z* calc. 333,1, experimental 334,4 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 0,72 min (1 min de corrida).

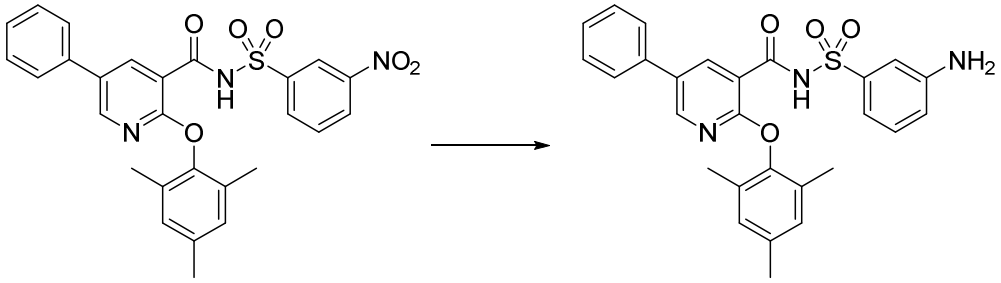
Etapa 4:*N*–(3–nitrofenil)sulfonil–5–fenil–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)–piridin–3–carboxamida



Ácido 5–Fenil–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxílico (54 mg, 0,16 mmol), (3–nitrofenil)sulfonilazanida sódica (73 mg, 0,32 mmol), N–óxido de hexafluorofosfato de N–[(dimetilamino)–1H–1,2,3–triazolo–[4,5–b]piridin–1–ilmetilen]–N–metilmetanaminio (62 mg, 0,16 mmol) y *N,N*–dimetilformamida (1 mL) se combinaron. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 72 h. La mezcla cruda se sometió a HPLC preparativa (1–99% de acetonitrilo/agua con 5 µM de HCl) para dar *N*–(3–nitrofenil)sulfonil–5–fenil–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida (51 mg, 61%) en forma de un sólido blanco. ESI–MS *m/z* calc. 517,1, experimental 518,5 $(M+1)^+$;

tiempo de retención: 2,04 min (3 min de corrida).

Etapa 5:*N*–(3–aminofenil)sulfonil–5–fenil–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)–piridin–3–carboxamida



N–(3–nitrofenil)sulfonil–5–fenil–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida (51 mg, 0,099 mmol) se suspendió en acético (2 mL) que contenía zinc (10 mg, 0,15 mmol).La mezcla de reacción se calentó a 65 ℃ durante 30 min. La mezcla de reacción caliente se filtró y luego se dejó enfriar hasta temperatura ambiente. La mezcla se concentró y el residuo se sometió a HPLC preparativa (1–99% de acetonitrilo/agua con 5 mM de HCl) para dar *N*–(3–aminofenil)sulfonil–5–fenil–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida (18 mg, 38%) en forma de un sólido blanco.ESI–MS *m/z* calc. 487,2, experimental 488,5 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 2,74 min (3 min de corrida).

El siguiente compuesto se puede sintetizar usando los procedimientos descritos en la presente:*N*–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–5–(2–propilfenil)–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–5–(2–isopropilfenil)–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–5–(2–*ter*–butilfenil)–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida,

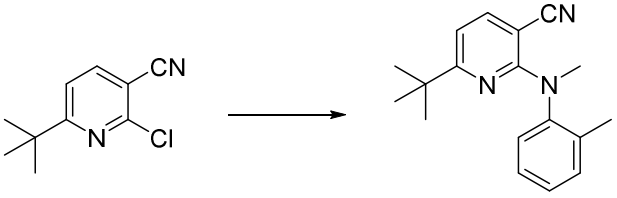
N–(3–aminofenil)sulfonil–6–*ter*–butil–4–metoxi–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–5–(o–tolil)–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida, y

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–5–(2–etilfenil)–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida.

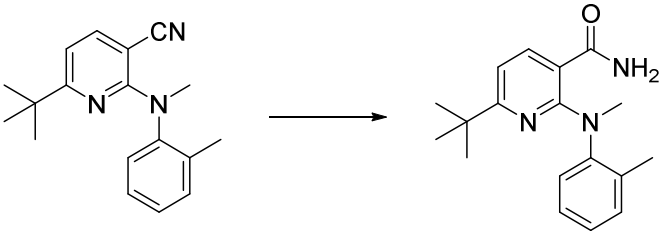
PREPARACIÓN 17:*N*–(3–aminofenil)sulfonil–6–*ter*–butil–2–(*N*,2–dimetilanilino)piridin–3–carboxamida (Compuesto 193)

Etapa 1:6–*ter*–butil–2–(*N*,2–dimetilanilino)piridin–3–carbonitrilo



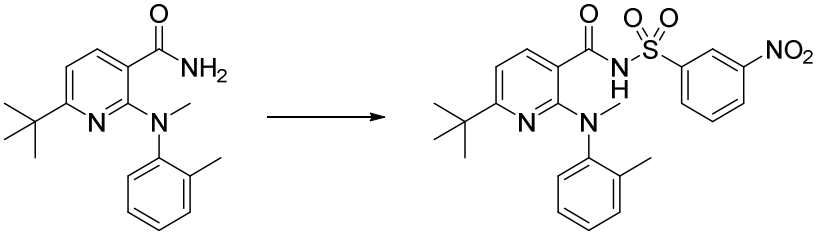
Una mezcla de 6–*ter*–butil–2–cloro–piridin–3–carbonitrilo (100 mg, 0,514 mmol),*N*,2–dimetilanilina (76 µL, 0,62 mmol), KHMDS (1,2 mL de 0,5 M, 0,62 mmol) y dioxano (1,5 mL) se calentó a 100 °C durante 20 min. La mezcla se dividió entre acetato de etilo y HCl 1 N. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3x).Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. El residuo se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice (0–25% de acetato de etilo/hexanos) para dar 6–*ter*–butil–2–(N,2–dimetilanilino)piridin–3–carbonitrilo (40 mg, 26%).ESI–MS *m/z* calc. 279,2, experimental 280,4 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 2,28 min (3 min de corrida).

Etapa 2:6–*ter*–butil–2–(N,2–dimetilanilino)piridin–3–carboxamida



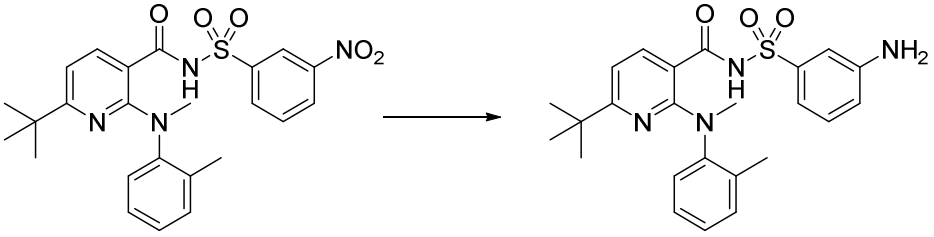
Una mezcla de 6–*ter*–butil–2–(*N*,2–dimetilanilino)piridin–3–carbonitrilo (40 mg, 0,14 mmol) y KOH (340 µL de 4,0 M, 1,4 mmol) en EtOH (1,2 mL) se calentó a 90 °C durante la noche. La mezcla se concentró, se acidificó con HCl 2 N y los sólidos se recolectaron para dar un sólido blanquecino. Los sólidos se colocaron en un horno de vacío a 55 °C durante la noche para dar 6–*ter*–butil–2–(N,2–dimetilanilino)piridin–3–carboxamida (40 mg, 30%) en forma de un sólido blanquecino.ESI–MS *m/z* calc. 297,2, experimental 298,4 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 0,68 min (1 min de corrida).

Etapa 3:6–*ter*–butil–2–(*N*,2–dimetilanilino)–*N*–(3–nitrofenil)sulfonil–piridin–3–carboxamida



Hidruro de sodio (16 mg, 60%, 0,40 mmol) se añadió a una mezcla de 6–*ter*–butil–2–(*N*,2–dimetilanilino)piridin–3–carboxamida (40 mg, 0,13 mmol) y *N,N*–dimetilformamida (1 mL).La mezcla se dejó agitar durante 15 min antes de añadir cloruro de 3–nitrobencensulfonilo (45 mg, 0,20 mmol).La mezcla se dejó agitar durante 1H antes de añadir dos gotas de metanol. La mezcla se filtró y se sometió a HPLC preparativa (10–99% de acetonitrilo/agua con 0,05 mM de HCl) para dar 6–*ter*–butil–2–(*N*,2–dimetilanilino)–*N*–(3–nitrofenil)sulfonil–piridin–3–carboxamida.ESI–MS *m/z* calc. 482,2, experimental 483,3 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 0,82 min (1 min de corrida).

Etapa 4:*N*–(3–aminofenil)sulfonil–6–*ter*–butil–2–(*N*,2–dimetilanilino)piridin–3–carboxamida (Compuesto 193)



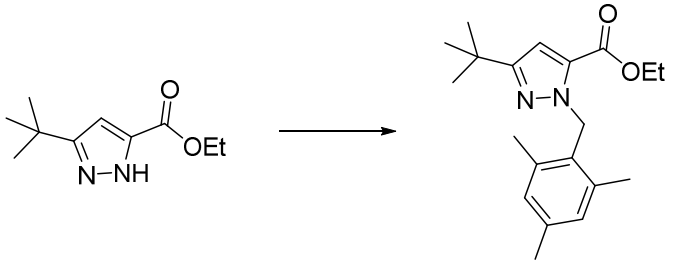
Zinc (9,0 mg, 0,13 mmol) se añadió a una mezcla de 6–*ter*–butil–2–(*N*,2–dimetilanilino)–*N*–(3–nitrofenil)sulfonil–piridin–3–carboxamida y ácido acético (1 mL) a temperatura ambiente. La mezcla se dejó agitar durante 20 min antes de filtrar y someter a HPLC preparativa (10–99% de acetonitrilo/agua con 0,05 mM de HCl) para dar *N*–(3–aminofenil)sulfonil–6–*ter*–butil–2–(*N*,2–dimetilanilino)piridin–3–carboxamida (Compuesto 193) (1,2 mg, 2% durante 2 etapas).ESI–MS *m/z* calc. 452,2, experimental 453,3 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1,90 minutos (3 min de corrida).

El siguiente compuesto se puede sintetizar usando los procedimientos descritos en la presente:*N*–(3–aminofenil)sulfonil–6–*ter*–butil–2–(*N*–metilanilino)piridin–3–

carboxamida (Compuesto 85).

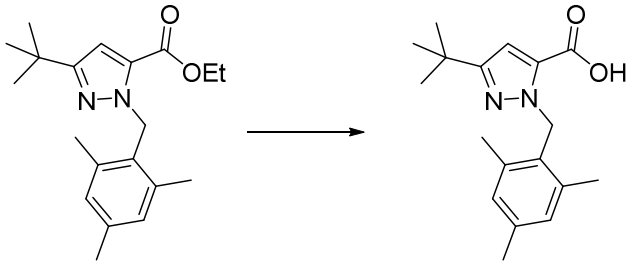
PREPARACIÓN 18:*N*–(3–aminofenil)sulfonil–5–*ter*–butil–2–[(2,4,6–trimetilfenil)metil]pirazol–3–carboxamida (Compuesto 110)

Etapa 1:5–*ter*–butil–2–[(2,4,6–trimetilfenil)metil]pirazol–3–carboxilato de etilo



A una mezcla de 5–*ter*–butil–4*H*–pirazol–3–carboxilatode etilo (500 mg, 2,55 mmol) y *N,N*–dimetilformamida (5 mL) se añadió 2–(bromometil)–1,3,5–trimetil–benceno (543 mg, 2,55 mmol) y K_2CO_3 (704 mg, 5,10 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante la noche.Más 2–(bromometil)–1,3,5–trimetil–benceno (200 mg, 1,02 mmol) y K_2CO_3 (704 mg, 5,10 mmol) se añadieron y la mezcla se calentó a 80 °C durante otras 18 h. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente antes de añadir agua (20 mL).La mezcla se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 mL).Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El residuo se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice (0–50% de acetato de etilo/hexanos) para dar 5–*ter*–butil–2–[(2,4,6–trimetilfenil)metil]pirazol–3–carboxilatode etilo (642 mg, 77%).ESI–MS *m/z* calc. 328,2, experimental 329,4 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 0,99 min (1 min de corrida).

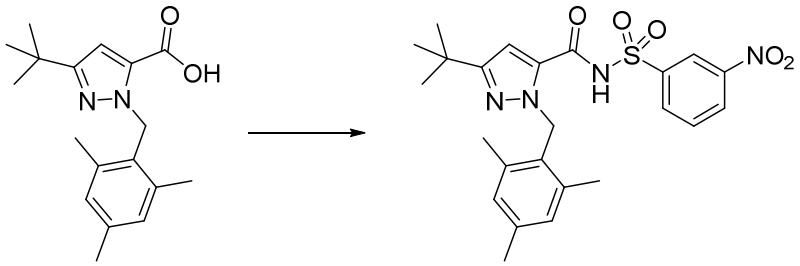
Etapa 2:ácido 5–*ter*–butil–2–[(2,4,6–trimetilfenil)metil]pirazol–3–carboxílico



5–*ter*–butil–2–[(2,4,6–trimetilfenil)metil]pirazol–3–carboxilatode etilo (5,00 g, 15,2 mmol) y NaOH (4,87 g, 122 mmol) se combinaron en aTHF (20 mL) y agua (20 mL).La mezcla se calentó a 60 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se acidificó por adición

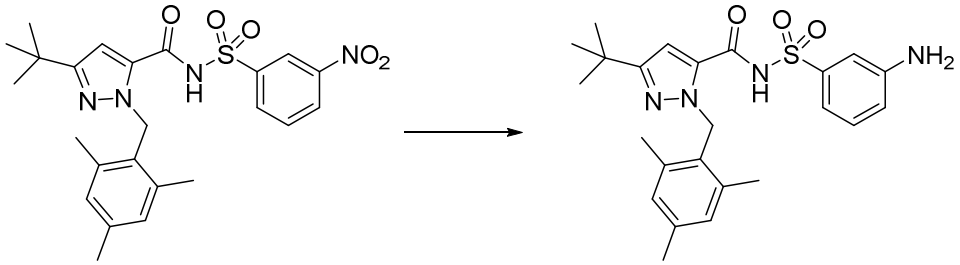
de HCl 6 M y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se evaporaron para dar ácido 5–*ter*–butil–2–[(2,4,6–trimetilfenil)–metil]pirazol–3–carboxílico (4,38 g, 96%).^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 13,23 (s, 1H), 6,83 (s, 2H), 6,68 (s, 1H), 5,64 (s, 2H), 2,24 (s, 6H), 2,21 (s, 3H), 1,15 (s, 9H).ESI–MS *m/z* calc. 300,2, experimental 301,4 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 2,21 min (3 min de corrida).

Etapa 3:5–*ter*–butil–*N*–(3–nitrofenil)sulfonil–2–[(2,4,6–trimetilfenil) metil]pirazol–3–carboxamida



Ácido 5–*ter*–Butil–2–[(2,4,6–trimetilfenil)metil]pirazol–3–carboxílico (108 mg, 0,356 mmol), 3–nitrobencensulfonamida (109 mg, 0,539 mmol), N–óxido de hexafluorofosfato de N–[(dimetilamino)–1H–1,2,3–triazolo–[4,5–b]piridin–1–ilmetilen]–N–metilmetanaminio (137 mg, 0,356 mmol) y trietilamina (100 µL, 0,719 mmol) se combinaron en *N,N*–dimetilformamida (2,3 mL)y se calentó a 60 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se filtróy se sometió a HPLC preparativa (10–99% de acetonitrilo/aguacon 0,05 mM de HCl) para dar 5–*ter*–butil–*N*–(3–nitrofenil)sulfonil–2–[(2,4,6–trimetilfenil)–metil]pirazol–3–carboxamida (105 mg, 60,9%).ESI–MS *m/z* calc. 484,2, experimental 485,3 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 2,27 min (3 min de corrida).

4:*N*–(3–aminofenil)sulfonil–5–*ter*–butil–2–[(2,4,6–trimetilfenil)metil]–pirazol–3–carboxamida



5–*ter*–Butil–*N*–(3–nitrofenil)sulfonil–2–[(2,4,6–trimetilfenil)metil]–pirazol–3–

carboxamida (105 mg, 0,217 mmol) se disolvió en metanol (9 mL) con Pd/C (38 mg, 0,036 mmol) bajo un balón de hidrógeno y la mezcla se agitó durante 30 min. La mezcla de reacción se filtró, se evaporó y el residuo se purificó por LC/MS utilizando un gradiente de 10–99% de acetonitrilo en 5 mM de HCl acuoso para obtener *N*–(3–aminofenil)sulfonil–5–*ter*–butil–2–[(2,4,6–trimetilfenil)metil]pirazol–3–carboxamida (Compuesto 110) (72 mg, 44%).^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 7,26 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,21 (t, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,12 – 7,06 (m, 1H), 7,01 (s, 1H), 6,89 – 6,83 (m, 1H), 6,77 (s, 2H), 5,45 (s, 2H), 2,17 (s, 3H), 2,11 (s, 6H), 1,14 (s, 9H).ESI–MS *m/z* calc. 454,2, experimental 455,4 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 2,06 min (3 min de corrida).

Los siguientes compuestos se pueden sintetizar usando los procedimientos descritos en la presente:

3–(*ter*–butil)–1–(1–mesitiletil)–*N*–(fenilsulfonil)–1*H*–pirazol–5–carboxamida (Compuesto 201),

N–(3–aminofenil)sulfonil–3–ter–butil–1–[(2,4,6–trimetilfenil)metil]pirazol–4–carboxamida,

3–(*ter*–butil)–1–(2–fluoro–5–(trifluorometil)bencil)–*N*–(fenilsulfonil)–1*H*–pirazol–5–carboxamida (Compuesto 35),

3–(*ter*–butil)–*N*–((3–(dimetilamino)fenil)sulfonil)–1–(2,4,6–trimetilbencil)–1*H*–pirazol–5–carboxamida (Compuesto 270),

N–((3–aminofenil)sulfonil)–3–(*ter*–butil)–1–(2,4,6–triclorobencil)–1*H*–pirazol–5–carboxamida (Compuesto 303),

3–(*ter*–butil)–1–(2,6–dimetilbencil)–*N*–((1–metil–1*H*–indol–4–il)sulfonil)–1*H*–pirazol–5–carboxamida (Compuesto 210),

N–((3–aminofenil)sulfonil)–3–(*ter*–butil)–1–(4–(*ter*–butil)–2,6–dimetilbencil)–1*H*–pirazol–5–carboxamida (Compuesto 156),

3–(4–(difluorometil)fenil)–1–(2,6–dimetilbencil)–*N*–(fenilsulfonil)–1*H*–pirazol–5–carboxamida (Compuesto 119),

N–(3–aminofenil)sulfonil–5–*ter*–butil–4–metoxi–2–[(2,4,6–trimetilfenil)metil]pirazol–3–carboxamida

N–((3–aminofenil)sulfonil)–3–(*ter*–butil)–1–(2–cloro–6–(trifluorometil)bencil)–1*H*–pirazol–5–carboxamida (Compuesto 189),
3–(*ter*–butil)–*N*–((3–(dimetilamino)–2–metilfenil)sulfonil)–1–(2,4,6–trimetilbencil)–1*H*–pirazol–5–carboxamida (Compuesto 104),
N–((3–amino–2–metilfenil)sulfonil)–3–(*ter*–butil)–1–(2,4,6–trimetilbencil)–1*H*–pirazol–5–carboxamida (Compuesto 123),
3–(*ter*–butil)–*N*–((1–metil–1*H*–indol–7–il)sulfonil)–1–(2–metil–3–(trifluorometil)bencil)–1*H*–pirazol–5–carboxamida (Compuesto 276),
3–(*ter*–butil)–*N*–(m–tolilsulfonil)–1–(2,4,6–trimetilbencil)–1*H*–pirazol–5–carboxamida (Compuesto 80),
N–((3–amino–4–fluorofenil)sulfonil)–3–(*ter*–butil)–1–(2,6–dimetilbencil)–1*H*–pirazol–5–carboxamida (Compuesto 150),
3–(*ter*–butil)–*N*–(quinolin–5–ilsulfonil)–1–(2,4,6–trimetilbencil)–1*H*–pirazol–5–carboxamida (Compuesto 352),
N–((3–aminofenil)sulfonil)–3–(*ter*–butil)–1–(2,3,5,6–tetrametilbencil)–1*H*–pirazol–5–carboxamida (Compuesto 317),
3–(*ter*–butil)–1–(2,6–dimetilbencil)–*N*–(tiofen–2–ilsulfonil)–1*H*–pirazol–5–carboxamida (Compuesto 77),
3–(*ter*–butil)–*N*–(fenilsulfonil)–1–(2,4,6–triclorobencil)–1*H*–pirazol–5–carboxamida (Compuesto 145),
3–(*ter*–butil)–1–(2,6–dimetilbencil)–*N*–((2–metoxi–3–metilfenil)sulfonil)–1*H*–pirazol–5–carboxamida (Compuesto 59),
N–(3–aminofenil)sulfonil–5–*ter*–butil–2–[2–(2,4,6–trimetilfenil)etil]pirazol–3–carboxamida (Compuesto 7),
3–(*ter*–butil)–*N*–(fenilsulfonil)–1–(2,4,6–trimetilbencil)–1*H*–pirazol–5–carboxamida,
3–(*ter*–butil)–1–(naftalen–1–ilmetil)–*N*–(fenilsulfonil)–1*H*–pirazol–5–carboxamida (Compuesto 328),
3–(*ter*–butil)–*N*–((3–(metilamino)fenil)sulfonil)–1–(2,4,6–trimetilbencil)–1*H*–pirazol–5–carboxamida (Compuesto 249),

3–(*ter*–butil)–*N*–((1–(2–hidroxietil)–1*H*–indol–4–il)sulfonil)–1–(2,4,6–trimetilbencil)–1*H*–pirazol–5–carboxamida (Compuesto 188),

N–((3–aminofenil)sulfonil)–3–(*ter*–butil)–4–metil–1–(2,4,6–trimetilbencil)–1*H*–pirazol–5–carboxamida (Compuesto 20),

3–(*ter*–butil)–1–(2,6–dimetilbencil)–*N*–((2–fluorofenil)sulfonil)–1*H*–pirazol–5–carboxamida (Compuesto 57),

3–(*ter*–butil)–*N*–((2–cianofenil)sulfonil)–1–(2,4,6–trimetilbencil)–1*H*–pirazol–5–carboxamida (Compuesto 266),

3–(*ter*–butil)–*N*–((3–hidroxifenil)sulfonil)–1–(2,4,6–trimetilbencil)–1*H*–pirazol–5–carboxamida (Compuesto 84),

3–(*ter*–butil)–1–(2,6–dimetilbencil)–*N*–(fenilsulfonil)–1*H*–pirazol–5–carboxamida (Compuesto 257),

N–((3–amino–4–metilfenil)sulfonil)–3–(*ter*–butil)–1–(2,6–dimetilbencil)–1*H*–pirazol–5–carboxamida (Compuesto 312),

1–(3–(1*H*–pirrol–1–il)bencil)–3–(*ter*–butil)–*N*–(fenilsulfonil)–1*H*–pirazol–5–carboxamida (Compuesto 108),

3–(*ter*–butil)–1–(5–fluoro–2–(trifluorometil)bencil)–*N*–(fenilsulfonil)–1*H*–pirazol–5–carboxamida (Compuesto 3),

N–((3–acetilfenil)sulfonil)–3–(*ter*–butil)–1–(2,4,6–trimetilbencil)–1*H*–pirazol–5–carboxamida (Compuesto 332),

N–((1*H*–indol–4–il)sulfonil)–3–(*ter*–butil)–1–(2–metil–3–(trifluorometil)bencil)–1*H*–pirazol–5–carboxamida (Compuesto 60),

3–(*ter*–butil)–*N*–((2,6–difluorofenil)sulfonil)–1–(2,6–dimetilbencil)–1*H*–pirazol–5–carboxamida (Compuesto 170),

N–((4–aminofenil)sulfonil)–3–(*ter*–butil)–1–(2,6–dimetilbencil)–1*H*–pirazol–5–carboxamida (Compuesto 81),

N–((3–aminofenil)sulfonil)–3–(*ter*–butil)–1–(2–fluoro–6–(trifluorometil)bencil)–1*H*–pirazol–5–carboxamida (Compuesto 239),

N–((3–aminofenil)sulfonil)–3–(*ter*–butil)–1–(1–(o–tolil)etil)–1*H*–pirazol–5–carboxamida

(Compuesto 342),
N–((6–aminopiridin–2–il)sulfonil)–3–(*ter*–butil)–4–metil–1–(2,4,6–trimetilbencil)–1*H*–pirazol–5–carboxamida (Compuesto 356),
N–((2–aminofenil)sulfonil)–3–(*ter*–butil)–1–(2,6–dimetilbencil)–1*H*–pirazol–5–carboxamida,
N–((3–aminofenil)sulfonil)–3–(*ter*–butil)–1–(1–ciclohexiletil)–1*H*–pirazol–5–carboxamida (Compuesto 287),
N–((3–aminofenil)sulfonil)–3–(*ter*–butil)–1–(1–fenilpropil)–1*H*–pirazol–5–carboxamida (Compuesto 165),
3–(*ter*–butil)–*N*–((4–hidroxifenil)sulfonil)–1–(2,4,6–trimetilbencil)–1*H*–pirazol–5–carboxamida (Compuesto 269),
N–((3–aminofenil)sulfonil)–3–(1–metilciclopropil)–1–(2,4,6–trimetilbencil)–1*H*–pirazol–5–carboxamida (Compuesto 158),
3–(*ter*–butil)–1–(2–metil–3–(trifluorometil)bencil)–*N*–(fenilsulfonil)–1*H*–pirazol–5–carboxamida (Compuesto 98),
N–((3–aminofenil)sulfonil)–3–(*ter*–butil)–1–(2,6–dimetilbencil)–1*H*–pirazol–5–carboxamida (Compuesto 185),
N–((3–aminofenil)sulfonil)–3–isobutil–1–(2,4,6–trimetilbencil)–1*H*–pirazol–5–carboxamida (Compuesto 167),
3–(*ter*–butil)–*N*–((2,3–dihidrobenzofuran–7–il)sulfonil)–1–(2,6–dimetilbencil)–1*H*–pirazol–5–carboxamida (Compuesto 211),
N–((6–aminopiridin–2–il)sulfonil)–3–(*ter*–butil)–1–(2,4,6–trimetilbencil)–1*H*–pirazol–5–carboxamida (Compuesto 173),
3–(*ter*–butil)–1–(2–metoxifenetil)–*N*–(fenilsulfonil)–1*H*–pirazol–5–carboxamida (Compuesto 157),
N–((1*H*–indazol–4–il)sulfonil)–3–(*ter*–butil)–1–(2,6–dimetilbencil)–1*H*–pirazol–5–carboxamida (Compuesto 86),
N–(bencensulfonil)–5–*ter*–butil–2–[(1–metilindol–4–il)metil]pirazol–3–carboxamida (Compuesto 245),

3–(*ter*–butil)–*N*–((3–metoxipiridin–2–il)sulfonil)–1–(2,4,6–trimetilbencil)–1*H*–pirazol–5–carboxamida (Compuesto 44),

N–((3–aminofenil)sulfonil)–3–(*ter*–butil)–1–(naftalen–1–ilmetil)–1*H*–pirazol–5–carboxamida (Compuesto 295),

N–((3–aminofenil)sulfonil)–3–(*ter*–butil)–1–((1–metil–1*H*–indol–7–il)metil)–1*H*–pirazol–5–carboxamida,

3–(*ter*–butil)–1–(2,6–dimetilbencil)–*N*–((2–(metilamino)piridin–4–il)sulfonil)–1*H*–pirazol–5–carboxamida,

5–*ter*–butil–2–[(2,6–dimetilfenil)metil]–*N*–(2–metoxifenil)sulfonil–pirazol–3–carboxamida,

1–((1*H*–indol–7–il)metil)–*N*–((3–aminofenil)sulfonil)–3–(*ter*–butil)–1*H*–pirazol–5–carboxamida,

N–[(2–amino–3–piridil)sulfonil]–5–*ter*–butil–2–[(2,4,6–trimetilfenil)metil]pirazol–3–carboxamida,

N–((3–aminofenil)sulfonil)–3–(*ter*–butil)–1–((1–metilciclohexil)metil)–1*H*–pirazol–5–carboxamida,

N–(4–aminofenil)sulfonil–5–*ter*–butil–2–[(2,4,6–trimetilfenil)metil]pirazol–3–carboxamida,

3–(*ter*–butil)–1–(4–(*ter*–butil)–2,6–dimetilbencil)–*N*–(fenilsulfonil)–1*H*–pirazol–5–carboxamida,

3–(*ter*–butil)–*N*–((3–etilfenil)sulfonil)–1–(2,4,6–trimetilbencil)–1*H*–pirazol–5–carboxamida,

3–(*ter*–butil)–*N*–((3–clorofenil)sulfonil)–1–(2,4,6–trimetilbencil)–1*H*–pirazol–5–carboxamida,

N–(3–aminofenil)sulfonil–5–*ter*–butil–2–(1–feniletil)pirazol–3–carboxamida,

N–((3–aminofenil)sulfonil)–3–isopropil–1–(2,4,6–trimetilbencil)–1*H*–pirazol–5–carboxamida,

5–*ter*–butil–2–[(2,6–dimetilfenil)metil]–N–[3–(2–metilpirimidin–4–il)fenil]sulfonil–pirazol–3–carboxamida,

N–((3–aminofenil)sulfonil)–3–(*ter*–butil)–1–(2,4–diclorobencil)–1*H*–pirazol–5–carboxamida,

3–(*ter*–butil)–*N*–((3–fluorofenil)sulfonil)–1–(2,4,6–trimetilbencil)–1*H*–pirazol–5–carboxamida,

3–(*ter*–butil)–*N*–((2–metoxifenil)sulfonil)–1–(2,4,6–trimetilbencil)–1*H*–pirazol–5–carboxamida,

3–(*ter*–butil)–*N*–((3–cianofenil)sulfonil)–1–(2,4,6–trimetilbencil)–1*H*–pirazol–5–carboxamida,

N–((4–aminofenil)sulfonil)–3–(*ter*–butil)–1–(2,4,6–trimetilbencil)–1*H*–pirazol–5–carboxamida,

N–((2–aminofenil)sulfonil)–3–(*ter*–butil)–1–(2,4,6–trimetilbencil)–1*H*–pirazol–5–carboxamida,

3–(*ter*–butil)–*N*–(piridin–4–ilsulfonil)–1–(2,4,6–trimetilbencil)–1*H*–pirazol–5–carboxamida,

3–(*ter*–butil)–*N*–((3–metoxifenil)sulfonil)–1–(2,4,6–trimetilbencil)–1*H*–pirazol–5–carboxamida,

N–((3–aminofenil)sulfonil)–3–(*ter*–butil)–1–(2,4–dimetilbencil)–1*H*–pirazol–5–carboxamida,

5–*ter*–butil–*N*–(1H–indol–4–ilsulfonil)–2–[(2,4,6–trimetilfenil)metil]pirazol–3–carboxamida (Compuesto 180),

3–(*ter*–butil)–1–(5–metil–2–(trifluorometil)bencil)–*N*–(fenilsulfonil)–1*H*–pirazol–5–carboxamida (Compuesto 304),

N–((3–aminofenil)sulfonil)–1–(2,4,6–trimetilbencil)–1*H*–benzo[*d*]imidazol–2–carboxamida (Compuesto 71),

N–(3–aminofenil)sulfonil–5–*ter*–butil–2–[(1–metilindol–4–il)metil]pirazol–3–carboxamida,

5–*ter*–butil–*N*–[(2–metoxi–3–piridil)sulfonil]–2–[(2,4,6–trimetilfenil)metil]pirazol–3–carboxamida,

5–*ter*–butil–2–[(2,6–dimetilfenil)metil]–*N*–(3–tienilsulfonil)pirazol–3–carboxamida,

N–(2–aminofenil)sulfonil–5–*ter*–butil–2–[(2,6–dimetilfenil)metil]pirazol–3–carboxamida (Compuesto 88),

5–*ter*–butil–2–[(2,6–dimetilfenil)metil]–*N*–(1H–indol–7–ilsulfonil)pirazol–3–carboxamida,

N–(3–aminofenil)sulfonil–5–*ter*–butil–2–(1H–indol–7–ilmetil)pirazol–3–carboxamida,

N–(3–aminofenil)sulfonil–5–*ter*–butil–2–[(1–metilindol–7–il)metil]pirazol–3–carboxamida,

5–*ter*–butil–2–[(2,6–dimetilfenil)metil]–*N*–[[2–(metilamino)–4–piridil]sulfonil]pirazol–3–carboxamida,

N–(3–aminofenil)sulfonil–5–*ter*–butil–2–[(1–metilciclohexil)metil]pirazol–3–carboxamida,

N–(bencensulfonil)–5–*ter*–butil–2–[(4–*ter*–butil–2,6–dimetil–fenil)metil]pirazol–3–carboxamida,

N–(3–aminofenil)sulfonil–5–*ter*–butil–2–[(1R)–1–feniletil]pirazol–3–carboxamida,

N–[(2–amino–3–piridil)sulfonil]–5–*ter*–butil–2–[(2,4,6–trimetilfenil)metil]pirazol–3–carboxamida,

5–*ter*–butil–2–[(2,6–dimetilfenil)metil]–*N*–(3–tienilsulfonil)pirazol–3–carboxamida,

5–*ter*–butil–*N*–[(2–metoxi–3–piridil)sulfonil]–2–[(2,4,6–trimetilfenil)metil]pirazol–3–carboxamida,

5–*ter*–butil–2–[(2,6–dimetilfenil)metil]–*N*–(2–furilsulfonil)pirazol–3–carboxamida,

N–[4–(aminometil)fenil]sulfonil–5–*ter*–butil–2–[(2,4,6–trimetilfenil)metil]pirazol–3–carboxamida,

5–*ter*–butil–*N*–(4–piridilsulfonil)–2–[(2,4,6–trimetilfenil)metil]pirazol–3–carboxamida,

N–(3–aminofenil)sulfonil–5–*ter*–butil–2–[(2,4–diclorofenil)metil]pirazol–3–carboxamida,

5–*ter*–butil–*N*–(3–etilfenil)sulfonil–2–[(2,4,6–trimetilfenil)metil]pirazol–3–carboxamida,

N–(3–aminofenil)sulfonil–5–*ter*–butil–2–(1–feniletil)pirazol–3–carboxamida,

5–*ter*–butil–*N*–(3–clorofenil)sulfonil–2–[(2,4,6–trimetilfenil)metil]pirazol–3–carboxamida,

N–(2–aminofenil)sulfonil–5–*ter*–butil–2–[(2,4,6–trimetilfenil)metil]pirazol–3–

carboxamida,

N–(3–aminofenil)sulfonil–5–isopropil–2–[(2,4,6–trimetilfenil)metil]pirazol–3–carboxamida,

N–(1H–pirazol–3–ilsulfonil)–3–[(2,4,6–trimetilfenil)metil]–1,2,4,5–tetrahidro–3–benzazepin–4–carboxamida,

N–[(2–oxo–1*H*–piridin–3–il)sulfonil]–3–[(2,4,6–trimetilfenil)metil]–1,2,4,5–tetrahidro–3–benzazepin–4–carboxamida,

N–[(6–morfolino–2–piridil)sulfonil]–3–[(2,4,6–trimetilfenil)metil]–1,2,4,5–tetrahidro–3–benzazepin–4–carboxamida,

N–[[6–(metilamino)–2–piridil]sulfonil]–3–[(2,4,6–trimetilfenil)metil]–1,2,4,5–tetrahidro–3–benzazepin–4–carboxamida,

N–[[6–(2–hidroxietilamino)–2–piridil]sulfonil]–3–[(2,4,6–trimetilfenil)metil]–1,2,4,5–tetrahidro–3–benzazepin–4–carboxamida,

N–[(2–metoxi–3–piridil)sulfonil]–3–[(2,4,6–trimetilfenil)metil]–1,2,4,5–tetrahidro–3–benzazepin–4–carboxamida,

N–[(6–metoxi–2–piridil)sulfonil]–3–[(2,4,6–trimetilfenil)metil]–1,2,4,5–tetrahidro–3–benzazepin–4–carboxamida,

N–(bencensulfonil)–3–[(2,4,6–trimetilfenil)metil]–1,2,4,5–tetrahidro–3–benzazepin–4–carboxamida,

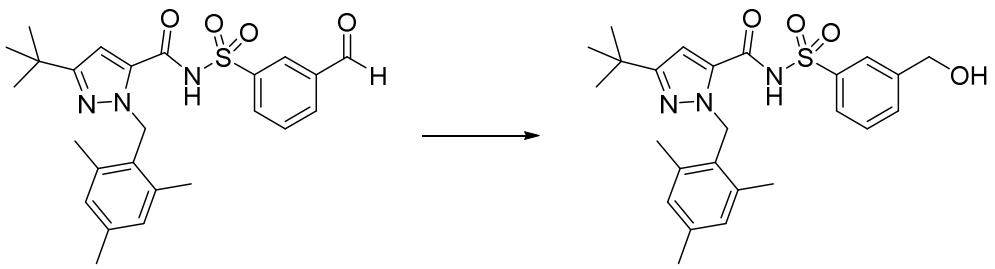
N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–3–[(2,4,6–trimetilfenil)metil]–1,2,4,5–tetrahidro–3–benzazepin–4–carboxamida,

N–(2–piridilsulfonil)–3–[(2,4,6–trimetilfenil)metil]–1,2,4,5–tetrahidro–3–benzazepin–4–carboxamida,

N–(3–aminofenil)sulfonil–5–*ter*–butil–2–[(1–metilindol–4–il)metil]pirazol–3–carboxamida, y

N–(bencensulfonil)–5–*ter*–butil–2–[(2,4,6–trimetilfenil)metil]pirazol–3–carboxamida (Compuesto 45).

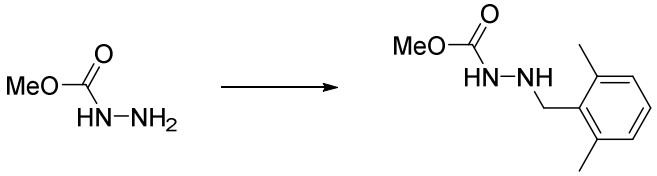
PREPARACIÓN 19:5–*ter*–butil–*N*–[3–(hidroximetil)fenil]sulfonil–2–[(2,4,6–trimetilfenil)metil]pirazol–3–carboxamida (Compuesto 39)



Una solución de 3–(*ter*–Butil)–*N*–((3–formilfenil)sulfonil)–1–(2,4,6–trimetilbencil)–1*H*–pirazol–5–carboxamida (preparada de acuerdo con los procedimientos descritos en la presente, 50 mg, 0,11 mmol) y metanol anhidro (5 mL) se enfrió hasta 0 °C. La mezcla se purgó con nitrógeno antes de añadir borhidruro de sodio (7,6 mg, 0,20 mmol).La mezcla se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitódurante la noche.La mezcla de reacción se enfría otra vez hasta 0 °C antes de añadir más borhidruro de sodio (7,6 mg, 0,20 mmol). La mezcla se calentó hasta temperatura ambiente y se dejó agitar durante 4 h. Los solventes se removieron y el residuo crudo se extrajo en DMSOy se sometió a HPLC preparativa (10–99% de acetonitrilo/aguacon 0,05 mM de HCl) para dar 5–*ter*–butil–*N*–[3–(hidroximetil)fenil]sulfonil–2–[(2,4,6–trimetilfenil)metil]pirazol–3–carboxamida (Compuesto 39) (28 mg, 56%).^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 12,51 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,87 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,63 (dt, *J* = 15,3, 7,7 Hz, 2H), 7,01 (s, 1H), 6,75 (s, 2H), 5,42 (s, 2H), 4,63 (s, 2H), 2,16 (s, 3H), 2,07 (d, *J* = 6,4 Hz, 6H), 1,14 (s, 9H).ESI–MS *m/z* calc. 469,2, experimental 470,0 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 2,12 min (3 min de corrida).

PREPARACIÓN 20:*N*–(bencensulfonil)–2–[(2,6–dimetilfenil)metil]–5–(2–metoxifenil)pirazol–3–carboxamida (Compuesto 347)

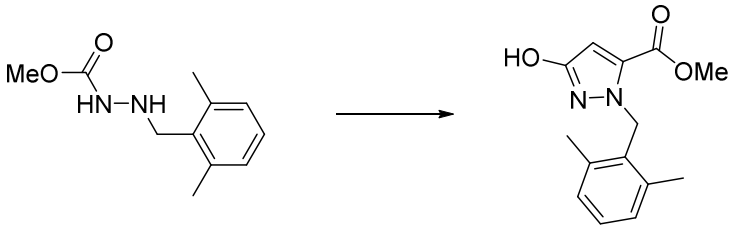
Etapa 1:*N*–[(2,6–dimetilfenil)metilamino]carbamato de metilo



2–(clorometil)–1,3–dimetil–benceno (25,0 g, 162 mmol), metil *N*–aminocarbamato (29,1 g, 323 mmol) y K_2CO_3 (33,5 g, 243 mmol) se combinaron en *N,N*–dimetilformamida (150 mL)y se calentó a 80 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se

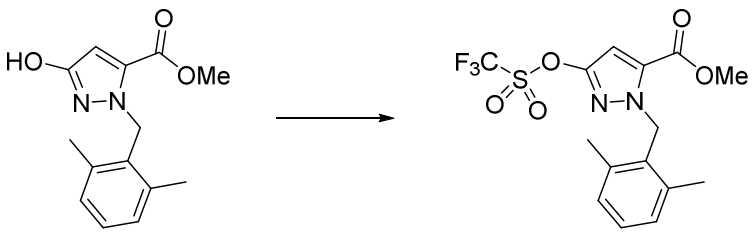
concentró y el material crudo se dividió entre acetato de etilo y agua. Las capas orgánicas se separaron, se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato de sodio. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró. El residuo se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice (0–60% de acetato de etilo/hexanos) para dar *N*–[(2,6–dimetilfenil)metilamino]carbamatode metilo (18,0 g, 53%).ESI–MS *m/z* calc. 208,3, experimental 209,2 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 0,41 min (1 min de corrida).

Etapa 2:2–[(2,6–dimetilfenil)metil]–5–hidroxi–pirazol–3–carboxilato de metilo



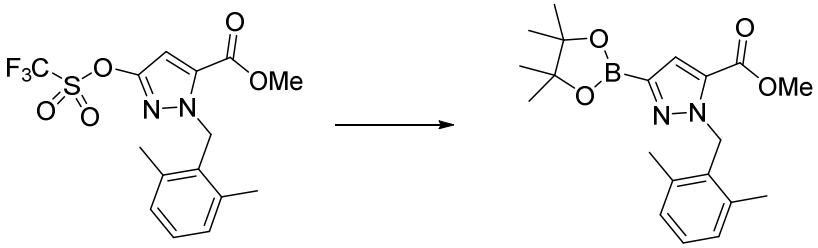
Metil *N*–[(2,6–dimetilfenil)metilamino]carbamato (18,0 g, 86,4 mmol) se suspendió en metanol (126 mL) y but–2–indioato de dimetilo (10,6 mL, 86,4 mmol) se añadió. La mezcla de reacción se agitó a reflujo durante 2 h y luego se enfrió hasta temperatura ambiente. Metóxido de sodio (20,5 mL de 25 %p/v, 95,1 mmol) se añadió y la mezcla de reacción se calentó nuevamente a reflujo. Después de 1 h, la mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se añadió gota a gota a un recipiente que contenía HCl acuoso 1 M (300 mL) en un baño de agua helada. El precipitado resultante se recolectó por filtración al vacío. Los sólidos se disolvieron en CH_2Cl_2 y el exceso de aguase separó y la capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó para dar 2–[(2,6–dimetilfenil)metil]–5–hidroxi–pirazol–3–carboxilato de metilo (21,6 g, 96%).^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 10,05 (s, 1H), 7,10 (dd, *J* = 8,4, 6,5 Hz, 1H), 7,02 (d, *J* = 7,5 Hz, 2H), 6,06 (s, 1H), 5,57 (s, 2H), 3,85 (s, 3H), 2,24 (s, 6H).ESI–MS *m/z* calc. 260,1, experimental 261,4 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 0,57 min (1 min de corrida).

Etapa 3:2–[(2,6–dimetilfenil)metil]–5–(trifluorometilsulfoniloxi)–pirazol–3–carboxilato



2–[(2,6–dimetilfenil)metil]–5–hidroxi–pirazol–3–carboxilatode metilo (8,40 g, 32,3 mmol) y piridina (3,13 mL, 38,7 mmol) se combinaron en tolueno (84,00 mL)y se enfrió en un baño de agua salada / hielo. Anhídrido tríflico (5,98 mL, 35,5 mmol) se añadió gota a gota manteniendo la temperatura a menos de 0 °C. Después de completar la adición, la mezcla de reacción se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción se neutralizó con agua (30 mL) y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con tolueno (1 x 40 mL). Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con agua (40 mL), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se evaporaron para dar 2–[(2,6–dimetilfenil)metil]–5–(trifluorometilsulfoniloxi)–pirazol–3–carboxilatode metilo (12,4 g, 98%)ESI–MS *m/z* calc. 392,1, experimental 393,2 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 0,82 min (1 min de corrida).

Etapa 4:2–[(2,6–dimetilfenil)metil]–5–(4,4,5,5–tetrametil–1,3,2–dioxaborolan–2–il)pirazol–3–carboxilato



Una suspensión de 2–[(2,6–dimetilfenil)metil]–5–(trifluorometilsulfoniloxi)pirazol–3–carboxilatode metilo (12,1 g, 30,7 mmol), 4,4,5,5–tetrametil–2–(4,4,5,5–tetrametil–1,3,2–dioxaborolan–2–il)–1,3,2–dioxaborolano (8,59 g, 33,8 mmol) y KOAc (9,05 g, 92,2 mmol) en dioxano (240 mL) se desgasificó durante 10 min. Aducto de dicloro[1,1'–bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II) diclorometano (1,26 g, 1,54 mmol) y 1,1'–bis(difenilfosfino)ferroceno (852 mg, 1,54 mmol) se añadieron y la reacción se desgasificó durante 10 min más. La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 4

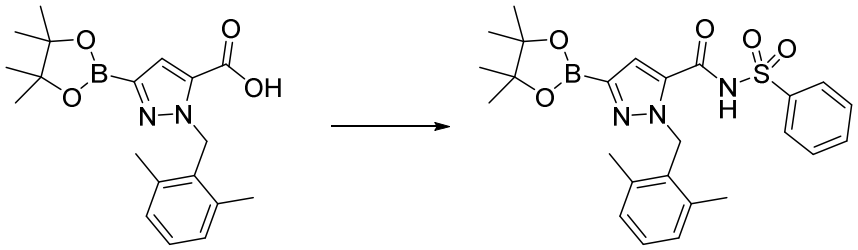
h. La mezcla se concentró hasta ~100 mL de volumen total y se diluyó con tolueno (250 mL) y agua (100 mL). La mezcla se filtró a través de un taco de Celite para remover particulados negros pequeños. Las capas orgánicas se separaron, se lavaron con agua (100 mL) y se secaron sobre sulfato de sodio. Las capas orgánicas se filtraron a través de un tapón de sílice (100 g) y la sílice se lavó con otro 1 L de tolueno. El tolueno se evaporó para dar 2–[(2,6–dimetilfenil)metil]–5–(4,4,5,5–tetrametil–1,3,2–dioxaborolan–2–il)pirazol–3–carboxilatode metilo (10,6 g, 93%).^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo–d) δ 7,27 (s, 1H), 7,09 (dd, *J* = 8,2, 6,7 Hz, 1H), 7,00 (d, *J* = 7,4 Hz, 2H), 5,86 (s, 2H), 3,81 (s, 3H), 2,25 (s, 6H), 1,32 (s, 12H).

Etapa 5:ácido 2–[(2,6–dimetilfenil)metil]–5–(4,4,5,5–tetrametil–1,3,2–dioxaborolan–2–il)pirazol–3–carboxílico



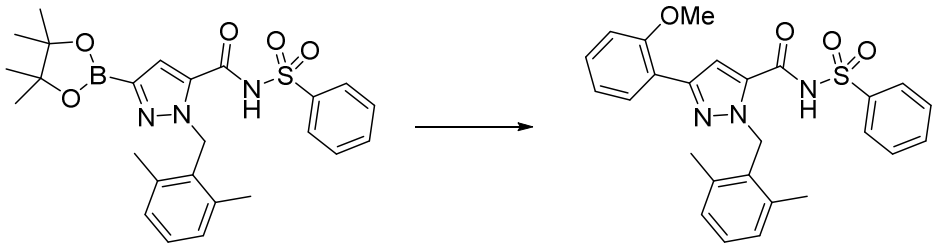
2–[(2,6–dimetilfenil)metil]–5–(4,4,5,5–tetrametil–1,3,2–dioxaborolan–2–il)pirazol–3–carboxilatode metilo (7,00 g, 14,2 mmol) se disolvió en THF (53 mL) y NaOH (43 mL de 1,0 M, 43 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 60 °C durante 2 h y se concentró. El sólido resultante se dividió entre acetato de etilo y una solución de HCl 1 N. Las capas orgánicas se separaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se evaporaron para dar ácido 2–[(2,6–dimetilfenil)metil]–5–(4,4,5,5–tetrametil–1,3,2–dioxaborolan–2–il)pirazol–3–carboxílico (5,5 g, 98%).^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 13,44 (s, 1H), 7,13 (dd, *J* = 8,3, 6,6 Hz, 1H), 7,07 – 7,02 (m, 3H), 5,81 (s, 2H), 2,23 (s, 6H), 1,24 (s, 12H).ESI–MS *m/z* calc. 356,2, experimental 275,4 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 0,42 min (1 min de corrida). Observación: la masa hallada es [–pinacol+H].

Etapa 6:*N*–(bencensulfonil)–2–[(2,6–dimetilfenil)metil]–5–(4,4,5,5–tetrametil–1,3,2–dioxaborolan–2–il)pirazol–3–carboxamida



Ácido 2–[(2,6–Dimetilfenil)metil]–5–(4,4,5,5–tetrametil–1,3,2–dioxaborolan–2–il)pirazol–3–carboxílico (4,14 g, 11,6 mmol), N–óxido de hexafluorofosfato de N–[(dimetilamino)–1H–1,2,3–triazolo–[4,5–b]piridin–1–ilmetilen]–N–metilmetanaminio (4,42 g, 11,6 mmol) y etildiisopropilamina (6,07 mL, 34,9 mmol) se combinaron en CH_2Cl_2 (116 mL). Bencensulfonamida (2,19 g, 13,9 mmol) se añadió y la mezcla de reacción se agitó durante 16 h antes de diluirla con CH_2Cl_2y lavarla con HCl 1 N. Las capas orgánicas luego se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se evaporaron. El material crudo se purificó por cromatografía en gel de sílice (0–100% de acetato de etilo/hexanos) para dar *N*–(bencensulfonil)–2–[(2,6–dimetilfenil)metil]–5–(4,4,5,5–tetrametil–1,3,2–dioxaborolan–2–il)pirazol–3–carboxamida (4,14 g, 72%).ESI–MS *m/z* calc. 495,2, experimental 414,4 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 0,68 min (1 min de corrida). Observación: la masa hallada es menos el éster pinacólico.

Etapa 7:*N*–(bencensulfonil)–2–[(2,6–dimetilfenil)metil]–5–(2–metoxifenil)pirazol–3–carboxamida (Compuesto 347)



N–(Bencensulfonil)–2–[(2,6–dimetilfenil)metil]–5–(4,4,5,5–tetrametil–1,3,2–dioxaborolan–2–il)pirazol–3–carboxamida (50 mg, 0,10 mmol), 1–bromo–2–metoxibenceno (19 mg, 0,10 mmol), aducto de dicloro[1,1'–bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II) diclorometano (4 mg, 0,005 mmol) y $K_2CO_3$2M ac. (0,20 mL, 0,40 mmol) se combinaron en *N,N*–dimetilformamida (0,6 mL)y se

calentó a 70 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió, se filtró y se sometió a HPLC preparativa (10–99% de acetonitrilo/agua con 0,05 mM de HCl) para dar *N*–(bencensulfonil)–2–[(2,6–dimetilfenil)metil]–5–(2–metoxifenil)pirazol–3–carboxamida (Compuesto 347).ESI–MS *m/z* calc. 475,2, experimental 476,3 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 2,08 min (3 min de corrida).

Los siguientes compuestos se pueden sintetizar usando los procedimientos descritos en la presente:

N–(bencensulfonil)–2–[(2,6–dimetilfenil)metil]–5–[2–(trifluorometoxi)fenil]pirazol–3–carboxamida (Compuesto 149),

N–(bencensulfonil)–5–(4–cloro–3–metoxi–fenil)–2–[(2,6–dimetilfenil)metil]pirazol–3–carboxamida (Compuesto 37),

N–(bencensulfonil)–2–[(2,6–dimetilfenil)metil]–5–(3–isopropoxifenil)pirazol–3–carboxamida (Compuesto 133),

N–(bencensulfonil)–2–[(2,6–dimetilfenil)metil]–5–[3–(trifluorometoxi)fenil]pirazol–3–carboxamida (Compuesto 225),

N–(bencensulfonil)–2–[(2,6–dimetilfenil)metil]–5–[4–(trifluorometil)fenil]pirazol–3–carboxamida (Compuesto 316),

N–(bencensulfonil)–5–[3–(difluorometil)fenil]–2–[(2,6–dimetilfenil)metil]pirazol–3–carboxamida (Compuesto 315),

N–(bencensulfonil)–5–(2,4–dimetoxifenil)–2–[(2,6–dimetilfenil)metil]pirazol–3–carboxamida (Compuesto 135),

N–(bencensulfonil)–2–[(2,6–dimetilfenil)metil]–5–(1–metilindol–4–il)pirazol–3–carboxamida (Compuesto 363),

N–(3–aminofenil)sulfonil–5–(2,6–dimetilfenil)–2–[(2,4,6–trimetilfenil)metil]pirazol–3–carboxamida (Compuesto 209),

N–(bencensulfonil)–2–[(2,6–dimetilfenil)metil]–5–(m–tolil)pirazol–3–carboxamida (Compuesto 202),

N–(3–aminofenil)sulfonil–5–(2–fluoro–3–metil–fenil)–2–[(2,4,6–trimetilfenil)metil] pirazol–3–carboxamida,

N–(3–aminofenil)sulfonil–5–fenil–2–[(2,4,6–trimetilfenil)metil]pirazol–3–carboxamida (Compuesto 367),

N–(bencensulfonil)–5–[3–(dimetilamino)fenil]–2–[(2,6–dimetilfenil)metil]pirazol–3–carboxamida (Compuesto 178),

N–(bencensulfonil)–5–[4–(dietilamino)fenil]–2–[(2,6–dimetilfenil)metil]pirazol–3–carboxamida (Compuesto 162),

N–(bencensulfonil)–2–[(2,6–dimetilfenil)metil]–5–(4–fluorofenil)pirazol–3–carboxamida (Compuesto 333),

N–(bencensulfonil)–2–[(2,6–dimetilfenil)metil]–5–(3–metoxifenil)pirazol–3–carboxamida (Compuesto 176),

N–(bencensulfonil)–5–(4–dimetilaminofenil)–2–[(2,6–dimetilfenil)metil]pirazol–3–carboxamida (Compuesto 76),

N–(bencensulfonil)–5–(2–cianofenil)–2–[(2,6–dimetilfenil)metil]pirazol–3–carboxamida (Compuesto 99),

N–(bencensulfonil)–2–[(2,6–dimetilfenil)metil]–5–(3–fluoro–4–metoxi–fenil)pirazol–3–carboxamida (Compuesto 43),

N–(bencensulfonil)–2–[(2,6–dimetilfenil)metil]–5–(4–metoxifenil)pirazol–3–carboxamida (Compuesto 49),

N–(bencensulfonil)–2–[(2,6–dimetilfenil)metil]–5–[3–(trifluorometil)fenil]pirazol–3–carboxamida (Compuesto 220),

N–(bencensulfonil)–5–(3–clorofenil)–2–[(2,6–dimetilfenil)metil]pirazol–3–carboxamida (Compuesto 83),

N–(bencensulfonil)–5–(2–clorofenil)–2–[(2,6–dimetilfenil)metil]pirazol–3–carboxamida (Compuesto 339),

N–(bencensulfonil)–5–(2,5–dimetoxifenil)–2–[(2,6–dimetilfenil)metil]pirazol–3–carboxamida (Compuesto 100),

N–(bencensulfonil)–2–[(2,6–dimetilfenil)metil]–5–[4–(trifluorometoxi)fenil]pirazol–3–carboxamida (Compuesto 159),

2–[4–[5–(bencensulfonilcarbamoil)–1–[(2,6–dimetilfenil)metil]pirazol–3–

il]fenil]acetatode etilo (Compuesto 21),

N–(bencensulfonil)–2–[(2,6–dimetilfenil)metil]–5–[5–(5–metil–1,2,4–oxadiazol–3–il)–2–tienil]pirazol–3–carboxamida (Compuesto 151),

N–(bencensulfonil)–2–[(2,6–dimetilfenil)metil]–5–(2–etoxifenil)pirazol–3–carboxamida (Compuesto 152),

N–(3–aminofenil)sulfonil–5–(2–metoxi–3–metil–fenil)–2–[(2,4,6–trimetilfenil)metil]pirazol–3–carboxamida (Compuesto 208),

N–(bencensulfonil)–2–[(2,6–dimetilfenil)metil]–5–(2–fluorofenil)pirazol–3–carboxamida (Compuesto 109),

N–(bencensulfonil)–2–[(2,6–dimetilfenil)metil]–5–(2–isopropoxifenil)pirazol–3–carboxamida (Compuesto 277),

N–(bencensulfonil)–5–(4–clorofenil)–2–[(2,6–dimetilfenil)metil]pirazol–3–carboxamida (Compuesto 28),

N–(bencensulfonil)–2–[(2,6–dimetilfenil)metil]–5–(4–etoxifenil)pirazol–3–carboxamida (Compuesto 29),

N–(bencensulfonil)–2–[(2,6–dimetilfenil)metil]–5–(3–etoxifenil)pirazol–3–carboxamida (Compuesto 280),

N–(3–aminofenil)sulfonil–5–(2–metoxifenil)–2–(1–feniletil)pirazol–3–carboxamida (Compuesto 40),

N–(bencensulfonil)–2–[(2,6–dimetilfenil)metil]–5–(5–fluoro–2–metoxi–fenil)pirazol–3–carboxamida,

N–(bencensulfonil)–2–[(2,6–dimetilfenil)metil]–5–[2–(trifluorometil)fenil]pirazol–3–carboxamida (Compuesto 369),

N–(bencensulfonil)–2–[(2,6–dimetilfenil)metil]–5–(p–tolil)pirazol–3–carboxamida (Compuesto 199),

N–(bencensulfonil)–5–[2–(dimetilamino)fenil]–2–[(2,6–dimetilfenil)metil]pirazol–3–carboxamida (Compuesto 128),

N–(bencensulfonil)–2–[(2,6–dimetilfenil)metil]–5–(3–fluorofenil)pirazol–3–carboxamida (Compuesto 166),

N–(bencensulfonil)–2–[(2,6–dimetilfenil)metil]–5–(1–metilindol–5–il)pirazol–3–carboxamida (Compuesto 263),

N–(bencensulfonil)–2–[(2,6–dimetilfenil)metil]–5–[6–(1–piperidil)–3–piridil]pirazol–3–carboxamida (Compuesto 329),

N–(bencensulfonil)–2–[(2,6–dimetilfenil)metil]–5–(4–fluoro–2–metoxi–fenil)pirazol–3–carboxamida (Compuesto 155),

N–(bencensulfonil)–2–[(2,6–dimetilfenil)metil]–5–[3–(morfolinometil)fenil]pirazol–3–carboxamida (Compuesto 302),

N–(3–aminofenil)sulfonil–5–(2–metoxi–3–piridil)–2–[(2,4,6–trimetilfenil)metil]pirazol–3–carboxamida (Compuesto 122),

N–(bencensulfonil)–2–[(2,6–dimetilfenil)metil]–5–(3–tienil)pirazol–3–carboxamida (Compuesto 357),

N–(3–aminofenil)sulfonil–5–(4–metoxifenil)–2–(1–feniletil)pirazol–3–carboxamida,

ácido 3–[5–(bencensulfonilcarbamoil)–1–[(2,6–dimetilfenil)metil]pirazol–3–il]benzoico (Compuesto 343),

N–(bencensulfonil)–5–(3–*ter*–butoxifenil)–2–[(2,6–dimetilfenil)metil]pirazol–3–carboxamida,

N–(bencensulfonil)–5–(4*H*–1,3–benzodioxin–7–il)–2–[(2,6–dimetilfenil)metil]pirazol–3–carboxamida,

N–(bencensulfonil)–5–[2–(dimetilamino)pirimidin–5–il]–2–[(2,6–dimetilfenil)metil]pirazol–3–carboxamida,

N–(bencensulfonil)–5–(5–cloro–3–fluoro–2–metoxi–fenil)–2–[(2,6–dimetilfenil)metil] pirazol–3–carboxamida,

N–(bencensulfonil)–5–(5–cloro–3–fluoro–2–metoxi–fenil)–2–[(2,6–dimetilfenil)metil]pirazol–3–carboxamida,

N–(bencensulfonil)–5–(3–*ter*–butoxifenil)–2–[(2,6–dimetilfenil)metil]pirazol–3–carboxamida,

N–(bencensulfonil)–2–[(2,6–dimetilfenil)metil]–5–(4–isopropoxifenil)pirazol–3–carboxamida,

N–(bencensulfonil)–2–[(2,6–dimetilfenil)metil]–5–(4–oxochromen–3–il)pirazol–3–carboxamida,

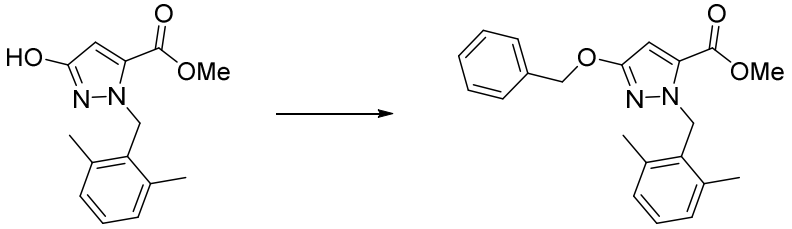
N–(3–aminofenil)sulfonil–5–(4–metoxifenil)–2–(1–feniletil)pirazol–3–carboxamida

N–(3–aminofenil)sulfonil–5–(2–fluoro–3–metil–fenil)–2–[(2,4,6–trimetilfenil)metil]pirazol–3–carboxamida (Compuesto 293) y

N–(bencensulfonil)–2–[(2,6–dimetilfenil)metil]–5–(5–fluoro–2–metoxi–fenil)pirazol–3–carboxamida (Compuesto 27).

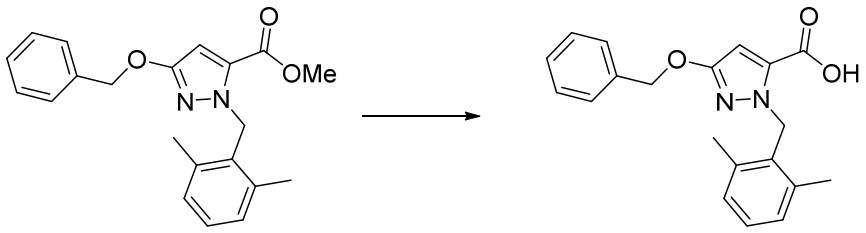
PREPARACIÓN 21:ácido 5–benciloxi–2–[(2,4,6–trimetilfenil)metil]pirazol–3–carboxílico

Etapa 1:3–(benciloxi)–1–(2,6–dimetilbencil)–1*H*–pirazol–5–carboxilato de metilo



A una solución de 5–hidroxi–2–[(2,4,6–trimetilfenil)metil]pirazol–3–carboxilato de metilo (250 mg, 0,911 mmol) y K_2CO_3 (315 mg, 2,28 mmol) en *N,N*–dimetilformamida (5 mL) se añadió bromuro de bencilo (130 µL, 1,09 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla se concentró y los sólidos resultantes se dividieron entre acetato de etilo y agua. Las capas orgánicas se separaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se evaporaron para dar 3–(benciloxi)–1–(2,6–dimetilbencil)–1*H*–pirazol–5–carboxilato de metilo.ESI–MS *m/z* calc. 364,2, experimental 365,4 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 0,90 min (1 min de corrida).

Etapa 2:ácido 5–benciloxi–2–[(2,4,6–trimetilfenil)metil]pirazol–3–carboxílico



3–(benciloxi)–1–(2,6–dimetilbencil)–1*H*–pirazol–5–carboxilatode metilo (de la etapa 1)

se disolvió en metanol (3 mL) antes de añadir NaOH 1 N (3 mL). La mezcla de reacción se calentó durante 2 h a 60 °C y se concentró. La mezcla cruda se dividió entre acetato de etilo y HCl 1 N. Las capas orgánicas se separaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se evaporaron para obtener ácido 5–benciloxi–2–[(2,4,6–trimetilfenil)metil]pirazol–3–carboxílico (295 mg, 92% durante 2 etapas)ESI–MS *m/z* calc. 350,2, experimental 351,4 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 0,79 min (1 min de corrida).

El siguiente compuesto se puede sintetizar usando los procedimientos descritos en la presente:

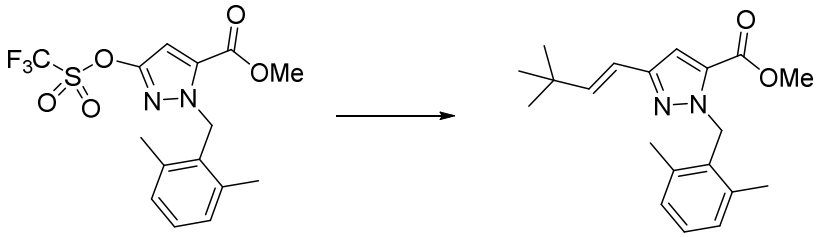
ácido 3–(1–feniletoxi)–1–(2,4,6–trimetilbencil)–1*H*–pirazol–5–carboxílico,

N–(3–aminofenil)sulfonil–5–benciloxi–2–[(2,4,6–trimetilfenil)metil]pirazol–3–carboxamida (Compuesto 42) y

N–(3–aminofenil)sulfonil–5–(1–feniletoxi)–2–[(2,4,6–trimetilfenil)metil]pirazol–3–carboxamida (Compuesto 278).

PREPARACIÓN 22:*N*–(3–aminofenil)sulfonil–5–(3,3–dimetilbutil)–2–[(2,6–dimetilfenil)metil]pirazol–3–carboxamida (Compuesto 323)

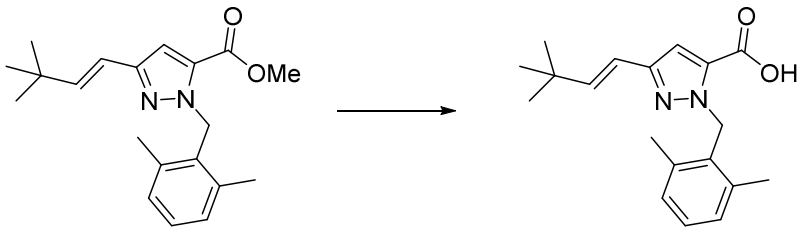
Etapa 1:5–[(E)–3,3–dimetilbut–1–enil]–2–[(2,6–dimetilfenil)metil]pirazol–3–carboxilato



2–[(2,6–dimetilfenil)metil]–5–(trifluorometilsulfoniloxi)pirazol–3–carboxilatode metilo (500 mg, 1,27 mmol), ácido [(*E*)–3,3–dimetilbut–1–enil]borónico (196 mg, 1,53 mmol), dicloro[1,1'–bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II) diclorometano (52 mg, 0,064 mmol) y $K_2CO_3$2 M (1,9 mL de 2,0 M, 3,8 mmol) se combinaron en dioxano (10 mL)y se irradió en un reactor de microondas durante 30 min a 120 °C. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se filtró a través de un taco de Celite. El filtrado se lavó con agua, salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El material crudo

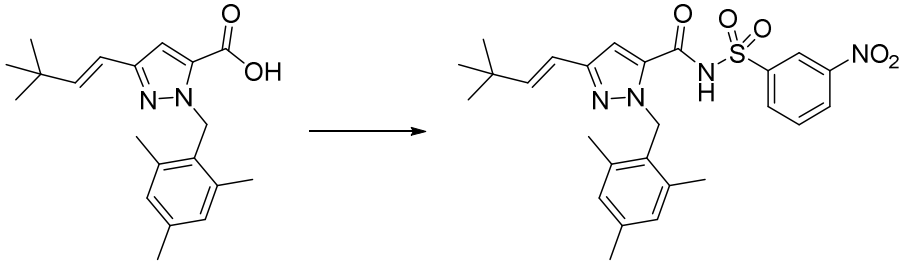
se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (0–60% de acetato de etilo/hexanos) para dar 5–[(*E*)–3,3–dimetilbut–1–enil]–2–[(2,6–dimetilfenil)metil]pirazol–3–carboxilatode metilo (300 mg, 72%)ESI–MS *m/z* calc. 326,2, experimental 327,5 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 0,94 min (1 min de corrida).

Etapa 2:5–[(*E*)–3,3–dimetilbut–1–enil]–2–[(2,6–dimetilfenil)metil]pirazol–3–carboxilato



5–[(*E*)–3,3–dimetilbut–1–enil]–2–[(2,6–dimetilfenil)metil]pirazol–3–carboxilatode metilo (300 mg, 0,919 mmol) se disolvió en THF (3 mL) antes de añadir NaOH (3,0 mL de 1,0 M, 3,0 mmol). La mezcla de reacción se calentó durante 2 h a 60 °C y luego se concentró. El sólido resultante se dividió entre acetato de etilo y una solución acuosa de HCl 1 N. Las capas orgánicas se separaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron para dar ácido 5–[(*E*)–3,3–dimetilbut–1–enil]–2–[(2,6–dimetilfenil)metil]pirazol–3–carboxílico (198 mg, 69%). ESI–MS *m/z* calc. 312,2, experimental 313,5 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 0,77 min (1 min de corrida).

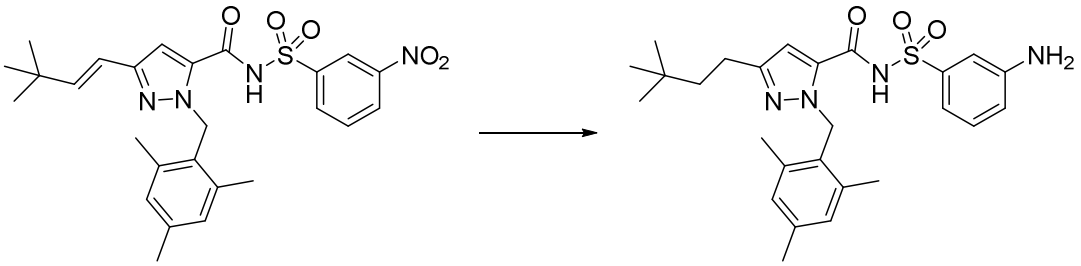
Etapa 3:(*E*)–3–(3,3–dimetilbut–1–en–1–il)–*N*–((3–nitrofenil)sulfonil)–1–(2,4,6–trimetilbencil)–1*H*–pirazol–5–carboxamida



Ácido 5–[(*E*)–3,3–dimetilbut–1–enil]–2–[(2,6–dimetilfenil)metil]pirazol–3–carboxílico (50 mg, 0,16 mmol), 3–nitrobencensulfonamida (32 mg, 0,16 mmol), N–óxido de hexafluorofosfato de N–[(dimetilamino)–1H–1,2,3–triazolo–[4,5–b]piridin–1–ilmetilen]–N–metilmetanaminio (61 mg, 0,16 mmol) y etildiisopropilamina (84 µL, 0,48 mmol) se

combinaron en *N,N*–dimetilformamida (1 mL)y se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se filtróy se sometió a HPLC preparativa (10–99% de acetonitrilo/agua con 0,05 mM de HCl) para dar (*E*)–3–(3,3–dimetilbut–1–en–1–il)–*N*–((3–nitrofenil)sulfonil)–1–(2,4,6–trimetilbencil)–1*H*–pirazol–5–carboxamida (23 mg, 29%).ESI–MS *m/z* calc. 496,2, experimental 497,2^{+}; tiempo de retención: 0,85 min (1 min de corrida).

Etapa 4:*N*–(3–aminofenil)sulfonil–5–(3,3–dimetilbutil)–2–[(2,6–dimetilfenil)metil]pirazol–3–carboxamida (Compuesto 323)



Una mezcla de (*E*)–3–(3,3–dimetilbut–1–en–1–il)–*N*–((3–nitrofenil)sulfonil)–1–(2,4,6–trimetilbencil)–1*H*–pirazol–5–carboxamida (23 mg, 0,046 mmol), metanol (2 mL) y Pd/C al 10% (17 mg, 0,016 mmol) a temperatura ambiente se colocó bajo un balón de hidrógeno. La mezcla se agitó durante 30 min antes de filtrar.El filtrado se sometió a HPLC preparativa (10–99% de acetonitrilo/aguacon 0,05 mM de HCl) para dar *N*–(3–aminofenil)sulfonil–5–(3,3–dimetilbutil)–2–[(2,6–dimetilfenil)metil]pirazol–3–carboxamida (Compuesto 323) (4,0 mg, 17%).ESI–MS *m/z* calc. 468,2, experimental 469,0 (M+1)$^{+}$; tiempo de retención: 2,11 min (3 min de corrida).

Los siguientes compuestos se pueden sintetizar usando los procedimientos descritos en la presente:*N*–(3–aminofenil)sulfonil–2–[(2,6–dimetilfenil)metil]–5–norbornan–2–il–pirazol–3–carboxamida (Compuesto 370),

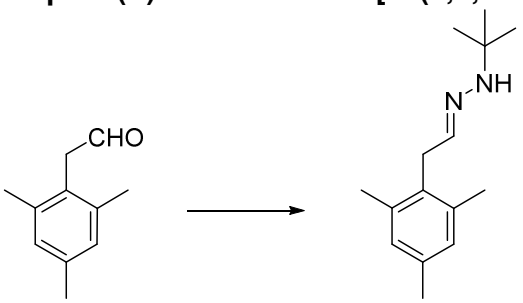
N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–7–etil–2–[(2,4,6–trimetilfenil)metil]indazol–3–carboxamida y

N–(3–aminofenil)sulfonil–5–ciclopentil–2–[(2,6–dimetilfenil)metil]pirazol–3–carboxamida (Compuesto 105).

PREPARACIÓN 23:ácido 1–*ter*–butil–3–[(2,4,6–trimetilfenil)metil]–1*H*–pirazol–4–

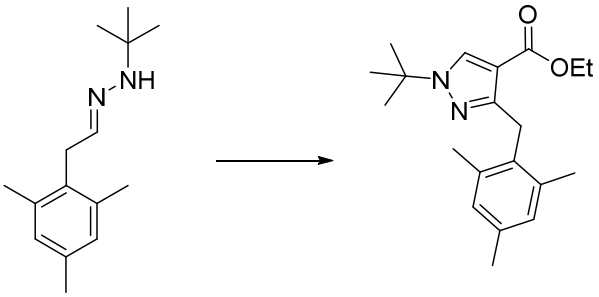
carboxílico

Etapa 1:(*E*)–1–*ter*–butil–2–[2–(2,4,6–trimetilfenil)etiliden]hidrazina



Ácido acético (0,2 mL) se añadió a una mezcla de 2–(2,4,6–trimetilfenil)acetaldehído (0,80 g, 4,9 mmol) y clorhidrato de t–butilhidrazina (0,73 g, 4,9 mmol) en metanol (10 mL).La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se trató con éter (20 mL) para dar un precipitado que se colectó por filtración. El sólido se suspendió en acetato de etilo (150 mL), el pH se ajustó a >7 por adición de $NaHCO_3$ saturado, la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró a presión reducida para obtener (*E*)–1–*ter*–butil–2–[2–(2,4,6–trimetilfenil)etiliden]hidrazina (0,80 g, 70%) en forma de un aceite amarillo.^{1}H RMN (300 MHz, DMSO–d_6) δ 1,22 (s, 9H), 2,18 (s, 3H), 2,23 (s, 6H), 3,68 (d, J = 5,2 Hz, 2H), 6,85 (s, 2H), 8,24 (t, J = 5,2 Hz, 1H), 11,39 (br s, 1H).ESI–MS *m/z* calc. 232,2, experimental 233,2 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1,75 min (5 min de corrida).

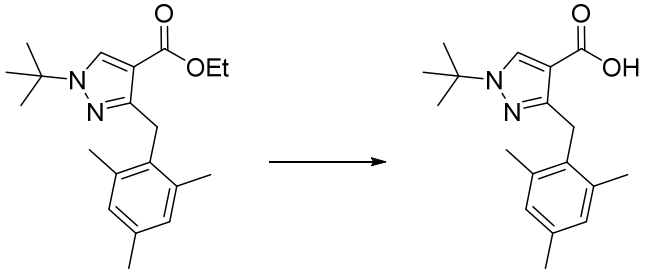
Etapa 2:1–*ter*–butil–3–[(2,4,6–trimetilfenil)metil]–1*H*–pirazol–4–carboxilato de etilo



Una mezcla de (*E*)–1–*ter*–butil–2–[2–(2,4,6–trimetilfenil)etiliden]hidrazina (0,86 g, 3,7 mmol) y propiolato de etilo (0,44 g, 4,5 mmol) en acetonitrilo (3 mL) y acético (3 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 2 d. La mezcla de reacción se concentró a

presión reducida y el residuo se extrajo con acetato de etilo (100 mL) antes de lavar con $NaHCO_3$ saturado, salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía flash en gel de sílice, eluyendo con 30% de acetato de etilo en heptano para obtener 1–*ter*–butil–3–[(2,4,6–trimetilfenil)metil]–1*H*–pirazol–4–carboxilatode etilo (0,40 g, 33%) en forma de un sólido amarillo.ESI–MS *m/z* calc. 328,2, experimental 329,2 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 2,92 min (5 min de corrida).

Etapa 4:ácido 1–*ter*–butil–3–[(2,4,6–trimetilfenil)metil]–1*H*–pirazol–4–carboxílico



Una mezcla de 1–*ter*–butil–3–[(2,4,6–trimetilfenil)metil]–1*H*–pirazol–4–carboxilatode etilo (0,34 g, 1,0 mmol) y $LiOH·H_2O$ (0,22 g, 5,2 mmol) en metanol (4 mL) y agua (4 mL) se calentó a reflujo durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el pH de la capa acuosa se ajustó a ~3 con 5% de ácido cítrico. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (150 mL), se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna C_18, eluyendo al 80% de metanol en aguapara obtener ácido 1–*ter*–butil–3–[(2,4,6–trimetilfenil)metil]–1*H*–pirazol–4–carboxílico (0,23 g, 74%) en forma de un sólido amarillo.ESI–MS *m/z* calc. 300,2, experimental 301,2 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 2,41 min (5 min de corrida).

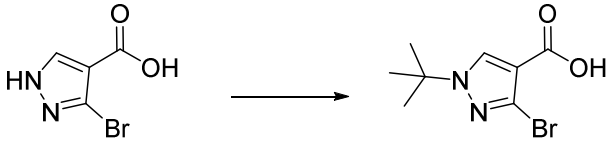
Los siguientes compuestos se pueden sintetizar usando los procedimientos descritos en la presente:

N–(bencensulfonil)–1–*ter*–butil–3–[(2,4,6–trimetilfenil)metil]pirazol–4–carboxamida (Compuesto 63) y

N–(3–aminofenil)sulfonil–1–*ter*–butil–3–[(2,4,6–trimetilfenil)metil]pirazol–4–carboxamida (Compuesto 324).

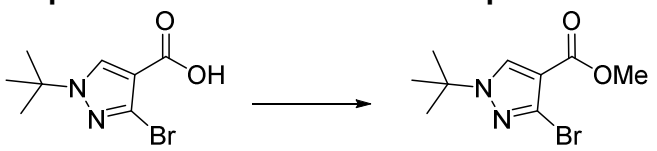
PREPARACIÓN 24:ácido 1–*ter*–Butil–4–[(2,4,6–trimetilfenil)metil]–1*H*–pirazol–3–carboxílico

Etapa 1:ácido 4–bromo–1–*ter*–butil–1*H*–pirazol–3–carboxílico



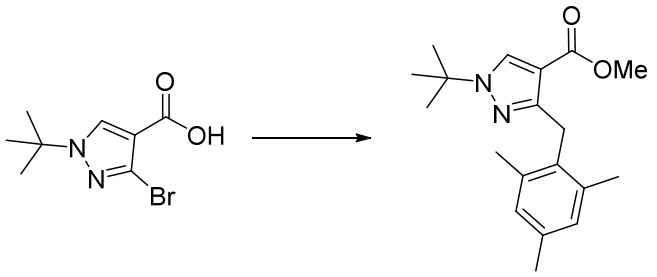
Ácido sulfúrico concentrado (0,24 mL, 4,3 mmol) se añadió a una suspensión de ácido 4–bromo–1*H*–pirazol–3–carboxílico (860 mg, 4,3 mmol) en *t*–BuOH (2,1 mL, 22 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 100 ℃ durante 2 h. La mayor parte del solvente evaporado durante el calentamiento y un sólido blanco quedó en el recipiente. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, el pH se ajustó a ~4 por adición de $NaHCO_3$ saturado ac. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 40 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 mL), se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron a presión reducida para obtener ácido 4–bromo–1–*ter*–butil–1*H*–pirazol–3–carboxílico (1,0 g, 89%) en forma de un sólido blanco. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO) δ 1,52 (s, 9H), 8,23 (s, 1H), 12,92 (br s, 1H).

Etapa 2:4–bromo–1–*ter*–butil–1*H*–pirazol–3–carboxilato de metilo



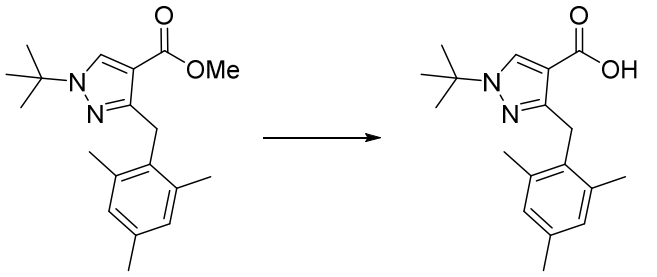
Carbonato de potasio (1,1 g, 8,0 mmol) y yodometano (0,3 mL, 4,8 mmol) se añadieron a una solución de ácido 4–bromo–1–*ter*–butil–1*H*–pirazol–3–carboxílico (980 mg, 4,0 mmol) en *N,N*–dimetilformamida (6 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Una solución de ácido cítrico al 5% (20 mL) se añadió y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (60 mL). La capa orgánica se lavó con agua (2 x 15 mL), salmuera (15 mL), se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (0–30% de acetato de etilo/hexanos) para obtener 4–bromo–1–*ter*–butil–1*H*–pirazol–3–carboxilatode metilo (1,1 g, cuantitativo) en forma de un aceite incoloro.^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,57 (s, 9H), 3,94 (s, 3H), 7,61 (s, 1H).

Etapa 3:1–*ter*–butil–4–[(2,4,6–trimetilfenil)metil]–1*H*–pirazol–3–carboxilato de metilo



Acetato de paladio (45 mg, 0,20 mmol) y $^{t}Bu_3P{\cdot}HBF_4$ (120 mg, 0,40 mmol) se añadieron a una solución de 4–bromo–1–*ter*–butil–1*H*–pirazol–3–carboxilatode metilo (1,1 g, 4,2 mmol) en tetrahidrofurano (10 mL) en un tubo sellado. El recipiente de reacción se evacuó y se rellenó con nitrógeno tres veces.Una solución de bromuro de (2,4,6–trimetilfenil)metilzinc recién preparada (8,0 mL de una solución 1,0 M en THF, 8,0 mmol) se añadió a temperatura ambiente. La solución roja anaranjada se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción negra resultante se neutralizó con solución de ácido cítrico al 5% (20 mL)y se extrajo con acetato de etilo (2 x 40 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 x 15 mL), salmuera (15 mL), se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (5 al 30% de acetato de etilo/hexanos) para dar 1–*ter*–butil–4–[(2,4,6–trimetilfenil)metil]–1*H*–pirazol–3–carboxilatode metilo (1,1 g, 87%) en forma de un sólido blanco. ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ1,47 (s, 9H), 2,19 (s, 6H), 2,29 (s, 3H), 3,96 (s, 3H), 4,05 (s, 2H), 6,67 (s, 1H), 6,87 (s, 2H).

Etapa 4:ácido 1–*ter*–butil–4–[(2,4,6–trimetilfenil)metil]–1*H*–pirazol–3–carboxílico



Una mezcla de 1–*ter*–butil–4–[(2,4,6–trimetilfenil)metil]–1*H*–pirazol–3–carboxilato

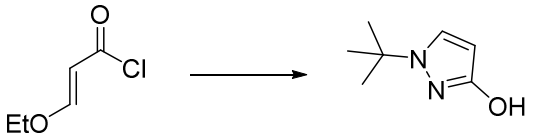
(1,00 g, 3,18 mmol), $LiOH \cdot H_2O$ (667 mg, 15,5 mmol), THF (10 mL) y agua (10 mL) se agitó en un tubo sellado a 60 ºC durante 4 h. La mezcla se acidificó por adición de ácido cítrico al 5% (30 mL) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 30 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 x 15 mL), salmuera (15 mL), se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se trituró con una mezcla de éter metilter–butílico (2 mL) y heptanos (2 mL) para obtener ácido 1–*ter*–butil–4–[(2,4,6–trimetilfenil)metil]–1*H*–pirazol–3–carboxílico(769 mg, 81%) en forma de un sólido blanco. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO) δ 1,41 (s, 9H), 2,14 (s, 6H), 2,21 (s, 3H), 3,94 (s, 2H), 6,80 (s, 1H), 6,84 (s, 2H), 12,60 (s, 1H).

El siguiente compuesto se puede sintetizar usando los procedimientos descritos en la presente:

N–(3–aminofenil)sulfonil–1–*ter*–butil–4–[(2,4,6–trimetilfenil)metil]pirazol–3–carboxamida (Compuesto 366).

PREPARACIÓN 25:1–*ter*–butil–3–(2,4,6–trimetilfenoxi)–1*H*–pirazol–4–carboxílico

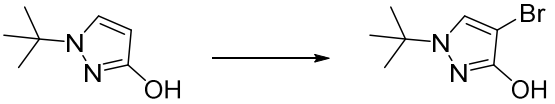
Etapa 1:1–*ter*–butil–1*H*–pirazol–3–ol



Clorhidratode *ter*–Butilhidrazina (3,03 g, 24,3 mmol) se añadió a piridina (30 mL) y la mezcla se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La mezcla que contenía insoluble material se enfrió hasta 5 ℃, luego se añadió cloruro de 3,3–dietoxipropanoílo (3,27 g, 24,3 mmol) se añadió gota a gota. La mezcla luego se calentó a 80 ℃ durante 48 h antes de enfriar hasta temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con acetato de etilo y la fase orgánica se lavó con $NaHCO_3$5% ac. y salmuera antes de secar sobre Na_2SO_4 anhidro. Los sólidos se filtraron y el solvente se removió a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (5–50% de acetato de etilo/heptanos) para dar un sólido que se trituró en heptanos (1 x 10 mL), se filtró y se secó para obtener 1–*ter*–butil–1*H*–pirazol–3–ol (1,38 g, 44%) en forma de un sólido blanquecino. ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,54 (s,

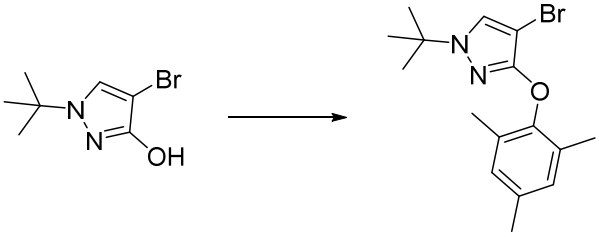
9H), 5,57 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,24 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 12,11 (br. s, 1H). ESI–MS *m/z* calc. 140,1, experimental 141,2 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1,12 min (5 min de corrida).

Etapa 2:4–bromo–1–*ter*–butil–1*H*–pirazol–3–ol



A 1–*ter*–butil–1*H*–pirazol–3–ol (1,30 g, 9,27 mmol) en diclorometano (20 mL) se añadió $NaHCO_3$ (0,97 g, 11. mmol). La mezcla se enfrió hasta 0 °C y una solución de bromo (1,56 g, 9,74 mmol) en diclorometano (10 mL) se añadiógota a gota. La mezcla se agitó durante 60 min a 0–10 °C antes de diluir con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con 5% de $NaHCO_3$, 1% de $Na_2S_2O_3$, 5% de $NaHCO_3$, salmuera y se secó sobre Na_2SO_4 anhidro. El sólido se filtró y el solvente se removió a presión reducida para obtener 4–bromo–1–*ter*–butil–1*H*–pirazol–3–ol (1,87 g, 92% de rendimiento) en forma de un sólido blanquecino. ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,53 (s, 9H), 7,31 (s, 1H), 11,58 (br. s, 1H). ESI–MS *m/z* calc. 218,0, experimental 219,1/221,1 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1,52 min (5 min de corrida).

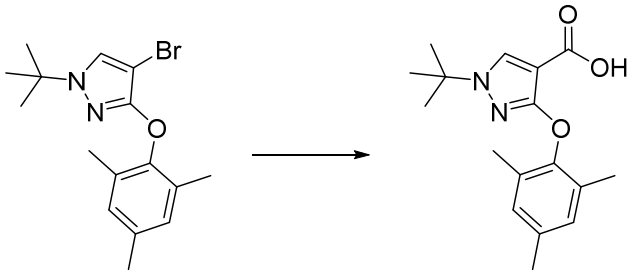
Etapa 3:4–bromo–1–*ter*–butil–3–(2,4,6–trimetilfenoxi)–1*H*–pirazol



1–2–Dicloroetano (125 mL) se añadió a tamices moleculares 4Å secados a llama (4,81 g) y se burbujeó aire a través de la mezcla durante 15 minutos. 4–Bromo–1–*ter*–butil–1*H*–pirazol–3–ol (1,75 g, 7,99 mmol) se añadiós eguido por ácido 2,4,6–trimetilfenilborónico (3,27 g, 20,0 mmol), piridina (1,94 mL, 24,0 mmol) y acetato de cobre (II) (2,18 g, 12,0 mmol). La mezcla de reacción se agitó bajo una atmósfera de aire durante 72 h a temperatura ambienteantes de diluir con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con 10% de NH_4OH, salmuera y se secó sobre Na_2SO_4anhidro. El sólido se filtró y el solvente se removió a presión reducida. El residuo se purificó por

cromatografía en columna de gel de sílice (5–75% de diclorometano/heptanos) para obtener 4–bromo–1–*ter*–butil–3–(2,4,6–trimetilfenoxi)–1*H*–pirazol (1,35 g, 50%) en forma de un sólido amarillo pálido. ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ1,41 (s, 9H), 2,15 (s, 6H), 2,27 (s, 3H), 6,83 (s, 2H), 7,34 (s, 1H). ESI–MS *m/z* calc. 336,1, experimental 337,1/339,1 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 2,54 min (5 min de corrida).

Etapa 4:ácido 1–*ter*–butil–3–(2,4,6–trimetilfenoxi)–1*H*–pirazol–4–carboxílico



A una solución de 4–bromo–1–*ter*–butil–3–(2,4,6–trimetilfenoxi)–1*H*–pirazol (1,00 g, 2,96 mmol) en THF (8 mL) enfriada a –78 °C se añadió gota a gota una solución 2,5 M de *n*–butil–litio en hexanos (1,36 mL, 3,41 mmol). La mezcla se agitó durante 30 minutos a –78 °C y luego CO_2se burbujeó a través de la solución durante 45 min después de lo cual se añadió un trozo de hielo seco a la mezcla de reacción. La mezcla de reacción se dejó calentar de –78 °C a –60 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se neutralizó por adición de agua (5 mL) a 0 °C antes de diluir con acetato de etilo (50 mL).Ácido cítrico (5%, ac.) se añadió bajo agitación para obtener pH de 4. La mezcla se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con ácido cítrico ac. al 5%, 3% de HCl, H_2O y salmuera y se secó sobre Na_2SO_4 anhidro. El sólido se filtró y el solvente se removió a presión reducida. El residuo se trituró dos veces en heptanos/éter metilter–butílico (8 mL/0,5 mL) luego se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice 0–20% de metanol/diclorometano) para obtener ácido 1–*ter*–butil–3–(2,4,6–trimetilfenoxi)–1*H*–pirazol–4–carboxílico (480 mg, 53% de rendimiento) en forma de un sólido blanco. ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,42 (s, 9H), 2,15 (s, 6H), 2,28 (s, 3H), 6,85 (s, 2H), 7,91 (s, 1H). ESI–MS *m/z* calc. 302,2, experimental 303,2 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 3,94 min (5 min de corrida).

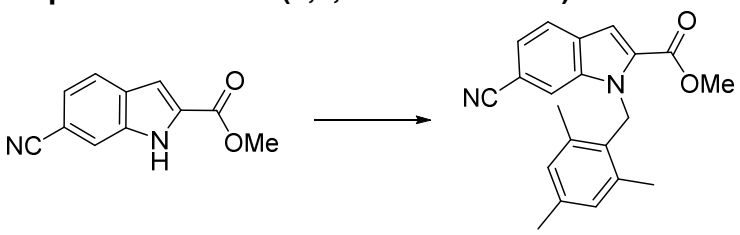
Los siguientes compuestos se pueden sintetizar usando los procedimientos descritos

en la presente:

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–1–*ter*–butil–3–(2,4,6–trimetilfenoxi)pirazol–4–carboxamida (Compuesto 256) y *N*–(3–aminofenil)sulfonil–1–*ter*–butil–3–(2,4,6–trimetilfenoxi)pirazol–4–carboxamida (Compuesto 325).

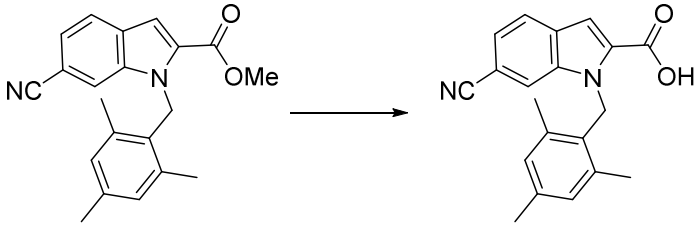
PREPARACIÓN 26:*N*–(3–aminofenil)sulfonil–6–ciano–1–[(2,4,6–trimetilfenil)metil]indol–2–carboxamida

Etapa 1:6–ciano–1–(2,4,6–trimetilbencil)–1*H*–indol–2–carboxilato de metilo



6–ciano–1*H*–indol–2–carboxilatode metilo (467 mg, 2,33 mmol) se disolvió en *N,N*–dimetilformamida (25 mL)y se enfrió en un baño de hielo. NaH (60%, 112 mg, 2,80 mmol) se añadió y la mezcla de reacción se agitó durante 10 min.2–(clorometil)–1,3,5–trimetil–benceno (472 mg, 2,80 mmol) se añadió y la mezcla de reacciónse dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 12 h. La mezcla de reacción se vertió en agua helada y se acidificó con la adición de HCl 1 N. El precipitado resultante se recolectó para dar 6–ciano–1–(2,4,6–trimetilbencil)–1*H*–indol–2–carboxilato de metilo.ESI–MS *m/z* calc. 332,2, experimental 333,2 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 0,81 min (1 min de corrida).

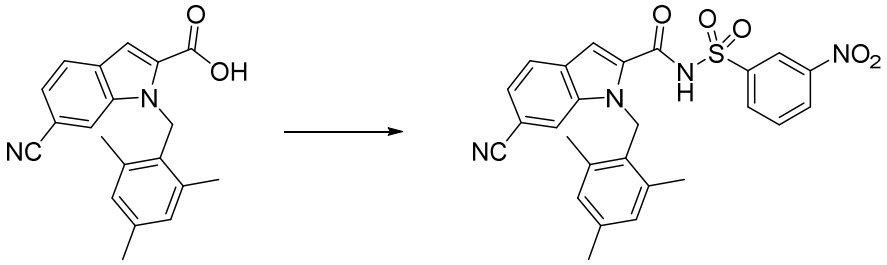
Etapa 2:ácido 6–ciano–1–[(2,4,6–trimetilfenil)metil]indol–2–carboxílico



6–ciano–1–(2,4,6–trimetilbencil)–1*H*–indol–2–carboxilatode metilo (de la etapa 1) se agitó en una mezcla de metanol (20 mL), THF (10 mL) y NaOH (9,34 mL de 1,0 M, 9,34 mmol) durante 30 min. La mezcla de reacción se enfrió en un baño de hielo y se acidificó con HCl 6 M a un pH de 1. La mezcla se extrajo con acetato de etilo. Las

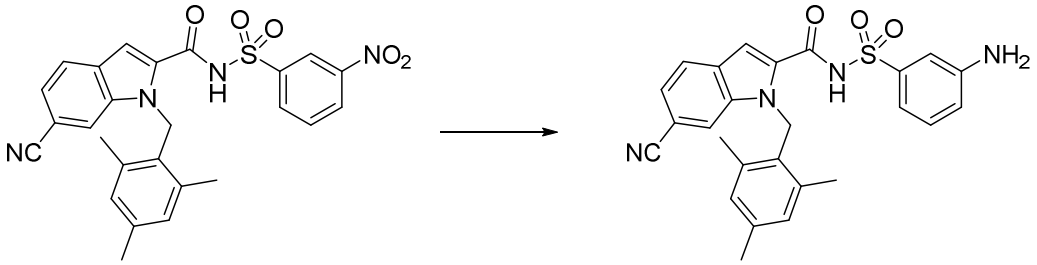
capas orgánicas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se evaporaron para dar ácido 6–ciano–1–[(2,4,6–trimetilfenil)metil]indol–2–carboxílico (740 mg, 99% en dos etapas). ESI–MS *m/z* calc. 318,1, experimental 319,2 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 0,68 min (1 min de corrida).

Etapa 3:6–ciano–*N*–((3–nitrofenil)sulfonil)–1–(2,4,6–trimetilbencil)–1*H*–indol–2–carboxamida



Ácido 6–Ciano–1–[(2,4,6–trimetilfenil)metil]indol–2–carboxílico (35 mg, 0,11 mmol), (3–nitrofenil)sulfonilazanida sódica (37 mg, 0,16 mmol), N–óxido de hexafluorofosfato de N–[(dimetilamino)–1H–1,2,3–triazolo–[4,5–b]piridin–1–ilmetilen]–N–metilmetanaminio (42 mg, 0,11 mmol) y K_2CO_3 (46 mg, 0,33 mmol) se combinaron en *N,N*–dimetilformamida (1 mL). La mezcla de reacción se calentó a 60 °C durante 2 h y se concentró. El material crudo se sometió a HPLC preparativa (10–99% de acetonitrilo/aguacon 0,05 mM de HCl) para dar 6–ciano–*N*–((3–nitrofenil)sulfonil)–1–(2,4,6–trimetilbencil)–1*H*–indol–2–carboxamida.ESI–MS *m/z* calc. 502,1, experimental 503,2 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 0,75 min (1 min de corrida).

Etapa 4:*N*–(3–aminofenil)sulfonil–6–ciano–1–[(2,4,6–trimetilfenil)metil]indol–2–carboxamida



6–Ciano–*N*–((3–nitrofenil)sulfonil)–1–(2,4,6–trimetilbencil)–1*H*–indol–2–carboxamida (de la etapa 3) se mezcló con metanol (2 mL) y Pd/C al 10% (12 mg, 0,011 mmol) bajo un balón de hidrógeno. Después de 1 h, la mezcla de reacción se filtró y el filtrado se

concentró. El residuo se sometió a HPLC preparativa (10–99% de acetonitrilo/agua con 0,05 mM de HCl) para dar *N*–(3–aminofenil)sulfonil–6–ciano–1–[(2,4,6–trimetilfenil)metil]indol–2–carboxamida (6,8 mg, 13% en dos etapas)ESI–MS *m/z* calc. 472,2, experimental 473,2 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1,71 min (3 min de corrida).

Los siguientes compuestos se pueden sintetizar usando los procedimientos descritos en la presente:

N–(bencensulfonil)–6–cloro–1–[(2,4,6–trimetilfenil)metil]indol–2–carboxamida (Compuesto 10),

N–(bencensulfonil)–5–metoxi–1–[(2,4,6–trimetilfenil)metil]indol–2–carboxamida (Compuesto 241),

N–(bencensulfonil)–4–cloro–1–[(2,4,6–trimetilfenil)metil]indol–2–carboxamida (Compuesto 127),

N–(bencensulfonil)–4–fluoro–1–(1–feniletil)indol–2–carboxamida (Compuesto 160),

N–(bencensulfonil)–6–metil–1–[(2,4,6–trimetilfenil)metil]indol–2–carboxamida (Compuesto 12),

N–(bencensulfonil)–5–cloro–1–[(2,4,6–trimetilfenil)metil]indol–2–carboxamida (Compuesto 137),

N–(bencensulfonil)–4–fluoro–1–[(2,4,6–trimetilfenil)metil]indol–2–carboxamida (Compuesto 87),

N–(bencensulfonil)–5–metil–1–[(2,4,6–trimetilfenil)metil]indol–2–carboxamida (Compuesto 248),

N–(bencensulfonil)–4–metil–1–[(2,4,6–trimetilfenil)metil]indol–2–carboxamida (Compuesto 143),

N–(bencensulfonil)–7–metil–1–[(2,4,6–trimetilfenil)metil]indol–2–carboxamida (Compuesto 354),

N–(bencensulfonil)–5–fluoro–1–[(2,4,6–trimetilfenil)metil]indol–2–carboxamida (Compuesto 33),

N–(3–aminofenil)sulfonil–4–cloro–1–[(2,4,6–trimetilfenil)metil]indol–2–carboxamida (Compuesto 362),

N–(3–aminofenil)sulfonil–4–metoxi–1–[(2,4,6–trimetilfenil)metil]indol–2–carboxamida (Compuesto 120),

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–5–etil–1–[(2,4,6–trimetilfenil)metil]indol–2–carboxamida (Compuesto 179),

N–(bencensulfonil)–1–[(2,4,6–trimetilfenil)metil]indol–2–carboxamida (Compuesto 264),

N–(bencensulfonil)–1–[(2,6–dimetilfenil)metil]–4–metoxi–indol–2–carboxamida (Compuesto 290),

N–(bencensulfonil)–4–metoxi–1–[(2,4,6–trimetilfenil)metil]indol–2–carboxamida (Compuesto 348),

N–(3–aminofenil)sulfonil–5–cloro–1–[(2,4,6–trimetilfenil)metil]indol–2–carboxamida (Compuesto 344),

N–(3–aminofenil)sulfonil–5–metil–1–[(2,4,6–trimetilfenil)metil]indol–2–carboxamida (Compuesto 259),

N–(3–aminofenil)sulfonil–6–cloro–1–[(2,4,6–trimetilfenil)metil]indol–2–carboxamida (Compuesto 9),

N–(3–aminofenil)sulfonil–6–fluoro–1–[(2,4,6–trimetilfenil)metil]indol–2–carboxamida (Compuesto 142),

N–(bencensulfonil)–6–fluoro–1–[(2,4,6–trimetilfenil)metil]indol–2–carboxamida (Compuesto 212),

N–(3–aminofenil)sulfonil–4–fluoro–1–(1–feniletil)indol–2–carboxamida (Compuesto 186),

N–(3–aminofenil)sulfonil–4–metil–1–[(2,4,6–trimetilfenil)metil]indol–2–carboxamida (Compuesto 144),

N–(3–aminofenil)sulfonil–1–[(2,6–dimetilfenil)metil]–4–metoxi–indol–2–carboxamida (Compuesto 168),

N–(3–aminofenil)sulfonil–4–fluoro–1–[(2,4,6–trimetilfenil)metil]indol–2–carboxamida (Compuesto 181),

N–(3–metoxifenil)sulfonil–1–[(2,4,6–trimetilfenil)metil]indol–2–carboxamida

(Compuesto 335),
N–(3–aminofenil)sulfonil–7–metil–1–[(2,4,6–trimetilfenil)metil]indol–2–carboxamida (Compuesto 194),
N–(3–aminofenil)sulfonil–5–metoxi–1–[(2,4,6–trimetilfenil)metil]indol–2–carboxamida (Compuesto 336),
N–(2–metoxifenil)sulfonil–1–[(2,4,6–trimetilfenil)metil]indol–2–carboxamida (Compuesto 183),
N–[(6–metoxi–2–piridil)sulfonil]–1–[(2,4,6–trimetilfenil)metil]indol–2–carboxamida (Compuesto 253),
N–(3–aminofenil)sulfonil–5–fluoro–1–[(2,4,6–trimetilfenil)metil]indol–2–carboxamida (Compuesto 153),
N–(3–aminofenil)sulfonil–6–metil–1–[(2,4,6–trimetilfenil)metil]indol–2–carboxamida (Compuesto 62),
N–(bencensulfonil)–3–metil–1–[(2,4,6–trimetilfenil)metil]indol–2–carboxamida (Compuesto 232),
N–(3–aminofenil)sulfonil–1–[(2,4,6–trimetilfenil)metil]indol–2–carboxamida (Compuesto 148),
N–(2–hidroxifenil)sulfonil–1–[(2,4,6–trimetilfenil)metil]indol–2–carboxamida (Compuesto 112),
N–(bencensulfonil)–5,6–dimetoxi–1–[(2,4,6–trimetilfenil)metil]indol–2–carboxamida (Compuesto 198),
N–(4–aminofenil)sulfonil–1–[(2,4,6–trimetilfenil)metil]indol–2–carboxamida (Compuesto 134),
N–(bencensulfonil)–1–[(2,6–dimetilfenil)metil]indol–2–carboxamida (Compuesto 2),
N–(3–aminofenil)sulfonil–4–ciano–1–[(2,4,6–trimetilfenil)metil]indol–2–carboxamida (Compuesto 306),
N–[(2–metoxi–3–piridil)sulfonil]–5–metil–1–[(2,4,6–trimetilfenil)metil]indol–2–carboxamida (Compuesto 267),
4–fluoro–1–(1–feniletil)–*N*–(4–piridilsulfonil)indol–2–carboxamida (Compuesto 192),

N–[(2–metoxi–3–piridil)sulfonil]–1–[(2,4,6–trimetilfenil)metil]indol–2–carboxamida (Compuesto 18),

N–(3–aminofenil)sulfonil–1–[(2,6–dimetilfenil)metil]indol–2–carboxamida (Compuesto 331),

N–(2–piridilsulfonil)–1–[(2,4,6–trimetilfenil)metil]indol–2–carboxamida (Compuesto 247),

N–(2–cianofenil)sulfonil–1–[(2,4,6–trimetilfenil)metil]indol–2–carboxamida (Compuesto 358),

4–cloro–*N*–(4–piridilsulfonil)–1–[(2,4,6–trimetilfenil)metil]indol–2–carboxamida (Compuesto 82),

6–metil–*N*–(4–piridilsulfonil)–1–[(2,4,6–trimetilfenil)metil]indol–2–carboxamida(Compuesto 38),

4–metoxi–*N*–(4–piridilsulfonil)–1–[(2,4,6–trimetilfenil)metil]indol–2–carboxamida (Compuesto 36),

4–fluoro–*N*–(4–piridilsulfonil)–1–[(2,4,6–trimetilfenil)metil]indol–2–carboxamida (Compuesto 298),

N–(4–piridilsulfonil)–1–[(2,4,6–trimetilfenil)metil]indol–2–carboxamida (Compuesto 227),

5–metil–*N*–(4–piridilsulfonil)–1–[(2,4,6–trimetilfenil)metil]indol–2–carboxamida (Compuesto 25),

N–(3–aminofenil)sulfonil–3–metil–1–[(2,4,6–trimetilfenil)metil]indol–2–carboxamida (Compuesto 118),

N–(3–aminofenil)sulfonil–1–[(2,6–dimetilfenil)metil]–6–metoxi–indol–2–carboxamida (Compuesto 116),

N–[(3–metoxi–2–piridil)sulfonil]–1–[(2,4,6–trimetilfenil)metil]indol–2–carboxamida (Compuesto 258),

5–cloro–*N*–(4–piridilsulfonil)–1–[(2,4,6–trimetilfenil)metil]indol–2–carboxamida (Compuesto 65),

6–cloro–*N*–(4–piridilsulfonil)–1–[(2,4,6–trimetilfenil)metil]indol–2–carboxamida

(Compuesto 24),

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–1–[(4–ciano–2,6–dimetil–fenil)metil]–5–metil–indol–2–carboxamida (Compuesto 67),

N–[(4–amino–2–piridil)sulfonil]–1–[(2,4,6–trimetilfenil)metil]indol–2–carboxamida (Compuesto 23),

N–(3–aminofenil)sulfonil–5–ciano–1–[(2,4,6–trimetilfenil)metil]indol–2–carboxamida (Compuesto 291),

N–(3–aminofenil)sulfonil–5,6–dimetoxi–1–[(2,4,6–trimetilfenil)metil]indol–2–carboxamida,

N–(3–aminofenil)sulfonil–6–ciano–1–[(2,4,6–trimetilfenil)metil]indol–2–carboxamida,

N–[(2–amino–4–piridil)sulfonil]–1–[(2,4,6–trimetilfenil)metil]indol–2–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–5–isopropil–1–[(2,4,6–trimetilfenil)metil]indol–2–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–5–metil–1–(p–tolil)indol–2–carboxamida,

N–(3–aminofenil)sulfonil–5,6–dimetoxi–1–[(2,4,6–trimetilfenil)metil]indol–2–carboxamida,

N–(bencensulfonil)–1–[(2,6–dimetilfenil)metil]pirrolo[2,3–b]piridin–2–carboxamida,

N–[(2–amino–4–piridil)sulfonil]–1–[(2,4,6–trimetilfenil)metil]indol–2–carboxamida,

(2R)–*N*–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–1–[(2,4,6–trimetilfenil)metil]indolin–2–carboxamida,

(2R)–*N*–(bencensulfonil)–1–[(2,4,6–trimetilfenil)metil]indolin–2–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–5–propil–1–[(2,4,6–trimetilfenil)metil]indol–2–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–5–etil–1–[(2,4,6–trimetilfenil)metil]pirrolo[2,3–b]piridin–2–carboxamida,

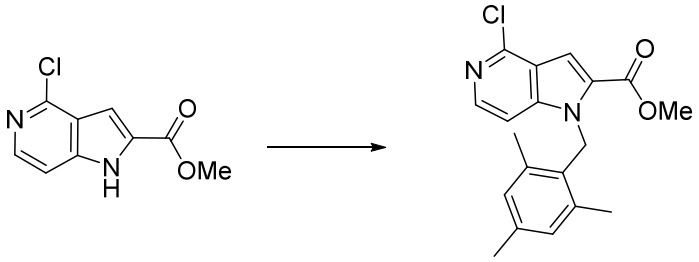
N–(3–aminofenil)sulfonil–1–[(2,4,6–trimetilfenil)metil]pirrolo[2,3–b]piridin–2–carboxamida (Compuesto 184) y

N–(bencensulfonil)–1–[(2,6–dimetilfenil)metil]pirrolo[2,3–b]piridin–2–carboxamida.

PREPARACIÓN 27:ácido 4–metoxi–1–[(2,4,6–trimetilfenil)metil]pirrolo[3,2–

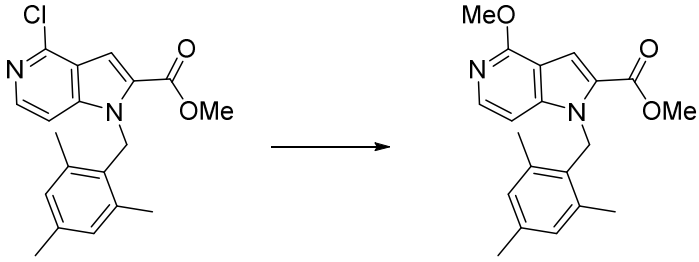
***c*]piridin–2–carboxílico**

Etapa 1:4–cloro–1–[(2,4,6–trimetilfenil)metil]pirrolo[3,2–*c*]piridin–2–carboxilato de metilo



NaH (60%, 62 mg, 1,5 mmol) se añadió a una mezcla de 4–cloro–1*H*–pirrolo[3,2–*c*]piridin–2–carboxilatode metilo (250 mg, 1,19 mmol) y *N,N*–dimetilformamida (5 mL) a 0 ℃.La mezcla se dejó agitar durante 15 min a 0 ℃antes de una solución de 2–(clorometil)–1,3,5–trimetil–benceno (260 mg, 1,54 mmol) en *N,N*–dimetilformamida (1 mL) se añadió gota a gota. La mezcla se dejó agitar durante 1H a temperatura ambiente, luego 4h a 60 ℃. La mezcla se dividió entre HCl 1 N y acetato de etilo. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3x).Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2x), se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo transparente se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice (0–20% de acetato de etilo/hexanos) para dar 4–cloro–1–[(2,4,6–trimetilfenil)metil]pirrolo[3,2–*c*]piridin–2–carboxilatode metilo (370 mg, 91%).ESI–MS *m/z* calc. 342,1, experimental 343,4 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 2,09 min (3 min de corrida).

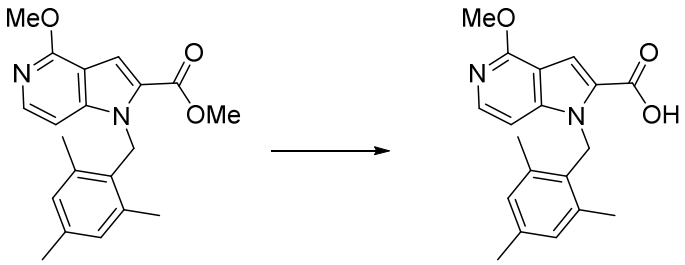
Etapa 2:4–metoxi–1–[(2,4,6–trimetilfenil)metil]pirrolo[3,2–*c*]piridin–2–carboxilato de metilo



Una mezcla de 4–cloro–1–[(2,4,6–trimetilfenil)metil]pirrolo[3,2–c]piridin–2–carboxilato de metilo (130 mg, 0,379 mmol) y NaOMe (7,6 mL de 0,50 M, 3,8 mmol) se calentó a

110 °C durante 30 min en el microondas. La mezcla se concentró para dar 4–metoxi–1–[(2,4,6–trimetilfenil)metil]pirrolo[3,2–*c*]piridin–2–carboxilato de metilo (56 mg, 15%) en forma de un sólido blanco.ESI–MS *m/z* calc. 338,2, experimental 339,4 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 0,64 min (1 min de corrida).

Etapa 3:ácido 4–metoxi–1–[(2,4,6–trimetilfenil)metil]pirrolo[3,2–*c*]piridin–2–carboxílico



Hidróxido de litio (160 µL de 2,0 M, 0,32 mmol) se añadió a una mezcla de 4–metoxi–1–[(2,4,6–trimetilfenil)metil]pirrolo[3,2–*c*]piridin–2–carboxilatode metilo (50 mg, 0,15 mmol) y EtOH (1 mL) a temperatura ambiente. La mezcla se dejó agitar a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se concentró y el residuo se dividió entre HCl 1 N y CH_2Cl_2.Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (3x).Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. El residuo se extrajo en *N,N*–dimetilformamida y se sometió a HPLC preparativa (10–99% de acetonitrilo/agua con 0,05 mM de HCl) para dar ácido 4–metoxi–1–[(2,4,6–trimetilfenil)metil]pirrolo[3,2–*c*]piridin–2–carboxílico (39 mg, 81%) en forma de un sólido blanco.ESI–MS *m/z* calc. 324,2, experimental 325,4 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 0,52 min (1 min de corrida).

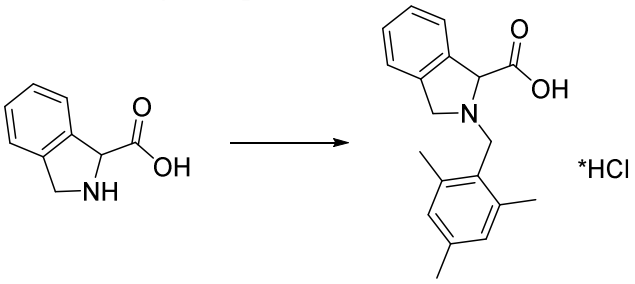
El siguiente compuesto se puede sintetizar usando los procedimientos descritos en la presente:*N*–(3–aminofenil)sulfonil–4–metoxi–1–[(2,4,6–trimetilfenil)metil]pirrolo[3,2–c]piridin–2–carboxamida

y

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–4–metoxi–1–[(2,4,6–trimetilfenil)metil]pirrolo[2,3–b]piridin–2–carboxamida

PREPARACIÓN 28:ácido clorhidrato de ácido 2–[(2,4,6–

trimetilfenil)metil]isoindolin–1–carboxílico



Una suspensión de ácido isoindolin–1–carboxílico (100 mg, 0,613 mmol) y KOH (103 mg, 1,84 mmol) en isopropanol (600 µL) se agitó hasta formar una solución.2–(clorometil)–1,3,5–trimetil–benceno (114 mg, 0,674 mmol) se añadió y la mezcla de reacción se agitó durante 3 h. La mezcla se concentró y el residuo se sometió a HPLC preparativa (10–99% de acetonitrilo/agua con 0,05 mM de HCl) para dar clorhidrato de ácido 2–[(2,4,6–trimetilfenil)metil]isoindolin–1–carboxílico (99 mg, 49%).^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 7,39 – 7,33 (m, 1H), 7,34 – 7,25 (m, 3H), 6,87 (s, 2H), 4,97 (s, 1H), 4,34 – 3,94 (m, 4H), 2,40 (s, 6H), 2,23 (s, 3H).ESI–MS *m/z* calc. 295,2, experimental 296,2 $(M+1)^{+}$; tiempo de retención: 0,43 min (1 min de corrida).

Los siguientes compuestos se pueden sintetizar usando los procedimientos descritos en la presente:

N–(3–aminofenil)sulfonil–2–[(2,4,6–trimetilfenil)metil]isoindolin–1–carboxamida (Compuesto 90),

N–(4–piridilsulfonil)–2–[(2,4,6–trimetilfenil)metil]isoindolin–1–carboxamida (Compuesto 94),

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–2–[(2,4,6–trimetilfenil)metil]isoindolin–1–carboxamida (Compuesto 73),

N–(3–metoxifenil)sulfonil–2–[(2,4,6–trimetilfenil)metil]isoindolin–1–carboxamida (Compuesto 16),

N–(bencensulfonil)–2–[(2,4,6–trimetilfenil)metil]isoindolin–1–carboxamida (Compuesto 6),

N–(3–hidroxifenil)sulfonil–2–[(2,4,6–trimetilfenil)metil]isoindolin–1–carboxamida (Compuesto 254),

N–[(6–metoxi–2–piridil)sulfonil]–2–[(2,4,6–trimetilfenil)metil]isoindolin–1–carboxamida (Compuesto 174),

N–[(6–oxo–1*H*–piridin–2–il)sulfonil]–2–[(2,4,6–trimetilfenil)metil]isoindolin–1–carboxamida (Compuesto 319),

N–[(2–metoxi–3–piridil)sulfonil]–2–[(2,4,6–trimetilfenil)metil]isoindolin–1–carboxamida (Compuesto 218),

N–(2–metoxifenil)sulfonil–2–[(2,4,6–trimetilfenil)metil]isoindolin–1–carboxamida (Compuesto 79),

N–(2–piridilsulfonil)–2–[(2,4,6–trimetilfenil)metil]isoindolin–1–carboxamida (Compuesto 48),

N–[(6–metoxi–3–piridil)sulfonil]–2–[(2,4,6–trimetilfenil)metil]isoindolin–1–carboxamida (Compuesto 200),

N–(3–aminofenil)sulfonil–2–(1–feniletil)isoindolin–1–carboxamida (Compuesto 187),

N–(4–aminofenil)sulfonil–2–[(2,4,6–trimetilfenil)metil]isoindolin–1–carboxamida (Compuesto 121),

N–[(4–amino–2–piridil)sulfonil]–2–[(2,4,6–trimetilfenil)metil]isoindolin–1–carboxamida (Compuesto 32),

N–(2–aminofenil)sulfonil–2–[(2,4,6–trimetilfenil)metil]isoindolin–1–carboxamida (Compuesto 230),

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–5–metil–2–[(2,4,6–trimetilfenil)metil]–3,4–dihidro–1*H*–isoquinolin–3–carboxamida (Compuesto 95),

N–(3–aminofenil)sulfonil–2–[(2,4,6–trimetilfenil)metil]–3,4–dihidro–1*H*–isoquinolin–3–carboxamida (Compuesto 213),

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–2–[1–(2,4,6–trimetilfenil)etil]isoindolin–1–carboxamida,

N–(bencensulfonil)–1–[(2,4,6–trimetilfenil)metil]–2,3,4,5–tetrahidro–1–benzazepin–2–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–1–metil–2–[(2,4,6–trimetilfenil)metil]isoindolin–1–carboxamida,

N–[(3–hidroxi–2–piridil)sulfonil]–1–metil–2–[(2,4,6–trimetilfenil)metil]isoindolin–1–

carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–4–etoxi–2–[(2–fluoro–6–metil–fenil)metil]–1–metil–isoindolin–1–carboxamida,

N–(3–amino–4–propil–fenil)sulfonil–4–etoxi–1–metil–2–[(2,4,6–trimetilfenil)metil]isoindolin–1–carboxamida,

N–(3–amino–4–isopropil–fenil)sulfonil–4–etoxi–1–metil–2–[(2,4,6–trimetilfenil)metil]isoindolin–1–carboxamida,

N–(3–amino–4–etil–fenil)sulfonil–4–etoxi–1–metil–2–[(2,4,6–trimetilfenil)metil]isoindolin–1–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–4–etoxi–1–metil–2–(o–tolilmetil)isoindolin–1–carboxamida

4–etoxi–*N*–indolin–5–ilsulfonil–1–metil–2–[(2,4,6–trimetilfenil)metil]isoindolin–1–carboxamida

N–(2–aminofenil)sulfonil–4–etoxi–1–metil–2–[(2,4,6–trimetilfenil)metil]isoindolin–1–carboxamida

N–(4–aminofenil)sulfonil–4–etoxi–1–metil–2–[(2,4,6–trimetilfenil)metil]isoindolin–1–carboxamida

4–etoxi–1–metil–*N*–[[6–[(2,2,2–trifluoroacetil)amino]–2–piridil]sulfonil]–2–[(2,4,6–trimetilfenil)metil]isoindolin–1–carboxamida

N–[(6–acetamido–2–piridil)sulfonil]–4–etoxi–1–metil–2–[(2,4,6–trimetilfenil)metil]isoindolin–1–carboxamida

N–[(6–amino–3–piridil)sulfonil]–4–etoxi–1–metil–2–[(2,4,6–trimetilfenil)metil]isoindolin–1–carboxamida

4–etoxi–*N*–(2–hidroxifenil)sulfonil–1–metil–2–[(2,4,6–trimetilfenil)metil]isoindolin–1–carboxamida

4–etoxi–*N*–(4–hidroxifenil)sulfonil–1–metil–2–[(2,4,6–trimetilfenil)metil]isoindolin–1–carboxamida

4–etoxi–1–metil–*N*–(3–piridilsulfonil)–2–[(2,4,6–trimetilfenil)metil]isoindolin–1–carboxamida

N–[(6–amino–5–cloro–2–piridil)sulfonil]–4–etoxi–1–metil–2–[(2,4,6–trimetilfenil)metil]isoindolin–1–carboxamida

4–etoxi–*N*–(3–metoxifenil)sulfonil–1–metil–2–[(2,4,6–trimetilfenil)metil]isoindolin–1–carboxamida

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–4–etoxi–2–[(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)metil]–1–metil–isoindolin–1–carboxamida

4–etoxi–1–metil–*N*–tiazol–5–ilsulfonil–2–[(2,4,6–trimetilfenil)metil]isoindolin–1–carboxamida

4–etoxi–*N*–(1H–indol–6–ilsulfonil)–1–metil–2–[(2,4,6–trimetilfenil)metil]isoindolin–1–carboxamida

N–[[6–(difluorometil)–2–piridil]sulfonil]–4–etoxi–1–metil–2–[(2,4,6–trimetilfenil)metil]isoindolin–1–carboxamida

4–etoxi–*N*–[(3–hidroxi–2–piridil)sulfonil]–1–metil–2–[(2,4,6–trimetilfenil)metil]isoindolin–1–carboxamida

4–etoxi–1–metil–*N*–tiazol–4–ilsulfonil–2–[(2,4,6–trimetilfenil)metil]isoindolin–1–carboxamida

4–etoxi–1–metil–*N*–(4–piridilsulfonil)–2–[(2,4,6–trimetilfenil)metil]isoindolin–1–carboxamida

4–etoxi–*N*–(1H–indol–4–ilsulfonil)–1–metil–2–[(2,4,6–trimetilfenil)metil]isoindolin–1–carboxamida

N–(2–acetamidotiazol–5–il)sulfonil–4–etoxi–1–metil–2–[(2,4,6–trimetilfenil)metil]isoindolin–1–carboxamida

4–etoxi–*N*–(3–fluoro–2–metoxi–fenil)sulfonil–1–metil–2–[(2,4,6–trimetilfenil)metil]isoindolin–1–carboxamida

4–etoxi–1–metil–*N*–(2–piridilsulfonil)–2–[(2,4,6–trimetilfenil)metil]isoindolin–1–carboxamida

4–etoxi–1–metil–*N*–tiazol–2–ilsulfonil–2–[(2,4,6–trimetilfenil)metil]isoindolin–1–carboxamida

4–etoxi–*N*–(3–fluorofenil)sulfonil–1–metil–2–[(2,4,6–trimetilfenil)metil]isoindolin–1–

carboxamida

N–[(2–amino–3–piridil)sulfonil]–4–etoxi–1–metil–2–[(2,4,6–trimetilfenil)metil]isoindolin–1–carboxamida

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–4–etoxi–2–[(6–isopropoxi–3–piridil)metil]–1–metil–isoindolin–1–carboxamida

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–2–[(2,6–dimetilfenil)metil]–4–etoxi–1–metil–isoindolin–1–carboxamida

2–[(2,6–dimetilfenil)metil]–4–etoxi–*N*–[(6–fluoro–2–piridil)sulfonil]–1–metil–isoindolin–1–carboxamida

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–2–[(6–cloro–3–piridil)metil]–4–etoxi–1–metil–isoindolin–1–carboxamida

N–(bencensulfonil)–4–etoxi–1–metil–2–[(2,4,6–trimetilfenil)metil]isoindolin–1–carboxamida

N–(3–aminofenil)sulfonil–4–etoxi–1–metil–2–[(2,4,6–trimetilfenil)metil]isoindolin–1–carboxamida

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–4–etoxi–2–[(4–isopropilfenil)metil]–1–metil–isoindolin–1–carboxamida

4–etoxi–*N*–[(6–fluoro–2–piridil)sulfonil]–2–[(4–isopropilfenil)metil]–1–metil–isoindolin–1–carboxamida

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–4–etoxi–2–[(4–fluorofenil)metil]–1–metil–isoindolin–1–carboxamida

4–etoxi–2–[(4–fluorofenil)metil]–*N*–[(6–fluoro–2–piridil)sulfonil]–1–metil–isoindolin–1–carboxamida

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–4–etoxi–2–[(3–fluoro–5–metoxi–fenil)metil]–1–metil–isoindolin–1–carboxamida

4–etoxi–2–[(3–fluoro–5–metoxi–fenil)metil]–*N*–[(6–fluoro–2–piridil)sulfonil]–1–metil–isoindolin–1–carboxamida

(1S)–*N*–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–4–etoxi–1–metil–2–[(2,4,6–trimetilfenil)metil]isoindolin–1–carboxamida

(1R)–*N*–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–4–etoxi–1–metil–2–[(2,4,6–trimetilfenil)metil]isoindolin–1–carboxamida

(1S)–4–etoxi–1–metil–*N*–[(2–oxo–1H–piridin–3–il)sulfonil]–2–[(2,4,6–trimetilfenil)metil]isoindolin–1–carboxamida

(1R)–4–etoxi–1–metil–*N*–[(2–oxo–1H–piridin–3–il)sulfonil]–2–[(2,4,6–trimetilfenil)metil]isoindolin–1–carboxamida

N–(3–amino–4–cloro–fenil)sulfonil–4–etoxi–1–metil–2–[(2,4,6–trimetilfenil)metil]isoindolin–1–carboxamida

N–(3–amino–4–fluoro–fenil)sulfonil–4–etoxi–1–metil–2–[(2,4,6–trimetilfenil)metil]isoindolin–1–carboxamida

N–(3–aminopirazin–2–il)sulfonil–1–metil–2–[(2,4,6–trimetilfenil)metil]isoindolin–1–carboxamida,

1–metil–*N*–[(2–oxo–1*H*–piridin–3–il)sulfonil]–2–[(2,4,6–trimetilfenil)metil]isoindolin–1–carboxamida,

N–(3–aminofenil)sulfonil–1–metil–2–[(2,4,6–trimetilfenil)metil]isoindolin–1–carboxamida,

N–(bencensulfonil)–1–metil–2–[(2,4,6–trimetilfenil)metil]isoindolin–1–carboxamida,

1–metil–*N*–(1H–pirazol–5–ilsulfonil)–2–[(2,4,6–trimetilfenil)metil]isoindolin–1–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–1–metil–2–(o–tolilmetil)isoindolin–1–carboxamida,

N–[(2–metoxi–3–piridil)sulfonil]–1–metil–2–[(2,4,6–trimetilfenil)metil]isoindolin–1–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–2–[(2,6–dimetilfenil)metil]–1–metil–isoindolin–1–carboxamida,

N–[(3–metoxi–2–piridil)sulfonil]–1–metil–2–[(2,4,6–trimetilfenil)metil]isoindolin–1–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–2–[(2,4–dimetilfenil)metil]–1–metil–isoindolin–1–carboxamida,

N–[(2–metoxi–3–piridil)sulfonil]–3,3–dimetil–2–[(2,4,6–trimetilfenil)metil]isoindolin–1–

carboxamida,

4–etoxi–1–metil–*N*–[(2–oxo–1*H*–piridin–3–il)sulfonil]–2–[(2,4,6–trimetilfenil)metil]isoindolin–1–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–7–metoxi–1–metil–2–[(2,4,6–trimetilfenil)metil]isoindolin–1–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–metoxi–1–metil–2–[(2,4,6–trimetilfenil)metil]isoindolin–1–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–4–metoxi–1–metil–2–[(2,4,6–trimetilfenil)metil]isoindolin–1–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–5–metoxi–1–metil–2–[(2,4,6–trimetilfenil)metil]isoindolin–1–carboxamida,

4–etoxi–*N*–[(2–metoxi–3–piridil)sulfonil]–1–metil–2–[(2,4,6–trimetilfenil)metil]isoindolin–1–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–4–etoxi–1–metil–2–[(2,4,6–trimetilfenil)metil]isoindolin–1–carboxamida,

N–(3–amino–4–metil–fenil)sulfonil–3,3–dimetil–2–[(2,4,6–trimetilfenil)metil]isoindolin–1–carboxamida,

N–(5–amino–2–metil–fenil)sulfonil–3,3–dimetil–2–[(2,4,6–trimetilfenil)metil]isoindolin–1–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–7–hidroxi–1–metil–2–[(2,4,6–trimetilfenil)metil]isoindolin–1–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–hidroxi–1–metil–2–[(2,4,6–trimetilfenil)metil]isoindolin–1–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–4–hidroxi–1–metil–2–[(2,4,6–trimetilfenil)metil]isoindolin–1–carboxamida,

N–[(2–oxo–1*H*–piridin–3–il)sulfonil]–2–[(2,4,6–trimetilfenil)metil]–1,3,4,5–tetrahidro–2–benzazepin–3–carboxamida,

N–[(2–metoxi–3–piridil)sulfonil]–2–[(2,4,6–trimetilfenil)metil]–1,3,4,5–tetrahidro–2–benzazepin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–2–[(2,4,6–trimetilfenil)metil]–1,3,4,5–tetrahidro–2–benzazepin–3–carboxamida,

3,3–dimetil–*N*–[(2–oxo–1*H*–piridin–3–il)sulfonil]–2–[(2,4,6–trimetilfenil)metil]isoindolin–1–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–3,3–dimetil–2–[(2,4,6–trimetilfenil)metil]isoindolin–1–carboxamida,

N–(bencensulfonil)–2–[(2,4,6–trimetilfenil)metil]–1,3,4,5–tetrahidro–2–benzazepin–1–carboxamida,

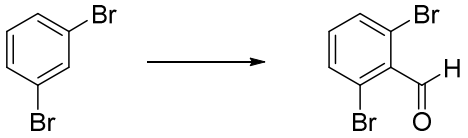
N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–2–[(2,4,6–trimetilfenil)metil]–1,3,4,5–tetrahidro–2–benzazepin–1–carboxamida,

N–(3–aminofenil)sulfonil–2–[(2,4,6–trimetilfenil)metil]–3,4–dihidro–1*H*–isoquinolin–1–carboxamida (Compuesto 309) y

(2S,4R)–*N*–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–4–fenil–1–[(2,4,6–trimetilfenil)metil] pirrolidin–2–carboxamida.

PREPARACIÓN 29:4–isopropil–*N*–[(2–oxo–1*H*–piridin–3–il)sulfonil]–2–[(2,4,6–trimetilfenil)metil]isoindolin–1–carboxamida (Compuesto 103)

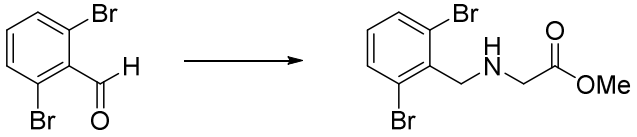
Etapa 1:2,6–dibromobenzaldehído



A una solución de iPr_2NH (21,2 mL, 150 mmol) en THF (180 mL) a 0 ℃ se añadió lentamente *n*–BuLi (1,6 M, 94 mL, 150 mmol).La mezcla de reacción se agitó a 0 ℃ durante 30 min y luego enfriado hasta –78 ℃.1,3–Dibromobenceno (17,6 g, 74,6 mmol) en THF (80 mL) se añadió lentamente durante 20 min. La mezcla se agitó a –78 ℃ durante 30 min y *N,N*–dimetilformamida (11,6 mL, 150 mmol) se añadió. La mezcla se agitó durante 1 h, luego se trató con H_2SO_4 (2,5 M, 350 mL) y se extrajo con acetato de etilo/Et_2O (50/50, 3 x 300 mL).El extracto combinado se secaron sobre $MgSO_4$ y se filtraron. El filtrado se concentró para dar 2,6–dibromobenzaldehído (17,6 g, 89%).^{1}H RMN (250 MHz, $CDCl_3$) δ 10,3 (s, 1H), 7,65 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,23 (t, *J*

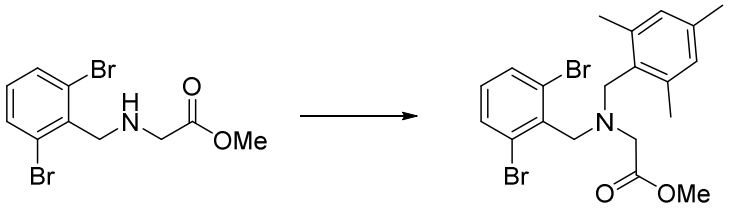
=8,1 Hz, 1H).

Etapa 2:(2,6–dibromobencil)glicinato de metilo



A una solución de clorhidrato de éter glicinmetílico (21,0 g, 167 mmol), 2,6–dibromobenzaldehído (16,9 g, 64,4 mmol) y trietilamina (21,0 mL, 142 mmol) en dicloroetano (380 mL) se añadieronácido acético (8,40 mL, 145 mmol) y $NaBH(OAc)_3$ (33,5 g, 158 mmol).La mezcla se agitóa temperatura ambientebajo una atmósfera de argón durante 20 h.Clorhidrato de éter glicinmetílicoadicional (8,10 g, 64,4 mmol), trietilamina (9,52 g, 64,4 mmol), acético (3,73 mL, 64,4 mmol) y $NaBH(OAc)_3$ (13,7 g, 64,4 mmol) se añadieron y la mezcla de reacciónse agitó durante otras 10 h.La mezcla de reacción se neutralizó por adición de NaOH1 N y el producto se extrajocon diclorometano. Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtrarony el solvente se removió al vacío. El residuo se purificó por una filtración por tapón a través de un taco de gel de sílice (0–50% de acetato de etilo/hexanospara dar (2,6–dibromobencil)glicinatode metilo (13,3g, 62%) en forma de un aceite. ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 250 MHz) δ 7,52 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 6,98 (t, *J* =8,0, 1H), 4,20 (s, 2H), 3,70 (s, 3H), 3,50 (s, 2H).

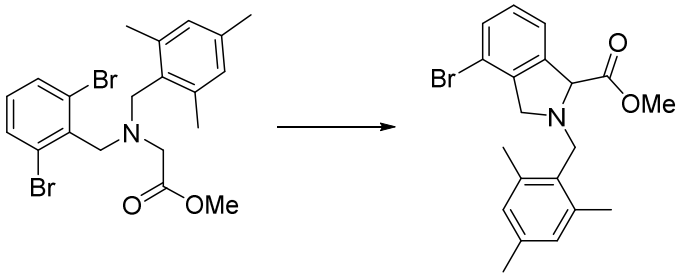
Etapa 3:*N*–(2,6–dibromobencil)–*N*–(2,4,6–trimetilbencil)glicinato de metilo



Una mezcla de (2,6–dibromobencil)glicinatode metilo (13,3 g, 39,5 mmol), 2,4,6–trimetilbromuro de bencilo (7,32 g, 43,4 mmol), K_2CO_3 (12,0 g, 86,8 mmol) y LiI (300 mg) en acetonitrilo (300 mL) se agitó a 60 °C durante 24 h. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (0–20% de acetato de etilo/hexanos) para dar *N*–(2,6–dibromobencil)–*N*–(2,4,6–trimetilbencil)glicinatode metilo (18,0 g,97%) en forma de un aceiteque solidificó

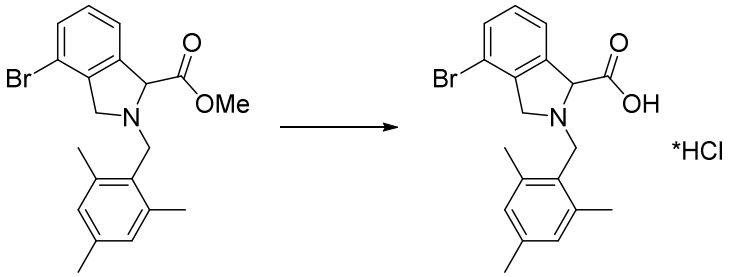
en reposo.^{1}H RMN ($CDCl_3$, 250 MHz) δ 7,54 (d, *J* = 7,8 Hz, 2H), 7,00 (t, *J* = 8,0, 1H), 6,79 (s, 2H), 4,34 (s, 2H), 4,04 (s, 2H), 3,71 (s, 3H), 3,50 (s, 2H), 2,23 (s, 3H), 2,18 (s, 6H).

Etapa 4:4–bromo–2–(2,4,6–trimetilbencil)isoindolin–1–carboxilato de metilo



Una mezcla de *N*–(2,6–dibromobencil)–*N*–(2,4,6–trimetilbencil)glicinatode metilo (16,0 g, 34,1 mmol), Cs_2CO_3 (33,3 g, 102 mmol) y $Pd(PPh_3)_4$ (2,0 g, 1,7 mmol) en THF (200 mL) se agitó a 110 °C en un recipiente sellado durante 60 h.Un poco de THF (~50 mL) se removió por inundación con N_2antes de añadir Cs_2CO_3 (6,5 g, 20 mmol) y $Pd(PPh_3)_4$ (400 mg, 0,34 mmol).La mezcla de reacción se agitó a 110 °C durante 24 h.La mezcla se vertió en agua y se extrajocon Et_2O. Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron.El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (5–20% CH_2Cl_2/hexanos) para dar 4–bromo–2–(2,4,6–trimetilbencil)isoindolin–1–carboxilatode metilo (2,9 g, 22%). MS: 389 $[M+1]^+$.

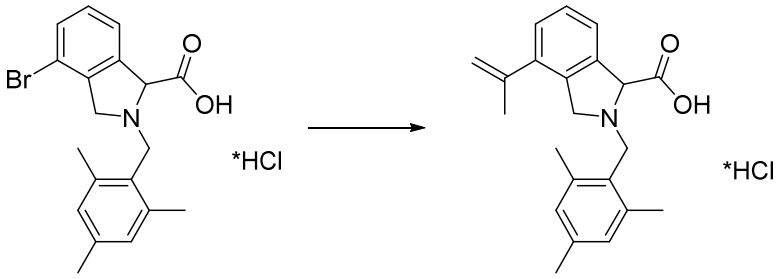
Etapa 5:clorhidrato de ácido 4–bromo–2–(2,4,6–trimetilbencil)isoindolin–1–carboxílico



4–bromo–2–(2,4,6–trimetilbencil)isoindolin–1–carboxilatode metilo (2,9 g, 7,4 mmol) se combinó en una mezcla de metanol (45 mL) y agua (20 mL) que contenía hidróxido de sodio (900 mg, 22,5 mmol).La suspensión resultante se calentó a 80 °C durante 1 h.La

mezcla de reacción se concentró hasta removerel metanol. Agua (50 mL) se añadió y la mezcla se extrajocon Et_2O. La fase acuosa se ajustó a pH ~2 con HCl 6 N y luego se extrajo con CH_2Cl_2.El extracto se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró.El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (0–5% de metanol/CH_2Cl_2)y luego se sometió a HPLC preparativa (10–100% de acetonitrilo/aguacon 0,05 mM trifluoroacético) para dar el producto deseado como la sal de ácido trifluoroacético. El material se disolvió en metanol (30 mL) y se trató con HCl (1M, 10 mL).La mezcla luego se concentró hasta sequedad. El sólido se suspendió en CH_2Cl_2 (15 mL), se sonicó durante 10 miny se filtró.El sólido se lavó con Et_2O y hexanosy se secó para dar ácido clorhídrico de ácido 4–bromo–2–(2,4,6–trimetilbencil)isoindolin–1–carboxílico (1,5 g, 49%).^{1}H RMN (DMSO, 250 MHz) δ 7,65 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,51 (d, *J* =7,8, 1H), 7,39 (m, 1H), 6,95 (s, 2H), 5,87 (s, 1H), 4,68 (s, 2H), 4,52 (d, *J* =10,8 Hz, 1H), 4,30 (d, *J* =10,8 Hz, 1H), 2,46 (s, 6H), 2,26 (s, 3H).MS: 375 $[M+1]^+$.

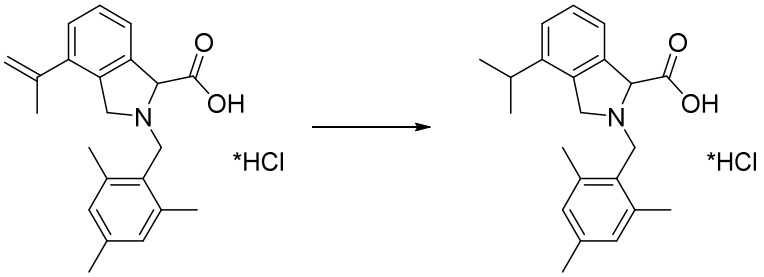
Etapa 6:clorhidrato de 4–isopropenil–ácido 2–[(2,4,6–trimetilfenil)metil]isoindolin–1–carboxílico



4–Bromo–clorhidrato de ácido 2–[(2,4,6–trimetilfenil)metil]isoindolin–1–carboxílico (374 mg, 0,914 mmol), 2–isopropenil–4,4,5,5–tetrametil–1,3,2–dioxaborolano (269 mg, 1,60 mmol) y carbonato de cesio (652 mg, 2,00 mmol) en dioxano (9 mL) y agua (900 µL) se desgasificó con una corriente de nitrógeno durante 1 min antes de añadir aducto de dicloro[1,1'–bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II) diclorometano (73 mg, 0,10 mmol).La mezcla de reacción se desgasificó con una corriente de nitrógeno durante 1 min y la mezcla se agitó a 120 °C durante 2 h.La mezcla de reacción se filtróy se sometió a HPLC preparativa (10–99% de acetonitrilo/aguacon 0,05 mM de HCl) para

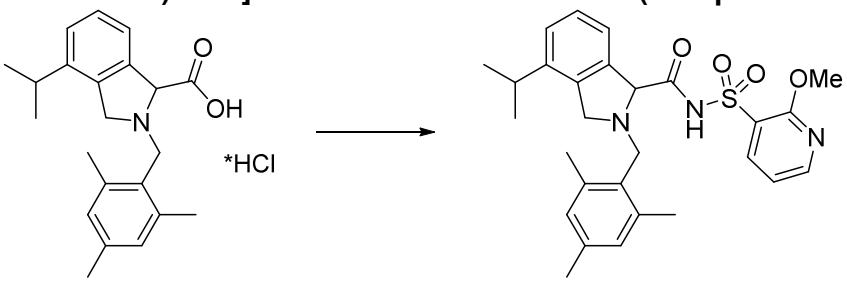
dar ácido clorhídrico de ácido 4–isopropenil–2–[(2,4,6–trimetilfenil)metil]isoindolin–1–carboxílico (180 mg, 48%).ESI–MS *m/z* calc. 335,2, experimental 336,2 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 0,53 min (1 min de corrida).

Etapa 7:clorhidrato de 4–isopropil–ácido 2–[(2,4,6–trimetilfenil)metil]isoindolin–1–carboxílico



Una mezcla de clorhidrato de ácido 4–(prop–1–en–2–il)–2–(2,4,6–trimetilbencil)isoindolin–1–carboxílico (43 mg, 0,12 mmol) y paladio sobre carbón al 10% (5 mg, 0,005 mmol) en metanol (3 mL) se agitóbajo una atmósfera de hidrógeno durante 5 h. La mezcla de reacción se filtróy se sometió a HPLC preparativa (10–99% de acetonitrilo/aguacon 0,05 mM de HCl) para dar clorhidrato de ácido 4–isopropil–2–[(2,4,6–trimetilfenil)metil]isoindolin–1–carboxílico (28 mg, 65%) en forma de un ácido incoloro.ESI–MS *m/z* calc. 337,2, experimental 338,2 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 0,55 min (1 min de corrida).

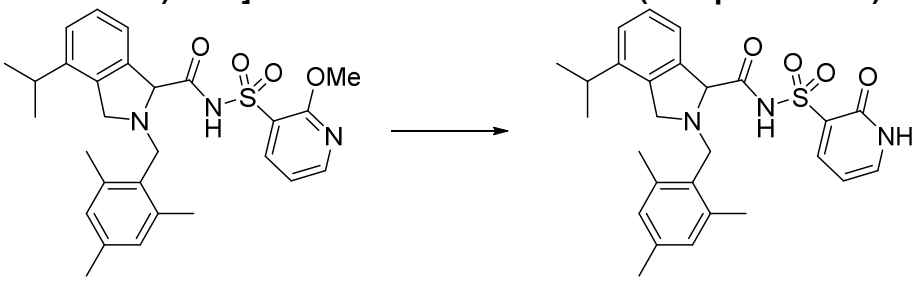
Etapa 8:4–isopropil–*N*–[(2–metoxi–3–piridil)sulfonil]–2–[(2,4,6–trimetilfenil)metil]isoindolin–1–carboxamida (Compuesto 218)



Una mezcla de clorhidratode ácido 4–isopropil–2–(2,4,6–trimetilbencil)isoindolin–1–carboxílico (28 mg, 0,075 mmol) y carbonato de sodio (24 mg, 0,22 mmol) en *N,N*–dimetilformamida (1 mL) se desgasificó con una corriente de nitrógeno durante 1 min antes de añadir N–óxido de hexafluorofosfato de N–[(dimetilamino)–1H–1,2,3–

triazolo–[4,5–b]piridin–1–ilmetilen]–N–metilmetanaminio (34 mg, 0,090 mmol). La mezcla se desgasificó durante 1 min y 2–metoxipiridin–3–sulfonamida (21 mg, 0,11 mmol) se añadió a la mezcla de reacción. La mezcla se desgasificó durante 1 min antes de agitar a temperatura ambiente durante 17 h. La mezcla de reacción se filtróy se sometió a HPLC preparativa (10–99% de acetonitrilo/aguacon 0,05 mM de HCl) para dar 4–isopropil–*N*–[(2–metoxi–3–piridil)sulfonil]–2–[(2,4,6–trimetilfenil)metil]isoindolin–1–carboxamida (Compuesto 218) (16 mg, 42%).ESI–MS *m/z* calc. 507,2, experimental 508,4 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 0,68 min (1 min de corrida).

Etapa 9:4–isopropil–*N*–[(2–oxo–1*H*–piridin–3–il)sulfonil]–2–[(2,4,6–trimetilfenil)metil]isoindolin–1–carboxamida (Compuesto 103)



Una mezcla de 4–isopropil–*N*–((2–metoxipiridin–3–il)sulfonil)–2–(2,4,6–trimetilbencil)isoindolin–1–carboxamida (16 mg, 0,032 mmol) en acético (1 mL) y HBr (46 µL de 33 %p/v, 0,19 mmol) (in acético) se agitó a 50 °C durante 1 h. El solvente se evaporó y el residuo se sometió a HPLC preparativa (10–99% de acetonitrilo/agua con 0,05 mM de HCl) para dar 4–isopropil–*N*–[(2–oxo–1*H*–piridin–3–il)sulfonil]–2–[(2,4,6–trimetilfenil)metil]isoindolin–1–carboxamida (Compuesto 103) (12 mg, 69%).ESI–MS *m/z* calc. 493,2, experimental 494,3 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1,44 min (3 min de corrida).

Los siguientes compuestos se pueden sintetizar usando los procedimientos descritos en la presente:*N*–(3–aminofenil)sulfonil–4–etil–2–[(2,4,6–trimetilfenil)metil]isoindolin–1–carboxamida (Compuesto 30),

N–[(2–oxo–1*H*–piridin–3–il)sulfonil]–4–fenil–2–[(2,4,6–trimetilfenil)metil]isoindolin–1–carboxamida,

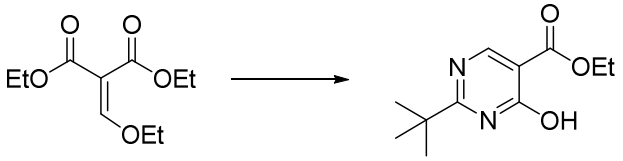
N–[(2–metoxi–3–piridil)sulfonil]–4–fenil–2–[(2,4,6–trimetilfenil)metil]isoindolin–1–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–4–fenil–2–[(2,4,6–trimetilfenil)metil]isoindolin–1–carboxamida, y

N–(3–aminofenil)sulfonil–4–isopropil–2–[(2,4,6–trimetilfenil)metil]isoindolin–1–carboxamida (Compuesto 299).

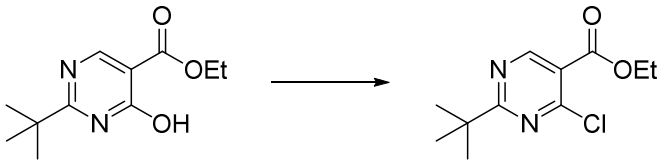
PREPARACIÓN 30:ácido 2–(*ter*–butil)–4–(mesitiloxi)pirimidin–5–carboxílico

Etapa 1:2–(*ter*–butil)–4–hidroxipirimidin–5–carboxilato de etilo



En EtOH (40 mL) se colocó clorhidrato de t–butilcarbamidina (3,71 g, 27,2 mmol).Una solución de NaOEt (21% en EtOH, 8,80 g, 27,2 mmol) se añadió y la mezcla resultante se agitó 15 min a temperatura ambiente.Etoximetilenmalonato de dietilo (5,87 g, 27,2 mmol) se añadió y la mezcla de reacciónse agitóa temperatura ambientedurante la noche.La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 1 hy luego el solvente se removió.El residuo se disolvió en agua (100 mL) y el pH se ajustó a 3–4 con $NaHSO_4$ (1M).El sólido se colectó por filtración, se lavó con agua (50 mL)y se secó.El filtrado y los lavados se combinaron y se extrajo con acetato de etilo (2 x 150 mL).Los extractos combinados se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron. El residuo más el sólido recolectado durante filtración se sometieron a cromatografía en columna en gel de sílice, eluted con CH_2Cl_2/hexanos/metanol (50/50/0 a 45/45/10) para obtener etil 2–(*ter*–butil)–4–hidroxipirimidin–5–carboxilato (2,85 g, 60%).^{1}H RMN (250 MHz, $CDCl_3$) δ 8,74 (s, 1H), 4,36 (q, *J* = 7,3 Hz, 2H), 1,43 (s, 9H), 1,37 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H).

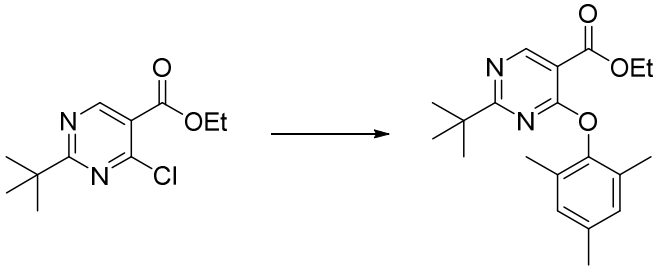
Etapa 2:2–(*ter*–butil)–4–cloropirimidin–5–carboxilato de etilo



A 0 °C, Et_3N (1,1 mL) se añadió a $POCl_3$ (32 mL), seguido por la adición de 2–*ter*–

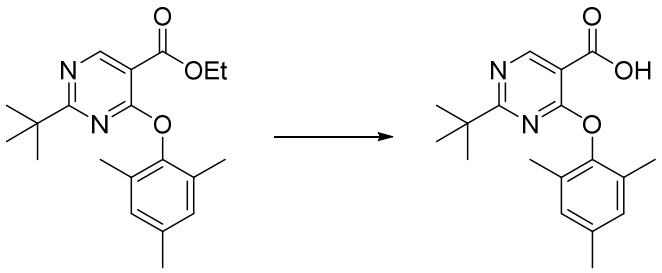
butil–4–hidroxipirimidin–5–carboxilatode etilo (3,70 g, 16,5 mmol).La mezcla se agitó a 40 °C durante 1 h y el exceso de $POCl_3$se removió al vacío.El residuo se vertió cuidadosamente en hielo (400 mL) y se extrajocon CH_2Cl_2.El extracto se lavó con $NaHCO_3$ y agua, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró.El material crudo se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice (10–90% CH_2Cl_2/hexanos) para obtener 2–(*ter*–butil)–4–cloropirimidin–5–carboxilatode etilo (3,8 g, 95%) en forma de un líquido. $(M+1)^+$ = 243,4.

Etapa 3:2–*ter*–butil–4–(2,4,6–trimetilfenoxi)pirimidin–5–carboxilato



2,4,6–Trimetilfenol (2,10 g, 15,4 mmol)e hidruro de sodio (60%, 690 mg, 17,3 mmol) se combinaron en una mezcla anhidra de *N,N*–dimetilformamida (20 mL) y tetrahidrofurano (2 mL).La mezcla de reacción se agitóa temperatura ambiente durante 15 min bajo una atmósfera de nitrógeno.2–*ter*–butil–4–cloropirimidin–5–carboxilatode etilo (3,80 g, 15,7 mmol) se añadió y la mezcla de reacciónse calentó a 60 °C durante 1 h.La mezcla de reacción luego se dejó enfriar hasta temperatura ambiente.La mezcla de reacción se diluyó con aguay se extrajo con acetato de etilo.La capa de acetato de etilo se lavó tres vecescon agua, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró.El material crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (0–30% de acetato de etilo/hexanos) para obtener 2–*ter*–butil–4–(2,4,6–trimetilfenoxi)pirimidin–5–carboxilatode etilo (3,1 g, 58%) en forma de un líquido. ESI–MS *m/z* 351 $(M+1)^+$; ^{1}H RMN (250 MHz, $CDCl_3$) δ 9,07 (s, 1H), 6,88 (s, 2H), 4,43 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 2,30 (s, 3H), 2,21 (s, 6H), 1,40 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H), 1,17 (s, 9H).

Etapa 4:ácido **2–*ter*–butil–4–(2,4,6–trimetilfenoxi)pirimidin–5–carboxílico**

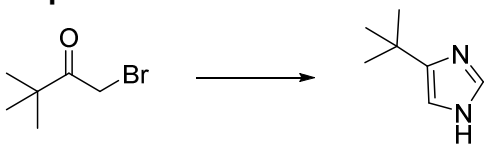


2–*ter*–butil–4–(2,4,6–trimetilfenoxi)pirimidin–5–carboxilatode etilo (3,1 g, 9,1 mmol) se combinó en una mezcla de metanol (25 mL) y agua (30 mL) que contenía hidróxido de sodio (1,2 g, 30 mmol).La suspensión resultante se calentó a 60 ℃ durante 3 h.La mezcla de reacción se enfrióhasta temperatura ambiente y se acidificó con ácido clorhídrico 6 M.El precipitado resultante se filtró, se lavó con agua y se secó para obtener ácido 2–*ter*–butil–4–(2,4,6–trimetilfenoxi)pirimidin–5–carboxílico (2,2 g, 77%) en forma de un sólido blanco. ESI–MS *m/z* 315 $(M+1)^+$; ^{1}H RMN (250 MHz, DMSO) δ 9,01 (s, 1H), 6,95 (s, 2H), 2,27 (s, 3H), 1,98 (s, 6H), 1,11 (s, 9H).

El siguiente compuesto se puede sintetizar usando los procedimientos descritos en la presente:*N*–(3–aminofenil)sulfonil–2–*ter*–butil–4–(2,4,6–trimetilfenoxi)pirimidin–5–carboxamida (Compuesto 68).

PREPARACIÓN 31:ácido 4–*ter*–butil–1–[(2,4,6–trimetilfenil)metil]–1*H*–imidazol–2–carboxílico

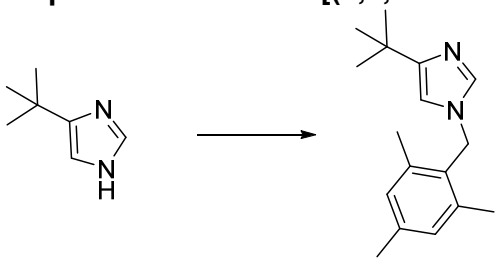
Etapa 1:4–*ter*–butil–1*H*–imidazol



Una mezcla de 1–bromo–3,3–dimetilbutan–2–ona (2,00 g, 11,2 mmol) en formamida (10 mL) se calentó entre 160–180º C en un tubo selladoequipado con un mecanismo de liberación de presión de seguridad durante 5 h.La mezcla se enfrióhasta temperatura ambiente y se vertió en bicarbonato de sodio acuoso al 10% (30 mL). La solución se extrajocon diclorometano (2 x 30 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaroncon carbonato de potasio al 10%, salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró a presión reducidapara proporcionar 4–*ter*–butil–1*H*–imidazol (1,37 g, 99%) en forma de un aceite. ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,31 (s, 9H), 6,76 (s, 1H),

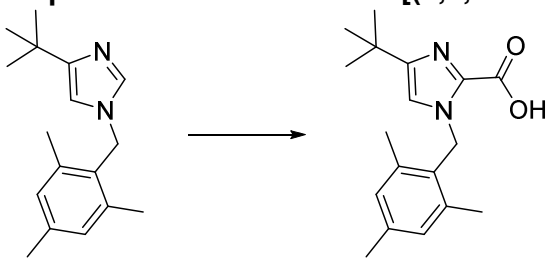
7,56 (s, 1H), 9,63 (br.s., 1H).

Etapa 2:4–*ter*–butil–1–[(2,4,6–trimetilfenil)metil]–1*H*–imidazol



A 4–*ter*–butil–1*H*–imidazol (1,37 g, 11,0 mmol) y carbonato de cesio (7,20 g, 22,0 mmol) en acetonitrilo (24 mL)se añadió2–(bromometil)–1,3,5–trimetil benceno (1,58 g, 9,38 mmol). La suspensión resultante se agitóa temperatura ambientedurante la noche. Heptano (10 mL) se añadió a la mezcla de reacciónantes de filtrara través de un taco de sílice y se lavó con una mezcla 1:1 de acetato de etilo:heptano.El eluyente se concentró para proporcionar 4–*ter*–butil–1–[(2,4,6–trimetilfenil)metil]–1*H*–imidazol (1,47g, 52%) en forma de un aceite. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO) δ1,15 (s, 9H), 2,26 (s, 6H), 2,29 (s, 3H), 5,02 (s, 2H), 6,43 (s, 1H), 6,90 (s, 2H), 7,23 (s, 1H).

Etapa 3:ácido **4–*ter*–butil–1–[(2,4,6–trimetilfenil)metil]–1*H*–imidazol–2–carboxílico**



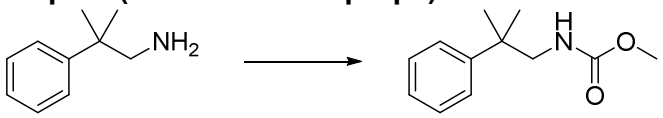
A una solución de 4–*ter*–butil–1–[(2,4,6–trimetilfenil)metil]–1*H*–imidazol (1,40 g, 5,46 mmol) en THF anhidro (40 mL) se añadió*n*–BuLi (2,5 M, 2,62 mL, 6,55 mmol) a –78 ℃. La mezcla de reacción se agitó a –78 ℃ durante 1H.Un trozo de hielo seco se añadió en una porción a –78 ℃. La solución se agitó durante 20 min a –78 ℃y luego la mezcla de reacciónse dejó llegar a temperatura ambiente y se agitóbajo una atmósfera de CO2 durante 2 h. La mezcla se neutralizó con agua (50 mL) y HCl 1 N (7 ml)y luego se agitó durante 10 min.La mezcla se extrajocon acetato de etilo (100 mL). La capa orgánica se separó de la fase acuosa y luego se concentróa presión reducida. El residuo se trituró con CH_2Cl_2, se concentró y luego se volvió a triturar con éter

metilter–butílico. El sólido se lavó con éter metilter–butílicoy se secó a presión reducidapara proporcionar 4–*ter*–butil–1–[(2,4,6–trimetilfenil)metil]–1*H*–imidazol (588 mg, 34%) en forma de un sólido blanco.^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ1,23 (s, 9H), 2,16 (s, 6H), 2,22 (s, 3H), 5,76 (s, 2H), 6,27 (s, 1H), 6,91 (s, 2H).

El siguiente compuesto se puede sintetizar usando los procedimientos descritos en la presente:*N*–(3–aminofenil)sulfonil–4–*ter*–butil–1–[(2,4,6–trimetilfenil)metil]imidazol–2–carboxamida (Compuesto 255).

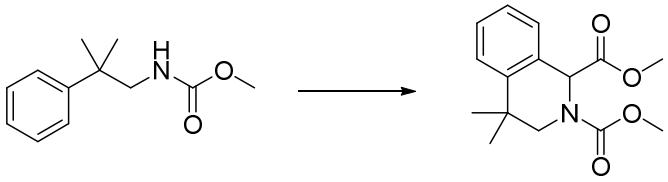
PREPARACIÓN 32:ácido 4,4–dimetil–2–[(2,4,6–trimetilfenil)metil]–1,3–dihidroisoquinolin–1–carboxílico

Etapa 1:(2–metil–2–fenilpropil)carbamato de metilo



Clorhidrato de metilcarbono (518 µL, 6,70 mmol) se añadió a una solución de 2–metil–2–fenil–propan–1–amina (1,00 g, 6,70 mmol) y piridina (813 µL, 10,1 mmol) en CH_2Cl_2 (25 mL) a 0 ℃.La mezcla se dejó agitar a temperatura ambiente durante 1 h antes de neutralizar con HCl 1 N.La mezcla se lavó con HCl 1 N (2 x 25 mL), salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró para dar (2–metil–2–fenilpropil)carbamatode metilo (911 mg, 66%).ESI–MS *m/z* calc. 207,1, experimental 208,4 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 0,54 min (1 min de corrida).

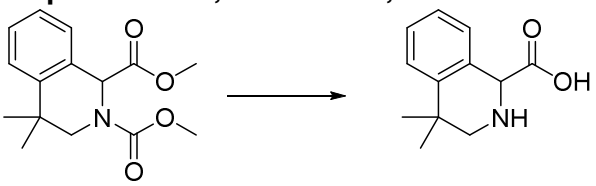
Etapa 2:ácido **2–metoxicarbonil–4,4–dimetil–1,3–dihidroisoquinolin–1–carboxílico**



(2–metil–2–fenilpropil)carbamatode metilo (911 mg, 4,40 mmol) se suspendió en acético (15 mL) y H_2SO_4 (5 mL).La mezcla se enfrió hasta 0 ℃ antes de hdirato de ácido oxaldehídico (679 mg, 7,37 mmol) se añadió.La mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente durante 1H y se agitóa temperatura ambiente durante 2 h más.La mezcla de reacción se vertió en hielo y la mezcla se extrajocon

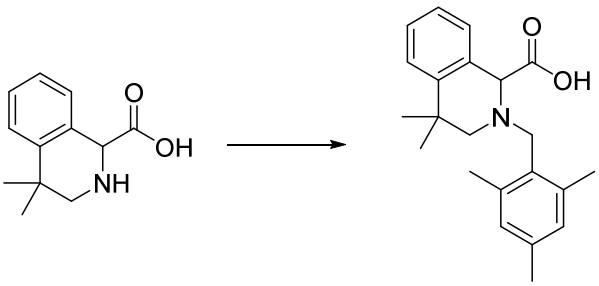
acetato de etilo (3 x 50 mL).Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraronpara ácido dar 2–(metoxicarbonil)–4,4–dimetil–1,2,3,4–tetrahidroisoquinolin–1–carboxílico (1,1 g, 79%) en forma de un sólido blanco.^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,55 (s, 1H), 7,45 – 7,17 (m, 3H), 5,66 (d, *J* = 35,8 Hz, 1H), 3,90 (d, *J* = 94,9 Hz, 4H), 3,33 (s, 1H), 1,28 (d, *J* = 51,5 Hz, 6H).ESI–MS *m/z* calc. 263,1, experimental 264,0 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1,27 min (3 min de corrida).

Etapa 3:ácido **4,4–dimetil–2,3–dihidro–1*H*–isoquinolin–1–carboxílico**



Yodo(trimetil)silano (254 µL, 1,78 mmol) se añadió a ácido 2–metoxicarbonil–4,4–dimetil–1,3–dihidroisoquinolin–1–carboxílico (412 mg, 1,49 mmol) en cloroformo (10 mL).La mezcla se calentó a 65 °C durante 2 h. Más yodo(trimetil)silano (254 µL, 1,78 mmol) se añadió y la mezcla de reacciónse calentó a 65 °C durante 2 h.La mezcla de reacción se concentró y el residuo se sometió a HPLC preparativa (10–99% de acetonitrilo/aguacon 0,05 mM de HCl) para dar ácido 4,4–dimetil–2,3–dihidro–1*H*–isoquinolin–1–carboxílico (261 mg, 85%).ESI–MS *m/z* calc. 205,1, experimental 206,4 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 0,27 min (1 min de corrida).

Etapa 4:ácido **4,4–dimetil–2–[(2,4,6–trimetilfenil)metil]–1,3–dihidroisoquinolin–1–carboxílico**

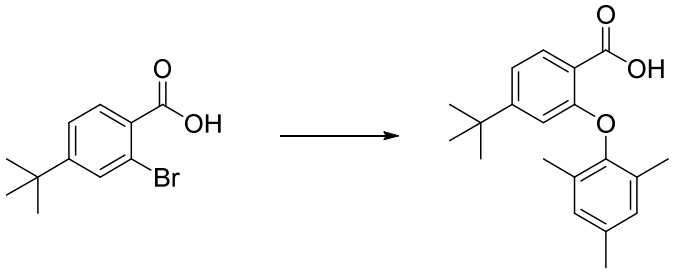


Una suspensión de ácido 4,4–dimetil–2,3–dihidro–1*H*–isoquinolin–1–carboxílico (260 mg, 1,27 mmol) y KOH (213 mg, 3,80 mmol) en isopropanol (1,6 mL) se agitóa temperatura ambiente durante 20 min.2–(clorometil)–1,3,5–trimetilbenceno (235 mg,

1,39 mmol) se añadió y la mezcla de reacciónse agitó durante 3 h. La mezcla se concentró y el residuo se sometió a HPLC preparativa (10–99% de acetonitrilo/aguacon 0,05 mM de HCl) para dar ácido 4,4–dimetil–2–(2,4,6–trimetilbencil)–1,2,3,4–tetrahidroisoquinolin–1–carboxílico.ESI–MS *m/z* calc. 337,2, experimental 338,0 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1,42 min (3 min de corrida).

El siguiente compuesto se puede sintetizar usando los procedimientos descritos en la presente:*N*–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–4,4–dimetil–2–[(2,4,6–trimetilfenil)metil]–1,3–dihidroisoquinolin–1–carboxamida (Compuesto 140).

PREPARACIÓN 33: ácido4–*ter*–butil–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)benzoico



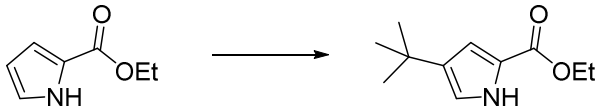
Una mezcla de ácido 2–bromo–4–*ter*–butil–benzoico (500 mg, 1,95 mmol),2,4,6–trimetilfenol (397 mg, 2,92 mmol), Cs_2CO_3 (1,27 g, 3,89 mmol), $Cu(OTf)_2$ (49 mg, 0,097 mmol) y tolueno (10 mL) se combinó en un vial de microondas antes de sellar y se calentó a 125 °C durante 4 h.La mezcla se enfrióhasta temperatura ambiente y se dividió entre acetato de etilo (50 mL) y agua (50 mL).Las capas se separaron y la capa acuosa se acidificó por adición de HCl 1 N.La capa acuosa se extrajocon acetato de etilo (2 x 30 mL).Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron.El residuo se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice (0–3% de metanol/CH_2Cl_2) para dar ácido 4–*ter*–butil–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)benzoico (250 mg, 39%) en forma de un sólido blanco.ESI–MS *m/z* calc. 312,2, experimental 313,4 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 2,14 min (3 min de corrida).^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 12,66 (s, 1H), 7,73 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,07 (dd, *J* = 8,2, 1,8 Hz, 1H), 6,99 (s, 2H), 6,35 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 2,28 (s, 3H), 2,01 (s, 6H), 1,10 (s, 9H).

Los siguientes compuestos se pueden sintetizar usando los procedimientos descritos

en la presente:*N*–(3–aminofenil)sulfonil–4–*ter*–butil–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)benzamida (Compuesto 224) y *N*–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–4–*ter*–butil–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)benzamida (Compuesto 102).

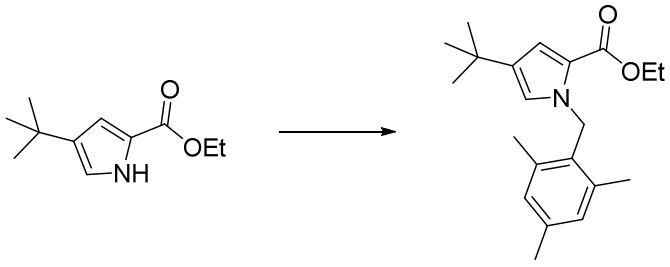
PREPARACIÓN 34:ácido 4–*ter*–butil–1–[(2,4,6–trimetilfenil)metil]–1*H*–pirrol–2–carboxílico

Etapa 1:5–*ter*–butil–2–[(2,4,6–trimetilfenil)metil]pirazol–3–carboxilato de etilo



A una solución de tricloruro de galio (4,00 g, 22,7 mmol) en disulfuro de carbono (30 mL) a temperatura ambientese añadieronpirrol–2–carboxilatode etilo (2,87 g, 20,6 mmol) y 2–cloro–2–metilpropano (2,50 mL, 23,0 mmol). La mezcla luego se calentó a reflujo durante 45 min. La mezcla de reacción se enfrióhasta temperatura ambiente y se vertió en una mezcla de hielo y HCl 1 N. La capa acuosa se extrajocon diclorometano.La capa orgánica se lavó con NaHCO3 saturado, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (0–10% de acetato de etilo/heptanos) para obtener 4–*ter*–butil–1*H*–pirrol–2–carboxilato (260 mg, 7%), 5–*ter*–butil–1*H*–pirrol–2–carboxilatode etilo (2,1 g, 52%) y 3,5–di–*ter*–butil–1*H*–pirrol–2–carboxilatode etilo (352 mg, 7%) aislado cada uno en forma de sólidos blancos.4–*ter*–butil–1*H*–pirrol–2–carboxilato de etilo:^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,25 (s, 9H), 1,35 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H), 4,30 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 6,76 (dd, *J* = 2,7, 1,8 Hz, 1H), 6,85 (dd, *J* = 2,3, 1,9 Hz, 1H), 8,83 (br. s, 1H).

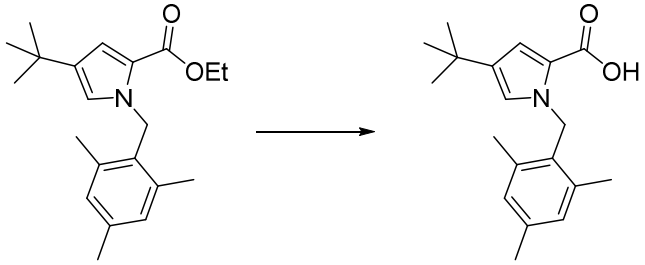
Etapa 2:4–*ter*–butil–1–[(2,4,6–trimetilfenil)metil]–1*H*–pirrol–2–carboxilato de etil



Hidruro de sodio (24 mg en forma de una dispersión al 60% en aceite mineral, 0,60 mmol) se añadió a una solución de 4–*ter*–butil–1*H*–pirrol–2–carboxilatode etilo (0,10g,

0,51 mmol) en *N,N*–dimetilformamida (3 mL) a 0 ºC.La mezcla se dejó agitar a 0 ºC durante 5 min antes de agitar a temperatura ambiente durante 30 min.2,4,6–Trimetilbromuro de bencilo (0,12 g, 0,55 mmol) se añadióen porciones y la mezcla se agitóa temperatura ambiente durante 20 h. La mezcla de reacción se neutralizó a 0 ºCcon NH_4Cl saturado acuoso (4 mL).La mezcla se extrajocon acetato de etilo (80 mL) y la capa orgánica se lavó con salmuera (2 x 30 mL) y agua (30 mL), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (0–15% de acetato de etilo/heptanos) para obtener 4–*ter*–butil–1–[(2,4,6–trimetilfenil)metil]–1*H*–pirrol–2–carboxilato (161 mg, 98%) en forma de un sólido blanco.^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,12 (s, 9H), 1,38 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H), 2,20 (s, 6H), 2,31 (s, 3H), 4,31 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 5,47 (s, 2H), 6,11 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 6,91 (s, 2H), 6,92 (d, *J* = 2,1, 1H).

Etapa 3:ácido 4–*ter*–butil–1–[(2,4,6–trimetilfenil)metil]–1*H*–pirrol–2–carboxílico

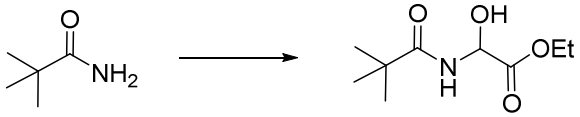


A una solución de 4–*ter*–butil–1–[(2,4,6–trimetilfenil)metil]–1*H*–pirrol–2–carboxilatode etilo (97 mg, 0,29 mmol) en metanol (6,3 mL) a temperatura ambientese añadióuna solución 1,0 N de NaOH (5,5 mL) y la mezcla se calentó a reflujo durante 4 horas. La mezcla se enfrióa temperatura ambientey se diluyó con agua (40 mL). El pH se ajustó a 4–5 usando 1,0 N HCl y la capa acuosa se extrajocon acetato de etilo (120 mL). La capa orgánica se lavó con agua (2 x 40 mL), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró a presión reducida. El sólido se trituró con éter dietílicopara proporcionar ácido 4–*ter*–butil–1–[(2,4,6–trimetilfenil)metil]–1*H*–pirrol–2–carboxílico (74 mg, 84%) en forma de un sólido blanco.^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,12 (s, 9H), 2,21 (s, 6H), 2,32 (s, 3H), 5,47 (s, 2H), 6,18 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 6,91 (s, 2H), 7,06 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H).

Los siguientes compuestos se pueden sintetizar usando los procedimientos descritos en la presente:*N*–(bencensulfonil)–4–*ter*–butil–1–[(2,4,6–trimetilfenil)metil]pirrol–2–carboxamida (Compuesto 242) y *N*–(3–aminofenil)sulfonil–4–*ter*–butil–1–[(2,4,6–trimetilfenil)metil]pirrol–2–carboxamida (Compuesto 195).

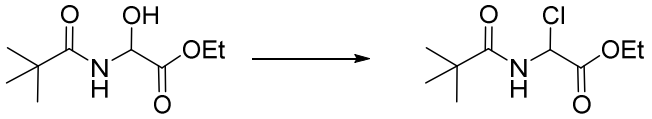
PREPARACIÓN 35:ácido 2–(*ter*–butil)–5–(2,4,6–trimetilbencil)oxazol–4–carboxílico

Etapa 1:2–hidroxi–2–pivalamidoacetato de etilo



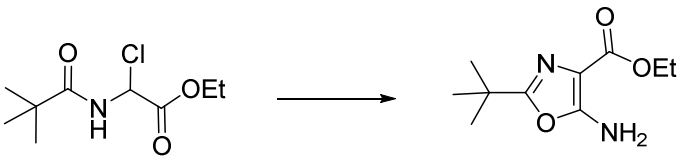
Ácido acético (2,61 g, 44,5 mmol) se añadió a una suspensión de trimetilacetamida (9,00 g, 89,1 mmol) y glioxilato de etilo (50% en tolueno, 27,6 g, 133 mmol) en THF (60 mL).La mezcla se calentó a reflujo durante 16 h antes de enfriary se concentró hasta sequedad.El residuo se trató con heptanos y éter dietílico (10:1 ratio, 110 mL) para dar un precipitado que se removió por filtración. El filtrado se concentró para obtener 2–hidroxi–2–pivalamidoacetatode etilo (16,8 g) en forma de un aceite incoloro.^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,22 (s, 9H), 2,27 – 1,35 (m, 3H), 3,63 – 3,75 (m, 1H), 4,20 – 4,36 (m, 2H), 5,50 – 5,60 (m, 1H), 6,65 (br s, 1H). Análisis de LC–MS: $(M+1)^+$ = 204,1.

Etapa 2:2–cloro–2–pivalamidoacetato de etilo



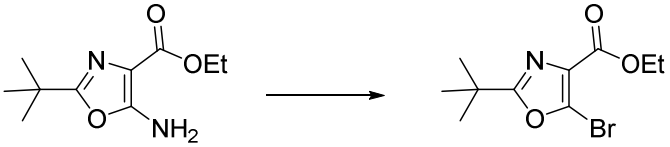
Clorurode tionilo (28,6 g, 242 mmol) se añadió a una solución de 2–hidroxi–2–pivalamidoacetatode etilo (18,6 g, 80,8 mmol) y *N,N*–dimetilformamida (1 mL) en CH_2Cl_2 (100 mL) a 0°C.La mezcla se agitóa temperatura ambiente durante 16 h antes de concentrar hasta sequedadpara obtener 2–cloro–2–pivalamidoacetatode etilo (20 g, 64%) en forma de un aceite amarillo.^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,27 (s, 9H), 1,29 – 1,37 (m, 3H), 4,20 – 4,36 (m, 2H), 6,25 (d, *J* = 9,8, 1H), 6,85 (br s, 1H).

Etapa 3:5–amino–2–(*ter*–butil)oxazol–4–carboxilato de etilo



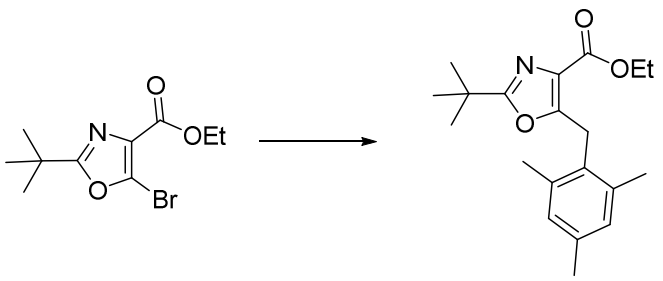
Cianuro de dietilaluminio (1N en tolueno, 76,6 mL, 76,7 mmol) se añadió a una solución de 2–cloro–2–(2,2–dimetilpropanamido)acetatode etilo (11,3 g, 2,71 mmol) en THF (110 mL) a 0ºC.La mezcla se agitóa temperatura ambiente durante 16 h antes de añadir NH4Cl sat. acuoso (4 mL) a la mezcla de reacción.La mezcla se filtró a través de Celite y el filtrado se extrajocon acetato de etilo (200 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró.El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (50% de acetato de etilo/heptano) para obtener 5–amino–2–*ter*–butil–1,3–oxazol–4–carboxilatode etilo (3,21 g, 30%) en forma de un sólido amarillo.^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,32 (s, 9H), 1,33 – 1,38 (m, 3H),4,28 – 4,38 (m, 2H), 5,42 (br s, 2H). Análisis de LC–MS: $[M+H]^+$ = 213,1.

Etapa 4:5–bromo–2–(*ter*–butil)oxazol–4–carboxilato de etilo



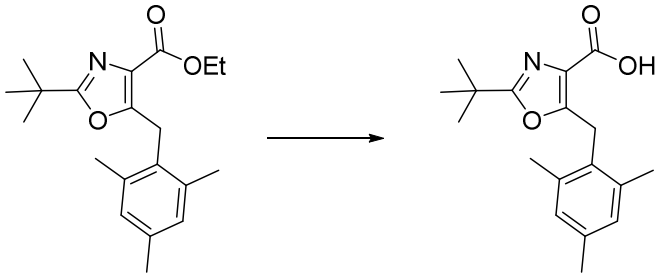
Una mezcla de 5–amino–2–ter–butil–1,3–oxazol–4–carboxilato de etilo (1,50 g, 7,06 mmol) y $CuBr_2$ (1,59 g, 7,12 mmol) en acetonitrilo (25 mL)se agitóa temperatura ambiente durante 1 h seguido por adición de nitrito de ter–butilo (0,94 g, 9,2 mmol). La mezcla se agitóa temperatura ambiente durante 1 hy luego se calentó a 65 ºC durante 2,5 h. Se añadió salmuera a la mezcla de reacción y se extrajo con éter dietílico (200 mL). La capa orgánica se lavó por salmuerasalpicada con algunas gotas de HCl 1 N, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró.El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (15% de acetato de etilo/hexanos) para obtener 5–bromo–2–*ter*–butil–1,3–oxazol–4–carboxilatode etilo (1,31 g, 56%) en forma de un aceite amarillo.^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,19 – 1,23 (m, 3H), 1,25 (s, 9H), 4,38 (q, *J* = 6,8 Hz, 2H). Análisis de LC–MS: $(M+1)^+$ = 276,0.

Etapa 5:2–(*ter*–butil)–5–(2,4,6–trimetilbencil)oxazol–4–carboxilato de etilo



Una mezcla de 5–bromo–2–*ter*–butil–1,3–oxazol–4–carboxilatode etilo (1,15 g, 4,18 mmol), $Pd(OAc)_2$ (0,09 g, 0,4 mmol) y $^tBuP–HBF_4$ (0,24 g, 0,83 mmol) en THF (10 mL) se evacuóy se rellenó con N_2tres veces.La mezcla se enfrió hasta 0 ℃ y bromuro de (2,4,6–trimetilbencil)zinc(II) (1M en THF, 8,36 mL, 8,36 mmol) se añadiólentamente.La mezcla se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 16 h. La mezcla se concentró y el residuo se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice (15% de acetato de etilo/heptanos) para obtener 2–*ter*–butil–5–[(2,4,6–trimetilfenil)metil]–1,3–oxazol–4–carboxilatode etilo (0,48 g, 31%) en forma de un aceite amarillo.^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,27 (s, 9H), 1,41 (t, *J* = 6,9 Hz, 3H), 2,25 (s, 3H), 2,31 (s, 6H), 4,35 (s, 2H), 4,42 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 6,85 (s, 2H). Análisis de LC–MS: $(M+1)^+$ = 300,2.

Etapa 6:ácido **2–(*ter*–butil)–5–(2,4,6–trimetilbencil)oxazol–4–carboxílico**



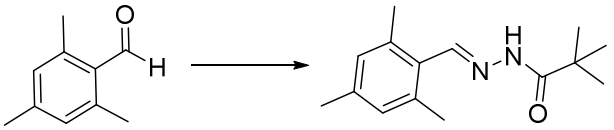
Una mezcla de 2–*ter*–butil–5–[(2,4,6–trimetilfenil)metil]–1,3–oxazol–4–carboxilato de etilo (0,48 g, 1,5 mmol) y $LiOH.H_2O$ (0,30 g, 7,3 mmol) en THF (4 mL) y agua (4 mL) se agitóa temperatura ambiente durante 16 h.La mezcla se diluyó con acetato de etilo (150 mL),el pH se ajustó a ~4 usando 5% de ácido cítrico.La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró. El residuo se trituró con éter dietílico y hexanos (8:1, 9 mL) para dar ácido 2–*ter*–butil–5–[(2,4,6–trimetilfenil)metil]–1,3–oxazol–4–carboxílico (0,33 g, 75%)en forma de un sólido

blanco.^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,28 (s, 9H), 2,25 (s, 3H), 2,33 (s, 6H), 4,37 (s, 2H), 6,85 (s, 2H). Análisis de LC–MS: $(M+1)^+$ = 302,2.

El siguiente compuesto se puede sintetizar usando los procedimientos descritos en la presente:*N*–(3–aminofenil)sulfonil–2–*ter*–butil–5–[(2,4,6–trimetilfenil)metil]oxazol–4–carboxamida (Compuesto 360).

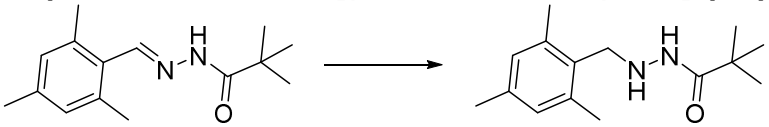
PREPARACIÓN 36:3–*ter*–butil–1–[(2,4,6–trimetilfenil)metil]–1*H*–1,2,4–triazol–5–carboxilato de litio

Etapa 1:2,2–dimetil–*N'*–[(1*E*)–2,4,6–trimetilfenil)metiliden]–propanhidrazida



A una solución de 2,4,6–trimetilbenzaldehído (2,96 g, 20,0 mmol) en 1,2–dicloroetano (16 mL) a temperatura ambientese añadióhidrazida de ácido 2,2–dimetilpropiónico (2,32 g, 20,0 mmol) y la mezcla se agitó durante 2 h a temperatura ambientedurante lo cual se formó un precipitado blanco. El éter dietílico (30 mL) se añadió para facilitar laprecipitación y la agitación se continuó durante 1 h. La filtración sobre un embudo de frita, seguido por lavado de los sólidos con éter dietílico (30 mL) y secado a alto vacíodio como resultado 2,2–dimetil–*N'*–[(1*E*)–2,4,6–trimetilfenil)metiliden]propanhidrazida (4,33 g, 88%) en forma de un sólido blanco.^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ1,33 (s, 9H), 2,28 (s, 3H), 2,45 (s, 6H), 6,87 (s, 2H), 8,52 (br. s, 1H), 8,61 (br. s, 1H).$(M+1)^+$ = 247,2.

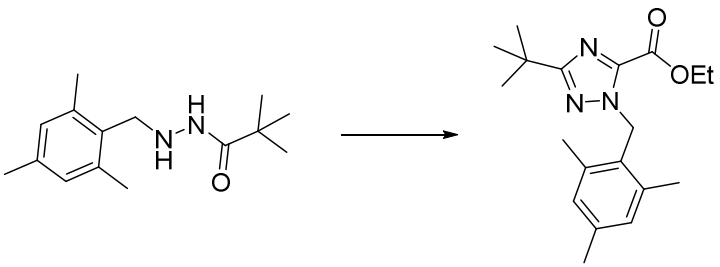
Etapa 2:2,2–dimetil–*N'*–[(2,4,6–trimetilfenil)metil]–propanhidrazida



A una solución de 2,2–dimetil–*N'*–[(1*E*)–2,4,6–trimetilfenil)metiliden]–propanhidrazida (4,33 g, 17,6 mmol) en metanol (90 mL) se añadiópaladio sobre carbón al 10% (base seca, 230 mg, 0,21 mmol). La mezcla de reacción se purgó con hidrógeno (3 ciclos de vacío/hidrógeno),luego se agitó a temperatura ambiente durante 2 h bajo una atmósfera de hidrógeno.La mezcla de reacción se filtró sobre Celite, se lavó con

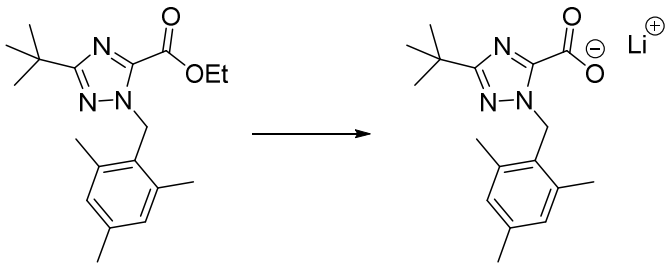
metanoly se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (0–35% de acetato de etilo/heptanos) para obtener 2,2–dimetil–*N*'–[(2,4,6–trimetilfenil)metil]propanhidrazida (3,76 g, 86%) en forma de un sólido blanco. ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,20 (s, 9H), 2,26 (s, 3H), 2,43 (s, 6H), 3,97 (s, 2H), 4,59 (br. s, 1H), 6,86 (s, 2H), 7,14 (br. s, 1H). $(M+1)^+$ = 249,2.

Etapa 3:3–*ter*–butil–1–[(2,4,6–trimetilfenil)metil]–1*H*–1,2,4–triazol–5–carboxilato de etilo



Tetrafluoroborato de trietiloxonio (3,42 g, 18,0 mmol) se añadióen porcionesa una solución de tiooxamato de etilo (2,28 g, 17,1 mmol) en CH_2Cl_2 (35 mL). La mezcla resultante se agitóa temperatura ambiente durante 20 h. La mezcla luego se enfrió hasta 0 ºC y una solución de 2,2–dimetil–*N*'–[(2,4,6–trimetilfenil)metil]propanhidrazida (4,48 g, 18,0 mmol) y trietilamina (2,5 mL, 18 mmol) en CH_2Cl_2 (20 mL) se añadiólentamente, seguido por una porción adicional de trietilamina (1,3 mL, 9,0 mmol). La mezcla de reacción luego se calentó a reflujo durante 20 h. La mezcla crudase concentró a presión reducida y el aceite amarillo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (0–40% de acetato de etilo/heptanos) para obtener un sólido.La separación cromatografía en fase inversa con mezclas de 40% a 95% de CH_3CN en aguaque contenía ácido fórmico al 0,1% dio como resultado 3–*ter*–butil–1–[(2,4,6–trimetilfenil)metil]–1*H*–1,2,4–triazol–5–carboxilatode etilo (620 mg, 11%) en forma de un sólido blanco.^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ□1,29 (s, 9H), 1,43 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H), 2,27 (s, 3H), 2,31 (s, 6H), 4,49 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 5,71 (s, 2H), 6,86 (s, 2H). $(M+1)^+$= 330,2.

Etapa 4:3–*ter*–butil–1–[(2,4,6–trimetilfenil)metil]–1*H*–1,2,4–triazol–5–carboxilato de litio

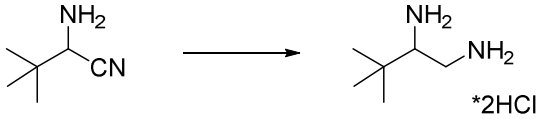


A un recipiente que contenía 3–*ter*–butil–1–[(2,4,6–trimetilfenil)metil]–1*H*–1,2,4–triazol–5–carboxilatode etilo (110 mg, 0,33 mmol) y LiOH monohidrato (17 mg, 0,40 mmol) se añadieron sucesivamente THF (2 mL) y agua (1 mL) seguido por una gota de metanol. La mezcla se agitóa temperatura ambiente durante 1 h. Las sustancias volátiles(mayormente THF y metanol) se removierona presión reducida, luego la mezcla se congeló en un baño de hielo seco / acetona y se liofilizó para obtener 3–*ter*–butil–1–[(2,4,6–trimetilfenil)metil]–1*H*–1,2,4–triazol–5–carboxilatode litio (98 mg, 95%) en forma de un sólido blanco.^{1}H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ 1,24 (s, 9H), 2,24 (s, 3H), 2,33 (s, 6H), 5,73 (s, 2H), 6,82 (s, 2H).

El siguiente compuesto se puede sintetizar usando los procedimientos descritos en la presente:*N*–(3–aminofenil)sulfonil–5–*ter*–butil–2–[(2,4,6–trimetilfenil)metil]–1,2,4–triazol–3–carboxamida (Compuesto 261).

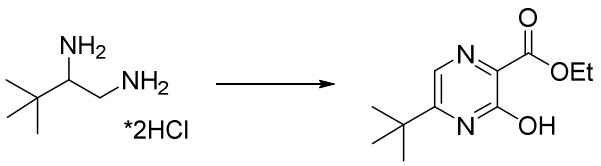
PREPARACIÓN 37:ácido 5–(*ter*–butil)–3–(mesitiloxi)pirazin–2–carboxílico

Etapa 1:diclorhidrato de 3,3–dimetilbutan–1,2–diamina



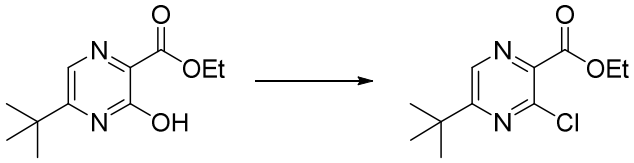
Una mezcla de clorhidratode 2–amino–3,3–dimetil–butironitrilo (2,94 g, 20,0 mmol), HCl (sat. en EtOH, 10 mL), PtO_2 (600 mg) y metanol (200 mL) a temperatura ambientese trató con hidrógeno (50 psi) durante 18 h. La mezcla de reacción se filtró a través de un taco de Celite y el filtrado se evaporópara dar diclorhidratode 3,3–dimetilbutan–1,2–diamina en forma de un sólido blanco (3,9 g, 79%).

Etapa 2:5–(*ter*–butil)–3–hidroxipirazin–2–carboxilato de etilo



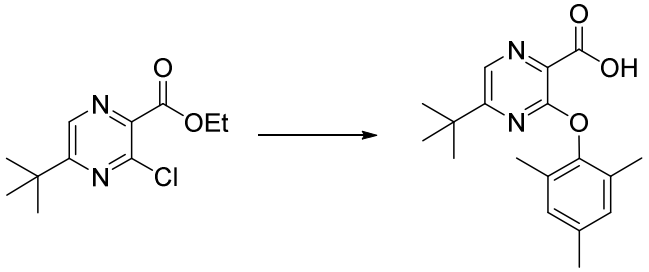
Una mezcla de diclorhidrato de 3,3–Dimetil–butan–1,2–diamina (3,9 g, 21 mmol), éster dietílico de ácido 2–oxo–malónico (3,45 mL, 22,7 mmol), Et_3N (5,8 mL, 41 mmol) y EtOH (400 mL) se calentó a reflujo durante 20 h.Todas las sustancias volátiles se removieron y el residuo se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice (0–30% de acetato de etilo/hexanos) (0/100 a 30/70) para dar 5–(*ter*–butil)–3–hidroxipirazin–2–carboxilatode etilo (0,59 g, 13%) en forma de un aceite viscoso,que solidificó en reposo.^{1}H RMN (250 MHz, $CDCl_3$) δ 8,36 (s, 1H), 4,55 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 1,49 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H), 1,41 (s, 9H).

Etapa 3:5–(*ter*–butil)–3–cloropirazin–2–carboxilato de etilo



Una mezcla de 5–(*ter*–butil)–3–hidroxipirazin–2–carboxilatode etilo (590 mg, 2,63 mmol) y $POCl_3$ (10 mL) se calentó a reflujo durante 5 h.El exceso de $POCl_3$se removió a presión reducida y el residuo se dividió entre acetato de etilo y NaHCO3 ac. (pH se ajustó a ~6 por adición de carbonato de sodio).La fase orgánica se separó, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró.El material crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (0–30% de acetato de etilo/hexanos) para dar 5–(*ter*–butil)–3–cloropirazin–2–carboxilato de etilo (90 mg, 14%).^{1}H RMN (250 MHz, $CDCl_3$) δ 8,59 (s, 1H), 4,49 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 1,44 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H), 1,40 (s, 9H).

Etapa 4:ácido 5–*ter*–butil–3–(2,4,6–trimetilfenoxi)pirazin–2–carboxílico



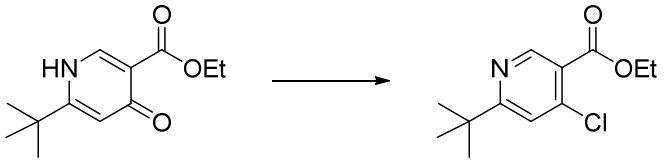
2,4,6–Trimetilfenol (51 mg, 0,38 mmol)e hidruro de sodio (18 mg, 0,45 mmol) se

combinaron en anhidro*N,N*–dimetilformamida (3 mL).La mezcla de reacción se agitóa temperatura ambiente durante 15 min bajo una atmósfera de nitrógeno.5–*ter*–butil–3–cloro–pirazin–2–carboxilatode etilo (90 mg, 0,37 mmol) en tetrahidrofurano (1 mL) luego se añadió y la mezcla de reacciónse calentó a 60 °C durante 1 h.A esta mezcla se añadióagua (1 mL) y NaOH (120 mg).La mezcla resultante se agitó a 70 °C durante 1 h y se enfrióhasta temperatura ambiente.La mezcla se trató con HCl (1 M) a pH 3 y la mezcla se extrajocon acetato de etilo (3x).Los extractos combinadosse concentraronhasta aproximadamente 1 mL de (*N,N*–dimetilformamida presente).El residuo se sometió a HPLC preparativa (10–99% de acetonitrilo/aguacon 0,05 mM de HCl) para dar ácido 5–*ter*–butil–3–(2,4,6–trimetilfenoxi)pirazin–2–carboxílico (55 mg, 47%).^{1}HRMN (250 MHz, DMSO) δ 8,41 (s, 1H), 6,94 (s, 2H), 2,26 (s, 3H), 1,97 (s, 6H), 1,11 (s, 9H).

El siguiente compuesto se puede sintetizar usando los procedimientos descritos en la presente:*N*–(3–aminofenil)sulfonil–5–*ter*–butil–3–(2,4,6–trimetilfenoxi)pirazin–2–carboxamida (Compuesto 141).

PREPARACIÓN 38:ácido 5–(*ter*–butil)–3–(mesitiloxi)pirazin–2–carboxílico

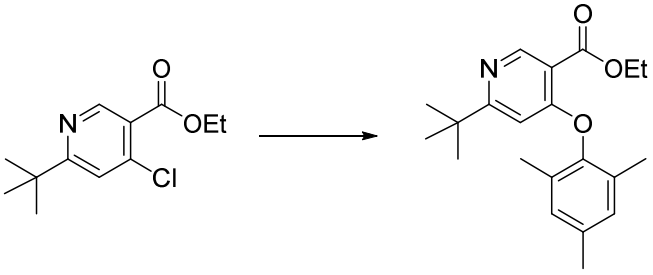
Etapa 1:6–(*ter*–butil)–4–cloronicotinato de etilo



Una solución de 6–*ter*–butil–1,4–dihidro–4–oxopiridin–3–carboxilatode etilo (1,0 g, 4,5 mmol) y oxicloruro de fósforo (10 mL) se calentó a 110 °C durante 1,5 h.La solución reacción se enfrióhasta temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El residuo se enfrió hasta 0 °C antes de agua (20 mL) y suficiente $NaHCO_3$acuoso saturado se añadieron cuidadosamente para llevar la mezcla a pH ~8.La mezcla se extrajocon acetato de etilo (3x).Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO4, se filtraron y se concentraron al vacíopara dar 6–(*ter*–butil)–4–cloronicotinatode etilo (0,80 g, 73%) en forma de un aceite marrón. ^{1}HRMN ($CDCl_3$, 250 MHz) δ 8,99 (s, 1H), 7,40 (s, 1H), 4,41 (m, 2H), 1,36 (m, 12H).LC–MS: $(M+1)^+$ =

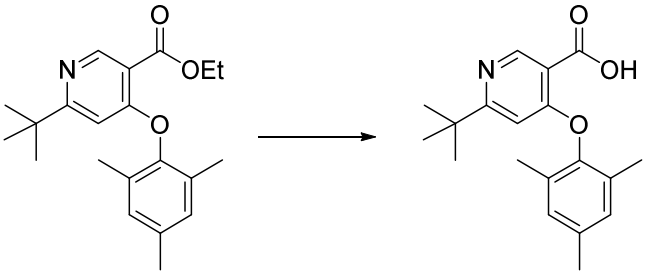
242,2.

Etapa 2:6–*ter*–butil–4–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxilato



A una solución de 2,4,6–trimetilfenol (0,43 g, 3,1 mmol) en *N,N*–dimetilformamida (4 mL) y THF (1 mL) se añadiólentamente 60% de NaH (0,15 g, 3,9 mmol).La mezcla se agitóa temperatura ambiente durante 25 min antes de añadir 6–(*ter*–butil)–4–cloronicotinatode etilo(0,74 g, 3,1 mmol).La mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 1 h antes de enfriarhasta temperatura ambientey se neutralizó por adición de agua.La mezcla se extrajocon acetato de etilo (3x).Los extractos orgánicos combinados se concentraron y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (0–20% de acetato de etilo/hexanos) para obtener 6–*ter*–butil–4–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxilatode etilo(0,45 g, 43%) en forma de un aceite amarillo claro. LC–MS: $(M+1)^+$ = 341,9.

Etapa 3:ácido 6–*ter*–butil–4–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxílico



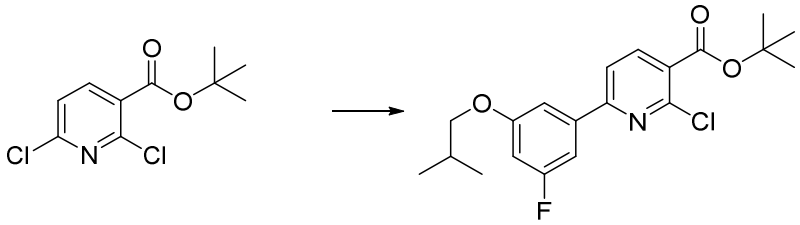
Una solución de 6–(*ter*–butil)–4–(mesitiloxi)nicotinato (0,74 g, 2,2 mmol)ehidróxido de sodio (0,21 g, 5,2 mmol) en EtOH (2 mL) y agua (1 mL) se agitóa temperatura ambiente durante 3 h.La reacción se concentró y el residuo se acidificó con HCl concentrado hasta aproximadamente pH 3.El material crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo) para dar ácido 6–*ter*–butil–4–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxílico (0,38 g, 55%) en forma de un sólido

blanco.^{1}HRMN ($CDCl_3$, 250 MHz) δ 9,22 (s, 1H), 6,96 (s, 2H), 6,24 (s, 1H), 2,34 (s, 3H), 2,09 (s, 6H), 1,22 (s, 9H).LC–MS: $(M+1)^+$ = 314,1.

El siguiente compuesto se puede sintetizar usando los procedimientos descritos en la presente:*N*–(3–aminofenil)sulfonil–6–*ter*–butil–4–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida (Compuesto 338).

PREPARACIÓN 39: ***N*–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)–2–[(4*S*)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (Compuesto 368) y *N*–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)–2–[(4*R*)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida**

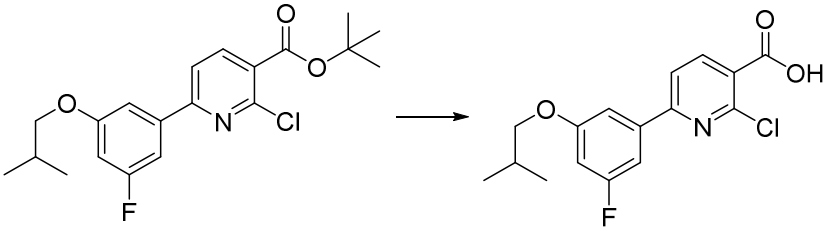
Etapa 1: 2–cloro–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)piridin–3–carboxilato de *ter*–butilo



2,6–dicloropiridin–3–carboxilatode *ter*–Butilo (15,0 g, 60,5 mmol) y ácido (3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)borónico (13,46 g, 63,48 mmol) se combinaron y se disolvieron por completo en etanol (150 mL) y tolueno (150 mL).Una suspensión de carbonato de sodio (19,23 g, 181,4 mmol) en agua (30 mL) se añadió.Tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (2,096 g, 1,814 mmol) se añadióbajo nitrógeno.La mezcla de reacción se dejó agitar a 60 ℃ durante 16 horas.Las sustancias volátiles se removierona presión reducida.Los sólidos restantes se dividieron entre agua (100 mL) y acetato de etilo (100 mL).La capa orgánica se lavó con salmuera (1× 100 mL), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida.El material se sometió a cromatografía en columna de gel de síliceen una columna de gel de sílice de 330 gramos, 0 al 20% de gradiente de acetato de etilo en hexanos.El material se repurificó en una columna de gel de sílice de 220 gramos, isocrático 100% hexano durante 10 minutos, luego un gradiente de 0 a 5% de acetato de etilo en hexanospara obtener 2–cloro–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)piridin–3–carboxilatode *ter*–butilo (18,87 g, 49,68

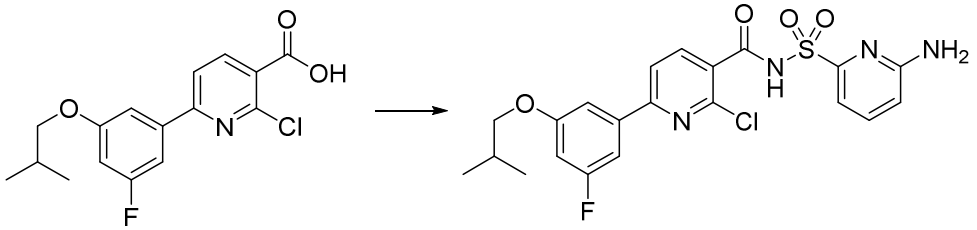
mmol, 82,2%) se obtuvo en forma de un aceite incoloro. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d_6) δ 8,24 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,16 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,48 (dd, J = 9,4, 2,0 Hz, 2H), 6,99 (dt, J = 10,8, 2,2 Hz, 1H), 3,86 (d, J = 6,5 Hz, 2H), 2,05 (dt, J = 13,3, 6,6 Hz, 1H), 1,57 (d, J = 9,3 Hz, 9H), 1,00 (t, J = 5,5 Hz, 6H).ESI–MS *m/z* calc. 379,13504, experimental 380,2 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 2,57 minutos

Etapa 2: ácido 2–cloro–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)piridin–3–carboxílico



2–cloro–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)piridin–3–carboxilatode *ter*–Butilo (18,57 g, 48,89 mmol) se disolvió en diclorometano (200 mL).Ácido trifluoroacético (60 mL, 780 mmol) se añadió y la mezcla de reacciónse dejó agitar a temperatura ambiente durante 1 hora.La mezcla de reacción se agitó a 40 °C durante 2 horas.La mezcla de reacción se concentró a presión reduciday se extrajo en acetato de etilo (100 mL).Se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio(1× 100 mL) y salmuera (1× 100 mL), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida.El producto crudo se suspendió en acetato de etilo (75 mL)y se lavó con HCl acuoso (1 N, 1× 75 mL). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida.El sólido restante (17,7 g) se agitóen forma de una suspensión en diclorometano (35 mL) a 40 °C durante 30 minutos.Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la suspensión restante se filtróy luego se enjuagó con diclorometanofrío para dar ácido 2–cloro–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)piridin–3–carboxílico (11,35 g, 35,06 mmol, 71,70%) en forma de un sólido blanco. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d_6) δ 13,76 (s, 1H), 8,31 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,17 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,54 – 7,47 (m, 2H), 7,00 (dt, J = 10,8, 2,3 Hz, 1H), 3,87 (d, J = 6,5Hz, 2H), 2,05 (dt, J = 13,3, 6,6 Hz, 1H), 1,01 (d, J = 6,7 Hz, 6H).ESI–MS *m/z* calc. 323,07245, experimental 324,1 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1,96 minuto

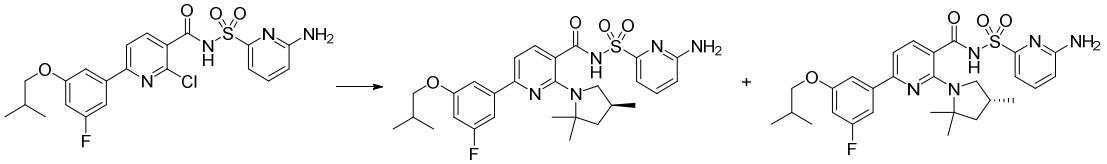
Etapa 3: *N*–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–2–cloro–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)piridin–3–carboxamida



Ácido 2–cloro–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)piridin–3–carboxílico (3,00 g, 9,27 mmol) se disolvió en *N,N*–dimetilformamida (30,00 mL) y 1,1′–carbonildiimidazol (2,254 g, 13,90 mmol) se añadió a la solución.La solución se dejó agitar a 65 °C durante 1 hora. En un recipiente separado, se añadió hidruro de sodio (444,8 mg, 11,12 mmol) a una solución de 6–aminopiridin–2–sulfonamida (1,926 g, 11,12 mmol) en *N,N*–dimetilformamida (15,00 mL).Esta mezclase agitó durante una horaantes de añadir a la mezcla de reacción anterior.La mezcla de reacciónfinal se agitó a 65 °C durante 15 minutos.Las sustancias volátiles se removierona presión reducida.El aceite restante se extrajo en acetato de etiloy se lavó con HCl acuoso (1 N, 1× 75 mL) y salmuera (3× 75 mL).La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida.El sólido blanco restante (4,7 g) se disolvió por completo en isopropanol (120 mL) en un baño de agua a 85 °C.La solución incolora se dejó enfriar lentamente hasta temperatura ambientecon lenta agitación durante 16 horas.Los sólidos cristalinos que se habían formado se recolectaronpor filtración al vacíoy luego se enjuagó con isopropanol frío (50 mL).Después de secar, *N*–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–2–cloro–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)piridin–3–carboxamida (3,24 g, 6,765 mmol, 73,01%) se obtuvo en forma de un sólido blanco.^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d_6) δ 12,78 (s, 1H), 8,15 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,09 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,73 – 7,63 (m, 1H), 7,49 (dd, J = 8,6, 1,9 Hz, 2H), 7,21 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 6,99 (dt, J = 10,7, 2,2 Hz, 1H), 6,74 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,64 (s, 2H), 3,86 (d, J = 6,5 Hz, 2H), 2,05 (dp, J = 13,3, 6,5 Hz, 1H), 1,02 (dd, J = 12,7, 6,4 Hz, 6H).

Etapa 4: *N*–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)–2–[(4*R*)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida y *N*–[(6–amino–2–

piridil)sulfonil]–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)–2–[(4*S*)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida



N–[(6–Amino–2–piridil)sulfonil]–2–cloro–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)piridin–3–carboxamida (309 mg, 0,645 mmol) se disolvió en dimetilsulfóxido (3,708 mL) y carbonato de potasio (445,9 mg, 3,226 mmol) se añadió lentamente, seguido por 2,2,4–trimetilpirrolidina (146,0 mg, 1,290 mmol). La mezcla de reacción se selló y se calentó a 150 °C durante 72 horas.La reacción se enfrió, se diluyó con agua (50 mL), se extrajo 3 veces con porciones de 50 mL de acetato de etilo, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se evaporóhasta sequedad. El material crudo se disolvió en 2 mL de diclorometanoy se purificó en gel de sílice usando un gradiente de 0 a 80% de acetato de etilo en hexanos. Los estereoisómeros se separaron usando cromatografía líquida supercrítica en una columna ChiralPak AD–H (250 x 4,6 mm), 5 µm usando 25% isopropanol con 1,0% dietilamina en CO_2 a una tasa de flujo de 3,0 mL/min.Los enantiómeros separados se concentraron por separado, se diluyeron con acetato de etilo (3 mL) y se lavaron con ácido clorhídrico acuoso 1 N.Las capas orgánicas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se evaporaron hasta sequedadpara dar los compuestos puros en forma de un sólido amarillo pálidos.

El primer compuesto para eluir de las condiciones de SFC dadas con anterioridad dio *N*–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)–2–[(4*R*)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (ácido clorhídrico (1)) 1H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ 12,47 (s, 1H), 7,78 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,69 –7,57 (m, 1H), 7,56 – 7,46 (m, 1H), 7,41 (dt, *J* = 10,1, 1,8 Hz, 1H), 7,26 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,21 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 6,89 (dt, *J* = 10,7, 2,3 Hz, 1H), 6,69 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 3,83 (d, *J* = 6,7 Hz, 2H), 2,61 (dq, *J* = 9,7, 4,9 Hz, 2H), 2,24 (d, *J* = 15,8 Hz, 1H), 2,06 (dq, *J* = 13,3, 6,7 Hz, 1H), 1,93 – 1,82 (m, 1H), 1,61 (s, 3H), 1,59 (s, 3H), 1,48 – 1,33 (m, 1H), 1,32 – 1,20

(m, 2H), 0,99 (d, *J* = 6,6 Hz, 6H), 0,88 (d, *J* = 6,2 Hz, 3H). ESI–MS *m/z* calc. 555,23157, experimental 556,4 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 2,76 minutos

The second compound para eluir de las condiciones de SFC dadas con anterioridad dio *N*–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)–2–[(4*S*)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (ácido clorhídrico (1)) 1H RMN (400 MHz, cloroformo–d) δ 15,49 (s, 1H), 8,49 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,75 – 7,56 (m, 3H), 7,34 (t, *J* = 1,8 Hz, 1H), 7,30 (dt, *J* = 9,4, 1,9 Hz, 1H), 6,75 – 6,66 (m, 2H), 3,95 (s, 1H), 3,78 (d, *J* = 6,5 Hz, 2H), 3,42 (s, 1H), 2,88 – 2,74 (m, 1H), 2,23 (dd, *J* = 12,5, 8,0 Hz, 1H), 2,17 – 2,08 (m, 1H), 1,98 – 1,87 (m, 1H), 1,55 (s, 3H), 1,39 (s, 3H), 1,31 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H), 1,05 (d, *J* = 6,7 Hz, 6H). ESI–MS *m/z* calc. 555,23157, experimental 556,4 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 2,77 minutos.La estereoquímica absoluta se confirmó por cristalografía de rayos X.

El siguiente compuesto se puede sintetizar usando los procedimientos descritos en la presente:*N*–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(6–isopropoxi–3–piridil)–2–(3–isopropil–1–piperidil)piridin–3–carboxamida (Compuesto 114),

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–2–[(4S)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–4–metil–2–piridil)sulfonil]–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)–2–[(4S)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)–2–(4–fenilbutoxi)piridin–3–carboxamida (Compuesto 1686),

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–2–[1–(1–naftil)etilamino]piridin–3–carboxamida (Compuesto 1769),

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–2–[2–(o–tolil)azepan–1–il]piridin–3–carboxamida (Compuesto 1772),

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–2–[3–(ciclopropilmetil)–2,2–dimetil–pirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (Compuesto 1794),

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–2–(3–bencil–2,2–dimetil–pirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida (Compuesto 2275),

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–2–[1–[2–(trifluorometil)fenil]etoxi]piridin–3–carboxamida (Compuesto 2501),

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–2–[2–(1,3–benzoxazol–2–il)fenoxi]piridin–3–carboxamida (Compuesto 2544),

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–2–[(2–ciclohexilciclohexil)amino]piridin–3–carboxamida (Compuesto 2599),

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–2–(3–fenil–1–piperidil)piridin–3–carboxamida (Compuesto 2615),

6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)–*N*–[(6–metoxi–4–metil–2–piridil)sulfonil]–2–[(4S)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida,

6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)–*N*–tetrahidrofuran–3–ilsulfonil–2–[(4S)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida,

N–ciclopropilsulfonil–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)–2–[(4S)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–2–[(2S,5R)–2,5–dimetilpirrolidin–1–il]–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)–4–metoxi–piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–2–[(2S,5R)–2,5–dimetilpirrolidin–1–il]–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)piridin–3–carboxamida (Compuesto 171),

N–[(6–Amino–2–piridil)sulfonil]–2–[(2*S*,5*R*)–2,5–dimetilpirrolidin–1–il]–6–(6–isopropoxi–3–piridil)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(6–isopropoxi–3–piridil)–2–[(3R)–3–fenil–1–piperidil]piridin–3–carboxamida (Compuesto 233),

2–(2,5–dimetilpirrolidin–1–il)–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)–*N*–[(2–oxo–1*H*–piridin–3–il)sulfonil]piridin–3–carboxamida (Compuesto 307),

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(6–isopropoxi–3–piridil)–2–(3–metil–1–piperidil)piridin–3–carboxamida (Compuesto 321),

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–*ter*–butil–2–[(2,4–dimetil–3–piridil)oxi]piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–2–(2,3–dimetil–1–piperidil)–6–(6–isopropoxi–3–piridil)piridin–3–carboxamida (Compuesto 353),
6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)–2–(1–piperidil)–*N*–(1H–pirazol–5–ilsulfonil)piridin–3–carboxamida (Compuesto 355),
N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(6–isopropoxi–3–piridil)–2–[(2R)–2–metilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida,
N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(6–isopropoxi–3–piridil)–2–(3,3,4–trimetil–1–piperidil)piridin–3–carboxamida,
6–(4–etoxifenil)–2–(4–metil–1–piperidil)–*N*–(1H–pirazol–5–ilsulfonil)piridin–3–carboxamida,
N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–2–[(2R,3R)–2,3–dimetilpirrolidin–1–il]–6–(6–isopropoxi–3–piridil)piridin–3–carboxamida,
N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)–2–[4–(4–piridil)butoxi]piridin–3–carboxamida (Compuesto 1687),
N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–2–(2,2–dimetil–4–oxo–pirrolidin–1–il)–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)–1,2–dihidropiridin–3–carboxamida,
N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–2–(2,2–dimetil–3–oxo–pirrolidin–1–il)–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)–1,2–dihidropiridin–3–carboxamida,
N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)–2–[4–(3–piridil)butoxi]piridin–3–carboxamida (Compuesto 1690),
N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)–2–[4–(2–piridil)butoxi]piridin–3–carboxamida (Compuesto 1688),
N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)–2–(3–pirazol–1–ilpropoxi)piridin–3–carboxamida (Compuesto 1692),
N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)–2–(3–fenilbutoxi)piridin–3–carboxamida (Compuesto 1689),
N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)–2–[3–(2–piridil)propoxi]piridin–3–carboxamida (Compuesto 1693),

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)–2–[3–(3–piridil)propoxi]piridin–3–carboxamida (Compuesto 1691),

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)–2–(3–fenilpropoxi)piridin–3–carboxamida (Compuesto 1694),

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(6–isopropoxi–3–piridil)–2–(2,2,3–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–2–[(1R,4S)–3–azabiciclo[2,2,1]heptan–3–il]–6–(6–isopropoxi–3–piridil)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(6–isopropoxi–3–piridil)–2–[3–(2–piridil)–1–piperidil]piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(trifluorometil)–2–[(4S)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–2–(2,2,4,4–tetrametilpirrolidin–1–il)–6–(trifluorometil)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–5–(trifluorometil)–2–[(4S)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–metil–2–[(4S)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–metoxi–2–[(4S)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–5–fluoro–2–[(4S)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–2–[(4S)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]–6,7–dihidro–5H–ciclopenta[b]piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–2–[ciclopropilmetil(propil)amino]–6–(6–isopropoxi–3–piridil)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(6–isopropoxi–3–piridil)–2–(2–metil–4–fenil–pirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(6–isopropoxi–3–piridil)–2–(2–fenilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(6–isopropoxi–3–piridil)–2–(3,3,5–trimetil–1–piperidil)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–2–(3–azabiciclo[2,2,1]heptan–3–il)–6–(6–isopropoxi–3–piridil)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(6–isopropoxi–3–piridil)–2–(3–propil–1–piperidil)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)–2–[(2R,4S)–4–fluoro–2–metil–pirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(6–isopropoxi–3–piridil)–2–[(3S)–2,2,3–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–2–[3–(3,4–difluorofenil)–1–piperidil]–6–(6–isopropoxi–3–piridil)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(6–isopropoxi–3–piridil)–2–(1–piperidil)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(6–isopropoxi–3–piridil)–2–[2–(metoximetil)–1–piperidil]piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–2–(6–azaespiro[2,5]octan–6–il)–6–(6–isopropoxi–3–piridil)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–2–indolin–1–il–6–(6–isopropoxi–3–piridil)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–2–(2,2,4,4–tetrametilpirrolidin–1–il)–5–(trifluorometil)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–2–(2,2,4,4–tetrametilpirrolidin–1–il)–4–(trifluorometil)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–2–(6,6–dimetil–3–azabiciclo[3,1,0]hexan–3–il)–6–(6–isopropoxi–3–piridil)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–5–hidroxi–2–piridil)sulfonil]–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)–2–[(4S)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–5–hidroxi–2–piridil)sulfonil]–2–[(2S,5R)–2,5–dimetilpirrolidin–1–il]–6–(6–isopropoxi–3–piridil)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–5–benciloxi–2–piridil)sulfonil]–2–[(2S,5R)–2,5–dimetilpirrolidin–1–il]–6–(6–isopropoxi–3–piridil)piridin–3–carboxamida,

N–[(2–amino–3–piridil)sulfonil]–6–(6–isopropoxi–3–piridil)–2–[(4S)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida,

N–[(2–amino–3–piridil)sulfonil]–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)–2–[(4S)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida,

N–[(2–amino–3–piridil)sulfonil]–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)–2–[(4R)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–2–(2–*ter*–butilpirrolidin–1–il)–6–(6–isopropoxi–3–piridil)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–2–(2,5–dimetil–3–fenil–pirrolidin–1–il)–6–(6–isopropoxi–3–piridil)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(6–isopropoxi–3–piridil)–2–[4–(metoximetil)–1–piperidil]piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–2–(4–etil–1–piperidil)–6–(6–isopropoxi–3–piridil)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(6–isopropoxi–3–piridil)–2–(2–metil–3–fenil–pirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–5–benciloxi–2–piridil)sulfonil]–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)–2–[(4S)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–2–(3–bencilpirrolidin–1–il)–6–(6–isopropoxi–3–piridil)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(6–isopropoxi–3–piridil)–2–[3–(2,2,2–trifluoroetil)–1–piperidil]piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–2–(3–bencil–2–metil–pirrolidin–1–il)–6–(6–isopropoxi–3–piridil)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(6–isopropoxi–3–piridil)–2–(2–metil–2,3,3a,4,5,6,7,7a–octahidroindol–1–il)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–2–(3–azabiciclo[3,1,1]heptan–3–il)–6–*ter*–butil–piridin–3–carboxamida,

6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)–*N*–[(6–metoxi–2–piridil)sulfonil]–2–[(4S)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)–2–[2–(3–metildiazirin–3–il)etil–prop–2–inil–amino]piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–2–[(2S,5S)–2,5–dimetilpirrolidin–1–il]–6–(6–isopropoxi–3–piridil)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–2–(2,4–dimetilpirrolidin–1–il)–6–(6–isopropoxi–3–piridil)piridin–3–carboxamida,

6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)–*N*–(3–metoxifenil)sulfonil–2–[(4S)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida,

N–(bencensulfonil)–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)–2–[(4R)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–2–(7–azaespiro[2,5]octan–7–il)–6–(6–isopropoxi–3–piridil)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(6–isopropoxi–3–piridil)–2–(2–isopropilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(6–isopropoxi–3–piridil)–2–(3–oxa–7–azaespiro[3,5]nonan–7–il)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(6–isopropoxi–3–piridil)–2–(2–fenil–1–piperidil)piridin–3–carboxamida,

2–(3,3a,4,5,6,6a–hexahidro–2*H*–ciclopenta[b]pirrol–1–il)–*N*–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(6–isopropoxi–3–piridil)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–2–(7–azaespiro[3,5]nonan–7–il)–6–(6–isopropoxi–3–piridil)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(6–isopropoxi–3–piridil)–2–(4–metil–1–piperidil)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–2–[ciclopropilmetil(metil)amino]–6–(6–isopropoxi–3–piridil)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(6–isopropoxi–3–piridil)–2–(4–fenil–1–piperidil)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–2–(3–fluoro–1–piperidil)–6–(6–isopropoxi–3–piridil)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(6–isopropoxi–3–piridil)–2–[(3R)–3–metil–1–piperidil]piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–2–[(2R,3S)–2,3–dimetilpirrolidin–1–il]–6–(6–isopropoxi–3–piridil)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(6–isopropoxi–3–piridil)–2–(1–feniletilamino)piridin–3–carboxamida,

6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)–*N*–(3–metoxifenil)sulfonil–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida,

6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)–*N*–[(6–oxo–1*H*–piridin–2–il)sulfonil]–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida,

N–(3–aminofenil)sulfonil–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida,

N–(bencensulfonil)–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida,

6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)–*N*–(2–piridilsulfonil)–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida,

N–(3–aminofenil)sulfonil–2–(4,4–dimetil–1–piperidil)–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)piridin–3–carboxamida,

2–(4,4–dimetil–1–piperidil)–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)–*N*–(3–metoxifenil)sulfonil–piridin–3–carboxamida,

N–(bencensulfonil)–2–(4,4–dimetil–1–piperidil)–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)piridin–3–carboxamida,

6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)–*N*–[(6–metoxi–2–piridil)sulfonil]–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida (Compuesto 2430),

2–(4,4–dimetil–1–piperidil)–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)–*N*–[(6–oxo–1*H*–piridin–2–il)sulfonil]piridin–3–carboxamida,

2–(4,4–dimetil–1–piperidil)–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)–*N*–(2–piridilsulfonil)piridin–3–carboxamida,

2–(4,4–dimetil–1–piperidil)–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)–*N*–[(6–metoxi–2–piridil)sulfonil]piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(6–isopropoxi–3–piridil)–2–[(4S)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(6–isopropoxi–3–piridil)–2–espiro[1H–isobenzofuran–3,4'–piperidin]–1'–il–piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–2–(2,2–dimetilpirrolidin–1–il)–6–(6–isopropoxi–3–piridil)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(6–isopropoxi–3–piridil)–2–[(3S)–3–metil–1–piperidil]piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–2–[3–(ciclopropilmetoxi)–1–piperidil]–6–(6–isopropoxi–3–piridil)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(6–isopropoxi–3–piridil)–2–[(3S)–3–fenil–1–piperidil]piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–2–[4–(ciclopropilmetoxi)–1–piperidil]–6–(6–isopropoxi–3–piridil)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–2–(4,4–difluoro–1–piperidil)–6–(6–isopropoxi–3–piridil)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–2–(7–azabiciclo[2,2,1]heptan–7–il)–6–(6–isopropoxi–3–piridil)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–2–(4–fluoro–1–piperidil)–6–(6–isopropoxi–3–piridil)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(6–isopropoxi–3–piridil)–2–(2,2,4,4–tetrametilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–2–[(1S,4R)–3–azabiciclo[2,2,1]heptan–3–il]–6–(6–isopropoxi–3–piridil)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(6–isopropoxi–3–piridil)–2–(2,3,5–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–2–(2–ciclopropilpirrolidin–1–il)–6–(6–isopropoxi–3–piridil)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–2–(indan–1–ilamino)–6–(6–isopropoxi–3–piridil)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–2–(azepan–1–il)–6–(6–isopropoxi–3–piridil)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(6–isopropoxi–3–piridil)–2–[(4R)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–2–(3–etinil–1–piperidil)–6–(6–isopropoxi–3–piridil)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–2–(3–etoxi–1–piperidil)–6–(6–isopropoxi–3–piridil)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–2–(3,3–dietil–1–piperidil)–6–(6–isopropoxi–3–piridil)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–2–(3,4–dimetil–1–piperidil)–6–(6–isopropoxi–3–piridil)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–2–(8–azaespiro[3,4]octan–8–il)–6–(6–isopropoxi–3–piridil)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(6–isopropoxi–3–piridil)–2–[(3R)–2,2,3–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–2–(2–bencilpirrolidin–1–il)–6–(6–isopropoxi–3–piridil)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–2–(4–benciloxi–1–piperidil)–6–(6–isopropoxi–3–piridil)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–2–(3–etil–1–piperidil)–6–(6–isopropoxi–3–piridil)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–2–[ciclopentil(metil)amino]–6–(6–isopropoxi–3–piridil)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–2–(bencilamino)–6–(6–isopropoxi–3–piridil)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(6–isopropoxi–3–piridil)–2–(2,2,5–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(6–isopropoxi–3–piridil)–2–[4–(trifluorometil)–1–piperidil]piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–2–isoindolin–2–il–6–(6–isopropoxi–3–piridil)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(6–isopropoxi–3–piridil)–2–(4–fenoxi–1–piperidil)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(6–isopropoxi–3–piridil)–2–[(3S)–3–metilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–2–(2–etilpirrolidin–1–il)–6–(6–isopropoxi–3–piridil)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(6–isopropoxi–3–piridil)–2–(3–fenoxipirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida,

2–(3,3a,4,5,6,6a–hexahidro–1*H*–ciclopenta[c]pirrol–2–il)–*N*–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(6–isopropoxi–3–piridil)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(6–isopropoxi–3–piridil)–2–(3–fenilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(6–isopropoxi–3–piridil)–2–[3–(metoximetil)–1–piperidil]piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–2–(3–ciclopropil–1–piperidil)–6–(6–isopropoxi–3–piridil)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–2–(4,4–dimetil–1–piperidil)–6–(6–isopropoxi–3–piridil)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–2–[(3S,5S)–3,5–dimetil–1–piperidil]–6–(6–isopropoxi–3–piridil)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–2–[(3R,5S)–3,5–dimetil–1–piperidil]–6–(6–isopropoxi–3–piridil)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(6–isopropoxi–3–piridil)–2–(2–metil–1–piperidil)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–2–[(2R,5R)–2,5–dimetilpirrolidin–1–il]–6–(6–isopropoxi–3–piridil)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–2–(3–*ter*–butilpirrolidin–1–il)–6–(6–isopropoxi–3–piridil)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(6–isopropoxi–3–piridil)–2–[(3R)–3–fenil–1–piperidil]piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–2–(4–etoxi–1–piperidil)–6–(6–isopropoxi–3–piridil)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(6–isopropoxi–3–piridil)–2–[(2R)–2–(trifluorometil)pirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(6–isopropoxi–3–piridil)–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(6–isopropoxi–3–piridil)–2–[(2S)–2–(trifluorometil)pirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(6–isopropoxi–3–piridil)–2–(2–metilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(6–isopropoxi–3–piridil)–2–[3–(trifluorometil)–1–piperidil]piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–2–(3,3–dimetil–1–piperidil)–6–(6–isopropoxi–3–piridil)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(6–isopropoxi–3–piridil)–2–[(3R)–3–metilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(6–isopropoxi–3–piridil)–2–(2,3,3–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–2–[3–(3–clorofenil)–1–piperidil]–6–(6–isopropoxi–3–piridil)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–2–(3–etil–3–metil–1–piperidil)–6–(6–isopropoxi–3–piridil)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–2–(7–azaespiro[2,4]heptan–7–il)–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–2–[(3R,5S)–3,5–dimetil–1–piperidil]–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)–2–(1–piperidil)piridin–3–carboxamida,

2–(3,3a,4,5,6,6a–hexahidro–2*H*–ciclopenta[b]pirrol–1–il)–*N*–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)piridin–3–carboxamida,

(2S)–1–[3–[(6–amino–2–piridil)sulfonilcarbamoil]–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)–2–piridil]pirrolidin–2–carboxilato de metilo,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)–2–[(2R)–2–(trifluorometil)pirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)–2–[(3R)–3–metil–1–piperidil]piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–2–(azepan–1–il)–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)–2–[3–(metoximetil)–1–piperidil]piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–2–(7–azabiciclo[2,2,1]heptan–7–il)–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)–2–[(2S)–2–metilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)–2–(8–oxa–4–azaespiro[4,4]nonan–4–il)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)–2–(2–metil–1–piperidil)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)–2–[(2R)–2–fenilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–2–(2,5–dihidropirrol–1–il)–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–2–[(2S,5S)–2,5–dimetilpirrolidin–1–il]–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–2–(3–bencilpirrolidin–1–il)–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)–2–(2–metilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)–2–(2–metil–4–fenil–pirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)–2–[4–(trifluorometil)–3–azabiciclo[3,1,0]hexan–3–il]piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–2–[2–(1,1–dimetilpropil)pirrolidin–1–il]–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)–2–(2,2,5–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–2–[1–ciclopropiletil(metil)amino]–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–2–(6–azaespiro[3,3]heptan–6–il)–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–2–(3–etil–3–metil–1–piperidil)–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)–2–[(3S)–2,2,3–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)–2–(3,3,5–trimetil–1–piperidil)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)–2–(3,3,4–trimetil–1–piperidil)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–2–[(1R,5S)–3–azabiciclo[3,2,1]octan–3–il]–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–2–(2,4–dimetilpirrolidin–1–il)–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)–2–pirrolidin–1–il–piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–2–(2–ciclopropilpirrolidin–1–il)–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–2–(6,6–dimetil–3–azabiciclo[3,1,0]hexan–3–il)–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–2–(3–*ter*–butilpirrolidin–1–il)–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–2–(2–*ter*–butilpirrolidin–1–il)–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–2–(4–etil–1–piperidil)–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)–2–[(3R)–3–fenil–1–piperidil]piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–2–(3–ciclopropil–1–piperidil)–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)–2–[(3R)–2,2,3–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)–2–[2–(2–piridil)pirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–2–(2–bencil–2–metil–pirrolidin–1–il)–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)–2–[(3S)–3–metilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–2–(3–azabiciclo[2,2,1]heptan–3–il)–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–2–[ciclobutil(metil)amino]–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)–2–[(3S)–3–fenil–1–piperidil]piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)–2–[(2R)–2–metilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–2–(2,5–dimetil–3–fenil–pirrolidin–1–il)–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)–2–[(2S)–2–(metoximetil)pirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–2–(2,3–dimetilpirrolidin–1–il)–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)–2–(3–metil–1–piperidil)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–2–[(2R,5R)–2,5–dimetilpirrolidin–1–il]–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–2–(2–bencilpirrolidin–1–il)–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–2–[2,2–dimetil–3–(trifluorometil)pirrolidin–1–il]–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–2–(2,3–dimetil–1–piperidil)–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–2–(8–azaespiro[3,4]octan–8–il)–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)–2–(2,2,4,4–tetrametilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida,

2–(3,3a,4,5,6,6a–hexahidro–1*H*–ciclopenta[c]pirrol–2–il)–*N*–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)–2–(2–fenilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–2–[ciclopropilmetil(propil)amino]–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–2–(3,3–dimetil–1–piperidil)–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–2–(4–azabiciclo[3,1,0]hexan–4–il)–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–2–[(1S,4R)–3–azabiciclo[2,2,1]heptan–3–il]–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–2–(9–azaespiro[4,4]nonan–9–il)–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–2–(3–etilpirrolidin–1–il)–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–2–[(1R,5S)–8–azabiciclo[3,2,1]octan–8–il]–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–2–(7–azaespiro[2,5]octan–7–il)–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–2–(3–bencil–2–metil–pirrolidin–1–il)–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–2–(6–azaespiro[2,5]octan–6–il)–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)–2–(4–metil–1–piperidil)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–2–(2,2–dimetil–1–piperidil)–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)–2–[metil–[(1–metilciclopropil)metil]amino]piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–2–[ciclopropilmetil(metil)amino]–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–2–(3,5–dimetil–1–piperidil)–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)–2–[(3R)–3–metilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–2–(6–azaespiro[2,4]heptan–6–il)–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)–2–[(2R)–2,3,3–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–2–(2,2–dimetil–4–oxo–pirrolidin–1–il)–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)–1,2–dihidropiridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–2–[(2S)–2–*ter*–butilpirrolidin–1–il]–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)–2–(3–isopropil–1–piperidil)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–2–[ciclopropil(metil)amino]–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)–2–(2,2,3–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)–2–[(2S)–2,3,3–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)–2–[(2R)–2–(metoximetil)pirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)–2–(2,3,3–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–2–[ciclopropilmetil(isopropil)amino]–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)–2–(4–metilen–1–piperidil)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)–2–[(5R)–2,2,5–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–2–[(2R)–2–*ter*–butilpirrolidin–1–il]–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–2–[(1R,4S)–3–azabiciclo[2,2,1]heptan–3–il]–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–2–(2,2–dimetil–3–oxo–pirrolidin–1–il)–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)–1,2–dihidropiridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)–2–[(3S)–3–metil–1–piperidil]piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–2–[1–(3–clorofenil)etil–metil–amino]–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–2–[(3S,5S)–3,5–dimetil–1–piperidil]–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–2–(2–etilpirrolidin–1–il)–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–2–(2–etil–5–metil–pirrolidin–1–il)–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)–2–[(5S)–2,2,5–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)–2–(2–isopropilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)–2–[(2S)–2–fenilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–2–(8–azaespiro[3,5]nonan–8–il)–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–2–(3,3–dimetilmorfolin–4–il)–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–2–(4,4–dimetil–1–piperidil)–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)–2–[(4R)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–2–(7–azaespiro[3,5]nonan–7–il)–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)–2–[(2S)–2–(trifluorometil)pirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida,

2–(2,3,4,4a,5,6,7,7a–octahidrociclopenta[b]piridin–1–il)–*N*–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)piridin–3–carboxamida,
N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)–2–(2–metil–3–fenil–pirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida,
N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–2–(7–azaespiro[2,4]heptan–7–il)–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)piridin–3–carboxamida,
N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–2–[(3R,5S)–3,5–dimetil–1–piperidil]–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)piridin–3–carboxamida,
N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)–2–(1–piperidil)piridin–3–carboxamida,
2–(3,3a,4,5,6,6a–hexahidro–2*H*–ciclopenta[b]pirrol–1–il)–*N*–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)piridin–3–carboxamida,
(2S)–1–[3–[(6–amino–2–piridil)sulfonilcarbamoil]–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)–2–piridil]pirrolidin–2–carboxilato de metilo,
N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)–2–[(2R)–2–(trifluorometil)pirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida,
N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)–2–[(3R)–3–metil–1–piperidil]piridin–3–carboxamida,
N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–2–(azepan–1–il)–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)piridin–3–carboxamida,
N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)–2–[3–(metoximetil)–1–piperidil]piridin–3–carboxamida,
N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–2–(7–azabiciclo[2,2,1]heptan–7–il)–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)piridin–3–carboxamida,
N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)–2–[(2S)–2–metilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida,
N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)–2–(8–oxa–4–azaespiro[4,4]nonan–4–il)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)–2–(2–metil–1–piperidil)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)–2–[(2R)–2–fenilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–2–(2,5–dihidropirrol–1–il)–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–2–[(2S,5S)–2,5–dimetilpirrolidin–1–il]–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–2–(3–bencilpirrolidin–1–il)–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)–2–(2–metilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)–2–(2–metil–4–fenil–pirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)–2–[4–(trifluorometil)–3–azabiciclo[3,1,0]hexan–3–il]piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–2–[2–(1,1–dimetilpropil)pirrolidin–1–il]–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)–2–(2,2,5–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–2–[1–ciclopropiletil(metil)amino]–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–2–(6–azaespiro[3,3]heptan–6–il)–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–2–(3–etil–3–metil–1–piperidil)–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)–2–[(3S)–2,2,3–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)–2–(3,3,5–trimetil–1–piperidil)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)–2–(3,3,4–trimetil–1–piperidil)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–2–[(1R,5S)–3–azabiciclo[3,2,1]octan–3–il]–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–2–(2,4–dimetilpirrolidin–1–il)–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)–2–pirrolidin–1–il–piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–2–(2–ciclopropilpirrolidin–1–il)–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–2–(6,6–dimetil–3–azabiciclo[3,1,0]hexan–3–il)–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–2–(3–*ter*–butilpirrolidin–1–il)–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–2–(2–*ter*–butilpirrolidin–1–il)–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–2–(4–etil–1–piperidil)–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)–2–[(3R)–3–fenil–1–piperidil]piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–2–(3–ciclopropil–1–piperidil)–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)–2–[(3R)–2,2,3–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)–2–[2–(2–piridil)pirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–2–(2–bencil–2–metil–pirrolidin–1–il)–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)–2–[(3S)–3–metilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–2–(3–azabiciclo[2,2,1]heptan–3–il)–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–2–[ciclobutil(metil)amino]–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)–2–[(3S)–3–fenil–1–piperidil]piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)–2–[(2R)–2–metilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–2–(2,5–dimetil–3–fenil–pirrolidin–1–il)–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)–2–[(2S)–2–(metoximetil)pirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–2–(2,3–dimetilpirrolidin–1–il)–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)–2–(3–metil–1–piperidil)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–2–[(2R,5R)–2,5–dimetilpirrolidin–1–il]–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–2–(2–bencilpirrolidin–1–il)–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–2–[2,2–dimetil–3–(trifluorometil)pirrolidin–1–il]–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–2–(2,3–dimetil–1–piperidil)–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–2–(8–azaespiro[3,4]octan–8–il)–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)–2–(2,2,4,4–tetrametilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida,

2–(3,3a,4,5,6,6a–hexahidro–1*H*–ciclopenta[c]pirrol–2–il)–*N*–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)–2–(2–fenilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–2–[ciclopropilmetil(propil)amino]–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–2–(3,3–dimetil–1–piperidil)–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–2–(4–azabiciclo[3,1,0]hexan–4–il)–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–2–[(1S,4R)–3–azabiciclo[2,2,1]heptan–3–il]–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–2–(9–azaespiro[4,4]nonan–9–il)–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–2–(3–etilpirrolidin–1–il)–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–2–[(1R,5S)–8–azabiciclo[3,2,1]octan–8–il]–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–2–(7–azaespiro[2,5]octan–7–il)–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–2–(3–bencil–2–metil–pirrolidin–1–il)–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–2–(6–azaespiro[2,5]octan–6–il)–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)–2–(4–metil–1–piperidil)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–2–(2,2–dimetil–1–piperidil)–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)–2–[metil–[(1–metilciclopropil)metil]amino]piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–2–[ciclopropilmetil(metil)amino]–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–2–(3,5–dimetil–1–piperidil)–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)–2–[(3R)–3–metilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–2–(6–azaespiro[2,4]heptan–6–il)–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)–2–[(2R)–2,3,3–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–2–(2,2–dimetil–4–oxo–pirrolidin–1–il)–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)–1,2–dihidropiridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–2–[(2S)–2–*ter*–butilpirrolidin–1–il]–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)–2–(3–isopropil–1–piperidil)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–2–[ciclopropil(metil)amino]–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)–2–(2,2,3–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)–2–[(2S)–2,3,3–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)–2–[(2R)–2–(metoximetil)pirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)–2–(2,3,3–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–2–[ciclopropilmetil(isopropil)amino]–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)–2–(4–metilen–1–piperidil)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)–2–[(5R)–2,2,5–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–2–[(2R)–2–*ter*–butilpirrolidin–1–il]–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–2–[(1R,4S)–3–azabiciclo[2,2,1]heptan–3–il]–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–2–(2,2–dimetil–3–oxo–pirrolidin–1–il)–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)–1,2–dihidropiridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)–2–[(3S)–3–metil–1–piperidil]piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–2–[1–(3–clorofenil)etil–metil–amino]–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–2–[(3S,5S)–3,5–dimetil–1–piperidil]–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–2–(2–etilpirrolidin–1–il)–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–2–(2–etil–5–metil–pirrolidin–1–il)–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)–2–[(5S)–2,2,5–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)–2–(2–isopropilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)–2–[(2S)–2–fenilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–2–(8–azaespiro[3,5]nonan–8–il)–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–2–(3,3–dimetilmorfolin–4–il)–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–2–(4,4–dimetil–1–piperidil)–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)–2–[(4R)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–2–(7–azaespiro[3,5]nonan–7–il)–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)–2–[(2S)–2–(trifluorometil)pirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida,

2–(2,3,4,4a,5,6,7,7a–octahidrociclopenta[b]piridin–1–il)–*N*–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)–2–(2–metil–3–fenil–pirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–2–(4–metil–1–piperidil)–6–(p–tolil)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(6–metoxi–5–metil–3–piridil)–2–(4–metil–1–piperidil)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(4–etoxifenil)–2–(4–metil–1–piperidil)piridin–3–carboxamida,

6–(3–fluoro–5–isopropoxi–fenil)–2–(4–metil–1–piperidil)–*N*–(1H–pirazol–3–ilsulfonil)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–2–(7–azaespiro[2,4]heptan–7–il)–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–2–[(3R,5S)–3,5–dimetil–1–piperidil]–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)–2–(1–piperidil)piridin–3–carboxamida,

2–(3,3a,4,5,6,6a–hexahidro–2*H*–ciclopenta[b]pirrol–1–il)–*N*–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)piridin–3–carboxamida,

(2S)–1–[3–[(6–amino–2–piridil)sulfonilcarbamoil]–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)–2–piridil]pirrolidin–2–carboxilato de metilo,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)–2–[(2R)–2–(trifluorometil)pirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)–2–[(3R)–3–metil–1–piperidil]piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–2–(azepan–1–il)–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)–2–[3–(metoximetil)–1–piperidil]piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–2–(7–azabiciclo[2,2,1]heptan–7–il)–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)–2–[(2S)–2–metilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)–2–(8–oxa–4–azaespiro[4,4]nonan–4–il)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)–2–(2–metil–1–piperidil)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)–2–[(2R)–2–fenilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–2–(2,5–dihidropirrol–1–il)–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–2–[(2S,5S)–2,5–dimetilpirrolidin–1–il]–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–2–(3–bencilpirrolidin–1–il)–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)–2–(2–metilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)–2–(2–metil–4–fenil–pirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)–2–[4–(trifluorometil)–3–azabiciclo[3,1,0]hexan–3–il]piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–2–[2–(1,1–dimetilpropil)pirrolidin–1–il]–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)–2–(2,2,5–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–2–[1–ciclopropiletil(metil)amino]–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–2–(6–azaespiro[3,3]heptan–6–il)–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–2–(3–etil–3–metil–1–piperidil)–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)–2–[(3S)–2,2,3–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)–2–(3,3,5–trimetil–1–piperidil)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)–2–(3,3,4–trimetil–1–piperidil)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–2–[(1R,5S)–3–azabiciclo[3,2,1]octan–3–il]–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–2–(2,4–dimetilpirrolidin–1–il)–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)–2–pirrolidin–1–il–piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–2–(2–ciclopropilpirrolidin–1–il)–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–2–(6,6–dimetil–3–azabiciclo[3,1,0]hexan–3–il)–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–2–(3–*ter*–butilpirrolidin–1–il)–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–2–(2–*ter*–butilpirrolidin–1–il)–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–2–(4–etil–1–piperidil)–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)–2–[(3R)–3–fenil–1–piperidil]piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–2–(3–ciclopropil–1–piperidil)–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)–2–[(3R)–2,2,3–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)–2–[2–(2–piridil)pirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–2–(2–bencil–2–metil–pirrolidin–1–il)–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)–2–[(3S)–3–metilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–2–(3–azabiciclo[2,2,1]heptan–3–il)–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–2–[ciclobutil(metil)amino]–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)–2–[(3S)–3–fenil–1–piperidil]piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)–2–[(2R)–2–metilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–2–(2,5–dimetil–3–fenil–pirrolidin–1–il)–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)–2–[(2S)–2–(metoximetil)pirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–2–(2,3–dimetilpirrolidin–1–il)–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)–2–(3–metil–1–piperidil)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–2–[(2R,5R)–2,5–dimetilpirrolidin–1–il]–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–2–(2–bencilpirrolidin–1–il)–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–2–[2,2–dimetil–3–(trifluorometil)pirrolidin–1–il]–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–2–(2,3–dimetil–1–piperidil)–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–2–(8–azaespiro[3,4]octan–8–il)–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)–2–(2,2,4,4–tetrametilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida,

2–(3,3a,4,5,6,6a–hexahidro–1*H*–ciclopenta[c]pirrol–2–il)–*N*–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)–2–(2–fenilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–2–[ciclopropilmetil(propil)amino]–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–2–(3,3–dimetil–1–piperidil)–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–2–(4–azabiciclo[3,1,0]hexan–4–il)–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–2–[(1S,4R)–3–azabiciclo[2,2,1]heptan–3–il]–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–2–(9–azaespiro[4,4]nonan–9–il)–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–2–(3–etilpirrolidin–1–il)–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–2–[(1R,5S)–8–azabiciclo[3,2,1]octan–8–il]–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–2–(7–azaespiro[2,5]octan–7–il)–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–2–(3–bencil–2–metil–pirrolidin–1–il)–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–2–(6–azaespiro[2,5]octan–6–il)–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)–2–(4–metil–1–piperidil)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–2–(2,2–dimetil–1–piperidil)–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)–2–[metil–[(1–metilciclopropil)metil]amino]piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–2–[ciclopropilmetil(metil)amino]–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–2–(3,5–dimetil–1–piperidil)–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)–2–[(3R)–3–metilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–2–(6–azaespiro[2,4]heptan–6–il)–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)–2–[(2R)–2,3,3–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–2–(2,2–dimetil–4–oxo–pirrolidin–1–il)–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)–1,2–dihidropiridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–2–[(2S)–2–*ter*–butilpirrolidin–1–il]–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)–2–(3–isopropil–1–piperidil)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–2–[ciclopropil(metil)amino]–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)–2–(2,2,3–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)–2–[(2S)–2,3,3–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)–2–[(2R)–2–(metoximetil)pirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)–2–(2,3,3–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–2–[ciclopropilmetil(isopropil)amino]–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)–2–(4–metilen–1–piperidil)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)–2–[(5R)–2,2,5–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–2–[(2R)–2–*ter*–butilpirrolidin–1–il]–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–2–[(1R,4S)–3–azabiciclo[2,2,1]heptan–3–il]–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–2–(2,2–dimetil–3–oxo–pirrolidin–1–il)–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)–1,2–dihidropiridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)–2–[(3S)–3–metil–1–piperidil]piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–2–[1–(3–clorofenil)etil–metil–amino]–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–2–[(3S,5S)–3,5–dimetil–1–piperidil]–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–2–(2–etilpirrolidin–1–il)–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–2–(2–etil–5–metil–pirrolidin–1–il)–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)–2–[(5S)–2,2,5–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)–2–(2–isopropilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)–2–[(2S)–2–fenilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–2–(8–azaespiro[3,5]nonan–8–il)–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–2–(3,3–dimetilmorfolin–4–il)–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–2–(4,4–dimetil–1–piperidil)–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)–2–[(4R)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–2–(7–azaespiro[3,5]nonan–7–il)–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)–2–[(2S)–2–(trifluorometil)pirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida,

2–(2,3,4,4a,5,6,7,7a–octahidrociclopenta[b]piridin–1–il)–*N*–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)–2–(2–metil–3–fenil–pirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida,

2–(2,5–dimetil–3–fenil–pirrolidin–1–il)–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)–*N*–(1H–pirazol–5–ilsulfonil)piridin–3–carboxamida,

2–[(3,3–difluorociclobutil)metilamino]–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)–*N*–(1H–pirazol–5–ilsulfonil)piridin–3–carboxamida,

2–[(2S,5R)–2,5–dimetilpirrolidin–1–il]–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)–*N*–(1H–pirazol–5–ilsulfonil)piridin–3–carboxamida,

6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)–*N*–(1H–pirazol–5–ilsulfonil)–2–[4–(trifluorometil)–1–piperidil]piridin–3–carboxamida,

2–(3–etinil–1–piperidil)–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)–*N*–(1H–pirazol–5–ilsulfonil)piridin–3–carboxamida,

6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)–2–(2–metil–1–piperidil)–*N*–(1H–pirazol–5–ilsulfonil)piridin–3–carboxamida,

6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)–2–(3–isopropil–1–piperidil)–*N*–(1H–pirazol–5–ilsulfonil)piridin–3–carboxamida,

6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)–*N*–(1*H*–pirazol–5–ilsulfonil)–2–espiro[1*H*–isobenzofuran–3,4'–piperidin]–1'–il–piridin–3–carboxamida,

6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)–2–(2–oxa–8–azaespiro[3,5]nonan–8–il)–*N*–(1H–pirazol–5–ilsulfonil)piridin–3–carboxamida,

2–(3,4–dimetil–1–piperidil)–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)–*N*–(1H–pirazol–5–ilsulfonil)piridin–3–carboxamida,

6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)–2–(4–isopropil–1–piperidil)–*N*–(1H–pirazol–5–ilsulfonil)piridin–3–carboxamida,

2–[4–(cianometil)–1–piperidil]–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)–*N*–(1H–pirazol–5–ilsulfonil)piridin–3–carboxamida,

2–(3,3–difluoropirrolidin–1–il)–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)–*N*–(1H–pirazol–5–ilsulfonil)piridin–3–carboxamida,

2–(2–etilpirrolidin–1–il)–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)–*N*–(1H–pirazol–5–ilsulfonil)piridin–3–carboxamida,

2–[(3R,5S)–3,5–dimetil–1–piperidil]–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)–*N*–(1H–pirazol–5–ilsulfonil)piridin–3–carboxamida,

6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)–2–[(3R)–3–metil–1–piperidil]–*N*–(1H–pirazol–5–ilsulfonil)piridin–3–carboxamida,

6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)–*N*–(1H–pirazol–5–ilsulfonil)–2–[3–(2–piridil)–1–piperidil]piridin–3–carboxamida,

6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)–2–[(2S)–2–fenilpirrolidin–1–il]–*N*–(1H–pirazol–5–ilsulfonil)piridin–3–carboxamida,

6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)–2–(4–fluoro–1–piperidil)–*N*–(1H–pirazol–5–ilsulfonil)piridin–3–carboxamida,

2–(azepan–1–il)–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)–*N*–(1H–pirazol–5–ilsulfonil)piridin–3–carboxamida,

6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)–2–indolin–1–il–*N*–(1H–pirazol–5–ilsulfonil)piridin–3–carboxamida,

6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)–2–(3–metoxi–1–piperidil)–*N*–(1H–pirazol–5–ilsulfonil)piridin–3–carboxamida,

6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)–2–(3–metil–1–piperidil)–*N*–(1H–pirazol–5–ilsulfonil)piridin–3–carboxamida,

6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)–2–(4–metoxi–4–metil–1–piperidil)–*N*–(1H–pirazol–5–ilsulfonil)piridin–3–carboxamida,

2–(3–etoxi–1–piperidil)–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)–*N*–(1H–pirazol–5–ilsulfonil)piridin–3–carboxamida,

6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)–2–(3–fluoro–1–piperidil)–*N*–(1H–pirazol–5–ilsulfonil)piridin–3–carboxamida,

6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)–*N*–(1H–pirazol–5–ilsulfonil)–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida,

6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)–*N*–(1H–pirazol–5–ilsulfonil)–2–[3–(trifluorometil)–1–piperidil]piridin–3–carboxamida,

6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)–2–[(3S)–3–fenil–1–piperidil]–*N*–(1H–pirazol–5–ilsulfonil)piridin–3–carboxamida,

2–[(3R,5R)–3,5–dimetil–1–piperidil]–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)–*N*–(1H–pirazol–5–ilsulfonil)piridin–3–carboxamida,

2–(7–azaespiro[3,5]nonan–7–il)–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)–*N*–(1H–pirazol–5–ilsulfonil)piridin–3–carboxamida,

6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)–*N*–(1H–pirazol–5–ilsulfonil)–2–(2,3,3–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida,

6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)–2–[4–(metoximetil)–1–piperidil]–*N*–(1H–pirazol–5–ilsulfonil)piridin–3–carboxamida,

6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)–2–isoindolin–2–il–*N*–(1H–pirazol–5–ilsulfonil)piridin–3–carboxamida,

6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)–*N*–(1H–pirazol–5–ilsulfonil)–2–(2,2,3–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida,

2–(3,3–dimetil–1–piperidil)–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)–*N*–(1H–pirazol–5–ilsulfonil)piridin–3–carboxamida,

2–(4,4–difluoro–1–piperidil)–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)–*N*–(1H–pirazol–5–ilsulfonil)piridin–3–carboxamida,

6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)–2–[3–(metoximetil)–1–piperidil]–*N*–(1H–pirazol–5–ilsulfonil)piridin–3–carboxamida,

2–(4–etil–1–piperidil)–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)–*N*–(1H–pirazol–5–ilsulfonil)piridin–3–carboxamida,

6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)–*N*–(1H–pirazol–5–ilsulfonil)–2–[(4S)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida,

6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)–2–[(2R)–2–fenilpirrolidin–1–il]–*N*–(1H–pirazol–5–ilsulfonil)piridin–3–carboxamida,

6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)–2–(4–metil–1–piperidil)–*N*–(1H–pirazol–5–ilsulfonil)piridin–3–carboxamida,

2–[4–(ciclopropilmetoxi)–1–piperidil]–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)–*N*–(1H–pirazol–5–ilsulfonil)piridin–3–carboxamida,

2–(4,4–dimetil–1–piperidil)–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)–*N*–(1H–pirazol–5–ilsulfonil)piridin–3–carboxamida,

2–(2,6–dimetilmorfolin–4–il)–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)–*N*–(1H–pirazol–5–ilsulfonil)piridin–3–carboxamida,

2–(6–azaespiro[2,5]octan–6–il)–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)–*N*–(1H–pirazol–5–ilsulfonil)piridin–3–carboxamida,

6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)–2–(2–metilpirrolidin–1–il)–*N*–(1H–pirazol–5–ilsulfonil)piridin–3–carboxamida,

2–(4–etoxi–1–piperidil)–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)–*N*–(1H–pirazol–5–ilsulfonil)piridin–3–carboxamida,

2–(2,3–dimetil–1–piperidil)–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)–*N*–(1H–pirazol–5–ilsulfonil)piridin–3–carboxamida,

6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)–*N*–(1H–pirazol–5–ilsulfonil)–2–(3,3,4–trimetil–1–piperidil)piridin–3–carboxamida,

6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)–*N*–(1H–pirazol–5–ilsulfonil)–2–[(4R)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida,

6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)–2–(4–metoxi–1–piperidil)–*N*–(1H–pirazol–5–ilsulfonil)piridin–3–carboxamida,

2–(2–bencilpirrolidin–1–il)–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)–*N*–(1H–pirazol–5–ilsulfonil)piridin–3–carboxamida,

6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)–*N*–(1H–pirazol–5–ilsulfonil)–2–[[3–(trifluorometil)ciclohexil]amino]piridin–3–carboxamida,

2–(8–azaespiro[3,4]octan–8–il)–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)–*N*–(1H–pirazol–5–ilsulfonil)piridin–3–carboxamida,

6–(6–isopropoxi–3–piridil)–*N*–(1H–pirazol–5–ilsulfonil)–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida,

2–(3–ciclopropil–1–piperidil)–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)–*N*–(1H–pirazol–5–ilsulfonil)piridin–3–carboxamida,

2–(2,2–dimetilpirrolidin–1–il)–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)–*N*–(1H–pirazol–5–ilsulfonil)piridin–3–carboxamida,

6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)–2–(4–fenil–1–piperidil)–*N*–(1H–pirazol–5–ilsulfonil)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(3–fluoro–5–isopropoxi–fenil)–2–(4–metil–1–piperidil)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(3–fluoro–5–isopropoxi–fenil)–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–2–[(2S,5R)–2,5–dimetilpirrolidin–1–il]–6–(3–fluoro–5–isopropoxi–fenil)piridin–3–carboxamida,

N–(4–aminofenil)sulfonil–6–*ter*–butil–2–(1–piperidil)piridin–3–carboxamida,

N–(4–aminofenil)sulfonil–2–(bencilamino)–6–*ter*–butil–piridin–3–carboxamida,

N–(4–aminofenil)sulfonil–6–*ter*–butil–2–(4–metoxi–1–piperidil)piridin–3–carboxamida,

N–(4–aminofenil)sulfonil–6–*ter*–butil–2–[(4–metiltetrahidropiran–4–il)metilamino]piridin–3–carboxamida,

N–(4–aminofenil)sulfonil–6–*ter*–butil–2–(4–metil–1–piperidil)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–*ter*–butil–2–(4–metil–1–piperidil)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–*ter*–butil–2–(3,3–dimetilbutoxi)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–*ter*–butil–2–(3–metil–1–piperidil)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–*ter*–butil–2–[4–(metoximetil)–1–piperidil]piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–*ter*–butil–2–(3,5–dimetil–1–piperidil)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–*ter*–butil–2–[4–(1–hidroxi–1–metil–etil)–1–piperidil]piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–*ter*–butil–2–(4–metoxi–1–piperidil)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–*ter*–butil–2–(4–etoxi–1–piperidil)piridin–3–carboxamida,

2–[(4–metiltetrahidropiran–4–il)metilamino]–6–(p–tolil)–*N*–(1H–pirazol–3–ilsulfonil)piridin–3–carboxamida

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–2–[(4–metiltetrahidropiran–4–il)metilamino]–6–(p–tolil)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–*ter*–butil–2–[(2S,5R)–2,5–dimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–*ter*–butil–2–[(3S)–3–fenil–1–piperidil]piridin–3–carboxamida,

N–[(2–amino–3–piridil)sulfonil]–2–[(2S,5R)–2,5–dimetilpirrolidin–1–il]–6–(6–isopropoxi–3–piridil)piridin–3–carboxamida,

N–[(2–amino–3–piridil)sulfonil]–6–(6–isopropoxi–3–piridil)–2–[(4R)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida,

N–[(2–amino–3–piridil)sulfonil]–2–[(2S,5R)–2,5–dimetilpirrolidin–1–il]–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–metil–2–[(3S)–3–fenil–1–piperidil]piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–*ter*–butil–2–[(3R)–3–fenil–1–piperidil]piridin–3–carboxamida,

2–[(2S,5R)–2,5–dimetilpirrolidin–1–il]–6–(6–isopropoxi–3–piridil)–*N*–(1H–pirazol–5–ilsulfonil)piridin–3–carboxamida,

6–(6–isopropoxi–3–piridil)–2–[(3R)–3–fenil–1–piperidil]–*N*–(1H–pirazol–5–ilsulfonil)piridin–3–carboxamida,

6–(6–isopropoxi–3–piridil)–2–[(3S)–3–fenil–1–piperidil]–*N*–(1H–pirazol–5–ilsulfonil)piridin–3–carboxamida,

2–[(3R,5S)–3,5–dimetil–1–piperidil]–6–(6–isopropoxi–3–piridil)–*N*–(1H–pirazol–5–ilsulfonil)piridin–3–carboxamida,

2–[(3R,5R)–3,5–dimetil–1–piperidil]–6–(6–isopropoxi–3–piridil)–*N*–(1H–pirazol–5–ilsulfonil)piridin–3–carboxamida,

6–(6–isopropoxi–3–piridil)–2–(4–metil–1–piperidil)–*N*–(1H–pirazol–5–ilsulfonil)piridin–3–carboxamida,

N–(bencensulfonil)–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)–2–[(4S)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–2–(3–azabiciclo[2,2,2]octan–3–il)–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–2–[(3S)–2,2–dideuterio–3,5,5–trimetil–pirrolidin–1–il]–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–2–(3–azabiciclo[3,1,1]heptan–3–il)–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)–2–(2,5,5–trimetilmorfolin–4–il)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–2–(5,7–dimetilindolin–1–il)–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–2–[(4R)–4–etil–2,2–dimetil–pirrolidin–1–il]–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–2–[(4S)–4–etil–2,2–dimetil–pirrolidin–1–il]–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)–2–(2,2,5,5–tetrametilmorfolin–4–il)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–2–(3,5–diisopropilpirazol–1–il)–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–2–(3,3–difluoroazetidin–1–il)–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)piridin–3–carboxamida (Compuesto 2155),

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)–2–(2–metilazetidin–1–il)piridin–3–carboxamida (Compuesto 1840),

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–2–(3–fluoroazetidin–1–il)–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)piridin–3–carboxamida (Compuesto 2128),

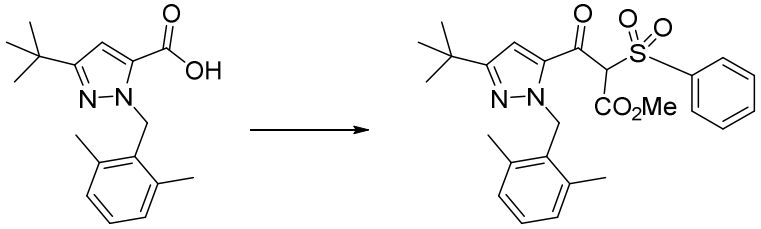
N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–2–(6,6–dimetil–7–azaespiro[3,4]octan–7–il)–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)piridin–3–carboxamida (Compuesto 2589),

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–2–(5–azabiciclo[4,1,0]heptan–5–il)–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)piridin–3–carboxamida (Compuesto 2376),
N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)–2–(6–metil–3–azabiciclo[3,1,1]heptan–3–il)piridin–3–carboxamida (Compuesto 2224),
N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)–2–[[1–(2–hidroxi–2–metil–propil)ciclopropil]metilamino]piridin–3–carboxamida (Compuesto 1723),
N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)–2–(6–metil–8–azaespiro[3,4]octan–8–il)piridin–3–carboxamida (Compuesto 2552) (Compuesto 2269),
N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–2–(2,2–dimetilazetidin–1–il)–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)piridin–3–carboxamida (Compuesto 1928),
N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–2–(3,4–dimetil–1–piperidil)–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)piridin–3–carboxamida (Compuesto 2532) (Compuesto 2178) (Compuesto 2062) (Compuesto 1863),
N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–2–(2,5–dimetil–1–piperidil)–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)piridin–3–carboxamida (Compuesto 2451) (Compuesto 1993) (Compuesto 1864) (Compuesto 1855),
N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)–2–(4–hidroxi–1–piperidil)piridin–3–carboxamida (Compuesto 2323),
N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–2–[ciclohexilmetil(metil)amino]–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)piridin–3–carboxamida (Compuesto 2289),
N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)–2–(2,2,5–trimetil–1–piperidil)piridin–3–carboxamida (Compuesto 1995),
N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)–2–(4–isopropil–2,2–dimetil–pirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida (Compuesto 2201),
N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)–2–BLAHil–piridin–3–carboxamida (Compuesto 1821),
N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)–2–(5–metil–7–azaespiro[2,4]heptan–7–il)piridin–3–carboxamida (Compuesto 1754),

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–2–(4–ter–butil–2,2–dimetil–pirrolidin–1–il)–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)piridin–3–carboxamida (Compuesto 2538),
(2R)–1–[3–[(6–amino–2–piridil)sulfonilcarbamoil]–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)–2–piridil]pirrolidin–2–carboxilato de ter–butilo (Compuesto 2216),
(2S)–1–[3–[(6–amino–2–piridil)sulfonilcarbamoil]–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)–2–piridil]pirrolidin–2–carboxilatode ter–butilo (Compuesto 2204),
N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)–2–(2,2,4–trimetil–1–piperidil)piridin–3–carboxamida (Compuesto 2581),
N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–2–(4,4–difluoro–2,2–dimetil–pirrolidin–1–il)–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)piridin–3–carboxamida (Compuesto 2631),
N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–2–(5,5–dimetil–6–azaespiro[2,4]heptan–6–il)–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)piridin–3–carboxamida (Compuesto 1746),
N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)–2–(3–metilazetidin–1–il)piridin–3–carboxamida (Compuesto 2117),
N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–2–[2,2–dimetil–4–(trifluorometil)pirrolidin–1–il]–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)piridin–3–carboxamida (Compuesto 1788),
N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)–2–[2–metil–5–(trifluorometil)–1–piperidil]piridin–3–carboxamida (Compuesto 1835),
N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–2–(3,5–dimetilazepan–1–il)–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)piridin–3–carboxamida (Compuesto 2479),
N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–2–(4,4–dimetilazepan–1–il)–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)piridin–3–carboxamida (Compuesto 2171),
N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–2–(3,3–dimetilazepan–1–il)–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)piridin–3–carboxamida (Compuesto 1901),
N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–2–(ciclohexilmetilamino)–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)piridin–3–carboxamida (Compuesto 2375),
N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–*ter*–butil–2–(1–piperidil)piridin–3–carboxamida, and

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–2–(2,2–dimetilpirrolidin–1–il)–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)piridin–3–carboxamida (Compuesto 361).

PREPARACIÓN 40:2–(Bencensulfonil)–3–[5–*ter*–butil–2–[(2,6–dimetilfenil)metil]pirazol–3–il]–3–oxo–propanoato (Compuesto 4)

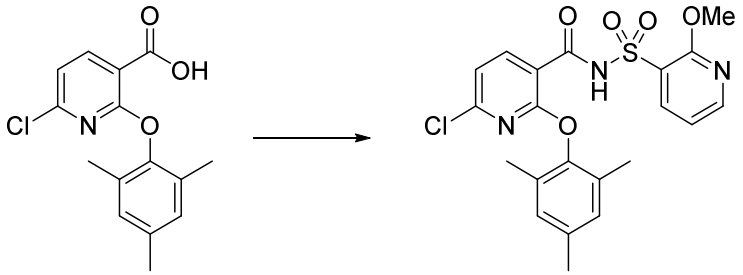


Ácido 5–*ter*–Butil–2–[(2,6–dimetilfenil)metil]pirazol–3–carboxílico (100 mg, 0,35 mmol) se disolvió en cloruro de tionilo (26 µL, 0,35 mmol) y se añadió una gota de *N,N*–dimetilformamida. La mezcla se agitó durante 1Hy se evaporópara dar el cloruro de ácido .

Una mezcla del cloruro de ácido(40 mg, 0,13 mmol), 2–(bencensulfonil)acetatode metilo (28 mg, 0,13 mmol) y NaH (60%, 5,3 mg, 0,13 mmol) en *N,N*–dimetilformamida (1 mL) se agitaron a temperatura ambiente durante 15 min.La mezcla se filtróy se purificó por HPLC preparativa en fase inversa (10–99% CH_3CN/H_2O, modificador de HCl) para dar 2–(bencensulfonil)–3–[5–*ter*–butil–2–[(2,6–dimetilfenil)metil]pirazol–3–il]–3–oxo–propanoato (Compuesto 4).ESI–MS *m/z* calc. 482,6, experimental 483,4 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 2,41 min (3 min de corrida).

PREPARACIÓN 41:6–(3–isoButoxifenil)–*N*–[(2–oxo–1*H*–piridin–3–il)sulfonil]–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida (Compuesto 125)

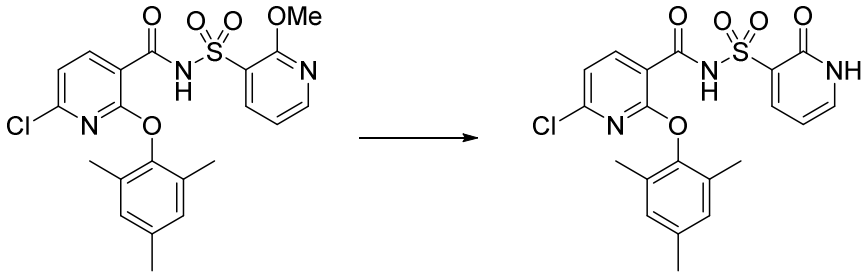
Etapa 1:6–cloro–*N*–[(2–metoxi–3–piridil)sulfonil]–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida



Ácido 6–cloro–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxílico (5,09 g, 17,5 mmol) se disolvió en cloruro de tionilo (6,36 mL, 87,3 mmol), CH_2Cl_2 (1 mL) y *N,N*–dimetilformamida (una gota). La mezcla de reacción se agitó durante 30 min antes de concentrar para dar el cloruro de ácido.

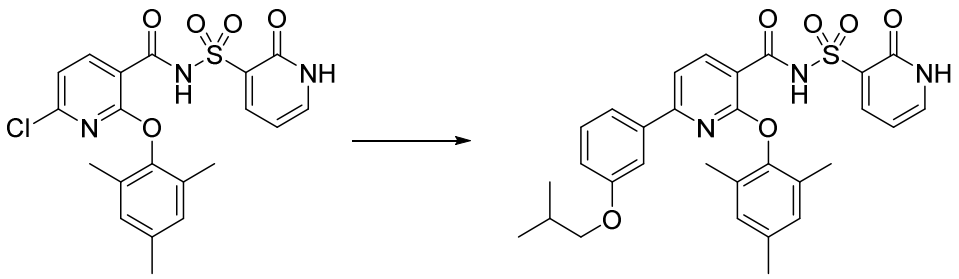
El cloruro de ácido se disolvió en CH_2Cl_2 (1 mL) y se añadió una solución de 2–metoxipiridin–3–sulfonamida (3,69 g, 17,5 mmol) en CH_2Cl_2 (1 mL) que contenía trietilamina (7,30 mL, 52,4 mmol) a 0 ℃.La mezcla se dejó agitar a temperatura ambientedurante la nocheantes de diluir con CH_2Cl_2y se lavó con HCl 1 N, NaHCO3 saturado y luego salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodioy se concentró para dar 6–cloro–*N*–[(2–metoxi–3–piridil)sulfonil]–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida (6,20 g, 77%)ESI–MS *m/z* calc. 461,1, experimental 462,2 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 0,74 min (1 min de corrida).

Etapa 2:6–cloro–*N*–[(2–oxo–1*H*–piridin–3–il)sulfonil]–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida



Una mezcla de 6–cloro–*N*–[(2–metoxi–3–piridil)sulfonil]–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida (500 mg, 1,08 mmol), 1,4–dioxano (10 mL) y HCl (2,71 mL de 4 M, 10,8 mmol) se calentó a 90 ℃ durante 3,5 h.Las sustancias volátilesse removieronpara dar 6–cloro–*N*–[(2–oxo–1*H*–piridin–3–il)sulfonil]–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida (372 mg, 77%)ESI–MS *m/z* calc. 447,1, experimental 448,2 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 0,63 min (1 min de corrida).

Etapa 3:6–(3–isoButoxifenil)–*N*–[(2–oxo–1*H*–piridin–3–il)sulfonil]–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida (Compuesto 125)



Una mezcla de 6–cloro–*N*–[(2–oxo–1*H*–piridin–3–il)sulfonil]–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida (56 mmol, 0,10 mmol), ácido 3–isobutoxifenilborónico (39 mg, 0,2 mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (7 mg, 0,006 mmol), K_2CO_3 (2 M, 200 µL, 0,4 mmol) y *N,N*–dimetilformamida (1 mL) se inundó con nitrógeno y selló. La mezcla luego se agitó a 80 °C durante 18h.El sólido resultante se diluyó con aguay se filtró. Luego el sólido se extrajo en acetato de etilo, se filtró y se concentró para dar 6–(3–isobutoxifenil)–*N*–[(2–oxo–1*H*–piridin–3–il)sulfonil]–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida (Compuesto 125).ESI–MS *m/z* calc. 561,2, experimental 562,2 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 2,23 min (3 min de corrida).

El siguiente compuesto se puede sintetizar usando los procedimientos descritos en la presente:

6–(4–cloro–3–propoxi–fenil)–*N*–[(2–oxo–1*H*–piridin–3–il)sulfonil]–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida (Compuesto 72),

2–(2,4–dimetilfenoxi)–6–(4–etoxifenil)–*N*–[(2–oxo–1*H*–piridin–3–il)sulfonil]piridin–3–carboxamida,

6–(4–cloro–3–isobutoxi–fenil)–*N*–[(2–oxo–1*H*–piridin–3–il)sulfonil]–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida (Compuesto 136),

6–(2,5–difluorofenil)–*N*–[(2–oxo–1*H*–piridin–3–il)sulfonil]–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida,

6–(3,4–difluorofenil)–*N*–[(2–oxo–1*H*–piridin–3–il)sulfonil]–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida,

6–(2–fluoro–5–propoxi–fenil)–*N*–[(2–oxo–1*H*–piridin–3–il)sulfonil]–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida,

6–(4–fluorofenil)–*N*–[(2–oxo–1*H*–piridin–3–il)sulfonil]–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida,

6–(4,4–dimetilciclohexen–1–il)–*N*–[(2–oxo–1*H*–piridin–3–il)sulfonil]–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida,

6–(4–clorofenil)–*N*–[(2–oxo–1*H*–piridin–3–il)sulfonil]–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida,

6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)–*N*–(1H–indol–4–ilsulfonil)–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida,

2–(4,4–dimetil–1–piperidil)–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)–*N*–(3–hidroxifenil)sulfonil–piridin–3–carboxamida,

2–(4,4–dimetil–1–piperidil)–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)–*N*–(1H–indol–4–ilsulfonil)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–2–[(2S,5R)–2,5–dimetilpirrolidin–1–il]–6–(6–metoxi–3–piridil)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(3,5–dimetoxifenil)–2–[(4S)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida,

isopropil 4–[5–[(6–amino–2–piridil)sulfonilcarbamoil]–6–(2,4,6–trimetilfenoxi)–2–piridil]–3,6–dihidro–2H–piridin–1–carboxilato,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(4–etilciclohexen–1–il)–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(1–bencil–3,6–dihidro–2H–piridin–4–il)–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(1,2–dimetilprop–1–enil)–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–[4–(trifluorometil)ciclohexen–1–il]–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(4,7,7–trimetil–3–biciclo[2,2,1]hept–2–enil)–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(2,3–dihidrofuran–4–il)–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida,

4–[5–[(6–amino–2–piridil)sulfonilcarbamoil]–6–(2,4,6–trimetilfenoxi)–2–piridil]ciclohex–3–en–1–carboxilato de etilo,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(1,4–dioxaespiro[4,5]dec–8–en–9–il)–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(6,6–dimetil–2,3–dihidropiran–4–il)–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(ciclohepten–1–il)–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(3–biciclo[2,2,1]hept–2–enil)–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(5,5–dimetil–3–oxo–ciclohexen–1–il)–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(5,5–dimetil–2–oxo–ciclohexil)–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–cicloheptil–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(2,2–dimetiltetrahidropiran–4–il)–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(4–etilciclohexil)–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(1,2–dimetilpropil)–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(3,3–dimetil–5–oxo–ciclohexil)–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(3,6–dihidro–2H–tiopiran–4–il)–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–[4–(trifluorometil)ciclohexil]–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida,
N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(4–isopropilciclohexen–1–il)–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida,
6–(4–acetilciclohexil)–*N*–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida,
N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(1,7,7–trimetilnorbornan–2–il)–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida,
N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–[1–(2–metilpropanoil)–3,6–dihidro–2H–piridin–4–il]–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida,
N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(1,4–dioxaespiro[4,5]dec–8–en–8–il)–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida,
N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(3,3–dimetil–6–oxo–ciclohexen–1–il)–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida,
N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(2,2,5,5–tetrametil–3–furil)–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida,
6–(4–acetilciclohexen–1–il)–*N*–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida,
N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(1,2,3,6–tetrahidropiridin–4–il)–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida,
6–(1–acetil–3,6–dihidro–2H–piridin–4–il)–*N*–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida,
N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–[3–isopropoxi–5–(trifluorometil)fenil]–2–[(4S)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida,
N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(3–etoxi–5–metil–fenil)–2–[(4S)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida,
N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–[3–etoxi–5–(trifluorometil)fenil]–2–[(4S)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(3–isopropoxi–5–metil–fenil)–2–[(4S)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(3–isobutoxi–5–metil–fenil)–2–[(4S)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida,

N–(2–azidofenil)sulfonil–2–[(2S,5R)–2,5–dimetilpirrolidin–1–il]–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)piridin–3–carboxamida,

N–(2–azidofenil)sulfonil–2–[(2S,5R)–2,5–dimetilpirrolidin–1–il]–6–(6–isopropoxi–3–piridil)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–ciclohexil–2–[(2S,5R)–2,5–dimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida,

6–(4–fluoro–2–metoxi–fenil)–*N*–[(2–oxo–1*H*–piridin–3–il)sulfonil]–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida,

6–(4–fluoro–3–metoxi–fenil)–*N*–[(2–oxo–1*H*–piridin–3–il)sulfonil]–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida,

6–(3–fluoro–5–isopropoxi–fenil)–*N*–[(2–oxo–1*H*–piridin–3–il)sulfonil]–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida,

6–(3–fluoro–5–metoxi–fenil)–*N*–[(2–oxo–1*H*–piridin–3–il)sulfonil]–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida,

N–[(2–oxo–1*H*–piridin–3–il)sulfonil]–6–fenil–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida,

6–(2–fluoro–5–metoxi–fenil)–*N*–[(2–oxo–1*H*–piridin–3–il)sulfonil]–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida,

6–(2–fluoro–3–isobutoxi–fenil)–*N*–[(2–oxo–1*H*–piridin–3–il)sulfonil]–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida,

6–(3,5–difluorofenil)–*N*–[(2–oxo–1*H*–piridin–3–il)sulfonil]–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida,

6–(4–etilfenil)–*N*–[(2–oxo–1*H*–piridin–3–il)sulfonil]–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida,

6–(3–etoxi–5–fluoro–fenil)–*N*–[(2–oxo–1*H*–piridin–3–il)sulfonil]–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida,

6–(2–fluoro–4–metoxi–fenil)–*N*–[(2–oxo–1*H*–piridin–3–il)sulfonil]–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida,

6–(2–clorofenil)–*N*–[(2–oxo–1*H*–piridin–3–il)sulfonil]–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida,

6–(ciclohexen–1–il)–*N*–[(2–oxo–1*H*–piridin–3–il)sulfonil]–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida,

6–(2,5–dimetoxifenil)–*N*–[(2–oxo–1*H*–piridin–3–il)sulfonil]–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida,

6–(3–etoxi–4–fluoro–fenil)–*N*–[(2–oxo–1*H*–piridin–3–il)sulfonil]–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida,

6–(6–metoxi–5–metil–3–piridil)–*N*–[(2–oxo–1*H*–piridin–3–il)sulfonil]–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida,

6–(6–etoxi–3–piridil)–*N*–[(2–oxo–1*H*–piridin–3–il)sulfonil]–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida,

6–(1–metilindol–6–il)–*N*–[(2–oxo–1*H*–piridin–3–il)sulfonil]–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida,

6–(2–cloro–3–propoxi–fenil)–*N*–[(2–oxo–1*H*–piridin–3–il)sulfonil]–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida,

6–(3–butoxi–2–cloro–fenil)–*N*–[(2–oxo–1*H*–piridin–3–il)sulfonil]–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida,

6–(4–metoxifenil)–*N*–[(2–oxo–1*H*–piridin–3–il)sulfonil]–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida,

6–(3–cloro–4–propoxi–fenil)–*N*–[(2–oxo–1*H*–piridin–3–il)sulfonil]–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida,

6–(4–isopropilfenil)–*N*–[(2–oxo–1*H*–piridin–3–il)sulfonil]–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida,

6–[4–(ciclopropilmetoxi)fenil]–*N*–[(2–oxo–1*H*–piridin–3–il)sulfonil]–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida,

6–(3–fluoro–4–propoxi–fenil)–*N*–[(2–oxo–1*H*–piridin–3–il)sulfonil]–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida,

6–(4–metilciclohexen–1–il)–*N*–[(2–oxo–1*H*–piridin–3–il)sulfonil]–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida,

6–(4–isobutoxifenil)–*N*–[(2–oxo–1*H*–piridin–3–il)sulfonil]–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida,

6–(3–clorofenil)–*N*–[(2–oxo–1*H*–piridin–3–il)sulfonil]–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida,

6–[3–(ciclopropilmetoxi)fenil]–*N*–[(2–oxo–1*H*–piridin–3–il)sulfonil]–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida,

2–(2,4–dimetilfenoxi)–*N*–[(2–oxo–1*H*–piridin–3–il)sulfonil]–6–(p–tolil)piridin–3–carboxamida,

N–[(2–oxo–1*H*–piridin–3–il)sulfonil]–6–(3–propoxifenil)–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida,

6–(5–fluoro–2–metoxi–fenil)–*N*–[(2–oxo–1*H*–piridin–3–il)sulfonil]–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida,

6–(4–etoxifenil)–*N*–[(2–oxo–1*H*–piridin–3–il)sulfonil]–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida,

6–(4–butoxi–3–fluoro–fenil)–*N*–[(2–oxo–1*H*–piridin–3–il)sulfonil]–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida,

6–(3–isopropoxifenil)–*N*–[(2–oxo–1*H*–piridin–3–il)sulfonil]–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida,

6–(2–cloro–5–isobutoxi–fenil)–*N*–[(2–oxo–1*H*–piridin–3–il)sulfonil]–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida,

N–[(2–oxo–1*H*–piridin–3–il)sulfonil]–6–(4–propoxifenil)–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida,

6–(2,3–difluorofenil)–*N*–[(2–oxo–1*H*–piridin–3–il)sulfonil]–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida,

N–[(2–oxo–1*H*–piridin–3–il)sulfonil]–6–(p–tolil)–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida,

6–(5–etoxi–2–fluoro–fenil)–*N*–[(2–oxo–1*H*–piridin–3–il)sulfonil]–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida,

6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)–*N*–[(2–oxo–1*H*–piridin–3–il)sulfonil]–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida (Compuesto 169),

2–[(2R,5S)–2,5–dimetilpirrolidin–1–il]–*N*–[(2–oxo–1*H*–piridin–3–il)sulfonil]–6–(p–tolil)piridin–3–carboxamida,

6–(6–isopropoxi–3–piridil)–*N*–[(2–oxo–1*H*–piridin–3–il)sulfonil]–2–[(4R)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida,

2–[(2S,5R)–2,5–dimetilpirrolidin–1–il]–6–(3–fluoro–5–isopropoxi–fenil)–*N*–[(2–oxo–1*H*–piridin–3–il)sulfonil]piridin–3–carboxamida,

6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)–*N*–[(2–oxo–1*H*–piridin–3–il)sulfonil]–2–[(4S)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida,

6–(6–isopropoxi–3–piridil)–*N*–[(2–oxo–1*H*–piridin–3–il)sulfonil]–2–[(4S)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida,

2–[(2S,5R)–2,5–dimetilpirrolidin–1–il]–6–(3–isobutoxifenil)–*N*–[(2–oxo–1*H*–piridin–3–il)sulfonil]piridin–3–carboxamida,

6–[3–(ciclopropilmetoxi)–5–fluoro–fenil]–2–[(2S,5R)–2,5–dimetilpirrolidin–1–il]–*N*–[(2–oxo–1*H*–piridin–3–il)sulfonil]piridin–3–carboxamida,

6–[3–(2,2–dimetilpropoxi)–5–fluoro–fenil]–2–[(2S,5R)–2,5–dimetilpirrolidin–1–il]–*N*–[(2–oxo–1*H*–piridin–3–il)sulfonil]piridin–3–carboxamida,

2–[(2S,5R)–2,5–dimetilpirrolidin–1–il]–6–(4–isopropilfenil)–*N*–[(2–oxo–1*H*–piridin–3–il)sulfonil]piridin–3–carboxamida,

6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)–*N*–[(2–oxo–1*H*–piridin–3–il)sulfonil]–2–[(4R)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida,

2–[(2S,5R)–2,5–dimetilpirrolidin–1–il]–*N*–[(2–oxo–1*H*–piridin–3–il)sulfonil]–6–fenil–piridin–3–carboxamida,

6–[3–(ciclopropilmetoxi)–5–fluoro–fenil]–2–(4–metil–1–piperidil)–*N*–[(2–oxo–1*H*–piridin–3–il)sulfonil]piridin–3–carboxamida,

2–[(2S,5R)–2,5–dimetilpirrolidin–1–il]–6–(3–fluoro–5–isopentiloxi–fenil)–*N*–[(2–oxo–1*H*–piridin–3–il)sulfonil]piridin–3–carboxamida,

2–[(2S,5R)–2,5–dimetilpirrolidin–1–il]–6–(2–fluoro–5–isobutoxi–fenil)–*N*–[(2–oxo–1*H*–piridin–3–il)sulfonil]piridin–3–carboxamida,

6–(3–fluoro–5–isopropoxi–fenil)–2–(4–metil–1–piperidil)–*N*–[(2–oxo–1*H*–piridin–3–il)sulfonil]piridin–3–carboxamida,

6–(4–clorofenil)–2–[(2S,5R)–2,5–dimetilpirrolidin–1–il]–*N*–[(2–oxo–1*H*–piridin–3–il)sulfonil]piridin–3–carboxamida,

2–[(2S,5R)–2,5–dimetilpirrolidin–1–il]–6–(6–isopropoxi–3–piridil)–*N*–[(2–oxo–1*H*–piridin–3–il)sulfonil]piridin–3–carboxamida,

2–[(2S,5R)–2,5–dimetilpirrolidin–1–il]–6–(6–metoxi–2–piridil)–*N*–[(2–oxo–1*H*–piridin–3–il)sulfonil]piridin–3–carboxamida,

2–[(2S,5R)–2,5–dimetilpirrolidin–1–il]–6–(4–isobutoxifenil)–*N*–[(2–oxo–1*H*–piridin–3–il)sulfonil]piridin–3–carboxamida,

6–(4–cloro–3–isobutoxi–fenil)–2–[(2S,5R)–2,5–dimetilpirrolidin–1–il]–*N*–[(2–oxo–1*H*–piridin–3–il)sulfonil]piridin–3–carboxamida,

6–[3–(ciclobutilmetoxi)–5–fluoro–fenil]–2–[(2S,5R)–2,5–dimetilpirrolidin–1–il]–*N*–[(2–oxo–1*H*–piridin–3–il)sulfonil]piridin–3–carboxamida,

6–(4–cloro–3–isobutoxi–fenil)–2–(4–metil–1–piperidil)–*N*–[(2–oxo–1*H*–piridin–3–il)sulfonil]piridin–3–carboxamida,

6–(3–isobutoxifenil)–2–(4–metil–1–piperidil)–*N*–[(2–oxo–1*H*–piridin–3–il)sulfonil]piridin–3–carboxamida,

6–(4–cloro–3–isopropoxi–fenil)–2–[(2S,5R)–2,5–dimetilpirrolidin–1–il]–*N*–[(2–oxo–1*H*–piridin–3–il)sulfonil]piridin–3–carboxamida,

6–(4–isobutoxifenil)–2–(4–metil–1–piperidil)–*N*–[(2–oxo–1*H*–piridin–3–il)sulfonil]piridin–3–carboxamida,

2–[(2R,5S)–2,5–dimetilpirrolidin–1–il]–6–(3–etoxi–5–fluoro–fenil)–*N*–[(2–oxo–1*H*–piridin–3–il)sulfonil]piridin–3–carboxamida,

8,8–dimetil–2–(4–metil–1–piperidil)–*N*–[(2–oxo–1*H*–piridin–3–il)sulfonil]–6,7–dihidro–5*H*–quinolin–3–carboxamida,

6–(4–cloro–3–propoxi–fenil)–2–[(2R,5S)–2,5–dimetilpirrolidin–1–il]–*N*–[(2–oxo–1*H*–piridin–3–il)sulfonil]piridin–3–carboxamida,

6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)–*N*–[(2–oxo–1*H*–piridin–3–il)sulfonil]–2–[(3S)–3–fenil–1–piperidil]piridin–3–carboxamida,

6–(2–metoxi–5–metil–fenil)–N–[(2–oxo–1H–piridin–3–il)sulfonil]–2–[(4S)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (Compuesto 2530),

6–(3–etoxifenil)–N–[(2–oxo–1H–piridin–3–il)sulfonil]–2–[(4S)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (Compuesto 2235),

6–(4–metoxi–2–metil–fenil)–N–[(2–oxo–1H–piridin–3–il)sulfonil]–2–[(4S)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (Compuesto 2469),

6–(4–etoxifenil)–N–[(2–oxo–1H–piridin–3–il)sulfonil]–2–[(4S)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (Compuesto 2207),

6–(2–metoxi–3–metil–fenil)–N–[(2–oxo–1H–piridin–3–il)sulfonil]–2–[(4S)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (Compuesto 1880),

6–isobutil–N–[(2–oxo–1H–piridin–3–il)sulfonil]–2–[(4S)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (Compuesto 2467),

6–(3–metoxi–4–metil–fenil)–N–[(2–oxo–1H–piridin–3–il)sulfonil]–2–[(4S)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (Compuesto 2440),

6–(3–isopropoxifenil)–N–[(2–oxo–1H–piridin–3–il)sulfonil]–2–[(4S)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (Compuesto 2549),

6–(4–isopropoxifenil)–N–[(2–oxo–1H–piridin–3–il)sulfonil]–2–[(4S)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (Compuesto 1774),

6–(2–isobutoxifenil)–N–[(2–oxo–1H–piridin–3–il)sulfonil]–2–[(4S)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (Compuesto 2629),
6–(3–fluoro–4–metoxi–fenil)–N–[(2–oxo–1H–piridin–3–il)sulfonil]–2–[(4S)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (Compuesto 2219),
6–(3–isobutoxifenil)–N–[(2–oxo–1H–piridin–3–il)sulfonil]–2–[(4S)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (Compuesto 2267),
6–(2–fluoro–6–metoxi–fenil)–N–[(2–oxo–1H–piridin–3–il)sulfonil]–2–[(4S)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (Compuesto 2422),
6–(4–isobutoxifenil)–N–[(2–oxo–1H–piridin–3–il)sulfonil]–2–[(4S)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (Compuesto 2153),
6–(2–fluoro–3–metoxi–fenil)–N–[(2–oxo–1H–piridin–3–il)sulfonil]–2–[(4S)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (Compuesto 2222),
6–(5–fluoro–2–metoxi–fenil)–N–[(2–oxo–1H–piridin–3–il)sulfonil]–2–[(4S)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (Compuesto 1830),
N–[(2–oxo–1H–piridin–3–il)sulfonil]–6–[3–(trifluorometoxi)fenil]–2–[(4S)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (Compuesto 1934),
6–(2–fluoro–5–metoxi–fenil)–N–[(2–oxo–1H–piridin–3–il)sulfonil]–2–[(4S)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (Compuesto 2606),
N–[(2–oxo–1H–piridin–3–il)sulfonil]–6–[4–(trifluorometoxi)fenil]–2–[(4S)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (Compuesto 2234),
6–(4–fluoro–2–metoxi–fenil)–N–[(2–oxo–1H–piridin–3–il)sulfonil]–2–[(4S)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (Compuesto 2356),
6–(3–fluoro–5–metoxi–fenil)–N–[(2–oxo–1H–piridin–3–il)sulfonil]–2–[(4S)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (Compuesto 2527),
N–[(2–oxo–1H–piridin–3–il)sulfonil]–6–[3–(trifluorometil)fenil]–2–[(4S)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (Compuesto 2144),
6–(2–fluoro–4–metoxi–fenil)–N–[(2–oxo–1H–piridin–3–il)sulfonil]–2–[(4S)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (Compuesto 1858),

6–(3–fluoro–2–metoxi–fenil)–N–[(2–oxo–1H–piridin–3–il)sulfonil]–2–[(4S)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (Compuesto 1779),
6–(4–fluoro–3–metoxi–fenil)–N–[(2–oxo–1H–piridin–3–il)sulfonil]–2–[(4S)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (Compuesto 1780),
6–(2–naftil)–N–[(2–oxo–1H–piridin–3–il)sulfonil]–2–[(4S)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (Compuesto 1803),
6–(1–naftil)–N–[(2–oxo–1H–piridin–3–il)sulfonil]–2–[(4S)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (Compuesto 2007),
6–(2,4–dimetilfenil)–N–[(2–oxo–1H–piridin–3–il)sulfonil]–2–[(4S)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (Compuesto 2037),
N–[(2–oxo–1H–piridin–3–il)sulfonil]–6–(2,3,5–trifluorofenil)–2–[(4S)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (Compuesto 1837),
N–[(2–oxo–1H–piridin–3–il)sulfonil]–6–(2,4,5–trifluorofenil)–2–[(4S)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (Compuesto 1981),
6–(2,3–dihidro–1,4–benzodioxin–6–il)–N–[(2–oxo–1H–piridin–3–il)sulfonil]–2–[(4S)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (Compuesto 2516),
6–(2–hidroxi–3–metil–fenil)–N–[(2–oxo–1H–piridin–3–il)sulfonil]–2–[(4S)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (Compuesto 2300),
6–(3–etoxi–5–metil–fenil)–N–[(2–oxo–1H–piridin–3–il)sulfonil]–2–[(4S)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (Compuesto 2512),
6–(2,3–dimetilfenil)–N–[(2–oxo–1H–piridin–3–il)sulfonil]–2–[(4S)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (Compuesto 2073),
6–(2–hidroxi–5–metil–fenil)–N–[(2–oxo–1H–piridin–3–il)sulfonil]–2–[(4S)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (Compuesto 2174),
6–(5–fluoro–2–metil–fenil)–N–[(2–oxo–1H–piridin–3–il)sulfonil]–2–[(4S)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (Compuesto 2067),
6–(2–etoxi–5–metil–fenil)–N–[(2–oxo–1H–piridin–3–il)sulfonil]–2–[(4S)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (Compuesto 2410),

6–(4–metoxi–2,6–dimetil–fenil)–N–[(2–oxo–1H–piridin–3–il)sulfonil]–2–[(4S)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (Compuesto 2575),
6–[3–(hidroximetil)–5–metoxi–fenil]–N–[(2–oxo–1H–piridin–3–il)sulfonil]–2–[(4S)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (Compuesto 2247),
6–(2,3–dimetoxifenil)–N–[(2–oxo–1H–piridin–3–il)sulfonil]–2–[(4S)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (Compuesto 1786),
6–(2,5–dimetoxifenil)–N–[(2–oxo–1H–piridin–3–il)sulfonil]–2–[(4S)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (Compuesto 1752),
6–(2–hidroxi–4–metil–fenil)–N–[(2–oxo–1H–piridin–3–il)sulfonil]–2–[(4S)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (Compuesto 2148),
6–(3,5–dimetoxifenil)–N–[(2–oxo–1H–piridin–3–il)sulfonil]–2–[(4S)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (Compuesto 1878),
6–(2–etoxi–5–fluoro–fenil)–N–[(2–oxo–1H–piridin–3–il)sulfonil]–2–[(4S)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (Compuesto 2051),
6–(5–etoxi–2–fluoro–fenil)–N–[(2–oxo–1H–piridin–3–il)sulfonil]–2–[(4S)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (Compuesto 2138),
6–(3–etoxi–2–fluoro–fenil)–N–[(2–oxo–1H–piridin–3–il)sulfonil]–2–[(4S)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (Compuesto 1802),
6–(2–etoxi–4–fluoro–fenil)–N–[(2–oxo–1H–piridin–3–il)sulfonil]–2–[(4S)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (Compuesto 1867),
6–(3,5–dimetilfenil)–N–[(2–oxo–1H–piridin–3–il)sulfonil]–2–[(4S)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (Compuesto 2626),
6–(3–etoxi–5–fluoro–fenil)–N–[(2–oxo–1H–piridin–3–il)sulfonil]–2–[(4S)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (Compuesto 2278),
6–(3–etoxi–4–fluoro–fenil)–N–[(2–oxo–1H–piridin–3–il)sulfonil]–2–[(4S)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (Compuesto 2459),
6–(3,4–dimetilfenil)–N–[(2–oxo–1H–piridin–3–il)sulfonil]–2–[(4S)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (Compuesto 2154),

6–(4–metil–1–naftil)–N–[(2–oxo–1H–piridin–3–il)sulfonil]–2–[(4S)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (Compuesto 1811),
6–(2–isopropilfenil)–N–[(2–oxo–1H–piridin–3–il)sulfonil]–2–[(4S)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (Compuesto 2635),
6–(4,5–difluoro–2–metoxi–fenil)–N–[(2–oxo–1H–piridin–3–il)sulfonil]–2–[(4S)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (Compuesto 1904),
6–(3,5–difluoro–2–metoxi–fenil)–N–[(2–oxo–1H–piridin–3–il)sulfonil]–2–[(4S)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (Compuesto 2496),
6–(2,3–difluoro–4–metoxi–fenil)–N–[(2–oxo–1H–piridin–3–il)sulfonil]–2–[(4S)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (Compuesto 2567),
6–(3,5–difluoro–4–metoxi–fenil)–N–[(2–oxo–1H–piridin–3–il)sulfonil]–2–[(4S)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (Compuesto 1801),
6–(3,4–difluoro–5–metoxi–fenil)–N–[(2–oxo–1H–piridin–3–il)sulfonil]–2–[(4S)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (Compuesto 1914),
6–(2,5–difluoro–4–metoxi–fenil)–N–[(2–oxo–1H–piridin–3–il)sulfonil]–2–[(4S)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (Compuesto 1913),
6–(4–hidroxi–3,5–dimetil–fenil)–N–[(2–oxo–1H–piridin–3–il)sulfonil]–2–[(4S)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (Compuesto 2556),
6–(1H–indol–5–il)–N–[(2–oxo–1H–piridin–3–il)sulfonil]–2–[(4S)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (Compuesto 1982),
6–(1H–indol–4–il)–N–[(2–oxo–1H–piridin–3–il)sulfonil]–2–[(4S)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (Compuesto 2636),
6–(6–etoxi–4–metil–2–piridil)–N–[(2–oxo–1H–piridin–3–il)sulfonil]–2–[(4S)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (Compuesto 1745),
6–(3–fluoro–4–metil–fenil)–N–[(2–oxo–1H–piridin–3–il)sulfonil]–2–[(4S)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (Compuesto 2084),
6–(2–fluoro–4–metil–fenil)–N–[(2–oxo–1H–piridin–3–il)sulfonil]–2–[(4S)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (Compuesto 2000),

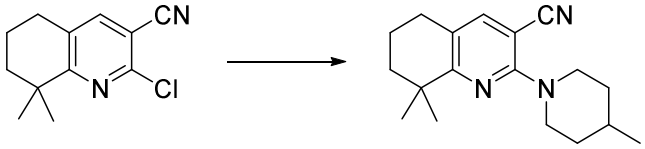
6–(3–fluoro–2–metil–fenil)–N–[(2–oxo–1H–piridin–3–il)sulfonil]–2–[(4S)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (Compuesto 2491),
6–(2–clorofenil)–N–[(2–oxo–1H–piridin–3–il)sulfonil]–2–[(4S)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (Compuesto 1784),
6–(3–fluoro–5–metil–fenil)–N–[(2–oxo–1H–piridin–3–il)sulfonil]–2–[(4S)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (Compuesto 2348),
6–(2–fluoro–5–metil–fenil)–N–[(2–oxo–1H–piridin–3–il)sulfonil]–2–[(4S)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (Compuesto 1946),
6–(3–clorofenil)–N–[(2–oxo–1H–piridin–3–il)sulfonil]–2–[(4S)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (Compuesto 1791),
6–(3,4–difluorofenil)–N–[(2–oxo–1H–piridin–3–il)sulfonil]–2–[(4S)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (Compuesto 2284),
6–(4–clorofenil)–N–[(2–oxo–1H–piridin–3–il)sulfonil]–2–[(4S)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (Compuesto 2028),
6–(2,4–difluorofenil)–N–[(2–oxo–1H–piridin–3–il)sulfonil]–2–[(4S)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (Compuesto 2159),
6–(2,3–difluorofenil)–N–[(2–oxo–1H–piridin–3–il)sulfonil]–2–[(4S)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (Compuesto 2162),
6–(3,5–difluorofenil)–N–[(2–oxo–1H–piridin–3–il)sulfonil]–2–[(4S)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (Compuesto 2652),
6–(2,5–difluorofenil)–N–[(2–oxo–1H–piridin–3–il)sulfonil]–2–[(4S)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (Compuesto 1954),
6–(2–fluorofenil)–N–[(2–oxo–1H–piridin–3–il)sulfonil]–2–[(4S)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (Compuesto 2542),
6–(2–isopropoxifenil)–N–[(2–oxo–1H–piridin–3–il)sulfonil]–2–[(4S)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (Compuesto 2541),
6–(3–cianofenil)–N–[(2–oxo–1H–piridin–3–il)sulfonil]–2–[(4S)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (Compuesto 2185),

6–(3–fluorofenil)–N–[(2–oxo–1H–piridin–3–il)sulfonil]–2–[(4S)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (Compuesto 1925),
6–(4–fluorofenil)–N–[(2–oxo–1H–piridin–3–il)sulfonil]–2–[(4S)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (Compuesto 1807),
N–[(2–oxo–1H–piridin–3–il)sulfonil]–6–[2–(trifluorometil)fenil]–2–[(4S)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (Compuesto 1960),
6–(2–metoxi–3–piridil)–N–[(2–oxo–1H–piridin–3–il)sulfonil]–2–[(4S)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (Compuesto 2454),
N–[(2–oxo–1H–piridin–3–il)sulfonil]–6–[4–(trifluorometil)ciclohexil]–2–[(4S)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (Compuesto 2315),
N–[(2–oxo–1H–piridin–3–il)sulfonil]–6–[4–(trifluorometil)ciclohexil]–2–[(4S)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (Compuesto 1710),
6–(2,5–dimetilfenil)–N–[(2–oxo–1H–piridin–3–il)sulfonil]–2–[(4S)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (Compuesto 1990),
6–(o–tolil)–N–[(2–oxo–1H–piridin–3–il)sulfonil]–2–[(4S)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (Compuesto 2176),
6–(4–fluoro–3–metil–fenil)–N–[(2–oxo–1H–piridin–3–il)sulfonil]–2–[(4S)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (Compuesto 2456),
6–(5–fluoro–6–metoxi–3–piridil)–N–[(2–oxo–1H–piridin–3–il)sulfonil]–2–[(4S)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (Compuesto 2444),
6–(6–metoxi–2–piridil)–N–[(2–oxo–1H–piridin–3–il)sulfonil]–2–[(4S)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (Compuesto 2101),
6–(2,6–dimetoxi–3–piridil)–N–[(2–oxo–1H–piridin–3–il)sulfonil]–2–[(4S)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (Compuesto 1853),
6–(3–isopropilfenil)–N–[(2–oxo–1H–piridin–3–il)sulfonil]–2–[(4S)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (Compuesto 2498),
6–(4–isopropilfenil)–N–[(2–oxo–1H–piridin–3–il)sulfonil]–2–[(4S)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (Compuesto 2483),

6–(5–fluoro–2–hidroxi–fenil)–N–[(2–oxo–1H–piridin–3–il)sulfonil]–2–[(4S)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (Compuesto 2295),
6–(2–metoxifenil)–N–[(2–oxo–1H–piridin–3–il)sulfonil]–2–[(4S)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (Compuesto 2485),
6–(2,3–dihidrobenzofuran–7–il)–N–[(2–oxo–1H–piridin–3–il)sulfonil]–2–[(4S)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (Compuesto 2583),
6–(4–metoxi–3–metil–fenil)–N–[(2–oxo–1H–piridin–3–il)sulfonil]–2–[(4S)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (Compuesto 2369),
6–(2–etoxifenil)–N–[(2–oxo–1H–piridin–3–il)sulfonil]–2–[(4S)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (Compuesto 1848),
6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)–2–(4–metil–1–piperidil)–*N*–[(2–oxo–1*H*–piridin–3–il)sulfonil]piridin–3–carboxamida y
6–(2–fluoro–5–isobutoxi–fenil)–*N*–[(2–oxo–1*H*–piridin–3–il)sulfonil]–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida (Compuesto 279).

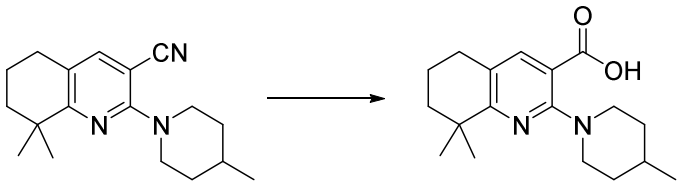
PREPARACIÓN 42:*N*–(3–aminopirazin–2–il)sulfonil–8,8–dimetil–2–(4–metil–1–piperidil)–6,7–dihidro–5*H*–quinolin–3–carboxamida (Compuesto 197)

Etapa 1:8,8–dimetil–2–(4–metil–1–piperidil)–6,7–dihidro–5*H*–quinolin–3–carbonitrilo



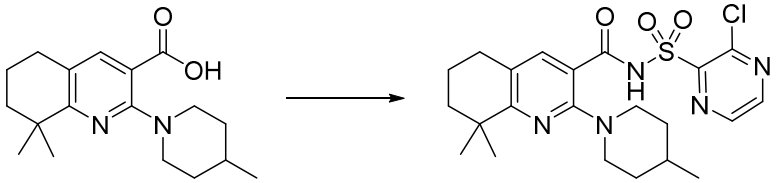
Una mezcla de 2–cloro–8,8–dimetil–6,7–dihidro–5*H*–quinolin–3–carbonitrilo (1,00 g, 4,51 mmol) y 4–metilpiperidina (4,29 mL, 36,3 mmol) se agitó a 100 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajocon acetato de etilo (3x). Los extractos combinados se lavaron con agua, se secaron sobre sulfato de sodio y se evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice con 0–5% de acetato de etilo en hexanospara dar 8,8–dimetil–2–(4–metilpiperidin–1–il)–5,6,7,8–tetrahidroquinolin–3–carbonitrilo (1,00 g, 78%) en forma de un aceite incoloro. ESI–MS *m/z* calc. 283,2, experimental 284,3 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 0,94 min (1 min de corrida).

Etapa 2:ácido 8,8–dimetil–2–(4–metil–1–piperidil)–6,7–dihidro–5*H*–quinolin–3–carboxílico



Una solución de 8,8–dimetil–2–(4–metilpiperidin–1–il)–5,6,7,8–tetrahidroquinolin–3–carbonitrilo (0,80 g, 2,8 mmol) y KOH (1,6 g, 28 mmol) en etanol (5,6 mL) se calentó a reflujo durante 4 d. La mezcla de reacción se neutralizócon 1 M HCl y los sólidos se filtraron, se lavaron con agua y se secaron al vacíopara dar ácido 8,8–dimetil–2–(4–metilpiperidin–1–il)–5,6,7,8–tetrahidroquinolin–3–carboxílico (0,71 g, 83%) en forma de un sólido marrón.ESI–MS *m/z* calc. 302,2, experimental 303,3 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 0,58 min (1 min de corrida).

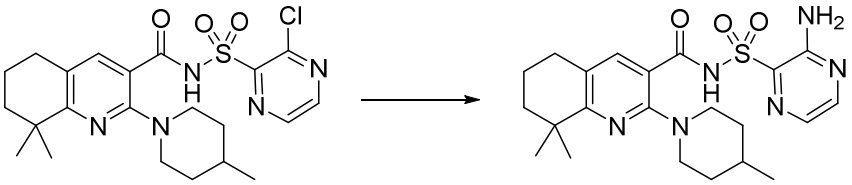
Etapa 3:*N*–(3–cloropirazin–2–il)sulfonil–8,8–dimetil–2–(4–metil–1–piperidil)–6,7–dihidro–5*H*–quinolin–3–carboxamida



Una solución de ácido 8,8–dimetil–2–(4–metilpiperidin–1–il)–5,6,7,8–tetrahidroquinolin–3–carboxílico (0,11 g, 0,36 mmol), N–óxido de hexafluorofosfato de N–[(dimetilamino)–1H–1,2,3–triazolo–[4,5–b]piridin–1–ilmetilen]–N–metilmetanaminio (170 mg, 0,44 mmol) y carbonato de sodio (77 mg, 0,73 mmol) en *N,N*–dimetilformamida (1,8 mL) se agitó durante 5 min antes de 3–cloropirazin–2–sulfonamida (110 mg, 0,55 mmol) se añadió. La mezcla de reacción se agitó durante 20 h, se filtró y se sometió a HPLC preparativa (1–99% CH_3CN/agua) para dar *N*–(3–cloropirazin–2–il)sulfonil–8,8–dimetil–2–(4–metil–1–piperidil)–6,7–dihidro–5*H*–quinolin–3–carboxamida (75mg, 43%).ESI–MS *m/z* calc. 477,2, experimental 478,3 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 0,65 min (1 min de corrida).

Etapa 4:*N*–(3–Aminopirazin–2–il)sulfonil–8,8–dimetil–2–(4–metil–1–piperidil)–

6,7–dihidro–5*H*–quinolin–3–carboxamida



N–(3–cloropirazin–2–il)sulfonil–8,8–dimetil–2–(4–metil–1–piperidil)–6,7–dihidro–5*H*–quinolin–3–carboxamida (35 mg, 0,073 mmol)ehidróxido de amonio (1 mL, 26 mmol) se calentó en un vial sellado en un reactor de microondas a 120 °C durante 20 min. La mezcla de reacción se concentró, el residuo se extrajo en DMSOy se sometió a HPLC preparativa (1–99% CH_3CN/agua) para dar *N*–(3–aminopirazin–2–il)sulfonil–8,8–dimetil–2–(4–metil–1–piperidil)–6,7–dihidro–5*H*–quinolin–3–carboxamida (Compuesto 197) (8,7 mg, 26%).ESI–MS *m/z* calc. 458,2, experimental 459,3 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1,67 min (3 min de corrida).

El siguiente compuesto se puede sintetizar usando los procedimientos descritos en la presente:

N–(3–aminopirazin–2–il)sulfonil–8,8–dimetil–2–(p–tolil)–6,7–dihidro–5*H*–quinolin–3–carboxamida,

N–(3–aminopirazin–2–il)sulfonil–6–(4–etoxifenil)–2–(p–tolil)piridin–3–carboxamida,

N–(3–aminopirazin–2–il)sulfonil–6–(3–fluoro–5–isopropoxi–fenil)–2–(p–tolil)piridin–3–carboxamida,

N–(3–aminopirazin–2–il)sulfonil–2,6–bis(p–tolil)piridin–3–carboxamida,

N–(3–aminopirazin–2–il)sulfonil–8,8–dimetil–2–(p–tolil)–6,7–dihidro–5*H*–quinolin–3–carboxamida,

N–(3–aminopirazin–2–il)sulfonil–2–(2,4–dimetilfenoxi)–6–(4–etoxifenil)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–3–piridil)sulfonil]–6–*ter*–butil–2–(p–tolil)piridin–3–carboxamida,

N–(6–aminopirazin–2–il)sulfonil–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida,

N–(3–aminopirazin–2–il)sulfonil–8,8–dimetil–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)–6,7–dihidro–5*H*–quinolin–3–carboxamida,

N–(3–aminopirazin–2–il)sulfonil–2–(2,4–dimetilfenoxi)–8,8–dimetil–6,7–dihidro–5*H*–quinolin–3–carboxamida,

N–(3–aminopirazin–2–il)sulfonil–6–*ter*–butil–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida,

N–(3–aminopirazin–2–il)sulfonil–2–(2,4–dimetilfenoxi)–6–(3–fluoro–5–isopropoxi–fenil)piridin–3–carboxamida,

N–(3–aminopirazin–2–il)sulfonil–2–(2,4–dimetilfenoxi)–6–(p–tolil)piridin–3–carboxamida,

N–(3–aminopirazin–2–il)sulfonil–2–(2,4–dimetilfenoxi)–6–(1–isobutilpirazol–4–il)piridin–3–carboxamida,

N–(3–aminopirazin–2–il)sulfonil–2–(2,4–dimetilfenoxi)–6–(6–metoxi–5–metil–3–piridil)piridin–3–carboxamida,

N–(3–aminopirazin–2–il)sulfonil–6–(3–fluoro–5–isopropoxi–fenil)–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida,

N–(3–aminopirazin–2–il)sulfonil–6–(4–etoxifenil)–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida,

N–(3–aminopirazin–2–il)sulfonil–6–(p–tolil)–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida,

N–(3–aminopirazin–2–il)sulfonil–6–(1–isobutilpirazol–4–il)–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida,

N–(3–aminopirazin–2–il)sulfonil–6–(6–metoxi–5–metil–3–piridil)–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida,

N–(3–aminopirazin–2–il)sulfonil–2–[(4–metiltetrahidropiran–4–il)metilamino]–6–(p–tolil)piridin–3–carboxamida,

N–(3–aminopirazin–2–il)sulfonil–6–(4–etoxifenil)–2–[(4–metiltetrahidropiran–4–il)metilamino]piridin–3–carboxamida,

N–(3–aminopirazin–2–il)sulfonil–6–(1–isobutilpirazol–4–il)–2–(4–metil–1–piperidil)piridin–3–carboxamida,

N–(3–aminopirazin–2–il)sulfonil–6–(6–metoxi–5–metil–3–piridil)–2–(4–metil–1–piperidil)piridin–3–carboxamida,

N–(3–aminopirazin–2–il)sulfonil–2–(4–metil–1–piperidil)–6–(p–tolil)piridin–3–carboxamida,

N–(3–aminopirazin–2–il)sulfonil–6–(3–fluoro–5–isopropoxi–fenil)–2–(4–metil–1–piperidil)piridin–3–carboxamida,

N–(3–aminopirazin–2–il)sulfonil–6–(4–etoxifenil)–2–(4–metil–1–piperidil)piridin–3–carboxamida,

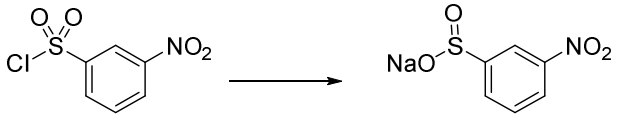
8,8–dimetil–2–(4–metil–1–piperidil)–*N*–(1H–pirazol–5–ilsulfonil)–6,7–dihidro–5*H*–quinolin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–8,8–dimetil–2–(4–metil–1–piperidil)–6,7–dihidro–5*H*–quinolin–3–carboxamida, y

N–[(2–amino–3–piridil)sulfonil]–6–*ter*–butil–2–(p–tolil)piridin–3–carboxamida.

PREPARACIÓN 43:*N*–[(3–Aminofenil)sulfonimidoil]–6–*ter*–butil–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida (Compuesto 292)

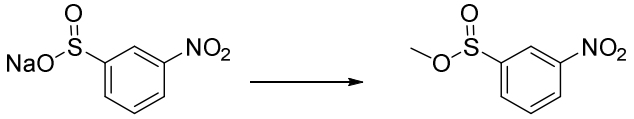
Etapa 1:3–nitrobencen–1–sulfinato de sodio



A una solución incolora de sulfito de sodio (6,26 g, 49,6 mmol) en agua (50 mL) a 80 ℃, se añadieron cloruro de 3–nitrobencensulfonilo (5,00 g, 22,6 mmol) y carbonato de sodio (4,30 g, 40,6 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 80 ℃ durante 2h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se suspendió en etanol (45 mL)y se calentó a 80 ℃ durante 1 h.La mezcla de reacción se enfrióhasta temperatura ambientey se filtrópara remover la mayor parte de las sales.El filtrado se concentró a presión reducidapara dar 3–nitrobencen–1–sulfinato de sodio (4,20g, 89% de rendimiento, que contenía algunas sales). ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,68 (t, *J* =

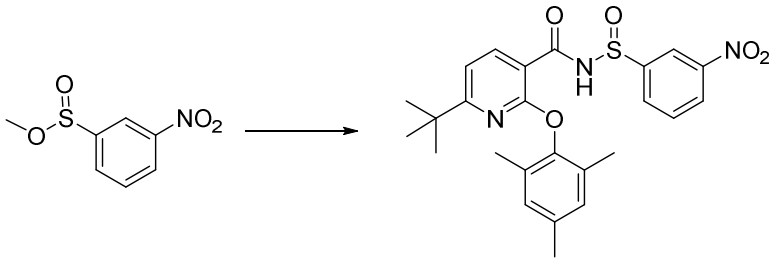
7,8 Hz, 1H), 8,02 (dt, *J* = 7,7, 1,4 Hz, 1H), 8,21 – 8,28 (m, 1H), 8,47 – 8,51 (m, 1H). $[M+H]^+$ = 188,0.

Etapa 2:3–nitrobencen–1–sulfinato de metilo



Cloruro de tionilo (3,27 mL, 45,0 mmol) se añadió a una solución de 3–nitrobencen–1–sulfinatode sodio (3,14 g, 15,0 mmol) en diclorometano (21 mL) a 0ºC. Después de 20 minutos a 0ºC, la mezcla de reacciónse dejó calentar hasta temperatura ambientey se agitó durante 3h. La mezcla de reacción se concentró y se secó al vacíopara dar un residuo (3,08 g, 15 mmol).Al residuo se añadiódiclorometano (5 mL) y metanol (100 mL) a 0ºC. Después de 10 minutosa esta temperatura, se añadió trietilamina (6,27 mL, 45,0 mmol) y la mezcla se agitóa temperatura ambientedurante la noche.La mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en diclorometano (50 mL), se lavó con agua (25 mL), salmuera (25 mL), se secó sobre sulfato de sodio anhidroy se concentró para dar 3–nitrobencen–1–sulfinatode metilo (1,40 g, 46% de rendimiento). ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 3,52 (s, 3H), 7,71 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,98 (dt, *J* = 7,7, 1,4 Hz, 1H), 8,21 – 8,28 (m, 1H), 8,47 – 8,51 (m, 1H). $[M+H]^+$ = 202,0.

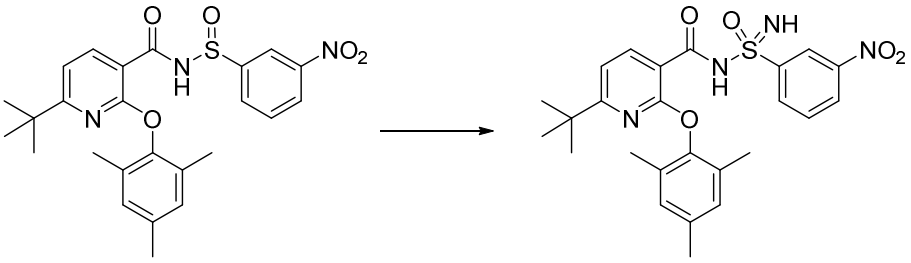
Etapa 3:6–*ter*–butil–*N*–(3–nitrobencensulfinil)–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)–piridin–3–carboxamida



A una solución 3–nitrobencen–1–sulfinatode metilo (1,35 g, 6,70 mmol) en dimetilformamida (8,0 mL) se añadió 3–nitrobencen–1–sulfinatode metilo (697 mg, 2,68 mmol), seguido por carbonato de cesio (2,18 g, 6,69 mmol). La mezcla se agitódurante la noche a 60 ºC.La mezcla se diluyó con acetato de etilo (60 mL), se lavó con agua (30 mL), salmuera (30 mL), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se

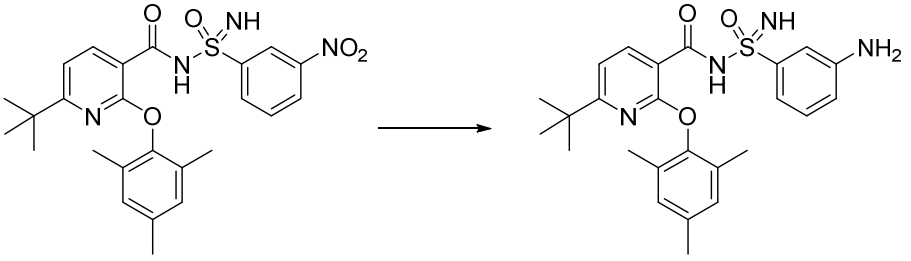
filtró y se concentró. El material crudo se purificó por cromatografíaen gel de sílice, eluyendo con 10 – 20% de acetato de etilo en heptano para dar 6–*ter*–butil–*N*–(3–nitrobencensulfinil)–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)–piridin–3–carboxamida (725 mg, impura). Este material se usó en la siguiente etapasin ulterior purificación.$[M+H]^+$ = 482,1.

Etapa 4:6–*ter*–butil–*N*–[imino(3–nitrofenil)oxo–λ^6–sulfanil]–2–(2,4,6–trimetil–fenoxi)piridin–3–carboxamida



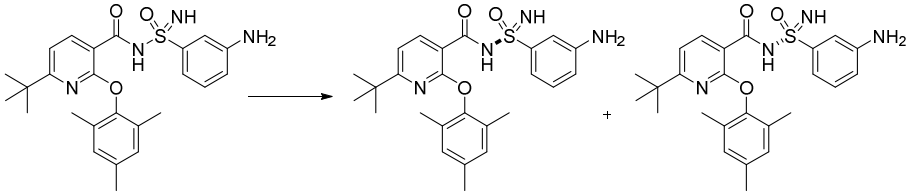
A una solución de 6–*ter*–butil–*N*–(3–nitrobencensulfinil)–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)–piridin–3–carboxamida (724 mg, 1,50 mmol) y ter–butóxido de potasio (337 mg, 3,00 mmol) en acetonitrilo (7,5 mL) se añadió hexametildisilazano (0,94 mL, 4,5 mmol), seguido por *N*–clorosuccinimida (0,60 g, 4,5 mmol). Después de agitar durante 15 min, se añadieron hexametildisilazano adicional (0,94 mL, 4,5 mmol), seguido por *N*–clorosuccinimida (0,60 g, 4,5 mmol). La mezcla se agitóhasta completar la TLC indicada.La mezcla se concentró y el residuo se purificó por cromatografía flash, eluyendo con 20 – 50% de acetato de etilo en heptano para dar 6–*ter*–butil–*N*–[imino(3–nitrofenil)oxo–λ^6–sulfanil]–2–(2,4,6–trimetil–fenoxi)piridin–3–carboxamida (95 mg, 3% endos etapas). ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,07 (s, 9H), 2,03 (s, 6H), 2,30 (s, 3H), 6,87 (s, 2H), 6,98 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,74 (t, *J* = 8,2 Hz, 1H), 8,30 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 8,41 – 8,53 (m, 2H),8,95 (s, 1H). $[M+H]^+$ = 497,2.

Etapa 5:*N*–[(3–aminofenil)sulfonimidoil]–6–*ter*–butil–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida



A una solución de 6–*ter*–butil–*N*–[imino(3–nitrofenil)oxo–λ^6–sulfanil]–2–(2,4,6–trimetil–fenoxi)piridin–3–carboxamida (90 mg, 0,18 mmol) en metanol (2,6 mL) se añadióPd/C al 10% (19 mg, 0,018 mmol) y la mezcla se agitóa temperatura ambiente durante 3 h.El solvente se removió al vacío y el material crudo se purificó por cromatografía flash eluyendo con 20 – 50% de acetato de etilo / heptano para dar *N*–[(3–aminofenil)sulfonimidoil]–6–*ter*–butil–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida (52 mg, 62% de rendimiento). ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,01 (s, 9H), 1,92 (s, 6H), 2,22 (s, 3H), 5,57 (br. s, 2H), 6,73 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 6,85 (s, 2H), 6,97–7,07 (m, 2H), 7,11–7,20 (m, 2H), 7,56 (br. s, 2H), 8,09 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H). $[M+H]^+$ = 467,2.

Etapa 6:*N*–[(3–aminofenil)sulfonimidoil]–6–*ter*–butil–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida (Compuesto 19 y Compuesto 53)



N–[(3–Aminofenil)sulfonimidoil]–6–*ter*–butil–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida (30 mg, 0,064 mmol) se extrajo en metanol (1,8 mL) y CH_2Cl_2 (0,4 mL).La solución se sometió a SFC quiral (inyecciones de 30 µL; columna: Chiralpak AS–H (250 x 10 mm),5µm; fase móvil: 25% de metanolc/20mM de NH_3, 75% CO_2; flujo: 10 mL/min) para dar *N*–[(3–aminofenil)sulfonimidoil]–6–*ter*–butil–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)–piridin–3–carboxamida [pico 1, enantiómero 1, 97,9% ee, ^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo–d) δ 8,27 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,49 – 7,36 (m, 2H), 7,22 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H), 6,92 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 6,87 – 6,75 (m, 3H), 3,89 (s, 2H), 2,29 (s, 3H), 2,02 (s, 6H), 1,06 (s, 9H)] y *N*–[(3–aminofenil)sulfonimidoil]–6–*ter*–butil–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida [pico 2, enantiómero 2, 96% ee, ^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo–d) δ 8,27 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,49 – 7,33 (m, 2H), 7,23 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H), 6,92 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 6,88 – 6,74 (m, 3H), 3,89 (s, 2H), 2,29 (s, 3H), 2,02 (s, 6H), 1,06 (s, 9H)].

Los siguientes compuestos se pueden preparar usando los procedimientos descritos en la presente:

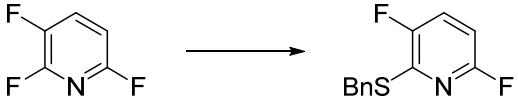
N–[*S*–(3–aminofenil)–*N*–metil–sulfonimidoil]–6–*ter*–butil–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida,

N–(3–aminofenil)sulfonil–5–*ter*–butil–2–[1–feniletil]pirazol–3–carboxamidase puede separar para dar *N*–(3–aminofenil)sulfonil–5–*ter*–butil–2–[(1*S*)–1–feniletil]pirazol–3–carboxamida (Compuesto 138) y *N*–(3–aminofenil)sulfonil–5–*ter*–butil–2–[(1*R*)–1–feniletil]pirazol–3–carboxamida usando columna Chiralcel OJ–H (250 x 10mm), 5µm;

N–(3–aminofenil)sulfonil–2–[(2,4,6–trimetilfenil)metil]isoindolin–1–carboxamidase puede separar para dar (1*S*)–*N*–(3–aminofenil)sulfonil–2–[(2,4,6–trimetilfenil)metil]isoindolin–1–carboxamida(Compuesto 126) y (1*R*)–*N*–(3–aminofenil)sulfonil–2–[(2,4,6–trimetilfenil)metil]isoindolin–1–carboxamida (Compuesto 310) usando columna Chiralpak AD–H (250 x 10mm), 5 µm.

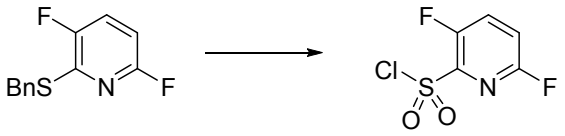
PREPARACIÓN 44:*N*–[(6–Amino–3–fluoro–2–piridil)sulfonil]–6–*ter*–butil–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida (Compuesto 226)

Etapa 1:2–(benciltio)–3,6–difluoropiridina



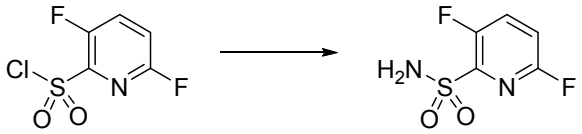
A una solución de 2,3,6–trifluoropiridina (532 mg, 4,00 mmol) y fenilmetanotiol (470 µL, 4,00 mmol) en THF (20 mL) se añadió NaH (60%, 176 mg, 4,40 mmol)en porciones. Después de 1 h, la mezcla se neutralizó con cloruro de amonio saturado acuoso y se extrajo con acetato de etilo (3x). Los extractos combinadosse lavaron con agua, se secaron sobre sulfato de sodio y se evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice con 0–20% de acetato de etilo en hexanospara dar 2–(benciltio)–3,6–difluoropiridina (0,63 g, 66%) en forma de un aceite incoloro. ESI–MS *m/z* calc. 237,0, experimental 237,9 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 0,72 min (1 min de corrida).

Etapa 2:cloruro de 3,6–difluoropiridin–2–sulfonilo



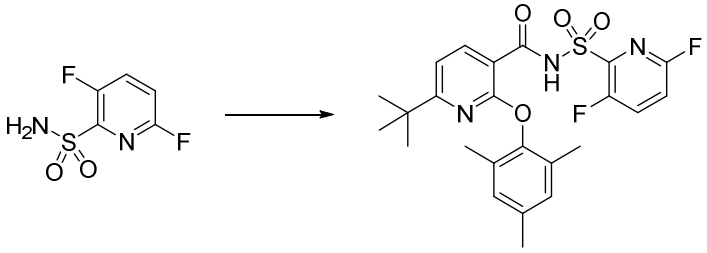
Cloro se burbujeó a través de una solución vigorosamente agitada de 2–(benciltio)–3,6–difluoropiridina (0,27 g, 1,1 mmol) en cloroformo y aguadurantemin y la mezcla de reacciónse agitó durante 1 h. Cloro se burbujeó a través de la mezcla durante otros 15 min y la mezcla de reacciónse agitó durante 2 h. La mezcla de reacción se neutralizó con solución saturada acuosa de metabisulfito de sodio y se extrajo con diclorometano (3x). Los extractos combinadosse lavaron con agua, se secaron sobre sulfato de sodio y se evaporaron para dar cloruro de 3,6–difluoropiridin–2–sulfonilo crudo (50% puro, 0,49 g) en forma de un aceite incoloro. ESI–MS *m/z* calc. 213,0, experimental 213,8 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 0,47 min (1 min de corrida).

Etapa 3:3,6–difluoropiridin–2–sulfonamida



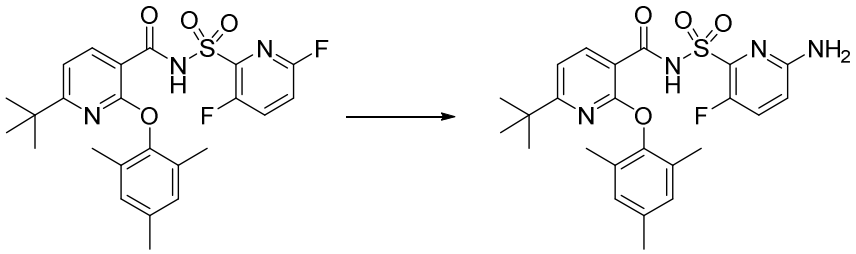
Una solución de cloruro de 5,6–difluoropiridin–2–sulfonilo (0,35 g, 1,6 mmol) en dioxano (4 mL) se enfrió en un baño de hieloantes de añadir amoníaco (6,6 mL de 0,5 M en dioxano, 3,3 mmol). La reacción se agitó durante 3 h y el solvente se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice con 0–50% de acetato de etilo en hexanospara dar 3,6–difluoropiridin–2–sulfonamida (72 mg, 23%) en forma de un ácido incoloro.ESI–MS *m/z* calc. 194,0, experimental 194,8 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 0,15 min (1 min de corrida).

Etapa 4:6–*ter*–butil–*N*–[(3,6–difluoro–2–piridil)sulfonil]–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida



Una solución de ácido 6–*ter*–butil–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxílico (107 mg, 0,340 mmol), 3,6–difluoropiridin–2–sulfonamida (66 mg, 0,34 mmol), N–óxido de hexafluorofosfato de N–[(dimetilamino)–1H–1,2,3–triazolo–[4,5–b]piridin–1–ilmetilen]–N–metilmetanaminio (194 mg, 0,510 mmol) y carbonato de sodio (72 mg, 0,68 mmol) en *N,N*–dimetilformamida (2 mL) se agitóa temperatura ambiente durante 18 h. La reacción se diluyó con aguay se extrajo con acetato de etilo (3x). Los extractos combinadosse lavaron con agua, se secaron sobre sulfato de sodio y se evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice con 0–5% de metanol en diclorometanopara dar 6–(*ter*–butil)–*N*–((3,6–difluoropiridin–2–il)sulfonil)–2–(mesitiloxi)nicotinamida (33 mg, 18%) en forma de un ácido incoloro.ESI–MS *m/z* calc. 489,2, experimental 490,2 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 0,85 min (1 min de corrida).

Etapa 5:*N*–[(6–amino–3–fluoro–2–piridil)sulfonil]–6–*ter*–butil–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida

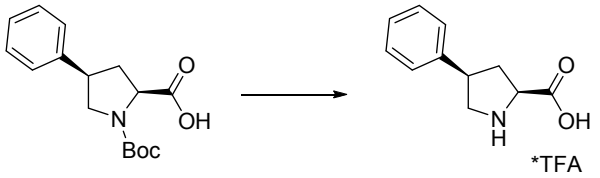


Una mezcla de 6–*ter*–butil–*N*–[(5,6–difluoro–2–piridil)sulfonil]–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida (15 mg, 0,028 mmol) y el hidróxido de amonio (1,0 mL de 30 %p/v, 8,6 mmol) se calentó en un recipiente sellado en un reactor de microondas a 130 °C durante 30 min y 150 °C durante 60 min. El solvente se evaporó y el residuo se sometió a HPLC preparativa (30%–99% de acetonitrilo / agua (5 mM de HCl)) para dar *N*–[(6–amino–3–fluoro–2–piridil)sulfonil]–6–*ter*–butil–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida (0,7 mg, 5%).ESI–MS *m/z* calc. 486,2, experimental 487,3 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 2,15 min (3 min de corrida).

PREPARACIÓN 45:(2*S*,4*R*)–*N*–[(6–Amino–2–piridil)sulfonil]–4–fenil–1–[(2,4,6–trimetilfenil)metil]pirrolidin–2–carboxamida(Compuesto 236)

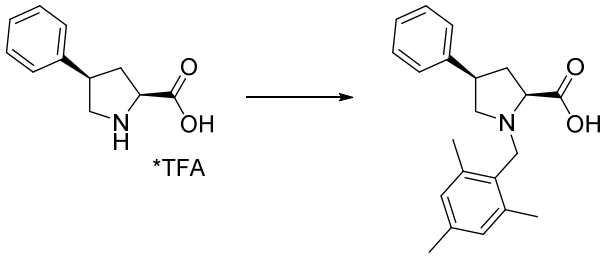
Etapa 1:sal de ácido trifluoroacéticode ácido (2*S*,4*R*)–4–fenilpirrolidin–2–

carboxílico



El ácido (2*S,*4*R*)–1–(Boc)–4–Fenilpirrolidin–2–carboxílico (1,01 g, 3,47 mmol) se disolvió en ácido trifluoroacético (20 ml) y se agitó durante 1 horaa temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo resultante se dejó a alto vacíodurante 18 h. El residuo se trituró en una cantidad mínima de éter dietílico y placed en un baño de ultrasonido durante 1 hora, se filtró y luego se secó a alto vacíopara proporcionar sal de trifluoroacéticode ácido (2*S,*4*R*)–4–fenilpirrolidin–2–carboxílico (999 mg, 99%) as solid.$[M+H]^+$ = 192,2.^{1}H RMN (300MHz,$CDCl_3$) δ 1,94–2,11 (m, 1H), 2,61–2,75 (m, 1H), 3,09–3,22 (m, 1H), 3,42–3,59 (m, 1H), 3,59–3,73 (m, 1H), 4,35–4,48 (m, 1H), 7,15–7,40 (m, 5H), 8,52 – 10,23 (br. s. 2H).

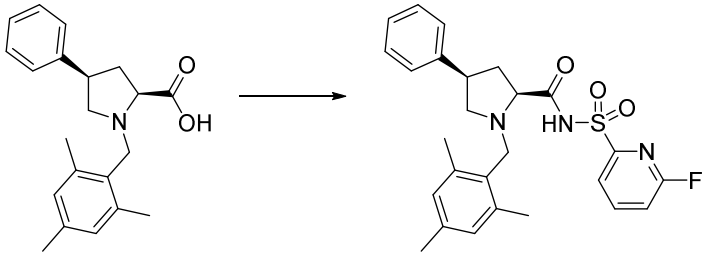
Etapa 2:ácido (2*S,*4*R*)–4–fenil–1–[(2,4,6–trimetilfenil)metil]pirrolidin–2–carboxílico



Sales de trifluoroacéticode ácido (2*S*–4*R*)–4–Fenilpirrolidin–2–carboxílico (999 mg, 3,47 mmol)e hidróxido de potasio (1,17g, 20,8 mmol) se disolvieron en isopropanol (25 mL)y se calentó a 40 ℃.Una solución de 2–(bromometil)–1,3,5–trimetilbenceno (849 mg, 3,99 mmol) en iso–propanol (20 mL) se añadió durante 60 min a través de una jeringa.La reacción se agitó durante 2h más a esta temperatura. La mezcla de reacción se trató con HCl concentrado hasta que el pH estuviera entre 3 y 4. El sólido resultante se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El sólido resultante se disolvió en diclorometano y se purificó en gel de sílice (0–10% de metanol en acetato

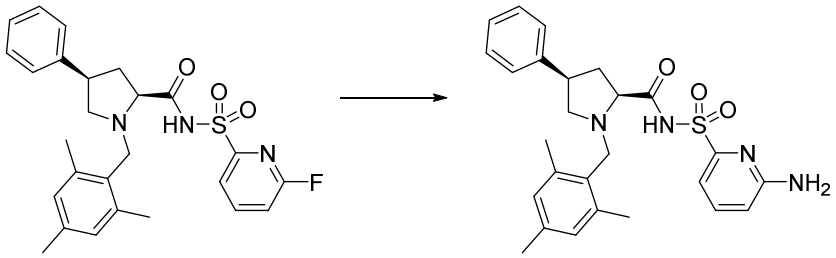
de etilo). Después de la dilución del residuo con diclorometano, la sílice se filtró y el filtrado se concentró a presión reducidapara proporcionar ácido (2*S*–4*R*)–4–fenil–1–[(2,4,6–trimetilfenil)metil]pirrolidin–2–carboxílico (1,1g, 98%) en forma de un sólido.$[M+H]^+$ = 324,2.^{1}H RMN (300MHz,$CDCl_3$) δ 2,22 (s, 3H), 2,27–2,34 (m, 1H), 2,38(s, 6H), 2,59–2,94 (m, 1H), 2,96–3,30 (m, 1H), 3,36 (t, *J* = 11,2Hz, 1H), 3,47–3,80 (m, 1H), 4,05 (m, 1H), 4,20 (d, *J* = 13,4Hz,1H), 4,35 (d, *J* = 13,4Hz,1H), 6,83 (s, 2H), 7,05–7,33(m, 5H).

Etapa 3:(2*S*,4*R*)–*N*–[(6–fluoro–2–piridil)sulfonil]–4–fenil–1–[(2,4,6–trimetilfenil)metil]pirrolidin–2–carboxamida



Ácido (2*S*,4*R*)–4–Fenil–1–[(2,4,6–trimetilfenil)metil]pirrolidin–2–carboxílico (75 mg, 0,23 mmol), 6–fluoropiridin–2–sulfonamida (192 mg, 1,09 mmol), N–óxido de hexafluorofosfato de N–[(dimetilamino)–1H–1,2,3–triazolo–[4,5–b]piridin–1–ilmetilen]–N–metilmetanaminio (497 mg, 1,31 mmol) y etildiisopropilamina (380 µL, 2,18 mmol) se combinaron en *N,N*–dimetilformamida (1,440 mL)y se calentó a 60 °C durante 16 h.La mezcla de reacción se diluyó con agua (1 mL) y se extrajocon acetato de etilo (2 x 5mL).Las capas orgánicas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron.El residuo se sometió a HPLC preparativa utilizando un gradiente de 30–90% de acetonitrilo en 5 mM de HCl acuoso para dar (2*S*,4*R*)–*N*–[(6–fluoro–2–piridil)sulfonil]–4–fenil–1–[(2,4,6–trimetilfenil)metil]pirrolidin–2–carboxamida.^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 9,18 (s, 1H), 8,16 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,85 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 7,30 (s, 7H), 6,88 (s, 2H), 4,40 (s, 2H), 4,24 (s, 1H), 3,81 (s, 1H), 3,33 – 3,21 (m, 2H), 2,76 (s, 1H), 2,37 (s, 6H), 2,21 (s, 3H), 2,00 (s, 1H).

Etapa 4:(2*S*,4*R*)–*N*–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–4–fenil–1–[(2,4,6–trimetilfenil)metil]pirrolidin–2–carboxamida



(2*S*,4*R*)–*N*–[(6–Fluoro–2–piridil)sulfonil]–4–fenil–1–[(2,4,6–trimetilfenil)metil]pirrolidin–2–carboxamida (de la etapa 3) se suspendió en NH_4OH (2 mL de 30 %p/v, 17 mmol).La mezcla se calentó en un microondas a 150 °C.La mezcla de reacción se concentró, se redisolvió en DMSOy se sometió a HPLC preparativa utilizando un gradiente de 1–60% de acetonitrilo en 5 mM de HCl acuoso para dar (2*S*,4*R*)–*N*–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–4–fenil–1–[(2,4,6–trimetilfenil)metil]pirrolidin–2–carboxamida (Compuesto 236) (7,5 mg, 7% en dos etapas).^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,84 (s, 1H), 7,33 (s, 7H), 6,99 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 6,90 (s, 2H), 4,60 (d, *J* = 35,7 Hz, 2H), 4,41 (s, 1H), 3,98 (s, 1H), 3,76 (s, 1H), 3,67 – 3,55 (m, 1H), 2,90 (dt, *J* = 12,8, 6,3 Hz, 1H), 2,41 (d, *J* = 14,1 Hz, 7H), 2,24 (s, 4H).ESI–MS *m/z* calc. 478,2, experimental 479,0 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1,41 min (3 min de corrida).

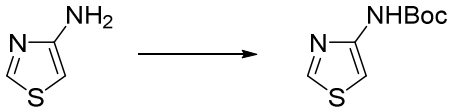
Los siguientes compuestos se pueden sintetizar usando los procedimientos descritos en la presente:

(2*R*,4*S*)–*N*–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–4–fenil–1–[(2,4,6–trimetilfenil)metil]pirrolidin–2–carboxamiday

(2*S*,4*S*)–*N*–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–4–fenil–1–[(2,4,6–trimetilfenil)metil]pirrolidin–2–carboxamida

PREPARACIÓN 46:*N*–(4–Aminotiazol–2–il)sulfonil–6–*ter*–butil–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida(Compuesto 265)

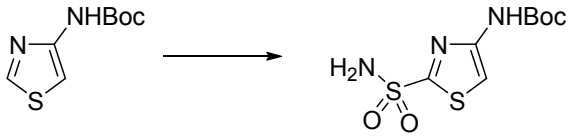
Etapa 1: tiazol–4–ilcarbamato de *ter*–butilo



Una mezcla de ácido tiazol–4–carboxílico (8,16 g, 63,2 mmol) y trietilamina (9,7 mL, 70 mmol) en *ter*–butanol (320 mL) se trató con azida de difenilfosforilo (15 mL, 70

mmol)y se calentó gradualmente en un baño de aceitehasta 100 ºCy se agitó durante 17 h. Una vez enfriada, la mezcla de reacción cruda se concentró a presión reducidapara remover la mayor parte de las sustancias volátiles. El residuo se transfirió a un embudo de separación de 1,0 L con acetato de etilo (300 mL) y la capa orgánica se lavó con agua (2 x 200 mL) y salmuera (2 x 100 mL). La capa orgánica se secó luego sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó cromatografía en gel de sílice, eluyendo de 0% a 50% de acetato de etilo en heptanos.El sólido gomoso resultante se trituró con heptanos, se filtró, se lavó con heptanosy se secó a alto vacíopara obtener tiazol–4–ilcarbamatode *ter*–butilo (3,42 g, 27%) en forma de un sólido blanco. ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,54 (s, 9 H), 7,30 (br. s, 1 H), 8,33 (br. s, 1 H), 8,58 (d, J = 2,3 Hz, 1 H). $[M–C_4H_8+H]^+$ = 145,1.

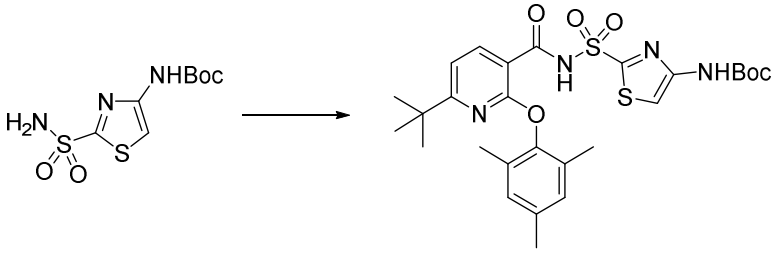
Etapa 2:*N*–(2–sulfamoil–1,3–tiazol–4–il)carbamato de *ter*–butilo



Una solución de tiazol–4–ilcarbamatode *ter*–butilo (1,50 g, 7,49 mmol) en éter metilter–butílico (35 mL) se enfrió en un baño de hieloy se trató lentamente con *cloruro de iso–propilmagnesio* (11 mL de una solución 2,0 M en THF, 22 mmol). Se produjo un sólido blanco voluminoso. Después de 20 minutos en el baño de hielo, dióxido de azufre se burbujeó moderadamente en la mezcla de reacción durante 5 minutos, luegola mezcla de reacciónse agitóa temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción cruda se concentró a presión reducidapara remover la mayor parte de las sustancias volátiles y el sólido obtenido se suspendió en agua (80 mL)y se enfrió en un baño de hielo. Acetato de sodio (3,40 g, 41,5 mmol)yácido hidroxilamin–O–sulfónico (3,39 g. 30,0 mmol) se añadieron sucesivamente. El baño de hielo se removió y la reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante 45 h. La mezcla de reacción se transfirió a un embudo de separación y la capa acuosa se extrajocon acetato de etilo (2 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaroncon bicarbonato de sodio acuoso al 5% (30 mL), salmuera (30 mL), se secaron sobre

sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentrarona presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice, eluyendo de 0% a 75% de acetato de etilo en heptanos, para proporcionar 1,2 g de un sólido que se contaminó con *iso*–propilsulfonamida. El sólido se disolvió en metanol (3 mL) y agua (2 mL) se añadiógota a gotacon agitación. El precipitado se filtró, se lavó con agua y se secó a alto vacíopara obtener *N*–(2–sulfamoil–1,3–tiazol–4–il)carbamatode *ter*–butilo (0,90 g, 43%) en forma de un sólido blanco.^{1}H RMN (300 MHz, DMSO–d_6) δ 1,46 (s, 9 H), 7,56 (s, 2 H), 9,12 (s, 1 H), 9,24 (s, 1 H). $[M–C_4H_8+H]^+$ = 224,0.

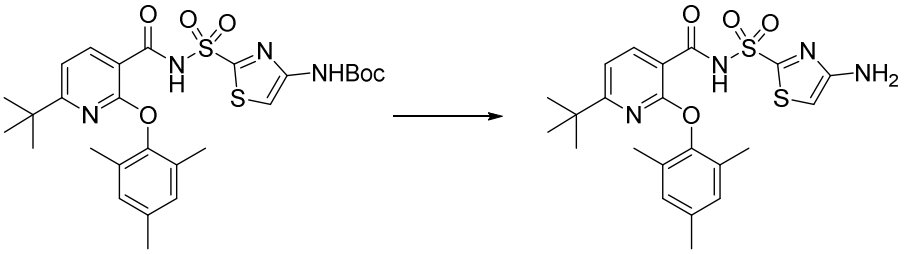
Etapa 3:*N*–[2–[[6–*ter*–Butil–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carbonil]sulfamoil]tiazol–4–il]carbamato



K_2CO_3 (45 mg, 0,35 mmol) se añadió a una mezcla de ácido 6–*ter*–butil–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxílico (44 mg, 0,14 mmol), *N*–(2–sulfamoiltiazol–4–il)carbamatode *ter*–butilo (39 mg, 0,14 mmol), N–óxido de hexafluorofosfato de N–[(dimetilamino)–1H–1,2,3–triazolo–[4,5–b]piridin–1–ilmetilen]–N–metilmetanaminio (64 mg, 0,17 mmol) y *N,N*–dimetilformamida (1 mL) a temperatura ambiente.La mezcla se agitó a 60 °C durante 3 h antes de enfriarhasta temperatura ambiente.La mezcla se dividió entre acetato de etilo y HCl 1 N.Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajocon acetato de etilo (2x).Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron.El residuo se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice (0–50% de acetato de etilo/hexanos), luego se sometió a HPLC preparativa (10–99% de acetonitrilo/aguacon 0,05 mM de HCl) para dar *N*–[2–[[6–*ter*–butil–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carbonil]sulfamoil]tiazol–4–il]carbamatode *ter*–butilo en forma de un sólido blanco.ESI–

MS *m/z* calc. 574,2, experimental 575,4 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 2,48 min (3 min de corrida).

Etapa 4:*N*–(4–Aminotiazol–2–il)sulfonil–6–*ter*–butil–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida



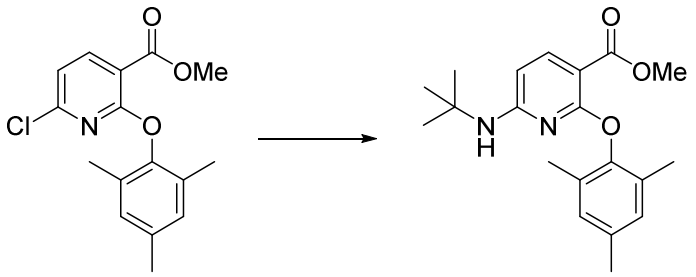
Ácido trifluoroacético (11 µL, 0,14 mmol) se añadió a una mezcla de *N*–[2–[[6–*ter*–butil–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carbonil]sulfamoil]tiazol–4–il]carbamatode *ter*–butilo (de la etapa 3) y CH_2Cl_2 (5 mL) a temperatura ambiente.La mezcla se dejó agitar durante 1H antes de concentrar a presión reducida.El residuo se sometió a HPLC preparativa (10–99% de acetonitrilo/aguacon 0,05 mM de HCl) para dar *N*–(4–aminotiazol–2–il)sulfonil–6–*ter*–butil–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida (Compuesto 265).ESI–MS *m/z* calc. 474,1, experimental 475,5 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 2,11 min (3 min de corrida).^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ 11,96 (s, 1H), 9,07 (s, 1H), 8,00 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,13 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 6,91 (s, 2H), 6,81 (s, 2H), 2,25 (s, 3H), 1,96 (s, 6H), 1,04 (s, 9H).

Los siguientes compuestos se pueden preparar usando los procedimientos descritos en la presente:

N–(4–aminotiazol–2–il)sulfonil–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida y *N*–(4–aminotiazol–2–il)sulfonil–2–(4,4–dimetil–1–piperidil)–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)piridin–3–carboxamida

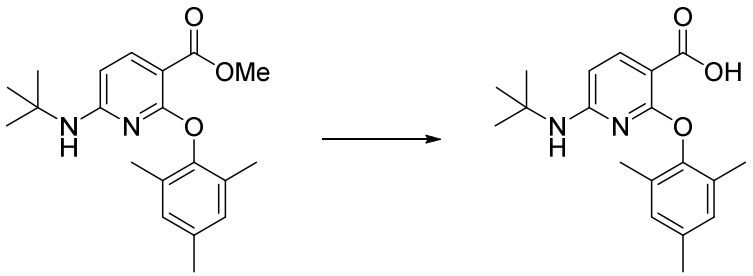
PREPARACIÓN 47:*N*–[(6–Amino–2–piridil)sulfonil]–6–(*ter*–butilamino)–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida(Compuesto 273)

Etapa 1:6–(*ter*–butilamino)–2–(mesitiloxi)piridin–3–carboxilato de metilo



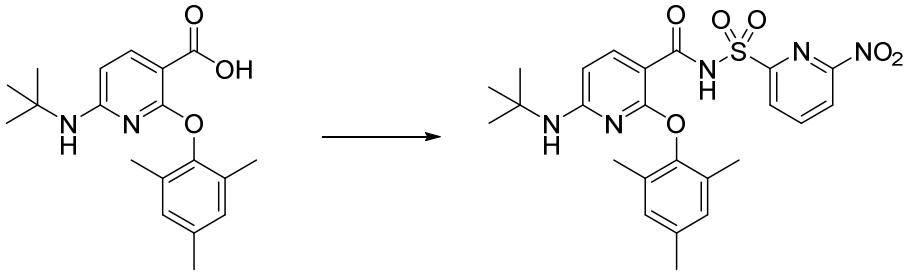
Una mezcla de 6–cloro–2–(mesitiloxi)piridin–3–carboxilatode metilo (170 mg, 0,58 mmol) y *t*–butilamina (4,0 mL, 38 mmol) en 500 mL de dimetilacetamidase calentó en un microondas a 150 °C durante 4 h.La mezcla crudase purificó por cromatografía en columna de gel de síliceeluyendo con un gradiente de 0–40% de acetato de etilo/hexanospara obtener 6–(*ter*–butilamino)–2–(mesitiloxi)piridin–3–carboxilatode metilo(76 mg, 38% de rendimiento) as an orange solid.LC–MS: $(M+H)^+$ = 342,5.

Etapa 2:ácido 6–(*ter*–butilamino)–2–(mesitiloxi)piridin–3–carboxílico



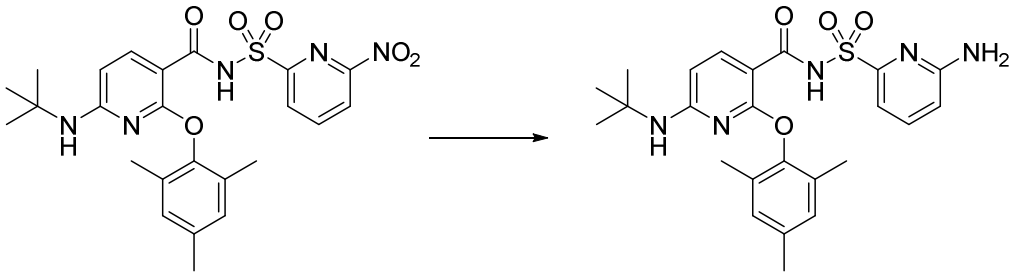
Una mezcla de 6–(*ter*–butilamino)–2–(mesitiloxi)piridin–3–carboxilatode metilo(76 mg, 0,22 mmol)e hidróxido de sodio (14 mg, 0,34 mmol) en metanol (1,0 mL), THF (1,0 mL) y agua (0,50 mL) se calentó a 60 °C durante 7 h.Algunas gotas de HCl concentrado se añadieron, se formó un sólido, todo se evaporó con rotación y se secó al vacíopara dar ácido 6–(*ter*–butilamino)–2–(mesitiloxi)piridin–3–carboxílicocrudo(98 jmg) en forma de un sólido blanco.LC–MS: $(M+H)^+$ = 329,3.

Etapa 3:6–(*ter*–butilamino)–2–(mesitiloxi)–*N*–((6–nitropiridin–2–il)sulfonil)nicotinamida



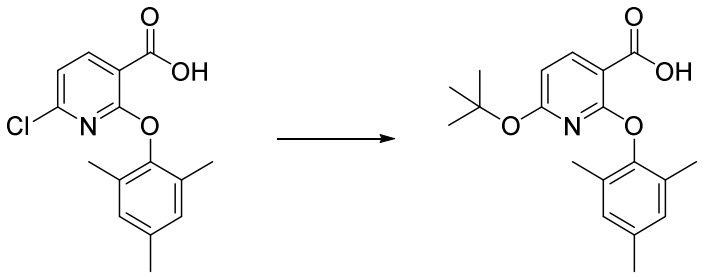
Una mezcla de ácido 6–(*ter*–butilamino)–2–(mesitiloxi)piridin–3–carboxílicocrudo (0,22 mmol), 6–nitropiridin–2–sulfonamida (58 mg, 0,29 mmol), N–óxido de hexafluorofosfato de N–[(dimetilamino)–1H–1,2,3–triazolo–[4,5–b]piridin–1–ilmetilen]–N–metilmetanaminio (0,12 g, 0,33 mmol), etildiisopropilamina (0,16 mL, 0,92 mmol) y *N,N*–dimetilformamida (1 mL) se agitó en un vial cerrado a 70 °C durante 6 hy luego a temperatura ambiente durante 18 h.La LC–MS en ese punto mostró mayormente el ácido activado.70 mgadicionales de 6–nitropiridin–2–sulfonamida y 0,080 mL de etildiisopropilaminase añadieron.La mezcla se agitó a 70 °C durante 4 h y el producto crudo se purificó dos veces por cromatografía en columna de gel de síliceeluyendo con un gradiente de 0–20% de metanol/diclorometanopara dar 6–(*ter*–butilamino)–2–(mesitiloxi)–*N*–((6–nitropiridin–2–il)sulfonil)nicotinamida (34 mg, 30% de rendimiento) en forma de un sólido amarillo pálido.LC–MS: $(M+H)^+$ = 514,5.

Etapa 4:*N*–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(*ter*–butilamino)–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida



Una mezcla de 6–(*ter*–butilamino)–2–(mesitiloxi)–*N*–((6–nitropiridin–2–il)sulfonil)nicotinamida (34 mg, 0,064 mmol) y hierro metálico (48 mg, 0,86 mmol) en THF (0,7 mL), EtOH (0,35 mL), HCl conc. (0,06 mL) y agua (0,06 mL) se calentó a 60 °C durante 50 min.La mezcla se filtró en caliente y se lavó con metanol.El filtrado se evaporó rotativamente para dar 120 mg de material crudo que se purificó por HPLC en fase inversa para dar *N*–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(*ter*–butilamino)–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida (Compuesto 273) (7,2 mg, 23%).LC–MS: $(M+H)^+$ = 484,5.

PREPARACIÓN 48: ácido 6–(*ter*–butoxi)–2–(mesitiloxi)nicotínico



A una solución de t–butanol (0,70 mL, 7,3 mmol, 11 eq) en 1,0 mL de *N,N*–dimetilformamidase añadióen porciones 60% de NaH (320 mg, 8,0 mmol, 12 eq).Después de detenerse el burbujeo, durante aproximadamente 10 min, se añadió ácido 6–cloro–2–(mesitiloxi)piridin–3–carboxílico 7 (0,20 g, 0,69 mmol, 1,0 eq) a la mezcla de reacción.La mezcla se calentó en un vial cerrado a 100 °C durante 22 hr.Después de enfriar hasta temperatura ambiente, se añadió un par de gotas de ácido clorhídrico concentrado y la mezcla de reacciónse evaporóhasta sequedad.El material crudo se purificó por cromatografía en columna usando 25 g degel de sílice y eluyendo con un gradiente de 0–30% de metanol en diclorometanodurante 15 minutos.Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se concentraron para obtener ácido 6–*ter*–butoxi–2–(mesitiloxi)piridin–3–carboxílico (109 mg, 48% de rendimiento) en forma de un sólido amarillo pálido.LC–MS: (M+H)+ = 330,1.

El siguiente compuesto se puede sintetizar usando los procedimientos descritos en la presente:

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(isopropilamino)–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(2–metilpirrolidin–1–il)–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–pirrolidin–1–il–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(1–piperidil)–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–morfolino–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(metilamino)–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(etilamino)–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(dimetilamino)–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–etoxi–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–metoxi–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–8,8–dimetil–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)–5,7–dihidropirano[4,3–*b*]piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–[isobutil(metil)amino]–5–metil–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–[(2R,5S)–2,5–dimetilpirrolidin–1–il]–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–5–metil–6–(2–metilpirrolidin–1–il)–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–5–fluoro–2,6–bis[(4S)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–isopropoxi–2–[(4S)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida,

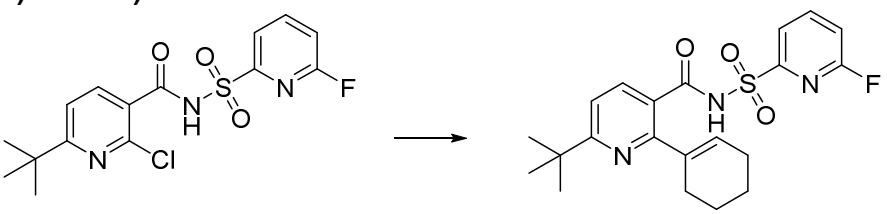
N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–[(2R,5S)–2,5–dimetilpirrolidin–1–il]–5–metil–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–isopropoxi–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida, y

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–*ter*–butoxi–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida.

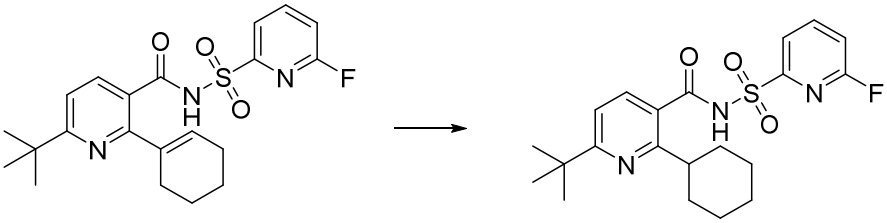
PREPARACIÓN49:*N*–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–*ter*–butil–2–ciclopentil–piridin–3–carboxamida

Etapa 1: 6–(*ter*–Butil)–2–(ciclohex–1–en–1–il)–*N*–((6–fluoropiridin–2–il)sulfonil)nicotinamida



6–*ter*–butil–2–cloro–*N*–[(6–fluoro–2–piridil)sulfonil]piridin–3–carboxamida (75 mg, 0,20 mmol), ácido 1–ciclohexenilborónico (25,41 mg, 0,2017 mmol), carbonato de sodio (201,7 µL de 2 M, 0,4034 mmol),aducto de dicloro[1,1'–bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II) diclorometano (7,376 mg, 0,01008 mmol) en dioxano (900,0 µL) se añadieron a un reactor de microondas vial.El vial se purgó con nitrógeno, se tapó y se calentó hasta 120 °C durante 30 minutos en un reactor de microondas.La mezcla de reacción se diluyó con aguay se extrajo con acetato de etilo (2 x 10 mL).Las capas orgánicas se secaron sobre sulfato de sodio, se concentraron y se purificaron por HPLC utilizando un gradiente de 0–70% de acetonitrilo en 5 mM de HCl acuoso para dar el producto (19,7 mg, 23%) ESI–MS *m/z* calc. 417,5, experimental 418,4 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 0,64 min (1 min de corrida).

Etapa 2: 6–(*ter*–butil)–2–ciclohexil–*N*–((6–fluoropiridin–2–il)sulfonil)nicotinamida



6–(*ter*–Butil)–2–(ciclohex–1–en–1–il)–*N*–((6–fluoropiridin–2–il)sulfonil)nicotinamida (19,7 mg, 0,047 mmol) se disolvió en metanol (10 mL) y paladio sobre carbón (12,64 mg, 0,01188 mmol)se añadió.La mezcla se agitóbajo un balón de hidrógeno a temperatura ambiente durante 16 horas.El material crudo se filtró, se concentró y se purificó por HPLC utilizando un gradiente de 20–80% de acetonitrilo en 5 mM de HCl

acuoso para dar 6–(*ter*–butil)–2–ciclohexil–*N*–((6–fluoropiridin–2–il)sulfonil)nicotinamida.

El siguiente compuesto se puede sintetizar usando los procedimientos descritos en la presente:*N*–(4–aminofenil)sulfonil–6–*ter*–butil–2–ciclopentil–piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)–2–(3,3,5,5–tetrametilciclopenten–1–il)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)–2–[4–(trifluorometil)ciclohexen–1–il]piridin–3–carboxamida,

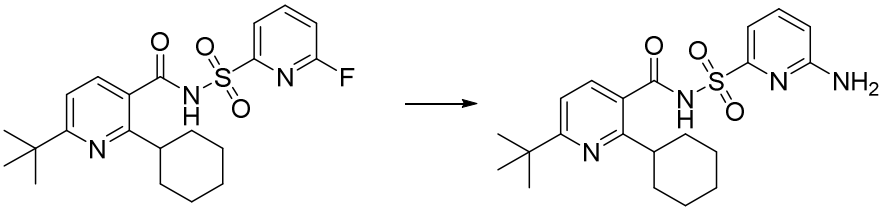
N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)–2–(2,2,6,6–tetrametil–3*H*–piran–4–il)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–2–(4,4–dimetilciclohexen–1–il)–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)piridin–3–carboxamida,

y

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)–2–(2,2,5,5–tetrametil–3–furil)piridin–3–carboxamida.

Etapa 3: *N*–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–*ter*–butil–2–ciclohexil–piridin–3–carboxamida

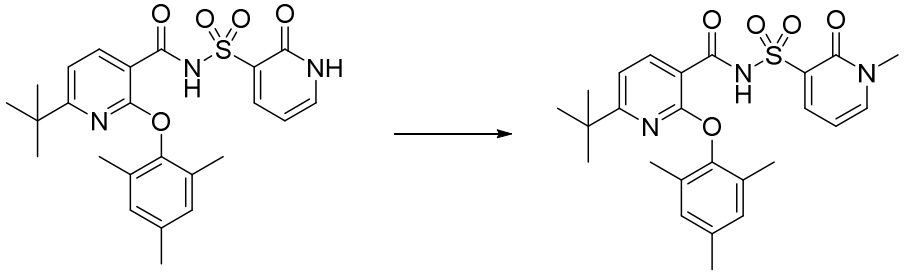


6–(*ter*–butil)–2–ciclohexil–*N*–((6–fluoropiridin–2–il)sulfonil)nicotinamidase suspendió en hidróxido de amonio (1mL de 28 %p/v, 8,56 mmol).La mezcla se agitó en un reactor de microondas durante 0,5h a 150 °C. La mezcla de reacción se concentró, se redisolvió en DMSOy se purificó por HPLC utilizando un gradiente de 10–65% de acetonitrilo en 5 mM de HCl acuoso para dar *N*–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–*ter*–butil–2–(ciclohexen–1–il)piridin–3–carboxamida^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,56 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,98 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,43 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,03 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 6,08 (s, 1H), 2,31 (s, 2H), 2,20 (s, 2H), 1,69 (d, *J* = 17,3 Hz, 4H), 1,53

(s, 9H). ESI–MS *m/z* calc. 414,17255, experimental 415,0 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1,48 minutos.

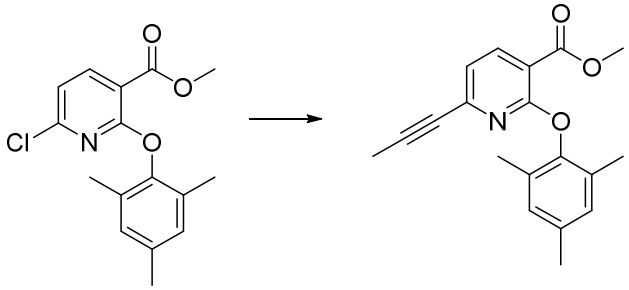
El siguiente compuesto se puede sintetizar usando los procedimientos descritos en la presente:*N*–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–*ter*–butil–2–ciclopentil–piridin–3–carboxamida.

PREPARACIÓN 50: 6–*ter*–butil–*N*–[(1–metil–2–oxo–3–piridil)sulfonil]–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida



6–*ter*–butil–*N*–[(2–oxo–1*H*–piridin–3–il)sulfonil]–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida (28 mg, 0,060 mmol) se disolvió en *N,N*–dimetilformamidacon carbonato de potasio (24,72 mg, 0,1789 mmol) y una solución de yodometano (8,464 mg, 3,712 µL, 0,05963 mmol) se añadiógota a gota. La solución se agitó durante 4 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtróy se purificó por LC/MS utilizando un gradiente de 10–99% de acetonitrilo en 5 mM de HCl acuoso para obtener 6–*ter*–butil–*N*–[(1–metil–2–oxo–3–piridil)sulfonil]–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida (2 mg, 0,004 mmol, 7%) ESI–MS *m/z* calc. 483,1828, experimental 484,3 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 2,13 minutos.

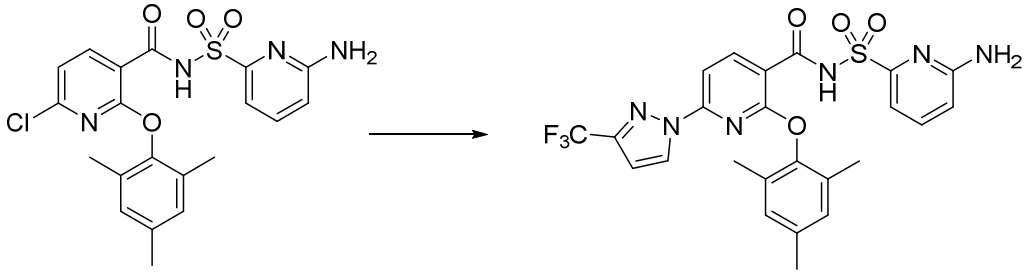
PREPARACIÓN 51: 2–(mesitiloxi)–6–(prop–1–in–1–il)nicotinato de metilo



Prop–1–ino (25,78 µL, 0,4543 mmol) se burbujeó a través de una solución de *N,N*–dimetilformamida (2mL) y trietilamina (409,6 µL, 2,939 mmol)y luego se añadió a una

mezcla de 6–cloro–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxilato de metilo (150 mg, 0,491 mmol), dicloropaladio; trifenilfosfano (34,44 mg, 0,04907 mmol), yoduro de cobre (I) (14,02 mg, 0,07362 mmol) y trifenilfosfina (17,05 µL, 0,07359 mmol) en N,N–dimetilformamida desoxigenada (2 mL) bajo flujo de nitrógeno continuo. La solución resultante se purgó con propino y se tapó. La reacción luego se agitó a 105 °C durante 16 horas. La mezcla enfriada se diluyó con acetato de etiloy se pasó a través de un tapón de celite, lavando con acetato de etilo (10 mL). Agua (7,5 mL) se añadió al filtrado y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajocon acetato de etilo (2 x 10 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaroncon una solución acuosa saturada de cloruro de sodio (10 mL)y se secaron sobre sulfato de sodio. Después de filtración,el solvente se removió a presión reducidapara dar un residuo marrón oscuro. El residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de síliceeluyendo 0–100 % de acetato de etilo en hexanospara obtener 6–prop–1–inil–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxilatode metilo (102,4 mg, 0,331 mmol, 72,9%) ESI–MS *m/z* calc. 309,1365, experimental 310,2 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 0,76 minutos.

Preparación 52: *N*–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–[3–(trifluorometil)pirazol–1–il]–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida



N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–cloro–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida (30 mg, 0,067 mmol), 5–(trifluorometil)–1*H*–pirazol (27,41 mg, 0,2014 mmol), carbonato de potasio (19,49 mg, 0,1410 mmol) y *trans*–diaminociclohexano (1,534 mg, 1,613 µL, 0,01343 mmol) se combinaron en *N,N*–dimetilformamida. En este punto, se añadióyodurode cobre (I) (0,6393 mg, 0,003357 mmol) y la reacción se calentó a 150 °C en el microondasdurante 2 horas. La reacción se filtróy se purificó por LC/MS utilizando un gradiente de 10–99% de acetonitrilo en 5 mM de HCl acuoso para

obtener *N*–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–[3–(trifluorometil)pirazol–1–il]–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida (8 mg, 0,01 mmol, 20%) ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d_6) δ 12,54 (s, 1H), 8,32 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,85 (dd, J = 2,6, 1,1 Hz, 1H), 7,69 – 7,62 (m, 2H), 7,22 (dd, J = 7,4, 0,8 Hz, 1H), 6,99 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 6,97 (s, 2H), 6,72 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,56 (s, 2H), 2,28 (s, 3H), 2,03 (s, 6H). ESI–MS *m/z* calc. 546,1297, experimental 547,2 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 2,1 minutos.

El siguiente compuesto se puede sintetizar usando los procedimientos descritos en la presente:

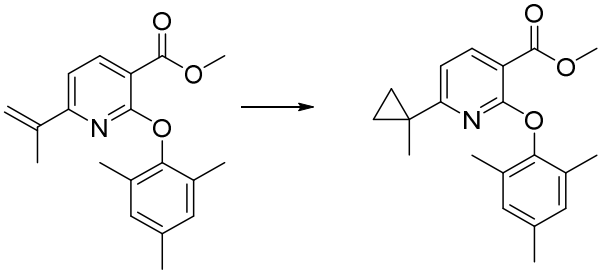
N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–pirazol–1–il–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–[5–metil–3–(trifluorometil)pirazol–1–il]–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–[4–(trifluorometil)pirazol–1–il]–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida, y

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(4–metilpirazol–1–il)–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida.

PREPARACIÓN 53: 2–(mesitiloxi)–6–(1–metilciclopropil)nicotinato de metilo

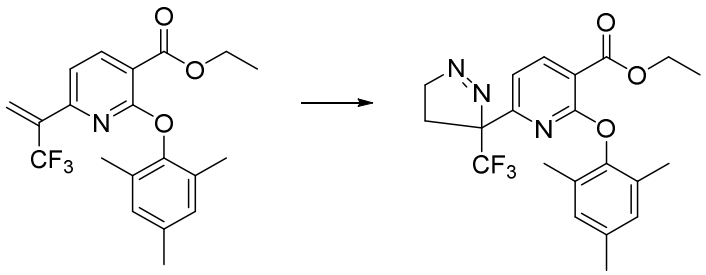


En un vial de microondas, el yodurode trimetilsulfoxonio (5,2 g, 23 mmol) se suspendió en DMSO anhidro (26 mL) bajo nitrógeno.Hidruro de sodio 60%en aceite (1,0 g, 26 mmol)se añadió y la solución resultante se dejó bajo agitación durante 10 min. a temperatura ambiente.6–(prop–1–en–2–il)–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxilatode metilo (2,6 g, 8,4 mmol)se añadiódisuelto en THF anhidro (8 mL) y se dejó agitar a temperatura ambiente 18 horas. La mezcla de reacción se dividió entre agua (100 mL) y acetato de etilo (3 x 100 mL), se separó, luego la fase orgánica se

concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó en gel de sílice usando 0 a 10% de acetato de etilo en heptano que dio el producto deseado 6–(1–metilciclopropil)–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxilatode metilo (1,59 g, 58%)en forma de un aceite. ESI–MS *m/z* calc. 325,2, experimental 326,2 $(M+1)^+$;^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) ppm: 0,60 (m, 2 H), 0,84 (m, 2 H), 1,36 (s, 3 H), 2,01 (s, 6 H), 2,28 (s, 3 H), 3,92 (s, 3 H), 6,83 (s, 2 H), 6,96 (d, *J* = 7,9 Hz, 1 H), 8,16 (d, *J* = 7,9 Hz, 1 H).

PREPARACIÓN 54: 2–(mesitiloxi)–6–(1–(trifluorometil) ciclopropil)nicotinato de etilo

Etapa 1: 2–(mesitiloxi)–6–(3–(trifluorometil)–4,5–dihidro–3*H*–pirazol–3–il)nicotinato de etilo

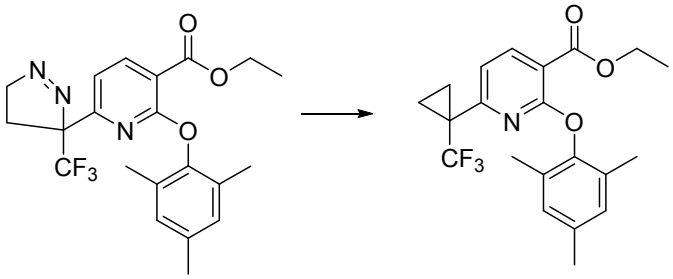


Preparación de una solución de diazometano en éter dietílico: *N*–nitriso–*N*–metilurea (1,87 g, 15,8 mmol) se añadió a una mezcla bifásica de KOH acuosa al 40% (6,7 mL) y éter dietílico (20 mL) enfriado en un baño de hielo. La mezcla se agitó en el baño de hielo durante 20 min (se volvió amarilla)y luego se enfrió en un baño de hielo seco/acetona. Una vez congelada la capa acuosa, la capa de éter se decantó y la solución amarilla se mantuvo bajo nitrógeno hasta estar lista para usar.

La solución anterior de diazometano (15,8 mmol) se añadiógota a gotaa una solución de 6–(3,3,3–trifluoroprop–1–en–2–il)–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxilatode etilo (1,5 g, 3,95 mmol) en éter etílico (20 mL) a 0ºC. El color amarillo del diazometano desapareció espontáneamentedespués de la adición. La reacción se agitó a 0 ºC durante 30 min y la TLC mostró que el material de partida se había consumido por completo. Ácido acético (1 mL) se añadió para neutralizar el exceso de diazometano

hasta que se volvió incoloro y la evolución de las burbujas cesó. La mezcla se diluyó luego con acetato de etilo (50 mL), se lavó con bicarbonato de sodio saturado acuoso (20 mL), salmuera (20 mL), se secó sobre sulfato de sodio anhidroy se concentró para dar 2–(mesitiloxi)–6–(3–(trifluorometil)–4,5–dihidro–3*H*–pirazol–3–il)nicotinatode etilo en forma de un aceite amarillo pálido (1,7 g). ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$)ppm, 1,40 (t, *J* = 6,9 Hz, 3 H), 1,68 – 1,92 (m, 2 H), 1,98 (br s, 6 H), 2,31 (s, 3 H), 3,90 – 4,10 (m, 1 H), 4,43 (q, *J* = 6,9 Hz, 2 H), 4,64 (ddd, *J* = 18,1, 9,5, 4,2 Hz, 1 H), 6,87 (s, 2 H), 7,57 (d, *J* = 7,8 Hz, 1 H), 8,31 (d, *J* = 7,8 Hz, 1 H). LCMS: $[M+H]^+$=422,2.

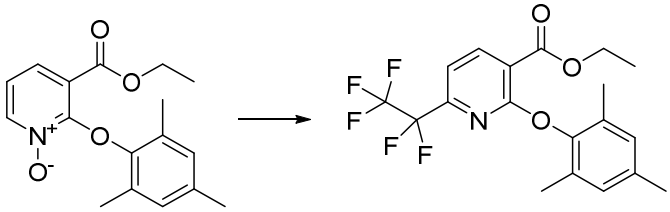
Etapa 2: 2–(mesitiloxi)–6–(1–(trifluorometil)ciclopropil)nicotinato de etilo



2–(mesitiloxi)–6–(3–(trifluorometil)–4,5–dihidro–3*H*–pirazol–3–il)nicotinatode etilo (1,7 g, crudo, 3,9 mmol) se disolvió en *m*–xileno (25 mL). La solución se calentó moderadamente a reflujo durante 2 horas. La TLC mostró que la reacción estaba completa. El solvente se removió y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice, eluyendo con una mezcla de acetato de etilo y heptanos (0–10%), para obtener 1,6 g, crudo (rendimiento cuantitativo) como una mezclainseparable (1:1) de 6–[1–(trifluorometil)ciclopropil]–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxilatode etilo y 6–[–1,1,1–trifluorobut–2–en–2–il]–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxilatode etilo (estereoquímica no definida de la olefina). A fin de remover el alqueno, la mezcla de 6–[1–(trifluorometil)ciclopropil]–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxilato y 6–[(2Z o 2E)–1,1,1–trifluorobut–2–en–2–il]–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxilatode etilo (1,5 g, 3,81 mmol, 1:1) se disolvió en *ter*–butanol (5 mL). Agua (3 mL) se añadióseguido de ácido cítrico (549 mg, 2,86 mmol) y óxido de potasio y osmio (VI) deshidratado (1,4 mg). Finalmente, se añadió *N–óxido*de 4–metilmorfolina monohidrato (568 mg, 4,2 mmol). La mezcla se agitóa temperatura ambientedurante la

noche. LCMS mostró una conversión del 50%. El óxido de potasio y osmio (VI) deshidratado (1,4 mg) se añadió y la reacción se continuó agitando hasta que HPLC mostró que la reacción estaba completa (aproximadamente 40 horas). La reacción se concentró hasta remover la mayor parte del *ter*–butanol. La mezclaacuosa resultante se diluyó con acetato de etilo (60 mL)y se lavó con agua (10 mL), salmuera (10 mL), se secó sobre sulfato de sodio anhidroy se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice, eluyendo con una mezcla de acetato de etilo y heptanos (0–10% luego 50%), para obtener 6–[1–(trifluorometil)ciclopropil]–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxilatode etilo (600 mg, 40%)en forma de un sólido blanco. ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) ppm 0,96 – 1,05 (m, 2 H), 1,15 – 1,23 (m, 2 H), 1,39 (t, *J* = 7,2 Hz, 3 H), 2,01 (s, 6 H), 2,29 (s, 3 H), 4,41 (q, *J* = 7,2 Hz, 2 H), 6,85 (s, 2 H), 7,25 (d, *J* = 8,2 Hz, 1 H), 8,21 (d, *J* = 8,2 Hz, 1 H). LCMS: $[M+H]^+$ = 394,0.

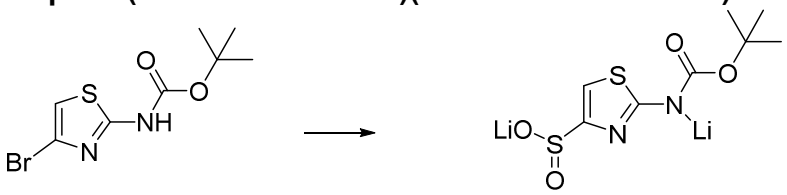
Preparación 55: 2–(mesitiloxi)–6–(perfluoroetil)nicotinato de etilo



En un tubo sellado, 1–óxido de 3–(etoxicarbonil)–2–(mesitiloxi)piridina (1,85 g, 6,14 mmol) se disolvió en tetrahidrofurano anhidro(18,5 mL) con fluoruro de cesio secado a lama (a alto vacío) (93 mg, 0,05 mmol), luego se añadió trimetil(pentafluoroetil)silano (3,53 g, 18,4 mmol) a 0 ℃ y la mezcla de reacciónse agitóa temperatura ambientebajo nitrógeno durante 5 días. Agua destilada (10 mL) y acetato de etilo (50 mL) se añadieron al material crudo. La fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó en gel de sílice usando 0–10% de acetato de etilo en heptano para proporcionar 6–(pentafluoroetil)–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxilatode etilo (480 mg, 25%) en forma de un aceite. $[M + H]^+$ = 404,1 ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) ppm: 1,41 (t, *J* = 7,1 Hz, 3 H), 2,03 (s, 6 H), 2,29 (s, 3 H), 4,45 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 6,87 (s, 2 H), 7,39 (d, *J* = 7,7 Hz, 1 H), 8,36 (d, *J* = 7,8Hz, 1 H).

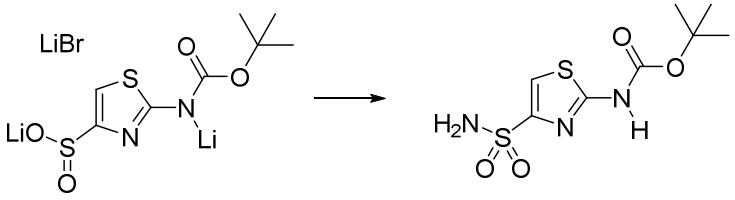
PREPARACIÓN 56: (4–sulfamoiltiazol–2–il)carbamato de *ter*–butilo

Etapa 1: (*ter*–butoxicarbonil)(4–sulfinatotiazol–2–il)amida de litio



Metil–litio (0,70 mL, 1,6 M en éter dietílico, 1,1 mmol) se añadió a una solución de *N*–(4–bromo–1,3–tiazol–2–il)carbamatode *ter*–butilo (279 mg, 1,00 mmol) en tetrahidrofurano anhidro(2 mL) y éter dietílicoanhidro (2 mL) a –78°C. Después de 5 min, se añadió *ter*–butil–litio (1,2 mL, 1,7 M en pentano, 2 mmol) se añadió a –78°C. Se formó una suspensión amarilla clara. Después de 20 min, dióxido de azufre (gas) se burbujeó en la reacción a –78 °C durante 5 min. Se obtuvo una suspensión amarilla clara. La reacción se calentó lentamente hasta temperatura ambientey se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se concentró hasta sequedad y el residuo se trituró con éter dietílico (10 mL) para obtener un sólido amarillo claro (390 mg), que es una mezcla de (*ter*–butoxicarbonil)(4–sulfinatotiazol–2–il)amida de litio y bromuro de litio. $[M+Na]^+$ = 287,0.

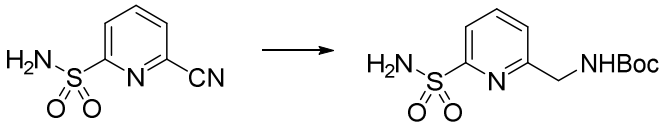
Etapa 2: (4–sulfamoiltiazol–2–il)carbamato de *ter*–butilo



Ácido hidroxilamin–O–sulfónico (147 mg, 1,2 mmol) se añadió a una solución de 2–{[(*ter*–butoxi)carbonil]amino}–1,3–tiazol–4–sulfinatode sodio (330 mg, que contenía bromuro de litio, 0,91 mmol) y acetato de sodio (148 mg, 1,8 mmol) en agua (4 mL) a 0 °C. La reacción se agitóa temperatura ambiente durante 2 horas. Copiosas cantidades de sólidos seprecipitaron. HPLC mostró una conversión completa. La mezcla se agitó a 0 °C durante 5 min. El sólido se filtró, se lavó con agua fría (1 mL)y se secó a alto vacíopara obtener *N*–(4–carbamoil–1,3–tiazol–2–il)carbamatode *ter*–butilo (130 mg,

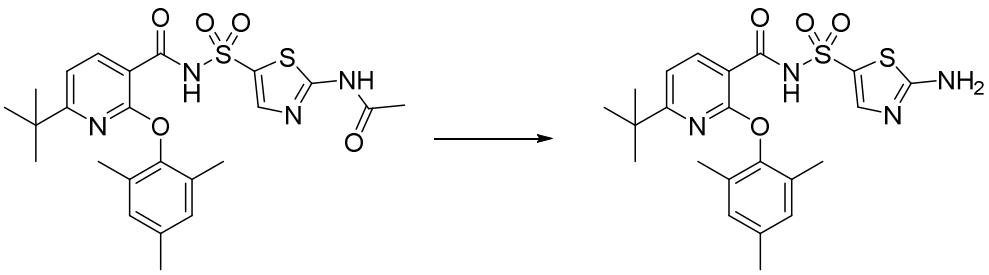
51%) en forma de un sólido blanco. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO–d_6) δ 1,49 (s, 9 H), 7,43 (s, 2 H), 7,67 (s, 1 H), 11,84 (br. s, 1 H). $[M+Na]^+$ = 302,0.

PREPARACIÓN 57: ((6–sulfamoilpiridin–2–il)metil)carbamato de *ter*–butilo



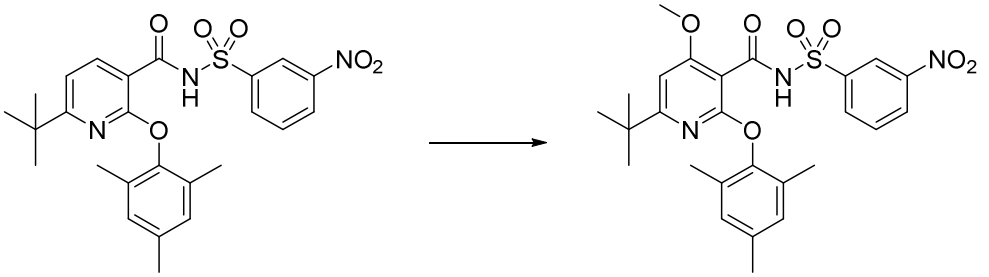
Una solución de 6–cianopiridin–2–sulfonamida (1,00 g, 5,46 mmol) en metanol (25 mL) y amoníaco (5 mL de una solución 7,0 N en metanol, 35 mmol) se trató con una espátula de níquel Raney (2800, suspensión en agua). El recipiente se purgó tres vecescon hidrógeno, luego se dejó agitar a temperatura ambientebajo una atmósfera de hidrógeno durante 18 horas. La mezcla de reacción cruda se filtró sobre un taco de celite, se lavó con metanoly se concentró a presión reducida. El residuo se extrajo en diclorometano (25 mL)y se trató sucesivamente con trietilamina (1,52 mL, 10,9 mmol) y dicarbonato de di–ter–butilo (1,55 g, 7,10 mmol). Después de aproximadamente 1 hora, se añadió tetrahidrofurano (10 mL) en un intento por ayudar a solubilizarla mezcla de reacción. Después de otra hora, la reacción se concentró a presión reducida, se transfirió a un embudo de separación de 250 mL con agua (50 mL)y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 mL), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentrarona presión reducida. El residuo se purificó en 40g degel de sílice utilizando un gradiente de 50% a 100% de acetato de etilo en heptanospara obtener ((6–sulfamoilpiridin–2–il)metil)carbamatode *ter*–butilo (217 mg, 14%) en forma de un sólido blanco. ^{1}H RMN (300 MHz, Acetona–d_6) ppm 1,43 (s, 9 H), 4,43 (d, J = 6,0 Hz, 2 H), 6,48 – 6,77 (m, 3 H), 7,58 (d, J = 7,8 Hz, 1 H), 7,83 (d, J = 7,8 Hz, 1 H), 7,97 – 8,10 (m, 1 H). $[M+Na]^+$ = 310,1.

PREPARACIÓN 58: *N*–(2–aminotiazol–5–il)sulfonil–6–*ter*–butil–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida



En un vial de 4 mL, una solución de *N*–(2–acetamidotiazol–5–il)sulfonil–6–*ter*–butil–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida (14,6 mg, 0,0269 mmol) y ácido clorhídrico acuoso(268,5 µL de 4 M, 1,074 mmol) en dioxano (277,4 µL) se agitó a 90 °C durante 1 hora.La mezcla de reacción se enfrióy se purificó directamentepor cromatografía preparativa en fase inversautilizando una columna C_18 y un gradiente de 30–99 acetonitrilo en aguaque contenía 5 mM de ácido clorhídricopara obtener *N*–(2–aminotiazol–5–il)sulfonil–6–*ter*–butil–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida (5,9 mg, 0,012 mmol, 45%) en forma de un sólido blanco. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) *δ* 12,10 (s, 1H), 8,02 (s, 2H), 7,95 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,12 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 6,90 (s, 2H), 2,25 (s, 3H), 1,97 (s, 7H), 1,04 (s, 10H). ESI–MS *m/z* calc. 474,1, experimental 475,2 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 2,11 minutos.

PREPARACIÓN 59: 6–(*ter*–butil)–2–(mesitiloxi)–4–metoxi–*N*–((3–nitrofenil)sulfonil)nicotinamida

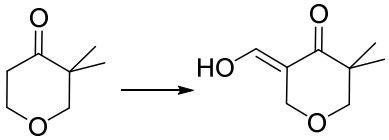


En un recipiente de microondas de 10 mL se añadió 6–*ter*–butil–*N*–(3–nitrofenil)sulfonil–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida (85 mg, 0,17 mmol) disuelto en metanol anhidro (684,1 mg, 864,9 µL, 21,35 mmol) y xileno (850,0 µL) y a ello se añadió diacetoxipaladio (3,835 mg, 0,01708 mmol), (diacetoxiyodo)benceno (165,0 mg, 0,5124 mmol) y tamices moleculares 4 Angstrom . La mezcla se calentó en un baño de aceitehasta 100 °C durante 18 horas. Una segunda alícuota de

diacetoxipaladio (3,835 mg, 0,01708 mmol) se añadió y la mezcla de reacciónse calentó en un baño de aceitehasta 100 °C durante 48 horas adicionales. La mezcla se dejó enfriar y la mezcla se filtró y la solución resultante se purificó por cromatografía preparativa en fase inversautilizando una columna $C_1$8 y un gradiente de 30–99 acetonitrilo en aguaque contenía 5 mM de ácido clorhídricopara obtener 6–*ter*–butil–4–metoxi–*N*–(3–nitrofenil)sulfonil–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida (20,7 mg, 0,0388 mmol, 23%).^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 12,89 (s, 1H), 8,61 (t, J = 2,0 Hz, 1H), 8,49 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 8,36 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,92 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 6,82 (s, 2H), 6,72 (s, 1H), 3,84 (s, 3H), 2,22 (s, 3H), 1,86 (s, 6H), 1,03 (s, 10H). ESI–MS *m/z* calc. 527,1726, experimental 528,2 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 2,2 minutos.

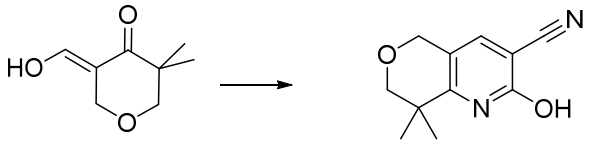
PREPARACIÓN 60:2–cloro–8,8–dimetil–7,8–dihidro–5*H*–pirano[4,3–*b*]piridin–3–carbonitrilo

Etapa 1: 5–(hidroximetilen)–3,3–dimetiltetrahidro–4*H*–piran–4–ona



A una solución de 3,3–dimetiltetrahidropiran–4–ona (1,8 g, 14 mmol) en éter (50 mL) se añadió formiato de etilo (1,040 g, 1,134 mL, 14,04 mmol). La mezcla se enfrió hasta 0 °C. Etóxido de sodio (1,051 g, 15,44 mmol) se añadió a 0 °C. La mezcla se dejó calentar hasta temperatura ambiente, se agitó durante la nochey luego se evaporóhasta sequedad. El material crudo se usó directamenteen la siguiente etapa sin ulterior purificación.

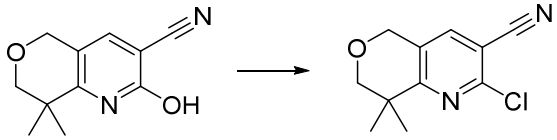
Etapa 2: 2–hidroxi–8,8–dimetil–7,8–dihidro–5*H*–pirano[4,3–*b*]piridin–3–carbonitrilo



A una suspensión de 5–(hidroximetilen)–3,3–dimetil–tetrahidropiran–4–ona (2,2 g, 14 mmol) en piridina (100 mL) se añadió 2–cianoacetamida (1,177 g, 14,00 mmol). La mezcla se calentó a reflujo durante la noche. La mezcla de reacción se evaporóhasta

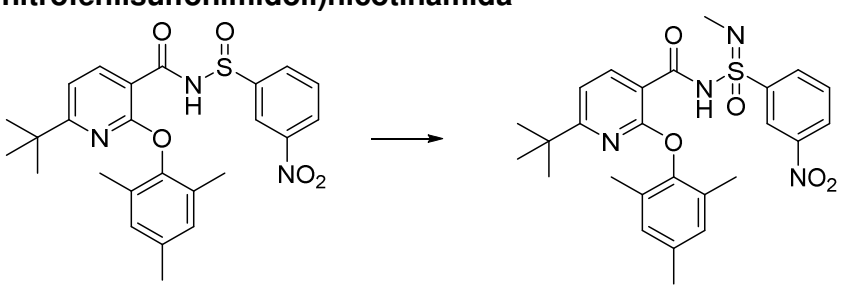
sequedad y el residuo se dividió entre acetato de etilo y agua. La capa acuosa se extrajotres vecescon acetato de etiloy luego tres vecescon una mezcla 2:1 de diclorometano e isopropanol. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se evaporaronhasta sequedad. El residuo se lavó con metanol para obtener el producto (205 mg, 1,00 mmol,7,1%).^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo–*d*) *δ* 7,55 (s, 1H), 4,54 (s, 2H), 3,61 (s, 2H), 3,49 (s, 1H), 1,42 (s, 6H).

Etapa 3:2–cloro–8,8–dimetil–7,8–dihidro–5*H*–pirano[4,3–*b*]piridin–3–carbonitrilo



Una mezcla de 2–hidroxi–8,8–dimetil–7,8–dihidro–5*H*–pirano[4,3–*b*]piridin–3–carbonitrilo (240 mg, 1,17 mmol) en oxicloruro de fósforo (2,5 mL, 26,82 mmol) se calentó hasta 105 °C durante 6 horas. La mezcla de reacción se evaporóhasta sequedad.El residuo se añadiógota a gotaalaguay luego se extrajeron tres vecescon acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraronhasta sequedad. El material crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (0–10% de acetato de etilo en hexanos) para proporcionar 2–cloro–8,8–dimetil–7,8–dihidro–5*H*–pirano[4,3–*b*]piridin–3–carbonitrilo (240 mg, 1,08 mmol, 92,3%) en forma de un sólido amarillo. ^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo–*d*) *δ* 7,57 (s, 1H), 4,78 (d, *J* = 0,9 Hz, 2H), 3,71 (s, 2H), 1,33 (s, 6H).

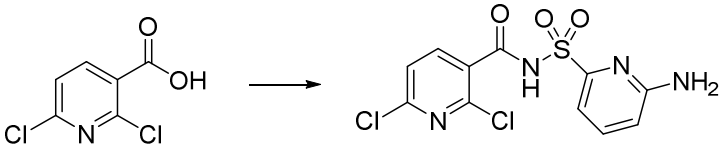
PREPARACIÓN 61: 6–(*ter*–butil)–2–(mesitiloxi)–*N*–(*N*–metil–3–nitrofenilsulfonimidoil)nicotinamida



A una solución de *rac*–6–*ter*–butil–*N*–(3–nitrobencensulfinil)–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida (253 mg, 0,525 mmol) en acetonitrilo (4,1 mL) se añadió*N*–clorosuccinimida (217 mg, 1,63 mmol) a 0 ºC. La mezcla luego se agitó a temperatura ambientehasta que no quedó más material de partida (aproximadamente 1 hora). Metilamina (0,79 mL de una solución 2,0 M en THF, 1,6 mmol) se añadió a la reacción a 0 ºC y la mezcla se agitó durante 1 horaa temperatura ambientey luego se neutralizó por adición de agua (3 mL). La mezcla se extrajocon acetato de etilo (2 x 10 mL), las capas orgánicas se combinaron, se secaron sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó en 25 g degel de sílice utilizando un gradiente de 0% a 45% de acetato de etilo en heptanospara obtener 6–(*ter*–butil)–2–(mesitiloxi)–*N*–(*N*–metil–3–nitrofenilsulfonimidoil)nicotinamida (170 mg, 63% de rendimiento) en forma de un sólido blanco. ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) ppm 1,06 (s, 9 H), 2,02 (s, 6 H), 2,28 (s, 3 H), 2,78 (s, 3 H), 6,83 (s, 2 H), 6,91 (d, *J* = 7,8 Hz, 1 H), 7,74 (t, *J* = 8,0 Hz, 1 H), 8,24 (d, *J* = 8,0 Hz, 1 H), 8,38 (d, *J* = 8,3 Hz, 1 H), 8,45 (d, *J* = 7,7 Hz, 1 H), 8,83 – 8,87 (m, 1 H). $[M+H]^+$ = 511,1.

PREPARACIÓN 62:*N*–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(5–metoxi–2–metil–fenil)–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida

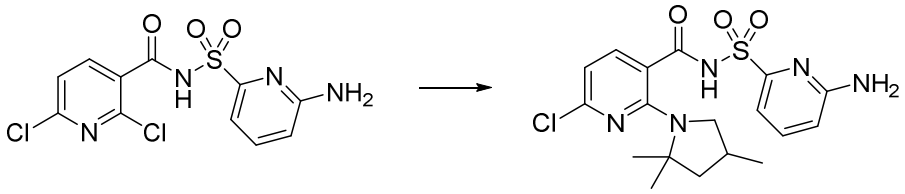
Etapa 1: *N*–((6–aminopiridin–2–il)sulfonil)–2,6–dicloronicotinamida



Ácido 2,6–dicloro–piridin–3–carboxílico (20,2 g, 105 mmol) se disolvió en *N,N*–dimetilformamida (200 mL)y se agitó bajo nitrógeno y CDI (25,5 g, 158 mmol) se añadió en una porción. La reacción se calentó hasta 65 ºCy se calentó durante 1 h. En un envase separado, 6–aminopiridin–2–sulfonamida (18,2 g, 105 mmol) se disolvió en *N,N*–dimetilformamida (100 mL) bajo nitrógeno y NaH (4,40 g, 60%, 110 mmol) se añadióen porcionespara mitigar la producción de gas y la reacción se agitó durante 1 h.Las dos reacciones se combinaron en una porción a 65 ºC.La reacción se agitó durante 30 miny se evaporópara remover la mayor parte de *N,N*–dimetilformamida.El

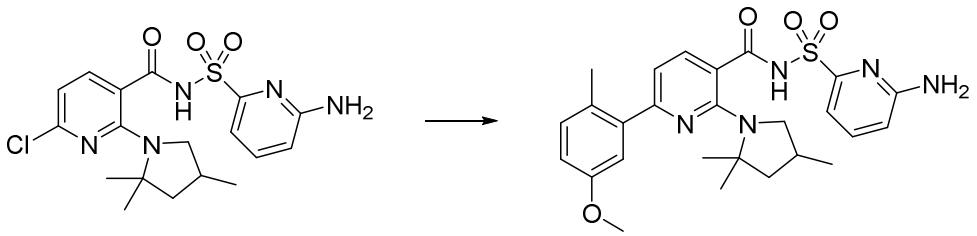
residuo se vertió en hielo y se acidificó (pH=~3) por adición de HCl 6 M.El sólido se colectó por filtracióny se lavó con agua (100 mL) y metanol (30 mL)y se combinó con el siguiente material crudo después de secar.El filtrado y el lavado se combinaron y se extrajo con acetato de etilo (3 x 500 mL). Las capas orgánicas se lavaron una vez con salmuera (500 mL), se secaron sobre sulfato de sodio y se evaporaron.El material crudo se suspendió en una mezcla de solventes de diclorometano/acetato de etilo/metanol (30/30/30 mL), la suspensión se sonicó durante 30 miny se filtró.El sólido se lavó con éter (2 x 150 mL)y se secó para dar 19,8 g de sólido blanco (54%).El filtrado luego se concentró para obtener 6,0 g (16%) de producto.LCMS: 347 [M+H]+; ^{1}H RMN (DMSO–d_6, 250 MHz):8,11 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,80–7,55 (m, 2H), 7,19 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 6,75 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,71 (s, 2H) ppm

Etapa 2:*N*–((6–aminopiridin–2–il)sulfonil)–6–cloro–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)nicotinamida



N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–2,6–dicloro–piridin–3–carboxamida (1,02 g, 2,94 mmol), 2,2,4–trimetilpirrolidina (ácido clorhídrico (1)) (1,319 g, 8,814 mmol) y carbonato de potasio (2,030 g, 14,69 mmol) se combinaron en dimetilsulfóxido (8,160 mL)y se calentó a 100 ºC durante 16 h. La reacción se diluyó con agua y el pH se ajustó a 7. La mezcla acuosa se extrajocon acetato de etilo (3 x 100 mL). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodioy se evaporó. El material crudo se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con 0–100% de acetato de etilo en hexanospara obtener *N*–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–cloro–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida (700 mg, 1,65 mmol, 56,2%) ESI–MS *m/z* calc. 423,1132, experimental 424,2 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 0,63 minutos.

Etapa 3:



N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–cloro–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida (42 mg, 0,10 mmol), ácido (5–metoxi–2–metil–fenil)borónico (25 mg, 0,15 mmol), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (11 mg, 0,010 mmol) y carbonato de potasio acuoso 2 M (0,2 mL, 4 mmol) se combinaron en *N*,*N*–dimetilformamida (1 mL)y se irradió en el reactor de microondas durante 20 min a 120 °C. La reacción se filtróy se purificó por LC/MS utilizando un gradiente de 10–99% de acetonitrilo en 5 mM de HCl acuoso para obtener *N*–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(5–metoxi–2–metil–fenil)–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamidaen forma de una sal de ácido clorhídrico (12 mg, 0,022 mmol, 22%). ESI–MS *m/z* calc. 509,21, experimental 510,5 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1,42 minutos.

El siguiente compuesto se puede sintetizar usando los procedimientos descritos en la presente:

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(o–tolil)–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida,

N–(bencensulfonil)–6–(3–fluoro–5–hidroxi–fenil)–2–[(4S)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–ciclopropil–2–[(4S)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(3–fluoro–5–hidroxi–fenil)–2–[(4S)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(4–isopropilfenil)–2–[(4S)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(4–isopropilfenil)–2–[(4R)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–cloro–2–[(4S)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–2–[(4S)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(2,4–dimetilfenil)–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida,

ter–butil 5–[5–[(6–amino–2–piridil)sulfonilcarbamoil]–6–[(4S)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]–2–piridil]–3,6–dihidro–2*H*–piridin–1–carboxilato,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–3–[(2S,5R)–2,5–dimetilpirrolidin–1–il]–5–(6–isopropoxi–3–piridil)pirazin–2–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–5–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)–3–[(4S)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]pirazin–2–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–norbornan–2–il–2–[(4S)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–isopropenil–2–[(4S)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(6,6–dimetil–2,3–dihidropiran–4–il)–2–[(4S)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(3,4–dihidro–2H–piran–6–il)–2–[(4S)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(2,3–dihidrofuran–4–il)–2–[(4S)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(1,2–dimetilpropil)–2–[(4S)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–tetrahidropiran–2–il–2–[(4S)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida,

N–[(2–oxo–1H–piridin–3–il)sulfonil]–6–tetrahidropiran–2–il–2–[(4S)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(1,2–dimetilprop–1–enil)–2–[(4S)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida,
N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(3,4–dihidro–2H–piran–5–il)–2–[(4S)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida,
N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–tetrahidrofuran–3–il–2–[(4S)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida,
N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–tetrahidropiran–3–il–2–[(4S)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida,
6–(1–acetil–4–piperidil)–*N*–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–2–[(4S)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida,
N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–[4–(trifluorometil)ciclohexen–1–il]–2–[(4S)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida,
N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(2–ciclopropiletil)–2–[(4S)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida,
N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–[4–(trifluorometil)ciclohexil]–2–[(4S)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida,
N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(2–hidroxi–5,5–dimetil–ciclohexil)–2–[(4S)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida,
N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(3,3–dimetil–6–oxo–ciclohexen–1–il)–2–[(4S)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida,
N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–isopropil–2–[(4S)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida,
N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–etil–2–[(4S)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida,
N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(3,6–dihidro–2H–piran–4–il)–2–[(4S)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida,
N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–tetrahidropiran–4–il–2–[(4S)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–isobutil–2–[(4S)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida,

4–[5–[(6–amino–2–piridil)sulfonilcarbamoil]–6–[(4S)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]–2–piridil]–3,6–dihidro–2H–piridin–1–carboxilato de *ter*–butil,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(2–metilprop–1–enil)–2–[(4S)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida,

4–[5–[(6–amino–2–piridil)sulfonilcarbamoil]–6–[(4S)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]–2–piridil]–2,3–dihidropirrol–1–carboxilato de *ter*–butil,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(4–fluoro–2–metil–fenil)–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–fenil–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(4–fluorofenil)–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(3–etoxi–5–fluoro–fenil)–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(p–tolil)–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(3–isobutoxifenil)–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(2–fluoro–5–isobutoxi–fenil)–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(4–cloro–3–propoxi–fenil)–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(4–cloro–3–isobutoxi–fenil)–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(4–isobutoxifenil)–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(4–isopropilfenil)–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(4–cloro–3–isopropoxi–fenil)–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(4–isopropoxifenil)–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(4–clorofenil)–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(4–isopropilfenil)–2–(4–metil–1–piperidil)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(2–fluoro–5–isobutoxi–fenil)–2–(4–metil–1–piperidil)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(4–isobutoxifenil)–2–(4–metil–1–piperidil)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(4–cloro–3–isobutoxi–fenil)–2–(4–metil–1–piperidil)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(4–cloro–3–propoxi–fenil)–2–(4–metil–1–piperidil)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(3–isobutoxifenil)–2–(4–metil–1–piperidil)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–2–[(2S,5R)–2,5–dimetilpirrolidin–1–il]–6–fenil–piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–2–[(2S,5R)–2,5–dimetilpirrolidin–1–il]–6–(4–fluorofenil)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–2–[(2S,5R)–2,5–dimetilpirrolidin–1–il]–6–(4–metoxifenil)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–2–[(2R,5S)–2,5–dimetilpirrolidin–1–il]–6–(3–etoxi–5–fluoro–fenil)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(4–clorofenil)–2–[(2S,5R)–2,5–dimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(4–cloro–3–isobutoxi–fenil)–2–[(2S,5R)–2,5–dimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–2–[(2S,5R)–2,5–dimetilpirrolidin–1–il]–6–(4–isobutoxifenil)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–2–[(2S,5R)–2,5–dimetilpirrolidin–1–il]–6–(4–isopropilfenil)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(4–cloro–3–isopropoxi–fenil)–2–[(2S,5R)–2,5–dimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(4–cloro–3–propoxi–fenil)–2–[(2R,5S)–2,5–dimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–2–[(2S,5R)–2,5–dimetilpirrolidin–1–il]–6–(2–fluoro–5–isobutoxi–fenil)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–2–[(2S,5R)–2,5–dimetilpirrolidin–1–il]–6–(3–isobutoxifenil)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–2–[(2S,5R)–2,5–dimetilpirrolidin–1–il]–6–(6–metoxi–2–piridil)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–2–[(2R,5S)–2,5–dimetilpirrolidin–1–il]–6–(p–tolil)piridin–3–carboxamida,

N–[(3S)–3–aminopirrolidin–1–il]sulfonil–6–(4–fluoro–3–metil–fenil)–2–[(4S)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (Compuesto 2472),

N–[(3S)–3–aminopirrolidin–1–il]sulfonil–6–(3–fluoro–4–metil–fenil)–2–[(4S)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (Compuesto 2587),

N–[(3S)–3–aminopirrolidin–1–il]sulfonil–6–(2–fluoro–4–metil–fenil)–2–[(4S)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (Compuesto 1967),

N–[(3S)–3–aminopirrolidin–1–il]sulfonil–6–(3–fluoro–2–metil–fenil)–2–[(4S)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (Compuesto 2199),

N–[(3S)–3–aminopirrolidin–1–il]sulfonil–6–(m–tolil)–2–[(4S)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (Compuesto 2339),
N–[(3S)–3–aminopirrolidin–1–il]sulfonil–6–(3–fluoro–5–metil–fenil)–2–[(4S)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (Compuesto 1819),
N–[(3S)–3–aminopirrolidin–1–il]sulfonil–6–(2–fluoro–5–metil–fenil)–2–[(4S)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (Compuesto 2016),
N–[(3S)–3–aminopirrolidin–1–il]sulfonil–6–(2–metoxifenil)–2–[(4S)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (Compuesto 2666),
N–[(3S)–3–aminopirrolidin–1–il]sulfonil–6–(3–metoxifenil)–2–[(4S)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (Compuesto 2240),
N–[(3S)–3–aminopirrolidin–1–il]sulfonil–6–(3,4–difluorofenil)–2–[(4S)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (Compuesto 2229),
N–[(3S)–3–aminopirrolidin–1–il]sulfonil–6–(4–metoxifenil)–2–[(4S)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (Compuesto 2327),
N–[(3S)–3–aminopirrolidin–1–il]sulfonil–6–(2,4–difluorofenil)–2–[(4S)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (Compuesto 1947),
N–[(3S)–3–aminopirrolidin–1–il]sulfonil–6–(2–etoxifenil)–2–[(4S)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (Compuesto 2050),
N–[(3S)–3–aminopirrolidin–1–il]sulfonil–6–(2,3–difluorofenil)–2–[(4S)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (Compuesto 2110),
N–[(3S)–3–aminopirrolidin–1–il]sulfonil–6–(3–etoxifenil)–2–[(4S)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (Compuesto 2570),
N–[(3S)–3–aminopirrolidin–1–il]sulfonil–6–(3,5–difluorofenil)–2–[(4S)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (Compuesto 1716),
N–[(3S)–3–aminopirrolidin–1–il]sulfonil–6–(4–etoxifenil)–2–[(4S)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (Compuesto 2525),
N–[(3S)–3–aminopirrolidin–1–il]sulfonil–6–(2,5–difluorofenil)–2–[(4S)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (Compuesto 2489),

N–[(3S)–3–aminopirrolidin–1–il]sulfonil–6–(2–isopropoxifenil)–2–[(4S)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (Compuesto 1897),
N–[(3S)–3–aminopirrolidin–1–il]sulfonil–6–(3–isopropoxifenil)–2–[(4S)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (Compuesto 2156),
N–[(3S)–3–aminopirrolidin–1–il]sulfonil–6–(4–isopropoxifenil)–2–[(4S)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (Compuesto 2120),
N–[(3S)–3–aminopirrolidin–1–il]sulfonil–6–[2–(trifluorometoxi)fenil]–2–[(4S)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (Compuesto 2070),
N–[(3S)–3–aminopirrolidin–1–il]sulfonil–6–fenil–2–[(4S)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (Compuesto 1725),
N–[(3S)–3–aminopirrolidin–1–il]sulfonil–6–[3–(trifluorometoxi)fenil]–2–[(4S)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (Compuesto 2029),
N–[(3S)–3–aminopirrolidin–1–il]sulfonil–6–(2–fluorofenil)–2–[(4S)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (Compuesto 2045),
N–[(3S)–3–aminopirrolidin–1–il]sulfonil–6–[4–(trifluorometoxi)fenil]–2–[(4S)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (Compuesto 1763),
N–[(3S)–3–aminopirrolidin–1–il]sulfonil–6–(3–fluorofenil)–2–[(4S)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (Compuesto 2414),
N–[(3S)–3–aminopirrolidin–1–il]sulfonil–6–[3–(trifluorometil)fenil]–2–[(4S)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (Compuesto 2220),
N–[(3S)–3–aminopirrolidin–1–il]sulfonil–6–[4–(trifluorometil)fenil]–2–[(4S)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (Compuesto 1900),
N–[(3S)–3–aminopirrolidin–1–il]sulfonil–6–(3,5–dimetilfenil)–2–[(4S)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (Compuesto 1839),
N–[(3S)–3–aminopirrolidin–1–il]sulfonil–6–(3,4–dimetilfenil)–2–[(4S)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (Compuesto 2605),
N–[(3S)–3–aminopirrolidin–1–il]sulfonil–6–(2,3–dimetilfenil)–2–[(4S)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (Compuesto 2225),

N–[(3S)–3–aminopirrolidin–1–il]sulfonil–6–(2,5–dimetilfenil)–2–[(4S)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (Compuesto 1736),
N–[(3S)–3–aminopirrolidin–1–il]sulfonil–6–(5–fluoro–2–metil–fenil)–2–[(4S)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (Compuesto 2490),
2–[(2R,5S)–2,5–dimetilpirrolidin–1–il]–6–(3–etoxi–5–fluoro–fenil)–*N*–(1H–pirazol–5–ilsulfonil)piridin–3–carboxamida,
2–[(2S,5R)–2,5–dimetilpirrolidin–1–il]–6–(3–isobutoxifenil)–*N*–(1H–pirazol–5–ilsulfonil)piridin–3–carboxamida,
2–[(2S,5R)–2,5–dimetilpirrolidin–1–il]–6–(2–fluoro–5–isobutoxi–fenil)–*N*–(1H–pirazol–5–ilsulfonil)piridin–3–carboxamida,
6–(4–cloro–3–propoxi–fenil)–2–[(2R,5S)–2,5–dimetilpirrolidin–1–il]–*N*–(1H–pirazol–5–ilsulfonil)piridin–3–carboxamida,
6–(4–cloro–3–isobutoxi–fenil)–2–[(2S,5R)–2,5–dimetilpirrolidin–1–il]–*N*–(1H–pirazol–5–ilsulfonil)piridin–3–carboxamida,
2–[(2S,5R)–2,5–dimetilpirrolidin–1–il]–6–(6–metoxi–2–piridil)–*N*–(1H–pirazol–5–ilsulfonil)piridin–3–carboxamida,
6–(4–cloro–3–isopropoxi–fenil)–2–[(2S,5R)–2,5–dimetilpirrolidin–1–il]–*N*–(1H–pirazol–5–ilsulfonil)piridin–3–carboxamida,
2–[(2S,5R)–2,5–dimetilpirrolidin–1–il]–6–(3–fluoro–5–isopropoxi–fenil)–*N*–(1H–pirazol–5–ilsulfonil)piridin–3–carboxamida,
2–[(2S,5R)–2,5–dimetilpirrolidin–1–il]–6–(4–isobutoxifenil)–*N*–(1H–pirazol–5–ilsulfonil)piridin–3–carboxamida,
2–[(2S,5R)–2,5–dimetilpirrolidin–1–il]–6–(4–isopropilfenil)–*N*–(1H–pirazol–5–ilsulfonil)piridin–3–carboxamida,
N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)–5–metil–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida,
N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(6–isopropoxi–3–piridil)–5–metil–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(4–etoxifenil)–5–metil–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(3–metoxifenil)–5–metil–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(4–fluorofenil)–5–metil–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–2–[(2R,5S)–2,5–dimetilpirrolidin–1–il]–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)–5–metil–piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–2–[(2R,5S)–2,5–dimetilpirrolidin–1–il]–6–(6–isopropoxi–3–piridil)–5–metil–piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(5–metoxi–2–metil–fenil)–5–metil–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–2–[(2S,5R)–2,5–dimetilpirrolidin–1–il]–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)–4–metoxi–piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(4–piridil)–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(6–isopropil–3–piridil)–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(2–isopropil–4–piridil)–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(1–isopropilpirazol–4–il)–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(1–isobutilpirazol–4–il)–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(2–isopropilpirazol–3–il)–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–[2–[isobutil(metil)amino]–4–piridil]–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(6–etoxipirazin–2–il)–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(5–isopropoxipirazin–2–il)–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(2–isopropoxipirimidin–5–il)–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(6–isobutoxi–2–metil–3–piridil)–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–[3–fluoro–5–(2–hidroxi–2–metil–propoxi)fenil]–2–[(4S)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida,

N–(bencensulfonil)–6–[3–fluoro–5–(3–hidroxi–2–metil–propoxi)fenil]–2–[(4S)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–[3–fluoro–5–(3–hidroxi–2–metil–propoxi)fenil]–2–[(4S)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida,

N–(bencensulfonil)–6–[3–fluoro–5–(2–hidroxi–2–metil–propoxi)fenil]–2–[(4S)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–2–[(2S,5R)–2,5–dimetilpirrolidin–1–il]–6–(5–isopropoxi–3–piridil)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–[5–(ciclopentoxi)–3–piridil]–2–[(2S,5R)–2,5–dimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(2–metoxi–3–piridil)–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–2–[(2S,5R)–2,5–dimetilpirrolidin–1–il]–6–(5–isobutoxi–3–piridil)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–[(E)–2–ciclopropilvinil]–2–[(4S)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida,

N–[(2–amino–3–piridil)sulfonil]–6–(2,3–difluorofenil)–2–[(4S)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (Compuesto 2291),

N–[(2–amino–3–piridil)sulfonil]–6–(3–etoxifenil)–2–[(4S)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (Compuesto 1822),
N–[(2–amino–3–piridil)sulfonil]–6–(2,5–difluorofenil)–2–[(4S)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (Compuesto 2105),
N–[(2–amino–3–piridil)sulfonil]–6–(4–etoxi–3–fluoro–fenil)–2–[(4S)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (Compuesto 2403),
N–[(2–amino–3–piridil)sulfonil]–6–(2,4–dimetilfenil)–2–[(4S)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (Compuesto 1871),
N–[(2–amino–3–piridil)sulfonil]–6–(2–fluoro–5–metil–fenil)–2–[(4S)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (Compuesto 2205),
N–[(2–amino–3–piridil)sulfonil]–6–(2–isopropoxifenil)–2–[(4S)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (Compuesto 2623),
N–[(2–amino–3–piridil)sulfonil]–6–(5–etoxi–2–fluoro–fenil)–2–[(4S)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (Compuesto 2149),
N–[(2–amino–3–piridil)sulfonil]–6–(3–etoxi–2–fluoro–fenil)–2–[(4S)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (Compuesto 1847),
N–[(2–amino–3–piridil)sulfonil]–6–(2–etoxi–4–fluoro–fenil)–2–[(4S)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (Compuesto 1808),
N–[(2–amino–3–piridil)sulfonil]–6–(3–etoxi–5–fluoro–fenil)–2–[(4S)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (Compuesto 2018),
N–[(2–amino–3–piridil)sulfonil]–6–(3–etoxi–4–fluoro–fenil)–2–[(4S)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (Compuesto 2665),
N–[(2–amino–3–piridil)sulfonil]–6–(3–clorofenil)–2–[(4S)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (Compuesto 2183),
N–[(2–amino–3–piridil)sulfonil]–6–(4–metil–1–naftil)–2–[(4S)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (Compuesto 2126),
N–[(2–amino–3–piridil)sulfonil]–6–[2–(trifluorometoxi)fenil]–2–[(4S)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (Compuesto 2539),

N–[(2–amino–3–piridil)sulfonil]–6–[3–(trifluorometoxi)fenil]–2–[(4S)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (Compuesto 2245),
N–[(2–amino–3–piridil)sulfonil]–6–[4–(trifluorometoxi)fenil]–2–[(4S)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (Compuesto 2223),
N–[(2–amino–3–piridil)sulfonil]–6–[2–(trifluorometil)fenil]–2–[(4S)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (Compuesto 2040),
N–[(2–amino–3–piridil)sulfonil]–6–(4,5–difluoro–2–metoxi–fenil)–2–[(4S)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (Compuesto 2334),
N–[(2–amino–3–piridil)sulfonil]–6–[3–(trifluorometil)fenil]–2–[(4S)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (Compuesto 2593),
N–[(2–amino–3–piridil)sulfonil]–6–(3,5–difluoro–2–metoxi–fenil)–2–[(4S)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (Compuesto 2006),
N–[(2–amino–3–piridil)sulfonil]–6–(o–tolil)–2–[(4S)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (Compuesto 1766),
N–[(2–amino–3–piridil)sulfonil]–6–[4–(trifluorometil)fenil]–2–[(4S)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (Compuesto 2048),
N–[(2–amino–3–piridil)sulfonil]–6–(2,3–difluoro–4–metoxi–fenil)–2–[(4S)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (Compuesto 2302),
N–[(2–amino–3–piridil)sulfonil]–6–(3,5–difluoro–4–metoxi–fenil)–2–[(4S)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (Compuesto 2457),
N–[(2–amino–3–piridil)sulfonil]–6–(3,4–difluoro–5–metoxi–fenil)–2–[(4S)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (Compuesto 1998),
N–[(2–amino–3–piridil)sulfonil]–6–(4–metoxi–2,3–dimetil–fenil)–2–[(4S)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (Compuesto 2450),
N–[(2–amino–3–piridil)sulfonil]–6–(2,4–difluorofenil)–2–[(4S)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (Compuesto 2447),
N–[(2–amino–3–piridil)sulfonil]–6–(3–metoxifenil)–2–[(4S)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (Compuesto 2164),

N–[(2–amino–3–piridil)sulfonil]–6–(1H–indol–6–il)–2–[(4S)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (Compuesto 2054),
N–[(2–amino–3–piridil)sulfonil]–6–(3–etoxi–5–metil–fenil)–2–[(4S)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (Compuesto 2241),
N–[(2–amino–3–piridil)sulfonil]–6–(1–metilindol–6–il)–2–[(4S)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (Compuesto 2401),
N–[(2–amino–3–piridil)sulfonil]–6–(2–cianofenil)–2–[(4S)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (Compuesto 2437),
ter–butil 2–[5–[(2–amino–3–piridil)sulfonilcarbamoil]–6–[(4S)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]–2–piridil]indol–1–carboxilato (Compuesto 2657),
N–[(2–amino–3–piridil)sulfonil]–6–(2–fluorofenil)–2–[(4S)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (Compuesto 1790),
N–[(2–amino–3–piridil)sulfonil]–6–(4–etoxifenil)–2–[(4S)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (Compuesto 1945),
N–[(2–amino–3–piridil)sulfonil]–6–(3–fluorofenil)–2–[(4S)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (Compuesto 1873),
N–[(2–amino–3–piridil)sulfonil]–6–(3–cianofenil)–2–[(4S)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (Compuesto 1824),
N–[(2–amino–3–piridil)sulfonil]–6–(4–fluorofenil)–2–[(4S)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (Compuesto 2435),
N–[(2–amino–3–piridil)sulfonil]–6–(4–cianofenil)–2–[(4S)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (Compuesto 2096),
N–[(2–amino–3–piridil)sulfonil]–6–(2–hidroxi–4–metil–fenil)–2–[(4S)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (Compuesto 1731),
N–[(2–amino–3–piridil)sulfonil]–6–(3–fluoro–2–hidroxi–fenil)–2–[(4S)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (Compuesto 2446),
N–[(2–amino–3–piridil)sulfonil]–6–(1H–pirrolo[2,3–b]piridin–5–il)–2–[(4S)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (Compuesto 1714),

N–[(2–amino–3–piridil)sulfonil]–6–(1–isopropilpirazol–4–il)–2–[(4S)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (Compuesto 2290),
N–[(2–amino–3–piridil)sulfonil]–6–(4–metoxi–2,6–dimetil–fenil)–2–[(4S)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (Compuesto 2607),
N–[(2–amino–3–piridil)sulfonil]–6–(1–isobutilpirazol–4–il)–2–[(4S)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (Compuesto 2231),
N–[(2–amino–3–piridil)sulfonil]–6–(6–metoxi–3–piridil)–2–[(4S)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (Compuesto 2244),
N–[(2–amino–3–piridil)sulfonil]–6–(2–metoxi–3–piridil)–2–[(4S)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (Compuesto 1980),
N–[(2–amino–3–piridil)sulfonil]–6–(2–metoxi–4–piridil)–2–[(4S)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (Compuesto 2646),
N–[(2–amino–3–piridil)sulfonil]–6–[6–(dimetilamino)–3–piridil]–2–[(4S)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (Compuesto 2319),
N–[(2–amino–3–piridil)sulfonil]–6–(6–metoxi–2–metil–3–piridil)–2–[(4S)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (Compuesto 1866),
N–[(2–amino–3–piridil)sulfonil]–6–[3–(hidroximetil)–5–metoxi–fenil]–2–[(4S)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (Compuesto 2065),
N–[(2–amino–3–piridil)sulfonil]–6–(6–metoxi–5–metil–3–piridil)–2–[(4S)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (Compuesto 2564),
N–[(2–amino–3–piridil)sulfonil]–6–(4–isoquinolil)–2–[(4S)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (Compuesto 2418),
N–[(2–amino–3–piridil)sulfonil]–6–(5–fluoro–6–metoxi–3–piridil)–2–[(4S)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (Compuesto 2628),
N–[(2–amino–3–piridil)sulfonil]–6–(3,4–difluorofenil)–2–[(4S)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (Compuesto 1854),
N–[(2–amino–3–piridil)sulfonil]–6–(6–metoxi–2–piridil)–2–[(4S)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (Compuesto 2268),

N–[(2–amino–3–piridil)sulfonil]–6–(2,6–dimetoxi–3–piridil)–2–[(4S)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (Compuesto 2091),
N–[(2–amino–3–piridil)sulfonil]–6–(3,5–difluorofenil)–2–[(4S)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (Compuesto 2272),
N–[(2–amino–3–piridil)sulfonil]–6–(2,3–dimetilfenil)–2–[(4S)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (Compuesto 1713),
N–[(2–amino–3–piridil)sulfonil]–6–(4–clorofenil)–2–[(4S)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (Compuesto 2367),
N–[(2–amino–3–piridil)sulfonil]–6–(3,5–dimetilisoxazol–4–il)–2–[(4S)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (Compuesto 2215),
N–[(2–amino–3–piridil)sulfonil]–6–(4–hidroxi–2–metil–fenil)–2–[(4S)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (Compuesto 1999),
N–[(2–amino–3–piridil)sulfonil]–6–[4–(difluorometil)fenil]–2–[(4S)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (Compuesto 2644),
N–[(2–amino–3–piridil)sulfonil]–6–(m–tolil)–2–[(4S)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (Compuesto 1829),
N–[(2–amino–3–piridil)sulfonil]–6–(p–tolil)–2–[(4S)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (Compuesto 2132),
N–[(2–amino–3–piridil)sulfonil]–6–(4–fluoro–2–hidroxi–fenil)–2–[(4S)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (Compuesto 2653),
N–[(2–amino–3–piridil)sulfonil]–6–(5–fluoro–2–hidroxi–fenil)–2–[(4S)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (Compuesto 2046),
N–[(2–amino–3–piridil)sulfonil]–6–(3–fluoro–5–hidroxi–fenil)–2–[(4S)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (Compuesto 2349),
N–[(2–amino–3–piridil)sulfonil]–6–(2,5–dimetilfenil)–2–[(4S)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (Compuesto 1951),
N–[(2–amino–3–piridil)sulfonil]–6–(2,3–dihidrobenzofuran–7–il)–2–[(4S)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (Compuesto 2163),

N–[(2–amino–3–piridil)sulfonil]–6–(4–metoxi–3–metil–fenil)–2–[(4S)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (Compuesto 1747),
N–[(2–amino–3–piridil)sulfonil]–6–(2–hidroxi–3–metil–fenil)–2–[(4S)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (Compuesto 2592),
N–[(2–amino–3–piridil)sulfonil]–6–(2–hidroxi–5–metil–fenil)–2–[(4S)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (Compuesto 2426),
N–[(2–amino–3–piridil)sulfonil]–6–(2–metoxi–3–metil–fenil)–2–[(4S)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (Compuesto 2380),
N–[(2–amino–3–piridil)sulfonil]–6–[3–(hidroximetil)fenil]–2–[(4S)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (Compuesto 1738),
N–[(2–amino–3–piridil)sulfonil]–6–(3–metoxi–4–metil–fenil)–2–[(4S)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (Compuesto 2379),
N–[(2–amino–3–piridil)sulfonil]–6–(5–fluoro–2–metil–fenil)–2–[(4S)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (Compuesto 2660),
N–[(2–amino–3–piridil)sulfonil]–6–(2–hidroxi–3–metoxi–fenil)–2–[(4S)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (Compuesto 2158),
N–[(2–amino–3–piridil)sulfonil]–6–(2–metoxi–5–metil–fenil)–2–[(4S)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (Compuesto 2413),
N–[(2–amino–3–piridil)sulfonil]–6–(3–fluoro–4–metoxi–fenil)–2–[(4S)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (Compuesto 1851),
N–[(2–amino–3–piridil)sulfonil]–6–isobutil–2–[(4S)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (Compuesto 2150),
N–[(2–amino–3–piridil)sulfonil]–6–(2–fluoro–6–metoxi–fenil)–2–[(4S)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (Compuesto 2033),
N–[(2–amino–3–piridil)sulfonil]–6–(2–fluoro–3–metoxi–fenil)–2–[(4S)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (Compuesto 2562),
N–[(2–amino–3–piridil)sulfonil]–6–(3,4–dimetoxifenil)–2–[(4S)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (Compuesto 2664),

N–[(2–amino–3–piridil)sulfonil]–6–(5–fluoro–2–metoxi–fenil)–2–[(4S)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (Compuesto 2189),
N–[(2–amino–3–piridil)sulfonil]–6–(4–fluoro–3–metil–fenil)–2–[(4S)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (Compuesto 2052),
N–[(2–amino–3–piridil)sulfonil]–6–(2–fluoro–5–metoxi–fenil)–2–[(4S)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (Compuesto 2474),
N–[(2–amino–3–piridil)sulfonil]–6–(4–fluoro–2–metoxi–fenil)–2–[(4S)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (Compuesto 2482),
N–[(2–amino–3–piridil)sulfonil]–6–(3–fluoro–5–metoxi–fenil)–2–[(4S)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (Compuesto 1869),
N–[(2–amino–3–piridil)sulfonil]–6–(2–fluoro–4–metoxi–fenil)–2–[(4S)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (Compuesto 1818),
N–[(2–amino–3–piridil)sulfonil]–6–(3–fluoro–2–metoxi–fenil)–2–[(4S)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (Compuesto 2355),
N–[(2–amino–3–piridil)sulfonil]–6–[4–(hidroximetil)fenil]–2–[(4S)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (Compuesto 2590),
N–[(2–amino–3–piridil)sulfonil]–6–(4–fluoro–3–metoxi–fenil)–2–[(4S)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (Compuesto 2124),
N–[(2–amino–3–piridil)sulfonil]–6–(3–fluoro–4–metil–fenil)–2–[(4S)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (Compuesto 2345),
N–[(2–amino–3–piridil)sulfonil]–6–(2–naftil)–2–[(4S)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (Compuesto 2280),
N–[(2–amino–3–piridil)sulfonil]–6–(1–naftil)–2–[(4S)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (Compuesto 1857),
N–[(2–amino–3–piridil)sulfonil]–6–fenil–2–[(4S)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (Compuesto 1958),
N–[(2–amino–3–piridil)sulfonil]–6–(2–clorofenil)–2–[(4S)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (Compuesto 2066),

N–[(2–amino–3–piridil)sulfonil]–6–(3,5–dimetilfenil)–2–[(4S)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (Compuesto 2127),
N–[(2–amino–3–piridil)sulfonil]–6–(2,4,5–trifluorofenil)–2–[(4S)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (Compuesto 2035),
N–[(2–amino–3–piridil)sulfonil]–6–(2–fluoro–4–metil–fenil)–2–[(4S)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (Compuesto 2613),
N–[(2–amino–3–piridil)sulfonil]–6–(2,3–dihidro–1,4–benzodioxin–6–il)–2–[(4S)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (Compuesto 2522),
N–[(2–amino–3–piridil)sulfonil]–6–(2–isopropilfenil)–2–[(4S)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (Compuesto 2172),
N–[(2–amino–3–piridil)sulfonil]–6–(4–metoxifenil)–2–[(4S)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (Compuesto 2667),
N–[(2–amino–3–piridil)sulfonil]–6–(2–etoxi–5–metil–fenil)–2–[(4S)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (Compuesto 1964),
N–[(2–amino–3–piridil)sulfonil]–6–(3–isopropoxifenil)–2–[(4S)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (Compuesto 2515),
N–[(2–amino–3–piridil)sulfonil]–6–(3,4–dimetilfenil)–2–[(4S)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (Compuesto 2017),
N–[(2–amino–3–piridil)sulfonil]–6–(4–isopropoxifenil)–2–[(4S)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (Compuesto 1903),
N–[(2–amino–3–piridil)sulfonil]–6–(3–fluoro–2–metil–fenil)–2–[(4S)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (Compuesto 1944),
N–[(2–amino–3–piridil)sulfonil]–6–(2–isobutoxifenil)–2–[(4S)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (Compuesto 2448),
N–[(2–amino–3–piridil)sulfonil]–6–(3–isopropilfenil)–2–[(4S)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (Compuesto 1991),
N–[(2–amino–3–piridil)sulfonil]–6–(2,6–dimetoxifenil)–2–[(4S)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (Compuesto 1994),

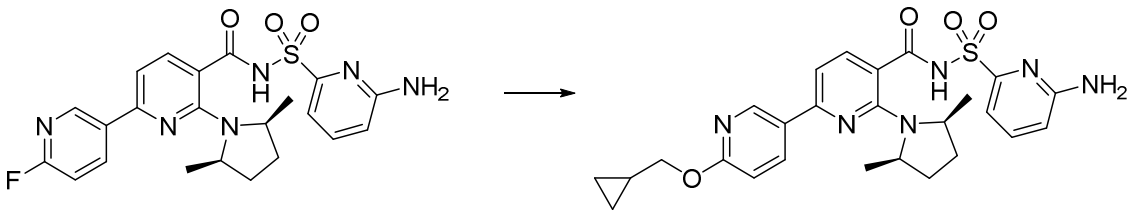
N–[(2–amino–3–piridil)sulfonil]–6–(4–isopropilfenil)–2–[(4S)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (Compuesto 2368),
N–[(2–amino–3–piridil)sulfonil]–6–(2,3–dimetoxifenil)–2–[(4S)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (Compuesto 2436),
N–[(2–amino–3–piridil)sulfonil]–6–(2–hidroxifenil)–2–[(4S)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (Compuesto 2257),
N–[(2–amino–3–piridil)sulfonil]–6–(2,5–dimetoxifenil)–2–[(4S)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (Compuesto 2195),
N–[(2–amino–3–piridil)sulfonil]–6–(3–hidroxifenil)–2–[(4S)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (Compuesto 1820),
N–[(2–amino–3–piridil)sulfonil]–6–[2–(hidroximetil)fenil]–2–[(4S)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (Compuesto 1706),
N–[(2–amino–3–piridil)sulfonil]–6–(4–hidroxifenil)–2–[(4S)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (Compuesto 1712),
N–[(2–amino–3–piridil)sulfonil]–6–(2,4–dimetoxifenil)–2–[(4S)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (Compuesto 1705),
N–[(2–amino–3–piridil)sulfonil]–6–(3–fluoro–5–metil–fenil)–2–[(4S)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (Compuesto 2505),
N–[(2–amino–3–piridil)sulfonil]–6–(2–metoxifenil)–2–[(4S)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (Compuesto 1962),
N–[(2–amino–3–piridil)sulfonil]–6–(3,5–dimetoxifenil)–2–[(4S)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (Compuesto 1825),
N–[(2–amino–3–piridil)sulfonil]–6–(4–metoxi–2–metil–fenil)–2–[(4S)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (Compuesto 2494),
N–[(2–amino–3–piridil)sulfonil]–6–[2–(hidroximetil)–4–metoxi–fenil]–2–[(4S)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (Compuesto 1707),
N–[(2–amino–3–piridil)sulfonil]–6–(2,4–dimetoxipirimidin–5–il)–2–[(4S)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (Compuesto 2008),

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(4–fluoro–3–metil–fenil)–2–[(4S)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (Compuesto 1930),
N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(3–fluoro–4–metil–fenil)–2–[(4S)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (Compuesto 1922),
N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(4–etoxi–2,5–dimetil–fenil)–2–[(4S)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (Compuesto 2227),
N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(2–fluoro–4–metil–fenil)–2–[(4S)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (Compuesto 1910),
N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(3–fluoro–2–metil–fenil)–2–[(4S)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (Compuesto 2616),
N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(4–isopropoxipirazol–1–il)–2–[(4S)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (Compuesto 2658),
N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(3–fluoro–5–metil–fenil)–2–[(4S)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (Compuesto 2638),
N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(2,2–difluoro–1,3–benzodioxol–5–il)–2–[(4S)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (Compuesto 2104),
N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(3–hidroxi–5–metil–fenil)–2–[(4S)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (Compuesto 2232),
N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(2,4–difluorofenil)–2–[(4S)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (Compuesto 2372),
N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(3,5–difluorofenil)–2–[(4S)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (Compuesto 2236),
N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(2–hidroxi–3–metil–fenil)–2–[(4S)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (Compuesto 2203),
N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(2–hidroxi–5–metil–fenil)–2–[(4S)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (Compuesto 2034),
N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(3–fluorofenil)–2–[(4S)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (Compuesto 2566),

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(3–fluoro–2–hidroxi–fenil)–2–[(4S)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (Compuesto 2386),
N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(2–hidroxifenil)–2–[(4S)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (Compuesto 2555),
N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(2–hidroxi–4–metil–fenil)–2–[(4S)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (Compuesto 2043),
N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(3,4–difluorofenil)–2–[(4S)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (Compuesto 2559),
N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(3–isobutoxifenil)–2–[(4S)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (Compuesto 1969),
N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–[4–(trifluorometoxi)fenil]–2–[(4S)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (Compuesto 1785),
N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(3,5–difluoro–4–isopropoxi–fenil)–2–[(4S)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (Compuesto 2608),
N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(3–etoxi–4,5–dimetil–fenil)–2–[(4S)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (Compuesto 1931),
N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–[3–(trifluorometil)fenil]–2–[(4S)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (Compuesto 2392),
N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(3,5–dimetilfenil)–2–[(4S)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (Compuesto 1771),
N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(5–metil–2–propoxi–fenil)–2–[(4S)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (Compuesto 2085),
N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–[4–(trifluorometil)fenil]–2–[(4S)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (Compuesto 2296),
N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(2,3–dimetilfenil)–2–[(4S)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (Compuesto 2287),
N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(1–isobutilpirazol–3–il)–2–[(4S)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (Compuesto 2114),

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–[3–(trifluorometoxi)fenil]–2–[(4S)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (Compuesto 2366),
N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–[4–(difluorometoxi)–3–metil–fenil]–2–[(4S)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (Compuesto 2543),
N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(5–fluoro–2–metil–fenil)–2–[(4S)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (Compuesto 2394),
N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(4–etoxi–2–metil–fenil)–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida, y
N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(4–metoxi–2,5–dimetil–fenil)–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida.

PREPARACIÓN 63:*N*–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–[6–(ciclopropilmetoxi)–3–piridil]–2–[(2S,5R)–2,5–dimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida



N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–2–[(2S,5R)–2,5–dimetilpirrolidin–1–il]–6–(6–fluoro–3–piridil)piridin–3–carboxamida (50 mg, 0,11 mmol) y ciclopropilmetanol (77 mg, 1,1 mmol)se combinaron en DMSO (1 mL), se enfriaron hasta 0 °C y NaH (12,75 mg, 0,5315 mmol) se añadió a la mezcla de reacción. La mezcla se calentó hasta 90 °C durante 3 h.La mezcla de reacción se filtróy luego se purificó usando un método de HPLC–MS en fase inversa usando una columna Luna C_18 (50 × 21,2 mm, 5 µm de tamaño de partícula) vendido por Phenomenex (pn: 00B–4252–P0–AX) y un gradiente dual corrido de 1–99% de fase móvil B durante 15,0 minutos. Fase móvil A = H_2O (que contenía 5 mM de HCl). Fase móvil B = CH_3CN. Tasa de flujo = 35 mL/min, volumen de inyección = 950 µL y temperatura de la columna = 25 °C. La absorción UV a 254nm se usa para recolectar fracciones.Las fracciones deseadas se recolectaron, se neutralizaron con 20mL de $NaHCO_3$, se extrajeroncon acetato de etilo, se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraronpara dar *N*–

[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–[6–(ciclopropilmetoxi)–3–piridil]–2–[(2S,5R)–2,5–dimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (24 mg, 0,046 mmol, 42%). 1H RMN (400 MHz, DMSO–d_6) δ 8,78 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,28 (dd, J = 8,7, 2,5 Hz, 1H), 7,60 – 7,42 (m, 2H), 7,01 (bs, 2H), 6,87 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 6,51 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,23 (bs, 2H), 4,23 (s, 2H), 4,13 (d, J = 7,1 Hz, 2H), 1,86 (bs, 2H), 1,56 (bs, 2H), 1,25 (dddd, J = 11,9, 7,3, 5,4, 2,6 Hz, 1H), 1,04 (d, J = 6,1 Hz, 6H), 0,59 – 0,49 (m, 2H), 0,36 – 0,26 (m, 2H). ESI–MS *m/z* calc. 522,2049, experimental 523,3 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1,96 minutos

El siguiente compuesto se puede sintetizar usando los procedimientos descritos en la presente:

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–[6–(2,2–dimetilpropoxi)–3–piridil]–2–[(2S,5R)–2,5–dimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(6–isobutoxi–4–metil–2–piridil)–2–[(4S)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(6–etoxi–4–metil–2–piridil)–2–[(4S)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(6–isopropoxi–4–metil–2–piridil)–2–[(4S)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–[6–(difluorometoxi)–3–piridil]–2–[(2S,5R)–2,5–dimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–2–[(2R,5S)–2,5–dimetilpirrolidin–1–il]–6–(6–isobutoxi–2–metil–3–piridil)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–[6–[2–(2–etoxietoxi)etil–metil–amino]–5–metil–3–piridil]–2–[(4S)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (Compuesto 2684),

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–[6–[2–etoxietil(metil)amino]–5–metil–3–piridil]–2–[(4S)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (Compuesto 2685),

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–[6–(2–etoxietilamino)–5–metil–3–piridil]–2–[(4S)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (Compuesto 2686),

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–2–[(2R,5S)–2,5–dimetilpirrolidin–1–il]–6–(6–isopropoxi–2–metil–3–piridil)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–2–[(2R,5S)–2,5–dimetilpirrolidin–1–il]–6–(6–isopropoxi–4–metil–3–piridil)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–2–[(2S,5R)–2,5–dimetilpirrolidin–1–il]–6–[6–(isobutilamino)–3–piridil]piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–[6–[[(1S)–1,3–dimetilbutil]amino]–3–piridil]–2–[(2S,5R)–2,5–dimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–2–[(2S,5R)–2,5–dimetilpirrolidin–1–il]–6–[6–[isobutil(metil)amino]–3–piridil]piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–2–[(2R,5S)–2,5–dimetilpirrolidin–1–il]–6–[6–(1–etilpropilamino)–3–piridil]piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–[6–[[(1S)–1,2–dimetilpropil]amino]–3–piridil]–2–[(2S,5R)–2,5–dimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–[6–[isopropil(metil)amino]–5–metil–3–piridil]–2–[(4S)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (Compuesto 2687),

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–[6–(isopropilamino)–5–metil–3–piridil]–2–[(4S)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (Compuesto 2688),

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–[6–[etil(metil)amino]–5–metil–3–piridil]–2–[(4S)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (Compuesto 2689),

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–[6–[[(1R)–1,2–dimetilpropil]amino]–3–piridil]–2–[(2S,5R)–2,5–dimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–[6–[[(1R)–1,3–dimetilbutil]amino]–3–piridil]–2–[(2S,5R)–2,5–dimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–2–[(2S,5R)–2,5–dimetilpirrolidin–1–il]–6–(4–isobutoxi–2–piridil)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(6–isobutoxi–2–piridil)–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida,

metil 2–[[5–[5–[(6–amino–2–piridil)sulfonilcarbamoil]–6–[(2S,5R)–2,5–dimetilpirrolidin–1–il]–2–piridil]–2–piridil]oxi]propanoato,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(6–isobutoxipirazin–2–il)–2–[(4S)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–[6–[isobutil(metil)amino]–3–piridil]–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–2–[(2S,5R)–2,5–dimetilpirrolidin–1–il]–6–(6–isobutoxi–2–piridil)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–[6–(isopropilamino)–3–piridil]–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(6–isobutoxi–3–piridil)–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–2–[(2S,5R)–2,5–dimetilpirrolidin–1–il]–6–(6–isobutoxi–3–piridil)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–[6–(isobutilamino)–3–piridil]–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–[6–(1–etilpropoxi)–2–piridil]–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(6–isopropoxi–2–piridil)–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–[6–(1,2–dimetilpropoxi)–2–piridil]–2–(2,2–dimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–[6–(2,2–dimetilpropoxi)pirazin–2–il]–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–[6–(dietilamino)–3–piridil]–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(6–isopropoxi–2–metil–3–piridil)–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–[6–[isobutil(metil)amino]–2–metil–3–piridil]–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–[6–(1,3–dimetilbutoxi)–2–piridil]–2–(2,2–dimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(6–isopentiloxi–3–piridil)–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(6–isobutoxi–4–metil–3–piridil)–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(6–isopropoxi–4–metil–3–piridil)–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–[6–(isopropilamino)–2–piridil]–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(6–isobutoxipirazin–2–il)–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–2–(2,2–dimetilpirrolidin–1–il)–6–(6–isobutoxi–2–piridil)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–[6–(isobutilamino)–2–piridil]–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–[6–(2,2–dimetilpropoxi)–2–piridil]–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–[6–(1–etilpropoxi)–3–piridil]–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(6–isopentiloxi–2–piridil)–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–[6–(2,2–dimetilpropoxi)–4–metil–3–piridil]–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–[6–(2,2–dimetilpropoxi)–3–piridil]–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–[6–(2,2–dimetilpropoxi)–2–piridil]–2–(2,2–dimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–[6–(dietilamino)–2–piridil]–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–[2–(1,3–dimetilbutoxi)–4–piridil]–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–[2–(isobutilamino)–4–piridil]–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(2–propoxi–4–piridil)–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(2–isobutoxi–4–piridil)–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(2–isopropoxi–4–piridil)–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(2–isobutoxi–4–piridil)–2–[(4S)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–[6–(2,2–dimetilpropoxi)–3–metil–2–piridil]–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(6–isobutoxi–3–metil–2–piridil)–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–[6–(2,2–dimetilpropoxi)–2–piridil]–2–[(4S)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–[6–(2,2–dimetilpropoxi)–5–metil–2–piridil]–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(6–etoxi–5–metil–2–piridil)–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–[6–(dietilamino)–3–metil–2–piridil]–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–[6–(isobutilamino)–3–metil–2–piridil]–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–[6–(2,2–dimetilpropoxi)–3–piridil]–2–[(4S)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–[6–(ciclobutoxi)–3–piridil]–2–[(2S,5R)–2,5–dimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–2–[(2S,5R)–2,5–dimetilpirrolidin–1–il]–6–[6–(2–hidroxi–1–metil–etoxi)–3–piridil]piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–[6–[(1R)–2–benciloxi–1–metil–etoxi]–3–piridil]–2–[(2S,5R)–2,5–dimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(6–etoxi–5–metil–3–piridil)–2–[(4S)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (Compuesto 1727),

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–[6–(dietilamino)–5–metil–3–piridil]–2–[(4S)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (Compuesto 1915),

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–[6–[2–[2–(2–azidoetoxi)etoxi]etoxi]–5–metil–3–piridil]–2–[(4S)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(6–isobutoxi–5–metil–3–piridil)–2–[(4S)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (Compuesto 1741),

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–[6–[isobutil(metil)amino]–5–metil–3–piridil]–2–[(4S)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (Compuesto 2279),

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–[5–metil–6–[(1R)–1–metilpropoxi]–3–piridil]–2–[(4S)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (Compuesto 2576),

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(6–isopropoxi–5–metil–3–piridil)–2–[(4S)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (Compuesto 2170),

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–[6–[2–(2–etoxietoxi)etoxi]–5–metil–3–piridil]–2–[(4S)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (Compuesto 1715),

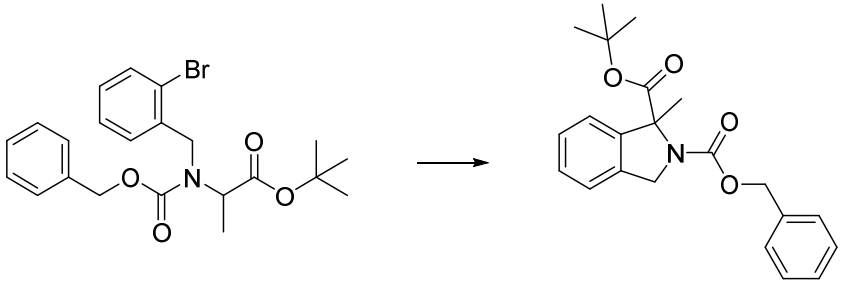
N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–[5–metil–6–[(1S)–1–metilpropoxi]–3–piridil]–2–[(4S)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (Compuesto 1728),

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–[6–[2–[2–(2–isopropoxietoxi)etoxi]etoxi]–5–metil–3–piridil]–2–[(4S)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (Compuesto 1787), N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–[6–[2–(3–but–3–inildiazirin–3–il)etoxi]–5–metil–3–piridil]–2–[(4S)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida, N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–[6–(2–etoxietoxi)–5–metil–3–piridil]–2–[(4S)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (Compuesto 2404), N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–[6–(2–isopropoxietoxi)–5–metil–3–piridil]–2–[(4S)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (Compuesto 1973), N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–[6–(2–metoxietoxi)–5–metil–3–piridil]–2–[(4S)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (Compuesto 2582), N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–[2–(2–etoxietoxi)–6–metil–4–piridil]–2–[(4S)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (Compuesto 1948), N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–[2–(2–isopropoxietoxi)–6–metil–4–piridil]–2–[(4S)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (Compuesto 2079), N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–[2–(dietilamino)–6–metil–4–piridil]–2–[(4S)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (Compuesto 1739), N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(2–isobutoxi–6–metil–4–piridil)–2–[(4S)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (Compuesto 2010), N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–[2–[2–(2–etoxietoxi)etoxi]–6–metil–4–piridil]–2–[(4S)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (Compuesto 1812), N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(2–etoxi–6–metil–4–piridil)–2–[(4S)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (Compuesto 2364), N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(2–isopropoxi–6–metil–4–piridil)–2–[(4S)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (Compuesto 2306), N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(2–metoxi–6–metil–4–piridil)–2–[(4S)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (Compuesto 1748), N–[(2–amino–3–piridil)sulfonil]–6–(6–isopropoxi–5–metil–3–piridil)–2–[(4S)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (Compuesto 1702),

N–[(2–amino–3–piridil)sulfonil]–6–[6–(2–etoxietoxi)–5–metil–3–piridil]–2–[(4S)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (Compuesto 2497),
N–[(2–amino–3–piridil)sulfonil]–6–(6–etoxi–5–metil–3–piridil)–2–[(4S)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (Compuesto 2651),
N–[(2–amino–3–piridil)sulfonil]–6–[6–[2–(2–etoxietoxi)etoxi]–5–metil–3–piridil]–2–[(4S)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (Compuesto 1783),
N–[(2–amino–3–piridil)sulfonil]–6–[6–(2–isopropoxietoxi)–5–metil–3–piridil]–2–[(4S)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (Compuesto 1695),
N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–2–[(2S,5R)–2,5–dimetilpirrolidin–1–il]–6–[6–[(1–metilciclopropil)metoxi]–3–piridil]piridin–3–carboxamida, y
N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–[6–(ciclopropoxi)–3–piridil]–2–[(2S,5R)–2,5–dimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida.

PREPARACIÓN 64:ácido 1–Metil–2–[(2,4,6–trimetilfenil)metil]isoindolin–1–carboxílico

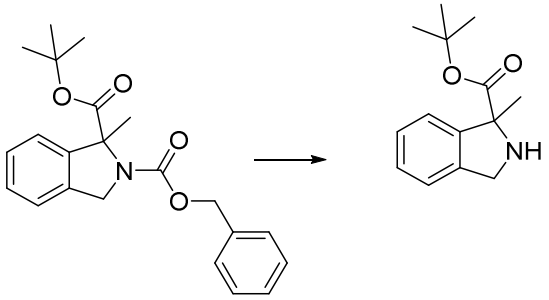
Etapa 1: 1–metilisoindolin–1,2–dicarboxilato de 2–bencil 1–(*ter*–butilo)



Una solución de 2–[benciloxicarbonil–[(2–bromofenil)metil]amino]propanoatode *ter*–butilo (2,69 g, 6,00 mmol) en dioxano (30 mL) se purgó con nitrógeno durante 2 minutos. 2–(2–Difenilfosfanilfenil)–*N*,*N*–dimetil–anilina (228,9 mg, 0,6000 mmol) se añadióbajo nitrógeno seguido por la adición de tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (274,7 mg, 0,3000 mmol).Litium *ter*–butoxide (960,7 mg, 12,00 mmol) se añadió a la mezcla de reacción. La mezcla se calentó hasta 90 °C durante 16 horas, se diluyó con acetato de etiloy se filtró. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (0–10% de acetato de etilo en hexanos) para proporcionar 2–bencil 1–(*ter*–

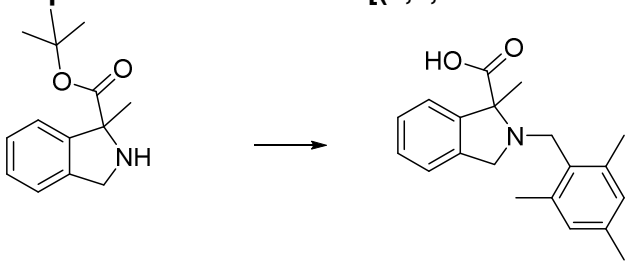
butil) 1–metilisoindolin–1,2–dicarboxilato (1,4 g, 3,8 mmol, 63%). ESI–MS *m/z* calc. 367,17834, experimental 368,4 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 2,75 minutos.

Etapa 2: 1–metilisoindolin–1–carboxilato de *ter*–butilo



Una solución de 1–metilisoindolin–1,2–dicarboxilatode 2–bencil 1–(*ter*–butilo) (718 mg, 1,95 mmol) en metanol (50 mL) se purgó con nitrógeno durante 2 minutos.Paladio sobre carbón (10% p/p, 104,0 mg, 0,09770 mmol) se añadió y la mezcla se colocó bajo una atmósfera de hidrógeno durante 16 horas.El catalizador se removió por filtración a través de celite y el filtrado se concentró hasta sequedadpara proporcionar 1–metilisoindolin–1–carboxilatode *ter*–butilo (400 mg, 1,71 mmol, 87,7%). El material crudo se usó directamenteen la siguiente etapa sin ulterior purificación.

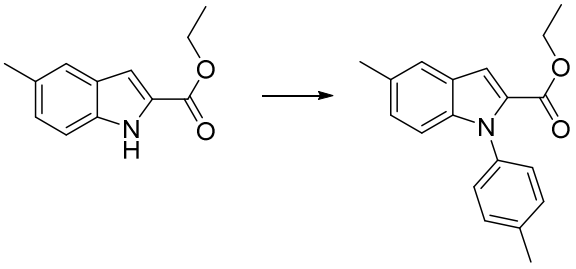
Etapa 3: ácido 1–metil–2–[(2,4,6–trimetilfenil)metil]isoindolin–1–carboxílico



A una solución de 1–metilisoindolin–1–carboxilatode *ter*–butilo (1,5 g, 6,4 mmol) en acetonitrilo (75,00 mL) se añadió 2–(clorometil)–1,3,5–trimetil–benceno (1,084 g, 6,429 mmol) y carbonato de cesio (4,190 g, 12,86 mmol). La mezcla se calentó a 90 ℃ durante la nochey luego se dividió entre acetato de etilo y agua.La capa acuosa se extrajocon acetato de etilo.Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró hasta sequedad. El material crudo se purificó por cromatografía en sílice en columna utilizando un gradiente de 0–5% de acetato de etilo en hexanospara proporcionar 1–metil–2–

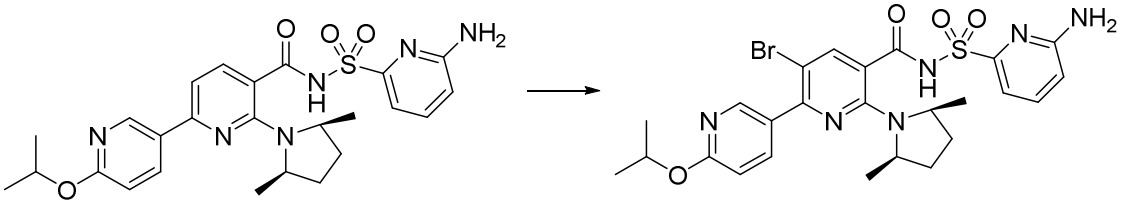
[(2,4,6–trimetilfenil)metil]isoindolin–1–carboxilato de *ter*–butilo.Este material luego se disolvió en dioxano (3,2 mL) y ácido clorhídrico en dioxano (5 mL de 4 M, 20,00 mmol) se añadió a la mezcla.La mezcla se agitó durante 16 horasa temperatura ambiente. La mezcla luego se agitó a 70 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrióhasta temperatura ambiente, el precipitadose filtróy se lavó con dioxanopara dar un sólido blanquecino.Ácido 1–metil–2–[(2,4,6–trimetilfenil)metil]isoindolin–1–carboxílico (0,98 g, 3,2 mmol, 49%)ESI–MS *m/z* calc. 309,17288, experimental 310,5 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1,18 minutos (3 min de corrida).

PREPARACIÓN 65:5–metil–1–(*p*–tolil)–1*H*–indol–2–carboxilato de etilo



Una mezcla de 5–metil–1*H*–indol–2–carboxilatode etilo (2,032 g, 10,00 mmol), 1–yodo–4–metil–benceno (2,180 g, 10,00 mmol), yodocobre (95,22 mg, 0,5000 mmol), *N*1,*N*2–dimetilciclohexan–1,2–diamina (284,5 mg, 315,4 µL, 2,000 mmol) y fosfato de potasio (4,458 g, 21,00 mmol) en tolueno (50,00 mL) se calentó hasta reflujo durante 22 horas. La reacción enfriada se filtróy se evaporó. El residuo verde se purificó por cromatografía en gel de sílice con 0–15% de acetato de etilo en hexanospara dar 5–metil–1–(*p*–tolil)–1*H*–indol–2–carboxilatode etilo (1,43 g, 4,875 mmol, 48,74%) en forma de un aceite incoloro. ESI–MS *m/z* calc. 293,14, experimental 294,2 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 0,83 minutos (1 minuto de corrida).

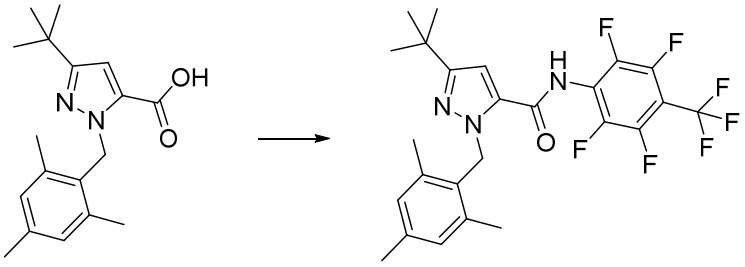
PREPARACIÓN 66:*N*–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–5–bromo–2–[(2*S*,5*R*)–2,5–dimetilpirrolidin–1–il]–6–(6–isopropoxi–3–piridil)piridin–3–carboxamida



N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–2–[(2*S*,5*R*)–2,5–dimetilpirrolidin–1–il]–6–(6–isopropoxi–3–piridil)piridin–3–carboxamida (147,4 mg, 0,2887 mmol) en ácido acético (1,5mL) se trató con bromo (69,20 mg, 22,31 µL, 0,4330 mmol)y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La suspensión amarilla resultante se diluyó con agua (20 mL), se neutralizó hasta pH 2–3 por adición de bicarbonato de sodio saturado acuosoy se extrajo con diclorometano.El material crudo se purificó por cromatografíaen gel de sílice (12g) con un gradiente lineal de 0 a 5% de metanol en diclorometanopara dar *N*–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–5–bromo–2–[(2*S*,5*R*)–2,5–dimetilpirrolidin–1–il]–6–(6–isopropoxi–3–piridil)piridin–3–carboxamida (90 mg, 0,14 mmol, 50.%) en forma de una espuma amarilla.^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d_6) δ 12,80 (s, 1H), 8,52 (dd, J = 2,5, 0,7 Hz, 1H), 8,02 (dd, J = 8,7, 2,5 Hz, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,64 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,23 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 6,83 (dd, J = 8,6, 0,7 Hz, 1H), 6,72 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,51 (s, 2H), 5,32 (p, J = 6,2 Hz, 1H), 3,95 (s, 2H), 1,97 – 1,82 (m, 2H), 1,64 (dd, J = 8,9, 5,3 Hz, 2H), 1,33 (d, J = 6,2 Hz, 6H), 1,04 (d, J = 6,1 Hz, 6H). ESI–MS *m/z* calc. 588,1154, experimental 589,0 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 2,25 minutos.

PREPARACIÓN 67: ácido 3–(*ter*–butil)–4–metoxi–1–(2,4,6–trimetilbencil)–1*H*–pirazol–5–carboxílico

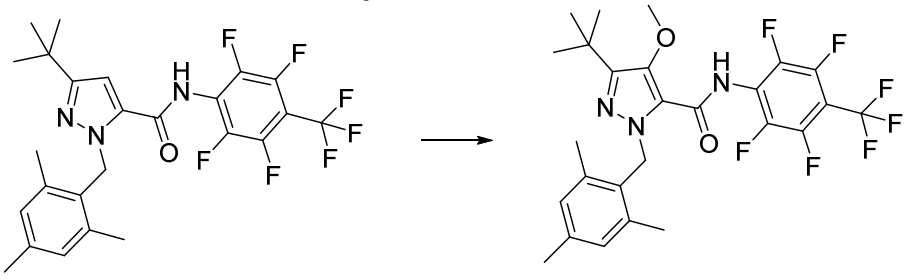
Etapa 1:3–(*ter*–butil)–*N*–(2,3,5,6–tetrafluoro–4–(trifluorometil)fenil)–1–(2,4,6–trimetilbencil)–1*H*–pirazol–5–carboxamida



En un recipiente sellado de 20 mL que contenía ácido 5–*ter*–butil–2–[(2,4,6–trimetilfenil)metil]pirazol–3–carboxílico 1 (500 mg, 1,66 mmol) se añadió*N*–metilpirrolidinona (5,000 mL) y diisopropilamina (537,7 mg, 724,7 µL, 4,160 mmol) seguido por a solución de anhídrido propilfosfónico (2,118 mL de 50 %p/v, 3,328 mmol) y 2,3,5,6–tetrafluoro–4–(trifluorometil)anilina (426,5 mg, 1,830 mmol) y la

mezcla resultante se agitó a 80 °C durante 16 horas. El material se diluyó con acetato de etilo (10 mL), se lavó con agua y la capa orgánica se extrajo. La capa orgánica se lavó dos veces con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, seguido por salmuera. El material se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El material resultante crudo se adsorbió en celitey se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice ((40 g) usando un gradiente de 0 a 50% de acetato de etilo) para obtener 5–*ter*–butil–*N*–[2,3,5,6–tetrafluoro–4–(trifluorometil)fenil]–2–[(2,4,6–trimetilfenil)metil]pirazol–3–carboxamida(748 mg, 1,44 mmol, 86,4%). ESI–MS *m/z* calc. 515,1808, experimental 516,2 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 2,58 minutos. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 10,92 (s, 1H), 7,01 (s, 1H), 6,83 (s, 2H), 5,64 (s, 2H), 2,27 (s, 6H), 2,21 (s, 3H), 1,20 (s, 9H).

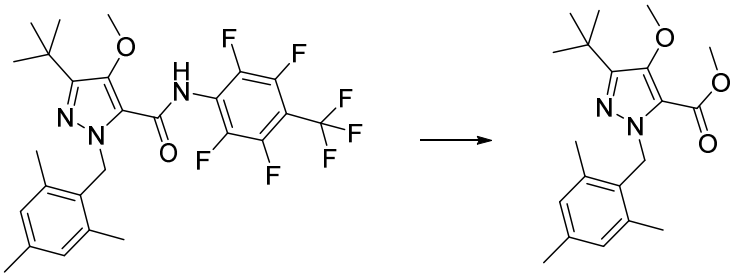
Etapa 2:3–(*ter*–butil)–4–metoxi–*N*–(2,3,5,6–tetrafluoro–4–(trifluorometil)fenil)–1–(2,4,6–trimetilbencil)–1*H*–pirazol–5–carboxamida



5–*ter*–Butil–*N*–[2,3,5,6–tetrafluoro–4–(trifluorometil)fenil]–2–[(2,4,6–trimetilfenil)metil]pirazol–3–carboxamida(200 mg, 0,388 mmol), metanol anhidro (1,554 g, 1,965 mL, 48,50 mmol), xileno (2,000 mL), diacetoxipaladio (8,711 mg, 0,03880 mmol),(diacetoxiyodo)benceno (374,9 mg, 1,164 mmol) y tamices moleculares 4A se combinaron en un vial tapado de 10 mL. La mezcla se calentó en un baño de aceitehasta 100 °C durante 40 horas. La mezcla se dejó enfriar se diluyó con agua, se extrajo tres vecescon diclorometano (10 mL) y las capas orgánicas combinadas se lavaroncon una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodioy luego una solución acuosa saturada de cloruro de sodio. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodioy luego se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (24 g) utilizando un gradiente de 0 a 50% de acetato de etilo en hexanospara obtener 5–*ter*–butil–4–

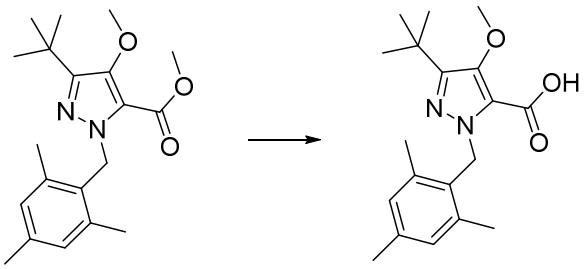
metoxi–*N*–[2,3,5,6–tetrafluoro–4–(trifluorometil)fenil]–2–[(2,4,6–trimetilfenil)metil]pirazol–3–carboxamida(161 mg, 0,295 mmol, 76,1%) en forma de un sólido blanquecino. ESI–MS *m/z* calc. 545,19135, experimental 546,2 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 2,4 minutos. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 10,76 (s, 1H), 6,83 (s, 2H), 5,39 (s, 2H), 3,79 (s, 3H), 2,28 (s, 6H), 2,20 (s, 3H), 1,25 (s, 9 H).

Etapa 3:3–(*ter*–butil)–4–metoxi–1–(2,4,6–trimetilbencil)–1*H*–pirazol–5–carboxilato de metilo



5–*ter*–butil–4–metoxi–*N*–[2,3,5,6–tetrafluoro–4–(trifluorometil)fenil]–2–[(2,4,6–trimetilfenil)metil]pirazol–3–carboxamida (161 mg, 0,295 mmol) se disolvió en tetrahidrofurano anhidro(3,220 mL) y ala mezcla se añadió (bis(trimetilsilil)amino)litio (442,7 µL de 1 M en tetrahidrofurano, 0,4427 mmol) a 0 °C y la mezcla resultante se dejó agitar durante 10 minutos. Luego se añadió cloroformiato de metilo (83,66 mg, 68,41 µL, 0,8853 mmol) y la mezcla de reacciónse dejó agitar durante una horay luego se concentróa presión reducida. El residuo se redisolvió en tetrahidrofurano anhidro(3,220 mL)y luego la mezcla se enfrió hasta 0 °C en un baño de agua helada. Metóxido de sodio (319,0 µL de 25 %p/v en metanol, 1,476 mmol) se añadió y la mezcla de reacciónse agitó durante 10 minutos. La mezcla se diluyó con agua, se extrajo tres vecescon acetato de etilo (10mL) y las capas orgánicas combinadas se lavaroncon salmuera. La mezcla se secó sobre sulfato de sodioy luego se purificó por cromatografía preparativa en fase inversautilizando un gradiente de 10 a 99% de acetonitrilo en aguaque contenía 5 mM de ácido clorhídrico acuosopara obtener 3–(*ter*–butil)–4–metoxi–1–(2,4,6–trimetilbencil)–1*H*–pirazol–5–carboxilatode metilo (25,8 mg, 0,0749 mmol, 25,4%) en forma de un sólido blanquecino. ESI–MS *m/z* calc. 344,21, experimental 345,2 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1,92 minutos.

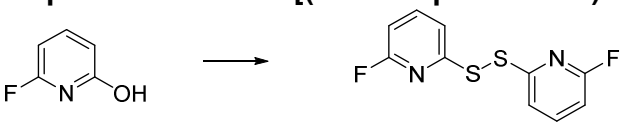
Etapa 4: ácido 3–(*ter*–butil)–4–metoxi–1–(2,4,6–trimetilbencil)–1*H*–pirazol–5–carboxílico



A 3–(*ter*–butil)–4–metoxi–1–(2,4,6–trimetilbencil)–1*H*–pirazol–5–carboxilatode metilo (30 mg, 0,087 mmol) en tetrahidrofurano anhidro(600,0 µL) se añadióhidróxido de sodio (108,9 µL de 4 M, 0,4355 mmol), la mezcla se calentó hasta 70 °, Cy se agitó durante 3 horas. La mezcla se dejó enfriar y luego se purificó directamentepor cromatografía preparativa en fase inversautilizando un gradiente de 10 a 99% de acetonitrilo en aguaque contenía 5 mM de ácido clorhídrico acuosopara obtener ácido 3–(*ter*–butil)–4–metoxi–1–(2,4,6–trimetilbencil)–1*H*–pirazol–5–carboxílico (27,3 mg, 0,0826 mmol, 95%) en forma de un sólido blanquecino. ESI–MS *m/z* calc. 330,19434, experimental 331,2 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 2,08 minutos.

PREPARACIÓN 68: *N*–[amino–(6–amino–2–piridil)–oxo–$l^{6}–sulfaniliden]–6–*ter*–butil–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida

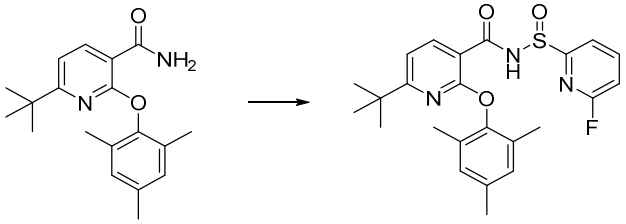
Etapa 1: 2–fluoro–6–[(6–fluoropiridin–2–il)disulfanil]piridina



Una mezcla de 2–fluoro–6–hidroxipiridina (1,13 g, 10,0 mmol) y pentasulfuro de fósforo (4,44 g, 20,0 mmol) en tolueno (50 mL) se calentó a reflujodurante 18 horas. Una vez enfriada, el recipiente se colocó en un baño de hieloy se neutralizó con agua (50 mL)y luego se alcalinizo a un pH de aproximadamente 8–9 con 25% de NaOH. La mezcla se filtró sobre celite para remover algunos sólidos que aún estaban presentes y se lavó con agua (50 mL) y acetato de etilo (200 mL). La mezcla bifásica se transfirió a un embudo de separación de 1,0 L, se extrajo y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo otra vez con acetato de etilo (100 mL) y las capas orgánicas luego

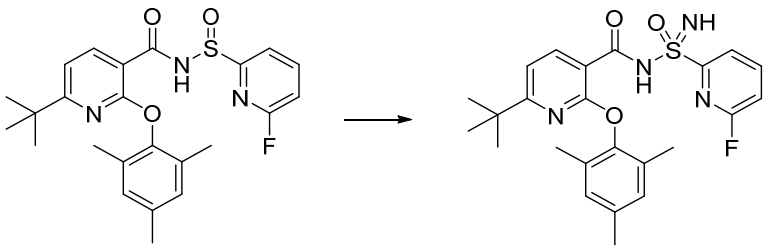
se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo de 0% a 10% de acetato de etilo en heptanospara obtener 2–fluoro–6–[(6–fluoropiridin–2–il)disulfanil]piridina (304 mg, 23,7% de rendimiento) en forma de un aceite incoloro.^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): ppm 6,75 (ddd, *J* = 8,0, 2,7, 0,5 Hz, 1 H), 7,49 (ddd, *J* = 7,7, 2,1, 0,6 Hz, 1 H), 7,72 (q, *J* = 7,9 Hz, 1 H). $[M+H]^+$ = 257,0.

Etapa 2: 6–*ter*–butil–*N*–[(6–fluoropiridin–2–il)sulfinil]–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida



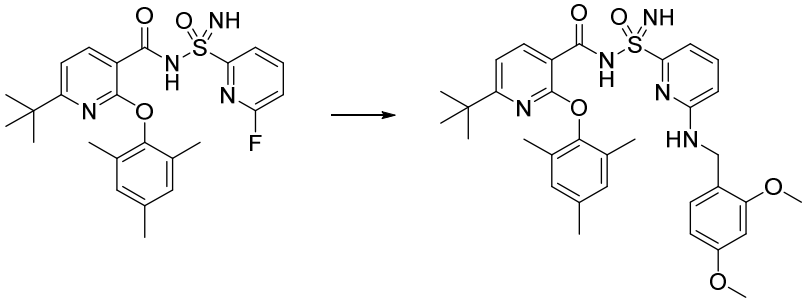
A una solución de 2–fluoro–6–[(6–fluoropiridin–2–il)disulfanil]piridina (744 mg, 2,90 mmol) y 6–*ter*–butil–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida (906 mg, 2,90 mmol) en piridina (10 mL) y acetonitrilo (10 mL) se añadióbromo (0,172 mL, 3,36 mmol) gota a gota a 0 ºC. Después de completar la adición, la mezcla se agitóa temperatura ambientedurante la noche. Más bromo (0,087 mL, 1,7 mmol) se añadióa temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante una hora más.El solvente luego se removió a presión reducida y la piridina luego se coevaporó con tolueno (10 mL) dos times a presión reducida.El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (24g), eluyendo de 0% a 25% de acetato de etilo en heptano para obtener 6–*ter*–butil–*N*–[(6–fluoropiridin–2–il)sulfinil]–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida (850 mg, 64% de rendimiento) en forma de un sólido blanquecino. ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): ppm 1,08 (s, 9 H), 2,00 (s, 6 H), 2,29 (s, 3 H), 6,86 (s, 2 H), 7,03 – 7,89 (m, 1 H), 7,12 (d, *J* = 8,0, 1 H), 7,99 – 8,11 (m, 2 H), 8,53 (d, *J* = 8,0 Hz, 1 H). ^{19}F RMN (282 MHz, $CDCl_3$): ppm –64,8 (s, 1 F). $[M+H]^+$ = 456,1.

Etapa 3: 6–(*ter*–butil)–*N*–(6–fluoropiridin–2–sulfonimidoil)–2–(mesitiloxi)nicotinamida



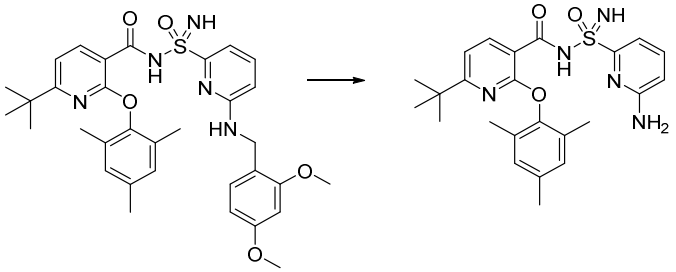
A una solución de 6–*ter*–butil–*N*–[(6–fluoropiridin–2–il)sulfinil]–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida (419 mg, 0,920 mmol) en diclorometano (10 mL) se añadió hipoclorito de ter–butilo (94,8 µL, 0,87 mmol) a 0 ºC. La mezcla se agitó a esta temperaturadurante 2 días. El solvente luego se removió a presión reducidaa menos de 21 ºC. El producto crudo se usó directamente en la siguiente etapasin ulterior purificación.El residuo se disolvió en acetonitrilo (11 mL), luegose añadió hexametildisilazano (1,09 mL, 5,22 mmol) a 0 ºC. La mezcla se agitó durante 1 horaa temperatura ambiente, luego se neutralizó por adición de agua (3 mL). La mezcla se extrajocon acetato de etilo (2 x 20 mL), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (24g), eluyendo de 0% a 5% de metanol en diclorometano, para obtener 6–(*ter*–butil)–*N*–(6–fluoropiridin–2–sulfonimidoil)–2–(mesitiloxi)nicotinamida (286 mg, 70% de rendimiento) en forma de un sólido blanco. ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): ppm 1,08 (s, 9 H), 2,03 (s, 6 H), 2,29 (s, 3 H), 6,84 (s, 2 H), 6,97 (d, *J* = 8,0 Hz, 1 H), 7,16 (ddd, *J* = 8,0, 2,6, 0,8 Hz, 1 H), 7,94 – 8,11 (m, 2 H), 8,35 (d, *J* = 8,0 Hz, 1 H). ^{19}F RMN (282 MHz, $CDCl_3$): ppm –64,1 (s, 1 F). $[M+H]^+$ = 471,1.

Etapa 4:6–(*ter*–butil)–*N*–(6–((2,4–dimetoxibencil)amino)piridin–2–sulfonimidoil)–2–(mesitiloxi)nicotinamida



Una mezcla de 6–(*ter*–butil)–*N*–(6–((2,4–dimetoxibencil)amino)piridin–2–sulfonimidoil)–2–(mesitiloxi)nicotinamida (400 mg, 0,850 mmol), 2,4–dimetoxibencilamina (0,25 mL, 1,7 mmol) y trietilamina (0,24 mL, 1,7 mmol) en dimetilsulfóxido (10 mL) se agitó a 100 ºC durante la noche.Después de completar, la mezcla se diluyó con acetato de etilo (20 mL), se lavó con salmuera (2 x 10 mL), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna en fase inversa en una columna de 25 g, eluyendo de 0% a 100% de acetonitrilo en aguaque contenía ácido fórmico al 0,1% para obtener 6–(*ter*–butil)–*N*–(6–((2,4–dimetoxibencil)amino)piridin–2–sulfonimidoil)–2–(mesitiloxi)nicotinamida (426 mg, 81,1% de rendimiento) en forma de una espuma amarilla. ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): ppm 1,07 (s, 9 H), 2,03 (s, 6 H), 2,27 (s, 3 H), 3,77 (s, 3 H), 3,82 (s, 3 H), 4,42 (s, 2 H), 5,18 – 5,35 (br. s., 1 H), 6,36 (dd, *J* = 8,3, 2,3 Hz, 1 H), 6,45 (d, *J* = 2,3 Hz, 1 H), 6,52 (d, *J* = 8,3 Hz, 1 H), 6,81 (s, 2 H), 6,94 (d, *J* = 7,9 Hz, 1 H), 7,18 (d, *J* = 8,3 Hz, 1 H), 7,28 (d, *J* = 7,4 Hz, 1 H), 7,45 (dd, *J* = 8,5, 7,4 Hz, 1 H), 8,38 (d, *J* = 7,9 Hz, 1 H). $[M+H]^+$ = 618,2.

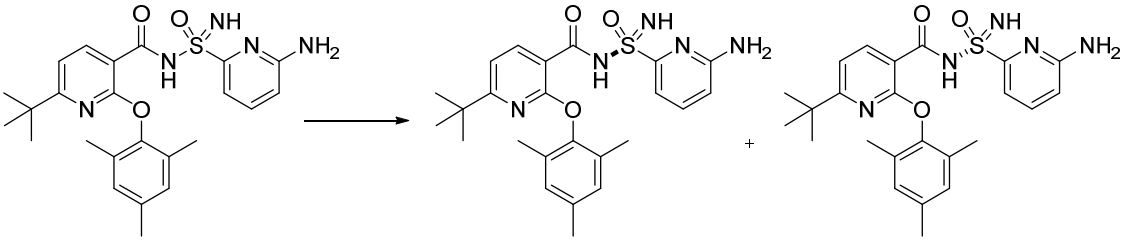
Etapa 5: *N*–(6–aminopiridin–2–sulfonimidoil)–6–(*ter*–butil)–2–(mesitiloxi)nicotinamida



A una solución agitada de *N*–[amino(6–{[(2,4–dimetoxifenil)metil]amino}piridin–2–il)oxo–λ^6–sulfaniliden]–6–*ter*–butil–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida (420 mg, 0,68 mmol) en diclorometano (50 mL) se añadió trifluoroacético (12 mL) y la mezcla se agitóhasta que LCMS indicó que se completó. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano (20 mL) y agua (20 mL) y el pH se ajustó a más de 6 por adición de $NaHCO_3$ sólido.La mezcla se extrajocon diclorometano (2 x 20 mL) y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se

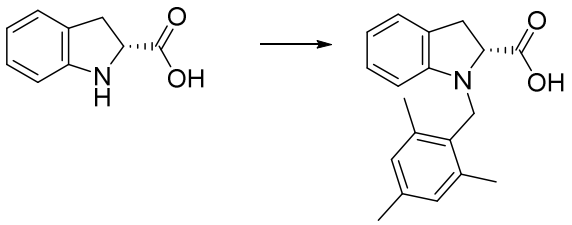
concentrarona presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna en fase inversa en una columna de 25 g, eluyendo de 0% a 100% de acetonitrilo en aguaque contenía ácido fórmico al 0,1% para obtener *N*–(6–aminopiridin–2–sulfonimidoil)–6–(*ter*–butil)–2–(mesitiloxi)nicotinamida (90 mg, 28% de rendimiento) en forma de un sólido blanco. ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$ + 5 gotas de DMSO–d_6) ppm 0,96 (s, 9 H), 1,90 (s, 6 H), 2,17 (s, 3 H), 5,78 (br. s., 2 H), 6,59 (d, *J* = 8,2 Hz, 1 H), 6,71 (s, 2 H), 6,82 (d, *J* = 7,8 Hz, 1 H), 7,19 – 7,31 (m, 3 H), 7,36 – 7,47 (m, 1 H), 8,15 (d, *J* = 7,8 Hz, 1 H). $[M+H]^+$ = 468,1.

Etapa 6:*N*-[(*S*)-amino(6-aminopiridin-2-il)oxo-λ^6-sulfaniliden]-6-*ter*-butil-2-(2,4,6-trimetilfenoxi)piridin-3-carboxamida y ***N*-[(*R*)-amino(6-aminopiridin-2-il)oxo-λ^6-sulfaniliden]-6-*ter*-butil-2-(2,4,6-trimetilfenoxi)piridin-3-carboxamida**



N–(6–aminopiridin–2–sulfonimidoil)–6–(*ter*–butil)–2–(mesitiloxi)nicotinamidase disolvió en una mezcla de metanol y dimetilsulfóxido (4:1 (v/v)) a una concentración aproximada de 16 mg/mL.La solución se sometió a SFC quiral (inyecciones de 70 µL; columna: Chiralpak OD–H (250 x 21,2 mm),5µm; fase móvil: 20% de metanol, 80% de CO_2; flujo: 10,0 mL/min) para dar *N*-[(*S*)-amino(6-aminopiridin-2-il)oxo-λ^6-sulfaniliden]-6-*ter*-butil-2-(2,4,6-trimetilfenoxi)piridin-3-carboxamida (pico 1, enantiómero 1, 98% ee) y *N*-[(*R*)-amino(6-aminopiridin-2-il)oxo-λ^6-sulfaniliden]-6-*ter*-butil-2-(2,4,6-trimetilfenoxi)piridin-3-carboxamida (pico 2, enantiómero 2, 97,3% ee).La estereoquímica absoluta es desconocida.

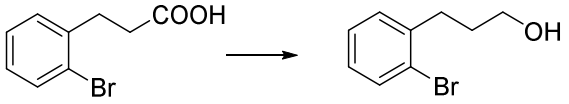
PREPARACIÓN 69: ácido (*R*)–1–(2,4,6–trimetilbencil)indolin–2–carboxílico



Una suspensión de ácido (*R*)–indolin–2–carboxílico (300 mg, 1,84 mmol)e hidróxido de potasio (309,5 mg, 5,517 mmol) se agitó en isopropanol (2,010 mL)durante 20 minutos. La mezcla de reacción se agitó durante 20 minutos y se trató con 2–(clorometil)–1,3,5–trimetil–benceno (341,2 mg, 2,023 mmol).La mezcla de reacción se agitódurante la noche.La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y agua.La mezcla se extrajocon acetato de etilo y la capa acuosa se acidificó hasta pH 5y se extrajo otra vez con acetato de etilo.Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraronpara obtener ácido (*R*)–1–(2,4,6–trimetilbencil)indolin–2–carboxílico (220 mg, 0,745 mmol, 40,5%) en forma de un sólido blanco.ESI–MS *m/z* calc. 295,15723, experimental 296,5 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1,79 minutos.

PREPARACIÓN 70: 2,3,4,5–tetrahidro–1*H*–1–benzazepin–2–carboxilato de *ter*–butilo

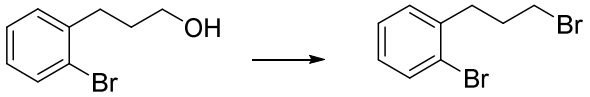
Etapa 1:3–(2–bromofenil)propan–1–ol



Una solución de ácido 3–(2–bromofenil)propanoico (1,0 g, 4,4 mmol) en tetrahidrofurano anhidro(5,0 mL) se trató con complejo de borano–tetrahidrofurano en tetrahidrofurano (1,0 M, 7,0 mL, 7,0 mmol) a 0 ºCdurante un período de 15 minutos. La mezcla se agitó a 0 ºC durante 1 hora adicional. Después de completar, el borano residual se neutralizó por adición cuidadosa de agua (1 mL) y el solvente se removió al vacío. El residuo resultante se disolvió en éter (20 mL) y la capa orgánica se lavó con agua (20 mL), salmuera (20 mL), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró bajo presión para obtener 3–(2–bromofenil)propan–1–ol en forma de un

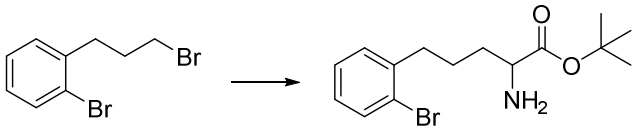
aceite incoloro (938 mg, rendimiento cuantitativo). Este compuesto se usó en la siguiente etapa sin ulterior purificación.

Etapa 2: Síntesis de 1–bromo–2–(3–bromopropil)benceno



A una solución de 3–(2–bromofenil)propan–1–ol (938 mg, 4,36 mmol) y trifenilfosfina (2,29 g, 8,72 mmol) en diclorometano anhidro (25 mL) se añadió*N*–bromosuccinimida (1,63 g, 9,16 mmol) a 0 ºC y la mezcla se agitóa temperatura ambiente durante 2 horas. Después de completar, la reacción se neutralizó por adición de agua (20 mL) y la capa orgánica se separó y se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (40 g), eluyendo de 0% a 10% de acetato de etilo en heptanospara obtener 1–bromo–2–(3–bromopropil)benceno en forma de un aceite amarillo (830 mg, 68,5% de rendimiento). ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) ppm 2,13 – 2,24 (m, 2 H), 2,90 (t, *J* = 7,7 Hz, 2 H), 3,43 (t, *J* = 6,5 Hz, 2 H), 7,04 – 7,12 (m, 1H), 7,20 – 7,28 (m, 2 H), 7,54 (d, *J* = 7,7 Hz, 1 H). $[M+H]^+$ = 279,1.

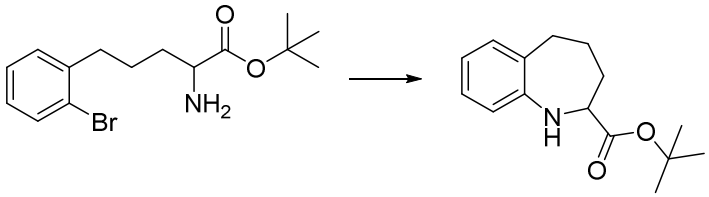
Etapa 3: 2–amino–5–(2–bromofenil)pentanoato de *ter*–butilo



A una suspensión de hidróxido de potasio (1,27 g, 22,6 mmol) en dimetilsulfóxido (10 mL) enfriado en un baño de agua fría se añadióéster *ter*–butílico de *N*–(difenilmetilen)glicina (2,23 g, 7,55 mmol). A continuación, 1–bromo–2–(3–bromopropil)benceno (938 mg, 4,36 mmol) en dimetilsulfóxido (10 mL) se añadiógota a gota y la mezcla se agitóa temperatura ambiente durante 1 hora. Después de completar, la mezcla se diluyó con acetato de etilo (100 mL) y la solución se filtró. La mezcla se lavó con agua (3 x 50 mL), salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida. Después de secar a alto vacío, el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (78 mL). A esta solución, se añadióHCl 1 N (75,7 mL, 75,7 mmol) gota a gota a 0 ºC y la mezcla se agitó a esta temperaturadurante 2 horas más.

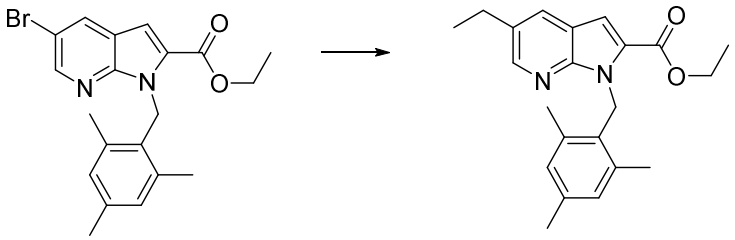
La mezcla resultante luego se neutralizópor adición de bicarbonato de sodiosólido y se extrajo con diclorometano (100 mL). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (80 g) eluyendo de 0% a 10% de acetato de etilo en heptanospara obtener 2–amino–5–(2–bromofenil)pentanoato de *ter*–butiloen forma de un aceite amarillo (2,21 g, 86,4% de rendimientoen dos etapas). ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) ppm 1,45 (s, 9 H), 1,60 – 1,81 (m, 2 H), 2,70 – 2,78 (m, 2 H), 3,33 – 3,39 (m, 2 H), 7,00 – 7,09 (m, 1 H), 7,18 – 7,24 (m, 2 H), 7,51 (d, *J* = 8,1 Hz, 1 H).$[M+H]^+$ = 328,1.

Etapa 4: 2,3,4,5–tetrahidro–1*H*–1–benzazepin–2–carboxilato de *ter*–butilo



Una mezcla de 2–amino–5–(2–bromofenil)pentanoatode *ter*–butilo (1,7 g, 5,2 mmol), acetato de paladio (116 mg, 0,518 mmol), trifenilfosfina (408 mg, 1,55 mmol) y carbonato de cesio (3,4 g, 10. mmol) en tolueno (80 mL) se agitó a 110 ºC durante la noche. Después de completar, la mezcla se diluyó con acetato de etilo (100 mL)y se lavó con agua (50 mL), salmuera (50 mL), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (80 g) eluyendo de 0% a 20% de acetato de etilo en heptanospara obtener 2,3,4,5–tetrahidro–1*H*–1–benzazepin–2–carboxilatode *ter*–butilo en forma de un aceite amarillo (527 mg, 41,0%). ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) ppm 1,46–1,57 (m, 10 H), 1,66–1,82 (m, 1 H), 1,94–2,08 (m, 1 H), 2,24–2,36 (m, 1 H), 2,65–2,77 (m, 1 H), 2,78–2,91 (m, 1 H), 3,44 (dd, *J* = 10,7, 2,3 Hz, 1 H), 4,50 (br. s, 1 H), 6,79–6,88 (m,2 H), 7,01–7,11 (m, 2 H). $[M+H]^+$ =248,2

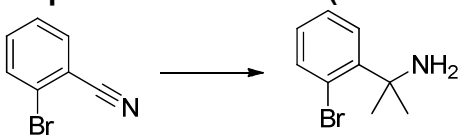
PREPARACIÓN 71: 5–etil–1–[(2,4,6–trimetilfenil)metil]pirrolo[2,3–b]piridin–2–carboxilato



Una solución de 5–bromo–1–[(2,4,6–trimetilfenil)metil]pirrolo[2,3–b]piridin–2–carboxilatode metilo (150 mg, 0,387 mmol),1,2–dimetoxietano (1,35 mL) 4,4,5,5–tetrametil–2–vinil–1,3,2–dioxaborolano (119,3 mg, 0,7746 mmol) y carbonato de potasio (187,4 mg, 1,356 mmol) en 1,2–dimetoxietano (1,35 mL) y agua (0,45 mL) se desgasificó y se puso bajo nitrógeno.La mezcla de reacción se trató con tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (44,75 mg, 0,03873 mmol)y se irradió en un reactor de microondas a 120 °C durante 30 minutos.La mezcla se diluyó con aguay se extrajo tres vecescon acetato de etilo.Las capas orgánicas combinadas se lavaroncon salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentrarona presión reducida.El 1–[(2,4,6–trimetilfenil)metil]–5–vinil–pirrolo[2,3–b]piridin–2–carboxilatode metilo resultante crudo se disolvió en metanol (12,45 mL) y se puso bajo una atmósfera de nitrógeno antes de tratar con paladio sobre carbón húmedo al 10% (41,22 mg, 0,03873 mmol).La mezcla se evacuó y se puso bajo una atmósfera de hidrógeno durante 16 horas.La mezcla de reacción se puso bajo una atmósfera de nitrógeno y se filtróa través de celite para obtener el producto crudo que se purificó en 12 g degel de sílice utilizando un gradiente de 0–40% de acetato de etilo en hexanospara obtener 5–etil–1–[(2,4,6–trimetilfenil)metil]pirrolo[2,3–b]piridin–2–carboxilatode metilo. ESI–MS *m/z* calc. 336,18378, experimental 337,5 $(M+1)^+$; tiempo de retención:2,24 minutos.

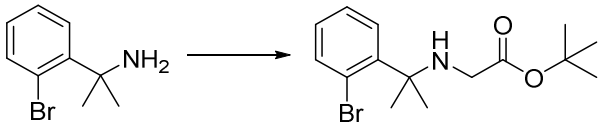
PREPARACIÓN 72:

Etapa 1: Síntesis de 2–(2–bromofenil)propan–2–amina



Bromuro de metilmagnesio (54,9 mL, 164,8 mmol, 3M en éter dietílico) se añadió a una solución de 2–bromobenzonitrilo (10,0 g, 54,9 mmol) en éter dietílico (200 mL) y la mezcla de reacciónse agitóa temperatura ambientebajo nitrógeno.Después de 30 minutos, se añadió isopropóxido de titanio (16,3 mL, 54,9 mmol) y la mezcla resultante se calentó a reflujodurante la noche. Una vez enfriado hasta 0 °C, NaOH 2 N (400 mL) se añadió y la mezcla resultante se agitóa temperatura ambiente durante 30 minutos. La solución se diluyó con bicarbonato de sodio saturado acuoso (400 mL), se extrajo usando éter metilter–butílico (3 x 200 mL). Las capas orgánicas se combinaron y se concentraron a presión reducida.El residuo se disolvió en ácido clorhídrico1 N (75 mL)y se lavó con éter metilter–butílico (150 mL). La capa acuosa alcalinizó a pH 10–11 usando hidróxido de sodio2 N y la solución resultante se extrajocon éter metilter–butílico (3 x 200 mL). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sulfato de sodio anhidro y se concentraron a presión reducidapara obtener 2–(2–bromofenil)propan–2–amina (9,0 g, 77% de rendimiento) en forma de un aceite anaranjado.^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): ppm 1,66 (s, 6 H), 7,02 – 7,10 (m, 1 H), 7,13 – 7,43 (m, 1 H), 7,55 – 7,61 (m, 2 H). $[M+H]^+$ = 214,0.

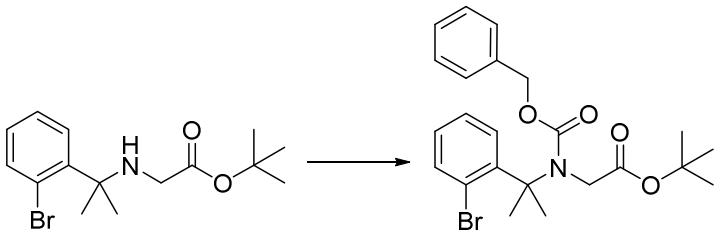
Etapa 2:Síntesis de 2–{[2–(2–bromofenil)propan–2–il]amino}acetato de *ter*–butilo



2–bromoacetatode *ter*–Butilo (6,24 mL, 42,2 mmol) se añadió lentamente auna solución de 2–(2–bromofenil)propan–2–amina (9,04 g, 42,22 mmol) y carbonato de potasio (14,6 g, 105,6 mmol) en tetrahidrofurano seco (100 mL) a 0 °C y mezcla de reacciónse agitó a 50–55 °C durante 16 horas. Una vez enfriado hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacciónse diluyó con salmuera (100 mL)y se extrajo usando acetato de etilo (3 x 100 mL). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sulfato de magnesio anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice, eluyendo de 0% a 20% de acetato de etilo en heptanospara obtener 2–{[2–(2–bromofenil)propan–2–il]amino}acetatode *ter*–butilo

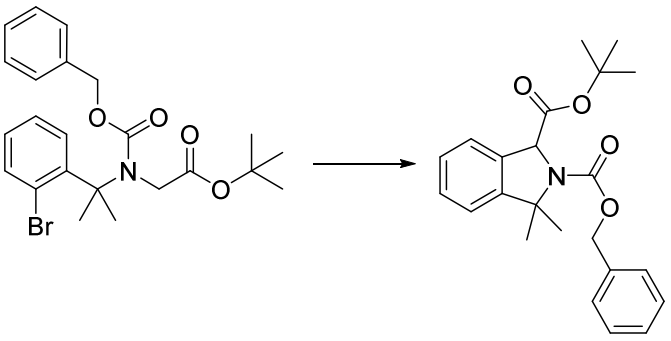
(4,5 g, 32% de rendimiento) en forma de un aceite amarillo.^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) ppm 1,43 (s, 9 H), 1,63 (s, 6 H), 2,94 (s, 2 H), 7,09 (dt, *J* = 7,6, 1,7 Hz, 1 H), 7,22 – 7,31 (m, 1 H), 7,43 (dd, *J* = 7,9, 1,6 Hz, 1 H), 7,58 (dd, *J* = 7,9, 1,4 Hz, 1 H). $[M+H]^+$ = 328,1.

Etapa 3:2–{[(benciloxi)carbonil][2–(2–bromofenil)propan–2–il]amino}acetato de *ter*–butilo



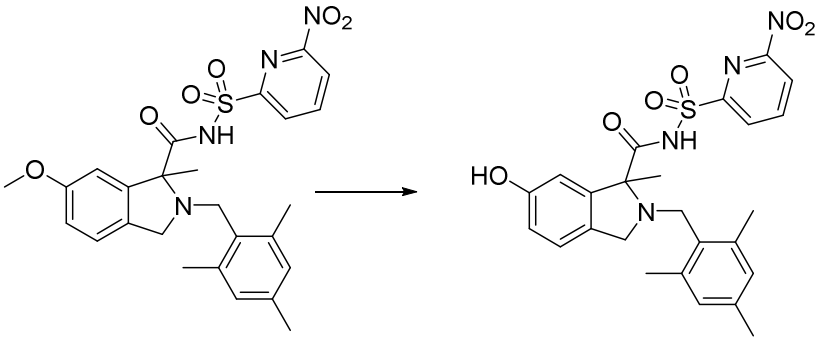
Diisopropiletilamina (5,48 mL, 31,4 mmol) se añadió a una solución de 2–{[2–(2–bromofenil)propan–2–il]amino}acetatode *ter*–butilo (4,48 g, 13,7 mmol) en diclorometano (50 mL)y la solución se enfrió hasta 0 °C. Cloroformiato de bencilo (3,51 mL, 24,6 mmol) se añadiógota a gota a 0 °C y mezcla de reacciónse agitóa temperatura ambientedurante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano (50 mL)y se lavó con ácido cítrico acuoso al 5% (2 x 50 mL) y salmuera (50 mL). La capa orgánica se secó sobre anhidrosulfato de magnesioy se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice, eluyendo de 0% a 10% de acetato de etilo en heptano para obtener 2–{[(benciloxi)carbonil][2–(2–bromofenil)propan–2–il]amino}acetatode *ter*–butilo (4,2 g, 67% de rendimiento) en forma de un aceite amarillo.^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): ppm 1,41 (s, 6 H), 1,55 (s, 3 H), 1,78 (s, 2 H), 1,84 (s, 4 H), 4,21 (s, 1,3 H), 4,32 (s, 0,7 H), 4,83 (s, 0,7 H), 4,99 (s, 1,3 H), 6,70 – 7,62 (m, 9 H). $[M+H]^+$ = 484,1.

Etapa 4: 3,3–dimetil–2,3–dihidro–1*H*–isoindol–1,2–dicarboxilato de 2–bencil 1–*ter*–butilo



Tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (87 mg, 0,10 mmol), 2′–(difenilfosfino)–*N*,*N*′–dimetil–(1,1′–bifenil)–2–amina (PhDavePhos) (73 mg, 0,19 mmol) y ter–butóxido de litio (0,31 g, 3,81 mmol) se añadieron en orden a una solución de 2–{[(benciloxi)carbonil][2–(2–bromofenil)propan–2–il]amino}acetato de ter–butilo (0,88 g, 1,90 mmol) en dioxano (10 mL) previamente desgasificado y purgado con nitrógeno.La mezcla de reacción se agitó a 90 °C durante la noche. Una vez enfriado a temperatura ambiente, la mezcla de reacciónse diluyó con acetato de etilo (20 mL), se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice, eluyendo de 0% a 10% de acetato de etilo en heptano para obtener 3,3–dimetil–2,3–dihidro–1*H*–isoindol–1,2–dicarboxilatode 2–bencil 1–*ter*–butilo (0,31 g, 43% de rendimiento) en forma de un aceite anaranjado.^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): ppm 1,31 (s, 6H), 1,45 (s, 3H), 1,65 (s, 1H), 1,73 (s, 1H), 1,76 (s, 2H), 1,81 (s, 2H), 5,11–5,47 (m, 3H), 7,12–7,48 (m, 9H). $[M+Na]^+$ = 404,2.

PREPARACIÓN 73: 6–hidroxi–1–metil–*N*–((6–nitropiridin–2–il)sulfonil)–2–(2,4,6–trimetilbencil)isoindolin–1–carboxamida



Bajo una atmósfera de nitrógeno, la 6–metoxi–1–metil–*N*–[(6–nitro–2–piridil)sulfonil]–2–[(2,4,6–trimetilfenil)metil]isoindolin–1–carboxamida (333 mg, 0,635 mmol) se

disolvió en diclorometano (30 mL). La mezcla se enfrió hasta –78 °C y tribromoborano (5,046 g, 1,904 mL de 1 M, 1,904 mmol)se añadió a la mezcla de reacciónгota a gota. La mezcla se calentó lentamente hasta temperatura ambientey se agitó durante 16 horas. La mezcla de reacción se añadió a aproximadamente 50 mL de hielo.Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajocon diclorometano (3 x 5 mL).Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se concentraron y se purificaron en una columna degel de sílice utilizando un gradiente de 0 a 100% de acetato de etilo en hexanospara obtener 6–hidroxi–1–metil–*N*–[(6–nitro–2–piridil)sulfonil]–2–[(2,4,6–trimetilfenil)metil]isoindolin–1–carboxamida (90,7 mg, 0,178 mmol, 28,0%) ESI–MS *m/z* calc. 510,15732, experimental 511,5 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 0,56 minutos

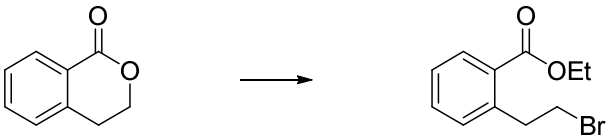
PREPARACIÓN 74: 2,3,4,5–tetrahidro–1*H*–benzo[*c*]azepine–3–carboxilato de *ter*–butill

Etapa 1: 3, 4–dihidro–1*H*–2–benzopiran–1–ona



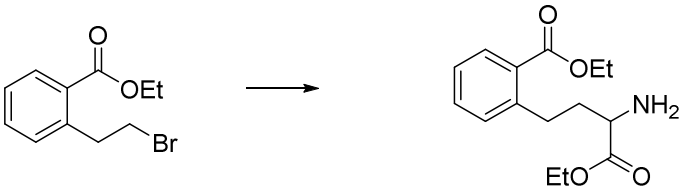
A una solución de isocromano (15,0 g, 112 mmol) en diclorometano (1,4 L) agitada a temperatura ambientese añadió, durante 15 minutos, una mezcla homogénea de permanganato de potasio (106 g, 672 mmol) y dióxido de manganeso (58,0 g, 672 mmol), preparada por molienda de permanganato de potasioy luego mezcla con dióxido de manganeso usando un mortero. La suspensión se agitó vigorosamente durante 4 díasa temperatura ambientey luego se filtró a través de un taco de Celite. El filtrado se concentró y el residuo se purificó por cromatografía en sílice, eluyendo con una mezcla de heptanos y acetato de etilo (0 a 20%) para proporcionar 3,4–dihidro–1*H*–2–benzopiran–1–ona (8,2 g, 49% de rendimiento) en forma de un aceite incoloro.^{1}H RMN ($CDCl_3$, 300 MHz) ppm 3,06 (t, *J* = 6,0 Hz, 2 H), 4,52 (t, *J* = 6,0 Hz, 2 H), 7,20 – 7,30 (m, 1 H), 7,38 (t, *J* = 7,6 Hz, 1 H), 7,53 (t, *J* =7,6 Hz, 1 H), 8,06 (d, *J* = 7,6 Hz, 1 H).

Etapa 2: 2–(2–bromoetil)benzoato de etilo



El tribromurode fósforo (1,05 mL, 11,0 mmol) y bromo (0,62 mL, 12 mmol) se añadieron lentamente a una solución de 3,4–dihidro–1*H*–2–benzopiran–1–ona (1,5 g, 10. mmol) en tetracloruro de carbono (15 mL) enfriado en un baño de agua helada. La mezcla luego se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La suspensión anaranjada resultante se agitó a 60 °C durante 3 horas. La mezclaroja luego se enfrió y etanol (10 mL) se añadió lentamente a 0 °C (exotermia). La mezcla de reacción (solución anaranjada) se agitó durante una hora. La mezcla de reacción se dividió entre diclorometano (50 mL) y agua (20 mL). La fase orgánica se separó y se lavó con salmuera (10 mL), se secó sobre sulfato de sodioy se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en sílice, eluyendo con una mezcla de acetato de etilo y heptanos (0 a 10%) para obtener 2–(2–bromoetil)benzoatode etilo (2,0 g, 78% de rendimiento) en forma de un aceite amarillo pálido.^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) ppm 1,41 (t, *J* = 6,9 Hz, 3 H), 3,50 (t, *J* = 6,9 Hz, 2 H), 3,64 (t, *J* = 6,9 Hz, 2 H), 4,38 (q, *J* = 6,9 Hz, 2 H), 7,27 – 7,39 (m, 2 H), 7,45 (t, *J* = 7,5 Hz, 1 H), 7,96 (d, *J* = 7,5 Hz, 1 H).

Etapa 3: 2–(3–amino–4–etoxi–4–oxobutil)benzoato de etilo



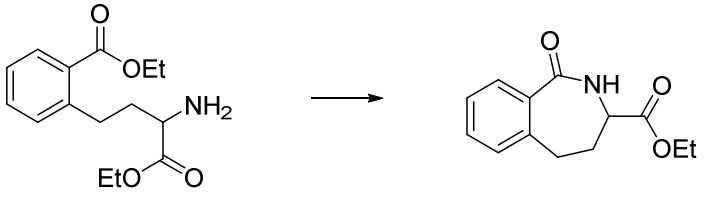
La reacción se corrió en dos lotes separados.

Éster etílico *de N*–(Difenilmetilen)glicina (4,17 g, 15,6 mmol) se añadió a una suspensión de hidróxido de potasio en polvo fino (2,63 g, 46,8 mmol) en dimetilsulfóxido (20 ml) enfriado con un baño de agua helada (se obtuvo una mezclaanaranjada). Luego se añadió 2–(2–bromoetil)benzoatode etilo (4,0 g, 15,6 mmol) gota a gota. La reacción se agitóa temperatura ambiente durante 60 minutosy

luego se diluyó con acetato de etilo (150 mL). La solución se decantóen un embudo de separación y el sólido (KOH) se descartó. La fase orgánica se lavó con agua (3 x 50 mL,) salmuera, se secó sobre Na_2SO_4anhidro y se concentró a presión reducida. El segundo lote se corrió de una forma similar: 2–(2–bromoetil)benzoatode etilo (9,3 g, 36,1 mmol), éster etílico de N–(difenilmetilen)glicina (9,65 g, 36,1 mmol), hidróxido de potasio (6,08 g, 108,3 mmol) y dimetilsulfóxido (50 mL).

Los productos crudos de los dos lotes se combinaron (19 g) y se disolvieron en tetrahidrofurano (50 mL). La solución se enfriócon un baño de agua helada y solución acuosa de HCl 1 N (60 mL). La mezcla se agitóa temperatura ambiente durante 30 minutos. Agua (50 mL) y acetato de etilo (50 mL) se añadieron, la mezcla bifásica se extrajo y las dos fases se separaron. La fase acuosa luego se alcalinizó con solución acuosa 2 N de NaOH (30 mL) a 0 °C y la solución acuosa resultante se extrajocon acetato de etilo (2 x 50 mL). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (20 mL), se secaron sobre Na_2SO_4anhidro y se concentrarona presión reducida. El residuo se purificó con sílice cromatografía, eluyendo con una mezcla de metanol y diclorometano (0–7%) para dar 2–(3–amino–4–etoxi–4–oxobutil)benzoatode etilo (6,6 g, 46% de rendimiento) en forma de un aceite amarillo.^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) 1,27 (t, *J* = 7,1 Hz, 3 H), 1,41 (t, *J* = 7,1 Hz, 3 H), 1,75 – 1,93 (m, 1 H), 1,97 – 2,14 (m, 1 H), 2,95 – 3,15 (m, 2 H), 3,42 – 3,54 (m, 1 H), 4,17 (q, *J* = 7,1 Hz, 2 H), 4,35 (q, *J* = 7,1 Hz, 2 H), 7,20 – 7,30 (m, 2 H), 7,41 (t, *J* = 7,5 Hz, 1 H), 7,88 (d, *J* = 7,5 Hz, 1 H). LCMS: $[M+H]^+$ = 280,2.

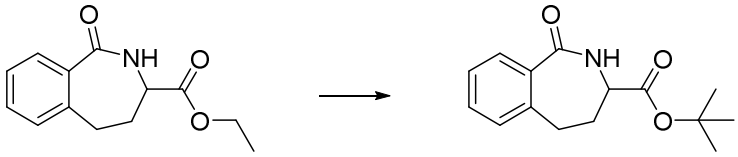
Etapa 4: Síntesis de 1–oxo–2,3,4,5–tetrahidro–1*H*–2–benzazepin–3–carboxilato de etilo



Sodio metálico (823 mg, 35,8 mmol) se añadió a etanol anhidro (270 mL, secado con tamices moleculares 3 Å) en un recipiente a temperatura ambiente. La mezcla se

agitóa temperatura ambientehasta que todo el sodiohabía desaparecido. Luego una solución de 2–(3–amino–4–etoxi–4–oxobutil)benzoatode etilo (5,0 g, 18 mmol) en etanol anhidro (30 mL) se añadióa temperatura ambiente. La reacción se agitóa temperatura ambientedurante dos díasy luego se enfrió con un baño de agua helada. Cloruro de tionilo (10 mL) se añadió lentamente (reacciona violentamente) y la reacción se calentó a reflujo durante 2 horas. El solvente se removió a presión reducida y el residuo se extrajo en acetato de etilo (100 mL), se lavó con bicarbonato de sodio saturado acuoso (30 mL), salmuera, se secó sobre Na_2SO_4y se concentróa presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en sílice, eluyendo con una mezcla de acetato de etilo y heptanos (10 a 100%) para obtener 1–oxo–2,3,4,5–tetrahidro–1*H*–2–benzazepin–3–carboxilatode etilo (2,9 g, 69% de rendimiento) en forma de un aceite amarillo. ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) ppm 1,24 (t, *J* = 6,7 Hz, 3 H), 2,07 – 2,25 (m, 1 H), 2,26 – 2,43 (m, 1 H), 2,70 – 2,84 (m, 1 H), 2,89 – 3,08 (m, 1 H), 3,80 – 3,95 (m, 1 H), 4,20 (q, *J* = 6,7 Hz, 2 H), 6,69 (s, 1 H), 7,20 (d, *J* = 7,2 Hz, 1 H), 7,33 (t, *J* = 7,2 Hz, 1 H), 7,41 (t, *J* = 7,2 Hz, 1 H), 7,70 (d, *J* = 7,2 Hz, 1 H). LCMS: $[M+H]^+$ = 234,1.

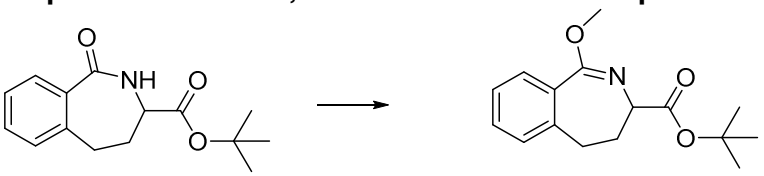
Etapa 5: 1–oxo–2,3,4,5–tetrahidro–1*H*–2–benzazepin–3–carboxilato de *ter*–butilo



Butil–litio (17,4 mL de 2,5 M en hexanos, 43,4 mmol) se añadió a una solución de anhidro*ter*–butanol (4,7 mL, 50 mmol, destilado y luego secado sobrecarbonato de potasio) en tetrahidrofurano anhidro(40 mL) a –78ºC en un tubo de presiónbajo nitrógeno.La mezcla se agitóa temperatura ambiente durante 10 min, luego se añadió una solución de 1–oxo–2,3,4,5–tetrahidro–1*H*–2–benzazepin–3–carboxilatode etilo (2,9 g, 12 mmol) en tetrahidrofurano anhidro(10 mL) y la mezcla se agitó a 30 ºC durante la noche. Las sustancias volátiles se removierona presión reducida y el residuo se extrajo en una mezcla de agua (40 mL) y diclorometano (100 mL). Las dos fases se separaron y la fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4anhidro y se concentró a

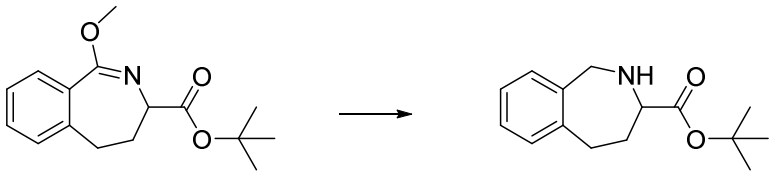
presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en sílice, eluyendo con una mezcla de acetato de etilo y heptanos (0 a 30%) para dar 1–oxo–2,3,4,5–tetrahidro–1*H*–2–benzazepin–3–carboxilatode *ter*–butilo (1,4 g, 43% de rendimiento) en forma de un sólido blanco. ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) ppm 1,44 (s, 9 H), 1,99 – 2,23 (m, 1 H), 2,32 (tt, *J* = 12,7, 6,3 Hz, 1 H), 2,77 (dd, *J* = 13,7, 6,3 Hz, 1 H), 2,89 – 3,11 (m, 1 H), 3,68 – 3,88 (m, 1 H), 6,64 (br. s., 1 H), 7,21 (d, *J* = 7,3 Hz, 1 H), 7,29 – 7,49 (m, 2 H), 7,71 (d, *J* = 7,5 Hz, 1 H). $[M+H]^+$ = 262,1.

Etapa 6: 1–metoxi–4,5–dihidro–*H*–2–benzazepin–3–carboxilato de *ter*–butilo



La reacción se corrió en dos lotes iguales. Se añadieron tamices moleculares 4 Å a un tubo sellado. El tubo se secó en la llama al vacíoy luego se inundó con nitrógeno.Después de enfriar el tubohasta temperatura ambiente, 1–oxo–2,3,4,5–tetrahidro–1*H*–2–benzazepin–3–carboxilatode *ter*–butilo (522 mg, 2,00 mmol)se añadióseguido por diclorometano anhidro (9 mL) y tetrafluoroborato de trimetiloxonio (296 mg, 2,00 mmol). La mezcla se agitó a 30 °C durante 16 horas. La mezcla se neutralizó con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio(30 mL). La mezcla resultante se extrajocon acetato de etilo (2 x 40 mL). Las fases orgánicas se combinaron y se lavaron con salmuera (20 mL), se secaron sobre Na_2SO_4anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo de losdos lotes se combinaron y se purificaron por cromatografía en sílice, eluyendo con una mezcla de acetato de etilo y heptanos (0 a 30%) para proporcionar 1–metoxi–4,5–dihidro–3*H*–2–benzazepin–3–carboxilatode *ter*–butilo (900 mg, 3,27 mmol, 81,7% de rendimiento) en forma de un aceite incoloro.^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) ppm 1,43 (s, 9 H), 2,33–2,49 (m, 2 H), 2,58 – 2,70 (m, 2 H), 3,50 (dd, *J* = 11,0, 7,2 Hz, 1 H), 3,96 (s, 3 H), 7,20 – 7,28 (m, 1 H), 7,30 – 7,40 (m, 2 H), 7,41 – 7,47 (m, 1 H). LCMS: $[M+H]^+$=276,1.

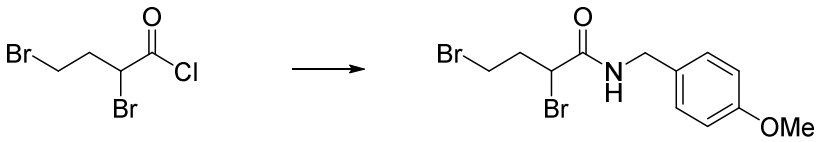
Etapa 7:2,3,4,5–tetrahidro–1*H*–2–benzazepin–3–carboxilato de *ter*–butilo



Cianoborhidrurode sodio (821 mg, 13,1 mmol) se añadió a una solución de 1–metoxi–4,5–dihidro–3*H*–2–benzazepin–3–carboxilatode *ter*–butilo (900 mg, 3,27 mmol) en ácido acético (3 mL) a 0 ºC. La mezcla se agitóa temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se diluyó con acetato de etilo (40 mL)y se enfrió con un baño de agua helada. Una solución acuosa de NaOH (25% p/v) se añadió lentamente para ajustar el pH a aproximadamente 8. Las dos fases se separaron y la fase acuosa se extrajocon acetato de etilo (40 mL). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (10 mL), se secaron sobre Na2SO4 anhidroy se concentrarona presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en sílice, eluyendo con una mezcla de acetato de etilo y diclorometano (0 a 50%) para dar 2,3,4,5–tetrahidro–1*H*–2–benzazepin–3–carboxilatode *ter*–butilo (610 mg, 2,47 mmol, 75,5% de rendimiento) en forma de un aceite amarillo.^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) ppm 1,46 (s, 9 H), 1,53 – 1,66 (m, 1 H), 2,17 – 2,37 (m, 1 H), 2,79 – 2,99 (m, 1 H), 2,99 – 3,18 (m, 1 H), 3,65 (dd, *J* = 10,6, 2,9 Hz, 1 H), 3,93 (d, *J* = 15,1 Hz, 1 H), 3,97 (d, *J* = 15,1 Hz, 1 H), 7,06 – 7,21 (m, 4 H). $[M+H]^+$ = 248,1.

PREPARACIÓN 75: 1–[(4–metoxifenil)metil]–2–oxopirrolidin–3–sulfonamida

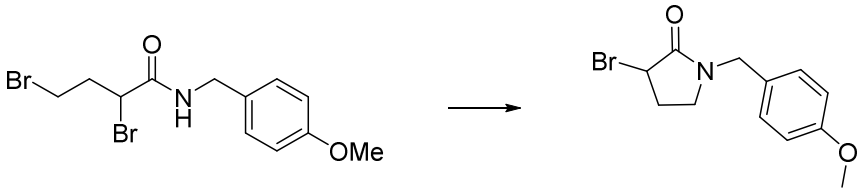
Etapa 1: 2,4–dibromo–*N*–[(4–metoxifenil)metil]butanamide



A una solución de cloruro de 2,4–dibromobutanoílo (5,00 g, 18,9 mmol) en diclorometano (250 mL) a 0 ºCse añadiótrietilamina (2,38 g, 23,6 mmol) seguido por 4–metoxibencilamina (2,59 g, 18,9 mmol) y la mezcla se agitó a 0 ºC durante 2 horas. La reacción luego se vertió a 0 ºCen una solución de ácido cítrico al 5% (80 mL) a pH = 3–4y se diluyó con diclorometano (100 mL) y agua (50 mL). La capa orgánica se

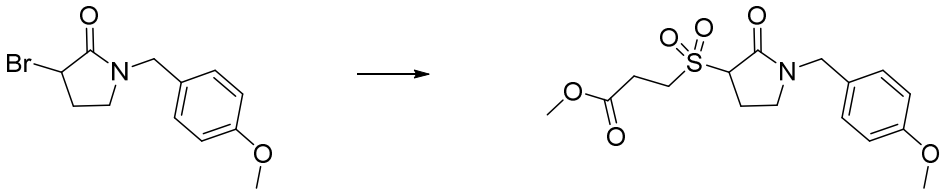
separó y la capa acuosa se extrajo otra vez con diclorometano (50 mL). La capa orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró a presión reducidapara obtener 2,4–dibromo–*N*–[(4–metoxifenil)metil]butanamida cruda (7,09 g, 103%) en forma de un sólido marrón. ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) ppm 2,41 – 2,55 (m, 1 H), 2,64 – 2,84 (m, 1 H), 3,52 – 3,61 (m, 2 H), 3,80 (s, 3 H), 4,36 – 4,44 (m, 2 H), 4,55 (dd, *J* = 9,0, 4,8 Hz, 1 H), 6,54 (br. s, 1 H), 6,85 – 6,91 (m, 2 H), 7,19 – 7,23 (m, 2 H). $[M+H]^+$ = 366,0.

Etapa 2: 3–bromo–1–[(4–metoxifenil)metil]pirrolidin–2–ona



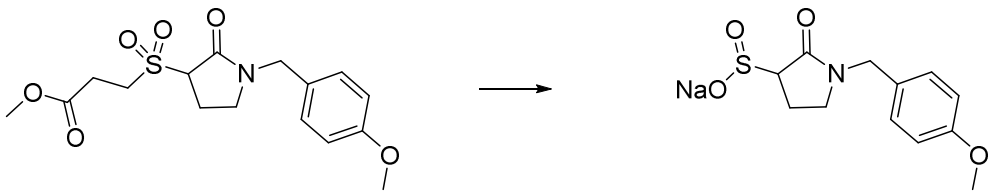
A una solución de 2,4–dibromo–*N*–[(4–metoxifenil)metil]butanamida (3,25 g, 8,90 mmol) en tetrahidrofurano (120 mL) y *N,N*–dimetilformamida (12 mL) se añadióhidruro de sodio (427 mg de 60% de dispersión en aceite mineral, 17,8 mmol) en porciones a 0 ºC y la mezcla se agitóa temperatura ambiente durante 2,5horas. La mezcla de reacción se enfrió otra vez hasta 0 ºCy se neutralizó cuidadosamentecon una solución acuosa de ácido cítrico al 5% (10 mL). Las sustancias volátilesluego se removieron a presión reducida. La mezcla de reacción se diluyó con agua y diclorometano y la capa acuosa se extrajodos veces con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron, se concentrarona presión reducida y se coevaporaroncon heptanoscomo un cosolvente (dos veces) para obtener 3–bromo–1–[(4–metoxifenil)metil]pirrolidin–2–onacruda (2,5 g, 99%) en forma de un aceite amarillo pálido.^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) ppm 2,22 – 2,32 (m, 1 H), 2,47 – 2,60 (m, 1 H), 3,14 – 3,21 (m, 1 H), 3,35 – 3,44 (m, 1 H), 3,80 (s, 3 H), 4,33 – 4,52 (m, 3 H), 6,84 – 6,87 (m, 2 H), 7,15 – 7,20 (m, 2 H). $[M+H]^+$ = 284,0.

Etapa 3:3–({1–[(4–metoxifenil)metil]–2–oxopirrolidin–3–il}sulfonil)propanoato de metilo



A una solución de 3–bromo–1–[(4–metoxifenil)metil]pirrolidin–2–ona (2,50 g, 8,80 mmol) en dimetilsulfóxido (50 mL) se añadió 1–metil 3–sulfinopropanoatode sodio (1,53 g, 8,80 mmol) y la reacción se agitóa temperatura ambiente durante tres días. La solución se diluyó con agua (400 mL)y se extrajo con diclorometano (2 x 250 mL). La capa orgánica combinada se lavó con agua (150 mL), salmuera (100 mL), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró a presión reducidapara obtener 3–({1–[(4–metoxifenil)metil]–2–oxopirrolidin–3–il}sulfonil)propanoatode metilo crudo (2,5 g, 80% de rendimiento). ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) ppm 2,31 – 2,45 (m, 1 H), 2,65 – 2,75 (m, 1 H), 2,85 – 3,05 (m, 2 H), 3,26 (dt, *J* = 9,4, 3,8 Hz, 1 H), 3,41 – 3,50 (m, 1 H), 3,74 (s, 3 H), 3,79 (s, 3 H), 3,77 – 3,92 (m, 2 H), 4,01 (dd, *J* = 10,2, 4,6 Hz, 1 H), 4,44 (s, 2 H), 6,87 (d, *J* = 8,6 Hz, 2 H), 7,16 (d, *J* = 8,5 Hz, 2 H). $[M+H]^+$ = 356,1.

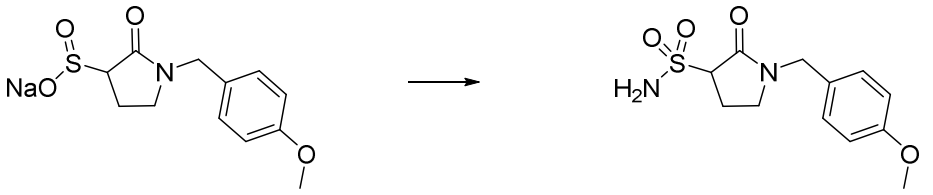
Etapa 4:1–[(4–metoxifenil)metil]–2–oxopirrolidin–3–sulfinato de sodio



A una solución de 3–({1–[(4–metoxifenil)metil]–2–oxopirrolidin–3–il}sulfonil)propanoatode metilo (2,50 g, 7,03 mmol) en a 1:1 (v/v) mezcla de tetrahidrofurano y metanol (40 mL) se añadiómetóxido de sodio (3,39 mL de 25% en peso en metanol, 14,8 mmol) y la reacción se agitóa temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla de reacción luego se concentró a presión reducidapara remover el acrilato de metilo y se mantuvo a presión reducidapara proporcionar 1–[(4–

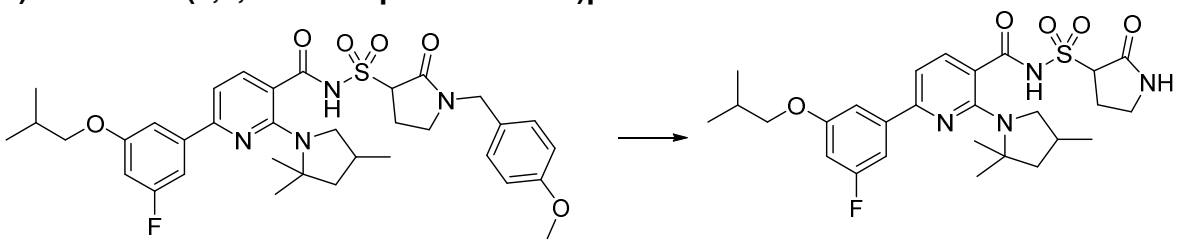
metoxifenil)metil]–2–oxopirrolidin–3–sulfinatode sodio crudo que se usó directamente en la siguiente etapasin ulterior purificación $[M+H]^+$= 270,0 (ácido sulfínico).

Etapa 5:Síntesis de 1–[(4–metoxifenil)metil]–2–oxopirrolidin–3–sulfonamida



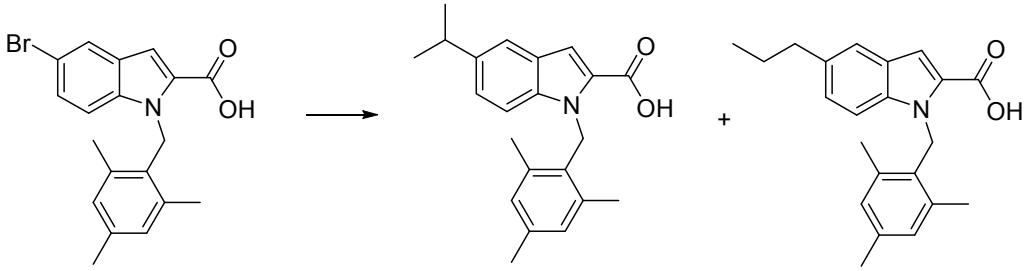
A una solución de 1–[(4–metoxifenil)metil]–2–oxopirrolidin–3–sulfinatode sodio crudo (2,05 g, 7,03mmol) en dimetilsulfóxido (20 ml) se añadióuna solución de ácido hidroxilamin–O–sulfónico (3,98 g, 35,2 mmol) y acetato de sodio (2,19 g, 26,7 mmol) en agua (7 mL) a 0 ºC. La reacción se agitó durante 16 horasa temperatura ambiente, luego se diluyócon acetato de etilo y agua. La capa acuosa se extrajocon acetato de etilo (2 x 100 mL). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (75 mL), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró a presión reducida. El material crudo se purificó por cromatografía en gel de sílice usando 0% a 10% de metanol en diclorometano (que contenía 1% de NH_4OH) para obtener 1–[(4–metoxifenil)metil]–2–oxopirrolidin–3–sulfonamida (1,3 g, 63% de rendimiento) en forma de un sólido marrón pálido. ^1H RMN (300MHz, $CDCl_3$) ppm 2,29 – 2,73 (m, 2 H), 3,14 – 3,34 (m, 1 H), 3,34 – 3,51 (m, 1 H), 3,80 (s, 3 H), 3,89 – 4,11 (m, 1 H), 4,30 – 4,61 (m, 2 H), 5,25 (br. s., 2 H), 6,75 – 6,98 (m, 2 H), 7,10 – 7,22 (m, 2 H). $[M+H]^+$ = 285,1.

PREPARACIÓN 76:6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)–*N*–(2–oxopirrolidin–3–il)sulfonil–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida



6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)–*N*–[1–[(4–metoxifenil)metil]–2–oxo–pirrolidin–3–il]sulfonil–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida (32,7 mg, 0,0490 mmol) se disolvió en una mezcla de trifluoroacético (0,9319 mL) y diclorometano (0,9319 mL). Ácido trifluorometansulfónico (25,75 mg, 15,18 µL, 0,1716 mmol) luego se añadió y la mezcla y se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas. La mezcla de reacción se concentró, luego se diluyó con dimetilsulfóxidoy se purificó porcromatografíaen fase inversa utilizando una columna $C_{1}8$ y un gradiente de 1–99% de acetonitrilo en 5 mM de HCl acuoso para obtener 6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)–*N*–(2–oxopirrolidin–3–il)sulfonil–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d_6) δ 8,27 (d, J = 19,3 Hz, 1H), 7,94 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,43 (d, J = 10,1 Hz, 1H), 7,28 (dd, J = 14,4, 8,0 Hz, 1H), 6,90 (dt, J = 10,6, 2,3 Hz, 1H), 4,61 – 4,44 (m, 1H), 3,84 (d, J = 6,7 Hz, 2H), 3,40 – 2,86 (m, 4H), 2,16 – 1,91 (m, 2H), 1,71 – 1,60 (m, 7H), 1,60 – 1,49 (m, 1H), 1,16 (s, 1H), 1,06 – 0,96 (m, 10H). ESI–MS *m/z* calc. 546,2312, experimental 547,3 $(M+1)^{+}$; tiempo de retención: 1,87 minutos

PREPARACIÓN 77:ácido 5–isopropil–1–(2,4,6–trimetilbencil)–1*H*–indol–2–carboxílico y 5–propil–1–(2,4,6–trimetilbencil)–1*H*–indol–2–carboxílico

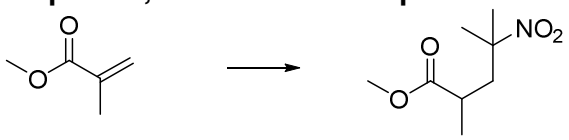


Etapa 1:ácido 5–bromo–1–[(2,4,6–trimetilfenil)metil]indol–2–carboxílico (0,7000 g, 1,880 mmol), [1,1′–Bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II), complejo con diclorometano (68,78 mg, 0,09400 mmol), carbonato de sodioacuoso (1,880 mL de 2 M, 3,760 mmol) y 2–isopropenil–4,4,5,5–tetrametil–1,3,2–dioxaborolano (315,9 mg, 1,880 mmol) en dioxano (5 mL) se añadieron a un vial de reactor de microondas.El vial se purgó con nitrógeno, se tapó y se calentó hasta 120 °C durante 45 minutos en un reactor de microondas.La mezcla de reacción se diluyó con aguay se extrajo con

acetato de etilo (2 x 10 mL).Las capas orgánicas se secaron sobre sulfato de sodio, se concentraron y se purificaron por reverse–fase cromatografíautilizando una columna C_18 y un gradiente de 30–90% de acetonitrilo en 5 mM de HCl acuoso para dar una mezcla de productosque no se podían separar en esta condición específica.Este material se disolvió en metanol (10 mL) y paladio sobre carbón (20,01 mg, 0,01880 mmol)se añadió a la mezcla de reacciónLa mezcla se agitóbajo una atmósfera de hidrógeno durante 4 horas.La mezcla de productoscrudos se filtró, a través de un taco degel de sílice con 100 mL de 15% de metanol en diclorometano y se usó para la siguiente etapasin ulterior manipulación. ESI–MS *m/z* calc. 335,19, experimental 336,5 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 0,84 minutos.

PREPARACIÓN 78: (4*R*)–2,2,4–trimetilpirrolidina

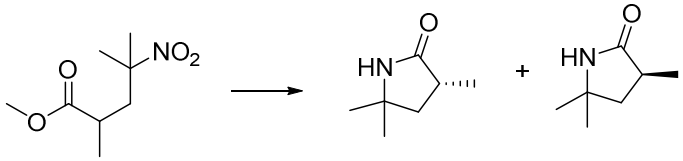
Etapa 1: 2,4–dimetil–4–nitropentanoato de metilo



Un frasco de tres bocas de 1 litro se equipó con un embudo de goteo y un termómetro.Una solución de 2–nitropropano (178 g, 2,00 mol) en dioxano (100 mL) y una solución acuosa al 40% de hidróxido de benciltrimetilamonio (Triton B, 20,0 mL, 420. mmol) se añadieron al recipiente. El recipiente se calentó hasta 70 °C en un baño de aceite y metacrilato de metilo (200 g, 212,3 mL, 2,00 mol) se añadióa través de un embudo de goteo durante 45 minutos. La temperatura se elevó a aproximadamente 100 °C durante la adición, luego se redujo a ~ 90 °C. La mezcla luego se calentó a 100 °C durante 4 horas.La mezcla de reacción se enfrióhasta temperatura ambiente y 1 N ácido clorhídrico (80 mL) se añadió.Agua (500 mL) y éter dietílico (1000 mL) se añadieron al recipiente de reacción. La mezcla se vertió en un embudo de separación y la capa orgánica se lavó con agua (2 x 400 mL), salmuera (400 mL), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducidapara dar un líquido amarillo. El producto se destiló a través de un aparato de destilación de vía corta para dar un líquido amarillo pálido (356 g, 94%) (temperatura del baño de aceite 150 °C,

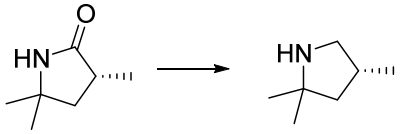
una bomba de aceite, temperatura de recolección 100 a 108 °C).^{1}H RMN ($CDCl_3$, 250 MHz): δ 3,67 (s, 3H), 2,55–2,35 (m, 2H), 2,10 – 1,90 (m, 1H), 1,58 (s, 3H), 1,53 (s, 3H), 1,18 (d, J = 6,5 Hz, 3H).

Etapa 2: (*R*)–3,5,5–trimetilpirrolidin–2–ona y (*S*)–3,5,5–trimetilpirrolidin–2–ona



Una solución de 2,4–dimetil–4–nitro–pentanoatode metilo (100 g, 528,5 mmol),cloruro de níquel (II) hexahidrato (25,12 g, 105,7 mmol), agua (28,57 g, 28,57 mL, 1,586 mol) y metanol (1,200 L) se enfrió hasta 0 a 5 °C.Borhidrurode sodio (49,98 g, 1,321 mol) se añadió lentamente a la mezcla de reacciónmientras se mantenía la temperatura de reacción a menos de 20 °C. La adición era exotérmica con generación de gas fija y prolongada.La mezcla de reacciónse dejó reposar durante 14 días.Una solución de carbonato de potasio (146,1 g, 1,057 mol) en agua (1,000 L) se añadió lentamente a la mezcla de reacción.La mezcla de reacción luego se filtró a través de un taco de celite.El taco luego se lavó con tresporciones de 100 mL de metanol.La mezcla de reacción luego se concentró a presión reducidapara remover el metanol.Metil *ter*–butil éter (1 L) se añadió.Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajodos veces con 400 mL portions de éter metilter–butílico.Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se evaporaron hasta sequedad.Este material luego se dividió en porciones entre éter metilter–butílico y una solución acuosa de cloruro de sodio.La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y luego se evaporóhasta sequedadpara obtener 41,5 g (61,7%) de un sólido blanquecino.Los estereoisómeros se separaron usando cromatografía líquida supercrítica en una columna ChiralPak AS–H (250 x 4,6 mm), 5 µm usando 10% de metanol en CO_2 a una tasa de flujo de 3,0 mL/min.

Etapa 3: (4*R*)–2,2,4–trimetilpirrolidina



Una solución de (3*R*)–3,5,5–trimetilpirrolidin–2–ona (20,0 g, 157 mmol) en tetrahidrofurano (200,0 mL) se enfrió hasta 0 a 5 °C.Hiduro de litio y aluminio (8,006 g, 236,0 mmol) se añadióen porcionesdurante 10 minutosmientras se mantenía la temperatura de la mezcla de reaccióna menos de 20 °C. La adición era ciertamente exotérmica y se observó desgasificación. La suspensión se calentó hasta reflujo durante 9,5horas.Después de enfriar hasta temperatura ambiente, se añadióuna porción adicional de hidruro de litio y aluminio (1,601 g, 1,746 mL, 47,19 mmol) a la mezcla de reacción.La mezcla luego se calentó hasta reflujo durante 2,5horas.La mezcla de reacción se enfrió hasta 7 °C y una solución acuosa de sulfato de sodio (27,93 mL de 20 % p/v, 39,32 mmol) se añadió lentamente a la mezcla de reacción.La mezcla de reacción se diluyó luego con 200 mL de éter metilter–butílicoy se filtróa través de un taco de celite.El filtrado se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión ambiente para remover los éteres.El material crudo se purificó por destilación (28 °C/50 torr) para obtener 10 g (56%) de un líquido incoloro.1H RMN (400 MHz, cloroformo–*d*) δ 3,11 (dd, J = 10,8, 7,3 Hz, 1H), 2,51 (dd, J = 10,9, 8,1 Hz, 1H), 2,32 – 2,15 (m, 1H), 1,80 (dd, J = 12,4, 8,1 Hz, 1H), 1,65 (s, 1H), 1,19 (s, 3H), 1,17 – 1,08 (m, 4H), 1,01 (d, J = 6,8 Hz, 3H). La estereoquímica absoluta se determinó por cristalografía de rayos X de la sal de ácido (2*R*)–2–(2–clorofenil)–2–hidroxi–acético.

Los siguientes compuestos se pueden sintetizar usando los procedimientos descritos en la presente

(*S*)–4–etil–2,2–dimetilpirrolidina,y

(*R*)–4–etil–2,2–dimetilpirrolidina.

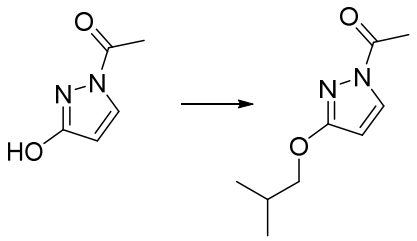
Los siguientes compuestos se pueden sintetizar usando los procedimientos descritos en la presente usando deuterohidruro de litioy aluminio:

(*S*)–2,2,4–trimetilpirrolidin–5,5–d_2 y

(*R*)–2,2,4–trimetilpirrolidin–5,5–d_2

Preparación 79: 3–Isobutoxi–1*H*–pirazol

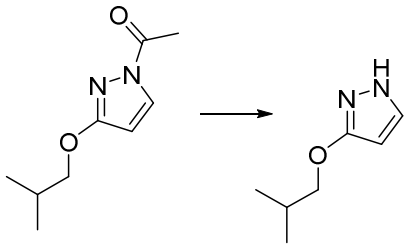
Etapa 1: 1–(3–isobutoxi–1*H*–pirazol–1–il)etan–1–ona



Un vial de 4 mL se cargó con 1–(3–hidroxipirazol–1–il)etanona (100 mg, 0,793 mmol), carbonato de potasio (164,3 mg, 1,189 mmol) y DMF anhidra (1,000 mL). 1–bromo–2–metil–propano (119,5 mg, 94,84 µL, 0,8722 mmol) se añadió, el vial se tapó y la mezcla se agitóa temperatura ambiente durante 16 horas. La reacción se agitó a 80 °C durante una hora.La mezcla se diluyó con acetato de etilo (50 ml) y agua (25 mL) y las dos fases se separaron. La fase acuosa (pH = 9–10) luego se extrajo con acetato de etilo (20 mL). Los extractos combinadosse secaron sobre sulfato de sodio y los solventes se evaporaronpara dar 100 mg de un aceite crudo.El producto se disolvió en diclorometanoy se purificó por cromatografía flash en gel de sílice (columna de 4 g) usando un gradiente de acetato de etilo (0 a 50 % durante 15 minutos) en hexanos. Las fracciones puras se combinaron y los solventes se removieron a presión reducidapara proporcionar 1–(3–isobutoxipirazol–1–il)etanona (78 mg, 0,43 mmol, 54%) en forma de un aceite incoloro.

ESI–MS *m/z* calc. 182,10553, experimental 183,2 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1,34 minutos. ^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo–d) δ 8,05 (d, *J* = 3,0 Hz, 1H), 5,96 (d, *J* = 3,0 Hz, 1H), 3,99 (d, *J* = 6,6 Hz, 2H), 2,58 (s, 3H), 2,09 (dp, *J* = 13,4, 6,7 Hz, 1H), 1,01 (d, *J* = 6,7 Hz, 6H).

Etapa 2: 3–Isobutoxi–1*H*–pirazol



1–(3–Isobutoxi–1*H*–pirazol–1–il)etan–1–ona (72 mg, 0,40 mmol) se trató con metanol (1 mL) y NaOH (65,85 µL de 6 M, 0,3951 mmol) a temperatura ambiente durante 1

hora. Las sustancias volátilesse removierona presión reducida. El residuo se extrajo en acetato de etilo (25 mL) y salmuera (20 mL) ydos fases se separaron. La fase acuosa luego se extrajo con acetato de etilo (20 mL) y los extractos combinados se secaron sobre sulfato de sodio. Después de evaporación del solvente, 3–isobutoxi–1*H*–pirazol (55 mg, 0,39 mmol, 99%) se aisló en forma de un aceite viscoso incoloro. ESI–MS *m/z* calc. 140,09496, experimental 141,2 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 0,86 minutos.^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo–d) δ 7,34 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 5,71 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 3,90 (d, J = 6,6 Hz, 2H), 2,08 (dq, J = 13,3, 6,7 Hz, 1H), 1,00 (d, J = 6,7 Hz, 6H).

Los siguientes compuestos se pueden sintetizar usando los procedimientos descritos en la presente

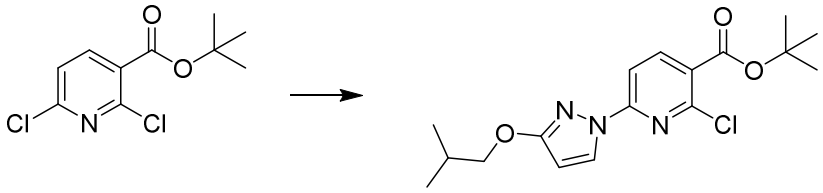
3–isobutoxi–5–metil–1*H*–pirazol,

4–isobutoxi–1*H*–pirazol, and

3–isobutoxi–4–metil–1*H*–pirazol.

Preparación 80:*N*–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(3–isobutoxipirazol–1–il)–2–[(4*S*)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida

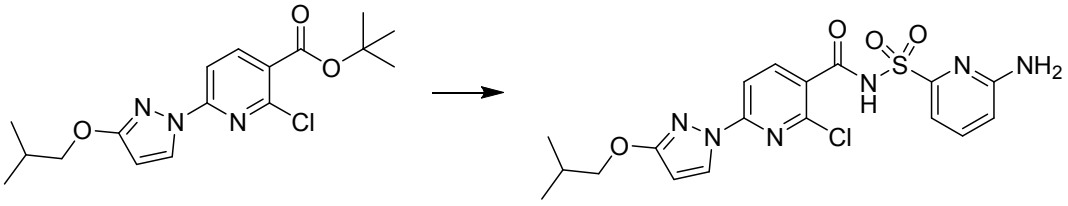
Etapa 1: 2–cloro–6–(3–isobutoxipirazol–1–il)piridin–3–carboxilato de *ter*–Butilo



Un vial de 4 mL se cargó bajo nitrógeno con 3–isobutoxi–1*H*–pirazol (131,5 mg, 0,9383 mmol) y DMF anhidra (1 mL). Hidruro de sodio (37,48 mg, 0,9370 mmol, 60% en aceite mineral) se añadió y la mezcla se agitóhasta que se detuvo la producción de gas. 2,6–dicloropiridin–3–carboxilatode ter–Butilo (155 mg, 0,625 mmol) se añadió. El vial se tapó y la mezcla se agitó a 100 °C durante 4 horas. LCMS mostró la presencia de dos isómeros de monoadición (relación aproximadamente de 60:40) y se produjo un producto mayor que es un producto de doble adición.La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo(30 mL) y agua (20 mL) y las dos fases se separaron. La

fase acuosa luego se extrajo con acetato de etilo(25 mL). Los extractos combinadosse secaron sobre sulfato de sodio y el solvente se removió a presión reducidapara dar 247 mg de sólido crudo. El residuo se disolvió en diclorometanoy se sometió a cromatografía flash en gel de sílice (columna de 40 g) usando un gradiente de acetato de etilo (0 a 20% durante 20 minutos) en hexanospara obtener 2–cloro–6–(3–isobutoxipirazol–1–il)piridin–3–carboxilatode *ter*–butilo (58 mg, 0,1649 mmol, 26,39%) (sólido blanquecino).ESI–MS *m/z* calc. 351,13498, experimental 352,4 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 2,25 minutos.

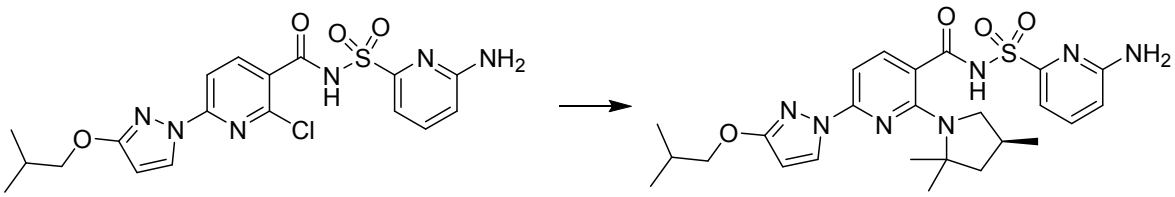
Etapa 2: *N*–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–2–cloro–6–(3–isobutoxipirazol–1–il)piridin–3–carboxamida



Un recipiente de base redonda de 100 mL que contenía 2–cloro–6–(3–isobutoxipirazol–1–il)piridin–3–carboxilatode ter–butilo (58 mg, 0,16 mmol) se trató con diclorometano (600 µL) y ácido trifluoroacético (180 µL, 2,336 mmol). La mezcla se agitó a 45℃ durante 1,5horas. Las sustancias volátilesse removierona presión reducidapara dar un sólido blanco.DMF anhidra (500 µL) luego se añadióal recipiente de 100 mL que contenía el ácido bajo una atmósfera de nitrógeno y la mezcla se agitó a 40℃.1,1′–Carbonildiimidazol (32,09 mg, 0,1979 mmol) se añadió y la mezcla se agitó a 40 ℃ durante 1 hora.Un vial de 4 mL separado bajo nitrógeno se cargó con 6–aminopiridin–2–sulfonamida (34,27 mg, 0,1979 mmol) y DMF anhidra (500 µL). NaH (7,915 mg, 0,1979 mmol, 60% de dispersión en aceite) se añadió. Después de detenida la producción de gas, el vial se tapó y se agitó a 40 ℃ durante 1 hora. Esta mezcla se añadió al primer recipiente y la mezcla se agitóa temperatura ambiente durante 2 horas. La reacción se neutralizó con hielo y agua, y se neutralizócon ácido acético (148,6 mg, 140,7 µL, 2,474 mmol, pH final = 4). El sólido blanco resultante se

filtró, se lavó con agua y se secó a presión reducida. *N*–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–2–cloro–6–(3–isobutoxipirazol–1–il)piridin–3–carboxamida (57 mg, 0,13 mmol, 77%) se aisló en forma de un sólido blanco.ESI–MS *m/z* calc. 450,0877, experimental 451,3 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1,54 minutos

Etapa 3: *N*–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(3–isobutoxipirazol–1–il)–2–[(4*S*)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida



Un vial de 4 mL se cargó bajo nitrógeno con *N*–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–2–cloro–6–(3–isobutoxipirazol–1–il)piridin–3–carboxamida (57 mg, 0,13 mmol), CsF (96,00 mg, 0,6320 mmol),carbonato de potasio (87,35 mg, 0,6320 mmol), (4*S*)–2,2,4–trimetilpirrolidina (47,64 mg, 0,3792 mmol) y dimetilsulfóxido anhidro (200 µL). El vial se tapó y los contenidos se agitaron a 150 °C durante 4 horas. La mezcla se diluyó con agua (200 uL), *N*–metilpirrolidinona (600 uL) y la mezcla se filtró. El compuesto se purificó por HPLC preparativa en fase inversa usando un gradiente de acetonitrilo en agua (1 a 99% durante 15 minutos) en 5 mM de formiato de amonioacuoso. Las fracciones puras se combinaron, se añadieron algunas gotas de salmueray los solventes orgánicos se removierona presión reducida. El sólido que se rompió se extrajocon diclorometano (3 x 20 mL). Los extractos combinadosse secaron sobre sulfato de sodio, se filtrarony los solventes se removierona presión reducidapara dar 28 mg de material que aún contenía una impureza.El material se purificó una segunda vez por HPLC preparativa usando un gradiente de acetonitrilo en agua (1 a 99% durante 15 minutos) en 5 mM de ácido clorhídrico acuoso. El producto se aisló usando el mismo procedimiento de extracción. Después de la concentración del diclorometano, un sólido se obtuvo por adición de hexanos. La evaporación de los solventes dio *N*–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(3–isobutoxipirazol–1–il)–2–[(4*S*)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (18 mg, 0,03394 mmol, 26,86%) en

forma de un sólido blanquecino.ESI–MS *m/z* calc. 527,23145, experimental 528,5 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1,77 minutos. ^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo–d) δ 13,87 (s amplio, 1H), 8,29 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H) 8,21 (d, *J* = 2,9 Hz, 1H), 7,65 – 7,58 (m, 2H), 7,52 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 6,65 (p, *J* = 3,8 Hz, 1H), 5,95 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 4,80 (s amplio, 2H), 4,02 (d, *J* = 6,6 Hz, 2H), 3,52 – 3,41 (m, 1H), 3,15 (dd, *J* = 10,5, 8,1 Hz, 1H), 2,69 – 2,50 (m, 1H), 2,18 – 2,02 (m, 2H), 1,72 (dd, *J* = 12,3, 9,7 Hz, 1H), 1,45 (s, 3H), 1,39 (s, 3H), 1,19 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H), 1,02 (d, *J* = 6,7 Hz, 6H).

Los siguientes compuestos se pueden sintetizar usando los procedimientos descritos en la presente

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(3–isobutoxi–5–metil–pirazol–1–il)–2–[(4*S*)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida,

N–[(2–amino–3–piridil)sulfonil]–6–[3–(ciclobutilmetoxi)pirazol–1–il]–2–[(4S)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (Compuesto 2694),

N–[(2–amino–3–piridil)sulfonil]–6–[3–(ciclopropilmetoxi)pirazol–1–il]–2–[(4S)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (Compuesto 2695),

N–[(2–amino–3–piridil)sulfonil]–6–[3–(2,2–dimetilpropoxi)–4–metil–pirazol–1–il]–2–[(4S)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (Compuesto 2699),

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(3–isobutilpirazol–1–il)–2–[(4*S*)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(5–isobutilpirazol–1–il)–2–[(4*S*)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida,

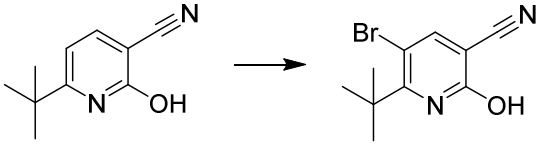
N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(4–isobutoxipirazol–1–il)–2–[(4*S*)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(3–etoxi–5–metil–pirazol–1–il)–2–[(4*S*)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida, y

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(3–isobutoxi–4–metil–pirazol–1–il)–2–[(4*S*)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida

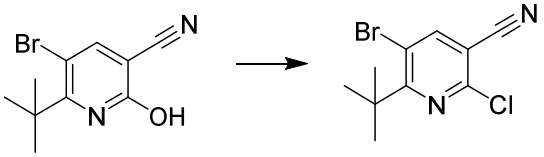
Preparación 81: *N*–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–*ter*–butil–5–(3,4–dihidro–2*H*–piran–5–il)–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida

Etapa 1: 5–bromo–6–*ter*–butil–2–hidroxipiridin–3–carbonitrilo



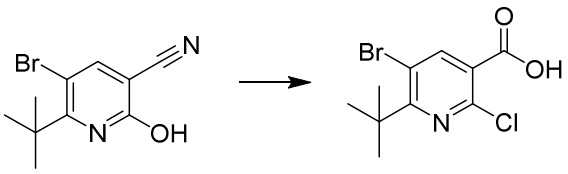
N–Bromosuccinimida (10,3 g, 57,9 mmol) se añadió a 6–*ter*–butil–2–hidroxipiridin–3–carbonitrilo (6,8 g, 38,6 mmol) en 1,2–dicloroetano (50 mL) y la mezcla de reacciónse calentó a reflujo durante 3h. Agua se añadióy se extrajo dos veces con diclorometano (2 x 50 mL). La fase orgánica se lavó con agua, se secó con sulfato de sodio anhidroy se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía flash (100% de diclorometano a 10% de metanol/90% de diclorometano) para proporcionar 5–bromo–6–*ter*–butil–2–hidroxipiridin–3–carbonitrilo en 65% de rendimiento (6,4 g) en forma de un sólido blanco. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO–d_6) ppm 1,43 (s, 9H), 8,36 (s, 1H). $[M+H]^+$ = 255,0, 257,0.

Etapa 2: 5–bromo–6–*ter*–butil–2–cloropiridin–3–carbonitrilo



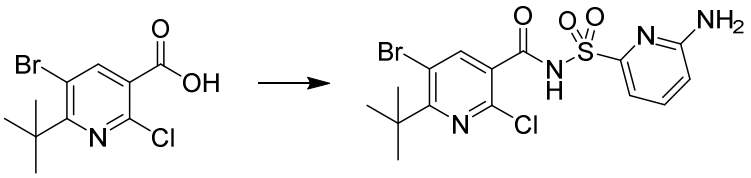
Oxiclorurode fósforo (30,3 mL, 325mmol) y pentacloruro de fósforo (20,3 g, 97,6 mmol) se añadieron a 5–bromo–6–*ter*–butil–2–hidroxipiridin–3–carbonitrilo (8,30 g, 32,5 mmol) y la mezcla de reacciónse calentó a reflujodurante 2 días. La mezcla de reacción se enfrióhasta temperatura ambientey se concentró a presión reducida. Agua se añadió al residuo, se extrajo 3 veces con acetato de etilo (porciones de 75mL), se lavó con salmuera (75 mL), se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía flash (100% heptanosal 50% de acetato de etilo/50% heptanos) para proporcionar 5–bromo–6–*ter*–butil–2–cloroxipiridin–3–carbonitrilo en 39% de rendimiento (3,5 g) en forma de un sólido blanquecino. ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) ppm 1,52 (s, 9H), 8,08 (s, 1H). $[M+H]^+$ = 273,0, 275,0.

Etapa 3:ácido 5–bromo–6–*ter*–butil–2–cloropiridin–3–carboxílico



Hidróxido de potasio(4,3 g, 77 mmol) en agua (15 mL) se añadió a 5–bromo–6–*ter*–butil–2–cloroxipiridin–3–carbonitrilo en 2–propanol (15 mL) y la mezcla de reacciónse calentó a 90 °C durante 16 horas. Acetato de etilo (50 mL) se añadióy se extrajo 3 veces con hidróxido de sodio 1 N (3 x 50 mL). La fase acuosa se acidificó hasta pH ~4 con 10% de ácido clorhídrico y la fase acuosa se extrajo3 veces con acetato de etilo (3 x 75 mL)y se lavó con salmuera (100 mL). El compuesto deseado estaba presente en todas las fases orgánicas de modo que se combinaron, se secaron con sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentrarona presión reducida. El compuesto crudo se purificó por cromatografía en fase inversa (metanol/agua, 0 a 100%) para obtener ácido 5–bromo–6–*ter*–butil–2–cloropiridin–3–carboxílico (2,3 g, 61% de rendimiento) en forma de un sólido blanquecino. ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) ppm 1,53 (s, 9H), 8,46 (s, 1H). $[M+H]^+$ = 292,0, 294,0.

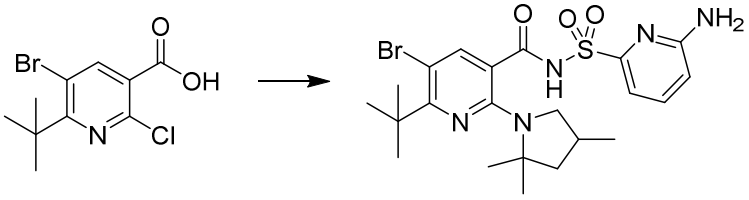
Etapa 4: *N*–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–5–bromo–6–ter–butil–2–cloro–piridin–3–carboxamida



A una solución agitada de 5–bromo–6–*ter*–butil–2–cloro–piridin–3–carboxílico (500,0 mg, 1,709 mmol) en DMF seca (3,5 mL) en un recipiente de base redonda de 50 mL se añadió1,1′–carbonildiimidazol (346,3 mg, 2,136 mmol) en una porción bajo nitrógeno a temperatura ambiente. La reacción se calentó hasta 45 °Cy se agitó durante 1,5 h. En un recipiente de base redonda de 50 mL separado, 6–aminopiridin–2–sulfonamida (369,9 mg, 2,136 mmol) se disolvió en DMF seca (2,5 mL) bajo nitrógeno e hidruro de sodio (60 % en aceite mineral) (85,43 mg, 2,136 mmol) se añadióen porcionespara mitigar la producción de gas a temperatura ambiente. La mezcla heterogénea se calentó hasta 40 °Cy se agitó durante 1 hora.Esta mezcla se

añadió a la mezcla de ácidos activada agitada en una porción a 45 °C. Se detuvo el calentamiento y la reacción se agitó durante una hora más. La mezcla de reacción se añadió lentamente (durante 2 minutos)al agua fría (50 mL) en un recipiente de base redonda de 100 mL y se colocó en un baño de hielo. Luego se añadió ácido acético (528,5 mg, 500,5 µL, 8,801 mmol) y la mezcla se agitó vigorosamente durante 10 minutos y los sólidos se filtrarony se lavaroncon agua (3 x 20 mL). Los sólidos se suspendieron en hexanos (20 mL)y se filtraron.El sólido luego se secó para obtener el producto acoplado deseadoen forma de un sólido blanco.*N*–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–5–bromo–6–ter–butil–2–cloro–piridin–3–carboxamida (585 mg, 1,31 mmol, 76,5%) ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d_6) δ 8,87 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,60 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,54 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,09 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 6,58 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,35 (s, 2H), 1,46 (s, 9H) ESI–MS *m/z* calc. 445,9815, experimental 449,2 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1,52 minutos

Etapa 5: *N*–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–5–bromo–6–ter–butil–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida

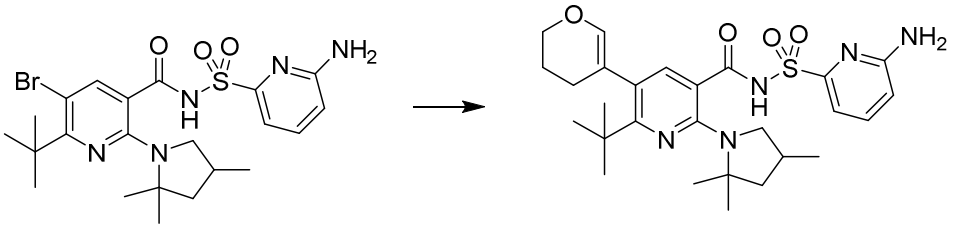


2,2,4–Trimetilpirrolidina (252,9 mg, 2,234 mmol) y carbonato de potasio (617,5 mg, 4,468 mmol) se añadieron a una solución de *N*–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–5–bromo–6–*ter*–butil–2–cloro–piridin–3–carboxamida (500,0 mg, 1,117 mmol) en DMSO anhidro (4,0 mL) en un vial de reacción de 20 mL.El vial se tapó bajo una atmósfera de nitrógeno y se calentó en un baño de aceiteprecalentado a 145 °C durante 24 h.El recipiente de reacción se removió y se dejó enfriar hasta temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vertió en una mezcla de hielo y agua (50 mL) con agitación. La mezcla resultante de reacciónluego se ajustó a un pH de aproximadamente 6,0con HCl acuoso 1 M. La mezcla se agitó vigorosamente durante 15 minutos. El sólido se

filtró, se lavó con agua (4 x 20 mL)y se secó al vacíopara obtener el producto deseado en forma de un sólido blanco.

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–5–bromo–6–*ter*–butil–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida (495 mg, 0,944 mmol, 84,5%) ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d_6) δ 12,49 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,07 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 6,53 (s, 1H), 6,20 (s, 2H), 3,37 (dd, *J* = 11,6, 8,2 Hz, 1H), 2,77 (dd, *J* = 11,6, 8,9 Hz, 1H), 2,16 (dt, *J* = 12,5, 6,4 Hz, 1H), 1,99 (dd, *J* = 12,9, 7,6 Hz, 1H), 1,81 (dd, *J* = 11,8, 5,5 Hz, 1H), 1,51 (s, 3H), 1,48 (s, 3H), 1,44 (s, 9H), 0,87 (d, *J* = 6,3 Hz, 3H). ESI–MS *m/z* calc. 523,12524, experimental 526,1 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1,43 minutos

Etapa 6: *N*–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–*ter*–butil–5–(3,4–dihidro–2*H*–piran–5–il)–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida



Un vial de 4 mL se cargó con una barra de agitación,*N*–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–5–bromo–6–ter–butil–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida (29 mg, 0,055 mmol) y ácido vinilborónico 34,85 mg, 0,1659 mmol). Luego se añadieron DMF (0,5 mL) y agua (0,1 mL), seguido por carbonato de potasio (30,57 mg, 0,2212 mmol). Se burbujeó nitrógeno a través del vial durante 1 min. Luego se añadió tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (6,389 mg, 0,005529 mmol) y nitrógeno se burbujeó a través de la solución durante otro 1 min, se selló con una tapa a rosca bajo nitrógeno y se calentó a 130 ºC (temperatura externa) durante 13 h. La mezcla de reacción se filtró a través de un disco de filtro de jeringa y se purificó por HPLC en fase inversa utilizando un gradiente de 10 a 99% deacetonitrilo en aguaque contenía 5 mM de HClpara obtener *N*–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–*ter*–butil–5–(3,4–dihidro–2*H*–piran–5–il)–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida (3,3 mg, 0,0058 mmol, 11%) como la sal de ácido clorhídrico.ESI–MS *m/z* calc. 527,26, experimental 528,3 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1,21 minutos

Los siguientes compuestos se pueden sintetizar usando los procedimientos descritos en la presente

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–ter–butil–5–[4–(trifluorometil)ciclohexen–1–il]–2–[(4S)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–ter–butil–5–[(E)–3,3–dimetilbut–1–enil]–2–[(4S)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–ter–butil–5–[(E)–2–ciclohexilvinil]–2–[(4S)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–ter–butil–5–[(E)–hex–1–enil]–2–[(4S)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–ter–butil–5–[(E)–5–metilhex–1–enil]–2–[(4S)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–ter–butil–5–[(E)–2–ciclopentilvinil]–2–[(4S)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–ter–butil–5–[(E)–2–[4–(trifluorometil)fenil]vinil]–2–[(4S)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida,

ácido (E)–3–[5–[(6–amino–2–piridil)sulfonilcarbamoil]–2–ter–butil–6–[(4S)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]–3–piridil]prop–2–enoico,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–5–(3–biciclo[2,2,1]hept–2–enil)–6–ter–butil–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–ter–butil–5–fenil–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–5–fenil–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–5–(4,7,7–trimetil–3–biciclo[2,2,1]hept–2–enil)–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–5–[(E)–2–ciclopropilvinil]–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–5–(1,2–dimetilprop–1–enil)–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–ter–butil–5–[(E)–2–(4–metoxifenil)vinil]–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–ter–butil–5–[(E)–pent–1–enil]–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–5–(3–biciclo[2,2,1]hept–2–enil)–6–ter–butil–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida,

(E)–3–[5–[(6–amino–2–piridil)sulfonilcarbamoil]–2–ter–butil–6–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)–3–piridil]prop–2–enoato de etilo,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–ter–butil–5–[(E)–2–etoxivinil]–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–ter–butil–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)–5–vinil–piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–ter–butil–5–[(E)–2–ciclopropilvinil]–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–ter–butil–5–[(E)–pent–1–enil]–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–ter–butil–5–[(E)–2–(4–metoxifenil)vinil]–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–ter–butil–5–[(E)–2–ciclopropilvinil]–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–ter–butil–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)–5–vinil–piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–ter–butil–5–[(E)–2–etoxivinil]–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida,

(E)–3–[5–[(6–amino–2–piridil)sulfonilcarbamoil]–2–ter–butil–6–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)–3–piridil]prop–2–enoato de etilo,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–ter–butil–5–(2–metilprop–1–enil)–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida,

4–[5–[(6–amino–2–piridil)sulfonilcarbamoil]–2–ter–butil–6–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)–3–piridil]–3,6–dihidro–2H–piridin–1–carboxilato de bencilo,

3–[5–[(6–amino–2–piridil)sulfonilcarbamoil]–2–ter–butil–6–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)–3–piridil]–8–azabiciclo[3,2,1]oct–3–en–8–carboxilato de ter–butilo,

5–(4–acetilciclohexen–1–il)–*N*–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–ter–butil–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–ter–butil–5–(1,4–dioxaespiro[4,5]dec–8–en–8–il)–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–5–bromo–6–ter–butil–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–ter–butil–5–(2,2,6,6–tetrametil–3H–piran–4–il)–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–ter–butil–5–(4,7,7–trimetil–3–biciclo[2,2,1]hept–2–enil)–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–ter–butil–5–(3,4–dihidro–2H–piran–6–il)–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–ter–butil–5–(5,5–dimetil–3–oxo–ciclohexen–1–il)–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–ter–butil–5–(1,4–dioxaespiro[4,5]dec–8–en–9–il)–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida,

4–[5–[(6–amino–2–piridil)sulfonilcarbamoil]–2–ter–butil–6–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)–3–piridil]–3,6–dihidro–2H–piridin–1–carboxilato de ter–butilo,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–ter–butil–5–(1–metil–3,6–dihidro–2H–piridin–4–il)–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida,

ácido 4–[5–[(6–amino–2–piridil)sulfonilcarbamoil]–2–ter–butil–6–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)–3–piridil]ciclohex–3–en–1–carboxílico,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–ter–butil–5–ciano–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–ter–butil–5–(3,6–dihidro–2H–piran–4–il)–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–5–(3–metoxi–5–metil–fenil)–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida (Compuesto 2499),

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–5–[(E)–hex–1–enil]–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida (Compuesto 1916),

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–5–(3–isobutoxi–5–metil–fenil)–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida (Compuesto 2558),

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–5–[2–(trifluorometil)fenil]–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida (Compuesto 1921),

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–5–(3–clorofenil)–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida (Compuesto 2429),

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–5–(3–cianofenil)–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida (Compuesto 1849),

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–5–(4–metoxifenil)–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida (Compuesto 1792),

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–5–(3–ter–butil–5–metil–fenil)–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida (Compuesto 2322),

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–5–[4–[1–(hidroximetil)ciclopropil]fenil]–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida (Compuesto 2112),

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–5–(4–ter–butilfenil)–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida (Compuesto 2463),

3–[5–[(6–amino–2–piridil)sulfonilcarbamoil]–6–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)–3–piridil]–4–metoxi–benzoato (Compuesto 2134) de etilo,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–5–(4–clorofenil)–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida (Compuesto 2399),

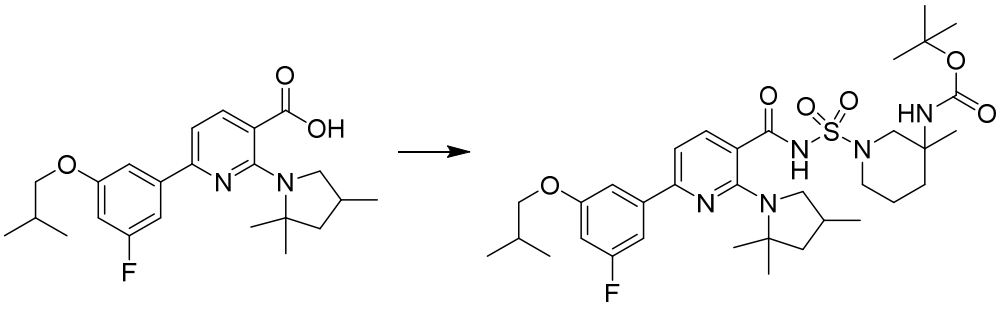
N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–5–(3–cloro–5–metoxi–fenil)–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida (Compuesto 2545),
N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–5–(2–metoxifenil)–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida (Compuesto 1735),
N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–5–(4–cianofenil)–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida (Compuesto 2304),
N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–5–(4–isopropilfenil)–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida (Compuesto 1809),
N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–5–(2–isopropoxifenil)–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida (Compuesto 2283),
N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–5–[3–(2–metoxietoximetil)fenil]–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida (Compuesto 1943),
N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–5–(3–isobutoxifenil)–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida (Compuesto 2089),
N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–5–(4–isobutilfenil)–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida (Compuesto 2395),
N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–5–(1H–indazol–4–il)–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida (Compuesto 2157),
N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–5–[4–(1–hidroxi–1–metil–etil)fenil]–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida (Compuesto 2547),
N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–5–[(E)–2–[4–(trifluorometil)fenil]vinil]–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida (Compuesto 2014),
N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–5–[3–(ciclopentoxi)fenil]–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida (Compuesto 1918),
N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–5–(6–etoxi–3–piridil)–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida (Compuesto 2384),
N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–5–(o–tolil)–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida (Compuesto 1701),

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–5–[4–(1–ciano–1–metil–etil)fenil]–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida (Compuesto 2521),
N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–5–(6–metoxi–3–piridil)–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida (Compuesto 1886),
N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–5–[3–(ciclopentoxi)–5–metil–fenil]–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida (Compuesto 2313),
N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–5–(4–dimetilaminofenil)–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida (Compuesto 2288),
N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–5–(1–isobutilpirazol–3–il)–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida (Compuesto 2303),
N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–5–(4–metoxiciclohexen–1–il)–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida (Compuesto 1920),
N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–5–(2–cianofenil)–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida (Compuesto 2584),
N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–5–(3–cloro–5–metil–fenil)–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida (Compuesto 1963),
N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–5–[4–(trifluorometoxi)fenil]–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida (Compuesto 2649),
N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–5–(2–etoxifenil)–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida (Compuesto 2557),
N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–5–(3,5–dimetilfenil)–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida (Compuesto 2093),
4–[5–[(6–amino–2–piridil)sulfonilcarbamoil]–6–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)–3–piridil]–3,6–dihidro–2H–piridin–1–carboxilatode ter–butilo (Compuesto 2129),
N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–5–(4–metilciclohexen–1–il)–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida (Compuesto 2361),
N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–5–(3–isopentiloxifenil)–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida (Compuesto 1894),

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–5–[3–(trifluorometil)fenil]–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida (Compuesto 1950),
N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–5–[(E)–5–metilhex–1–enil]–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida (Compuesto 2647),
N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–5–(6–metoxi–2–piridil)–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida (Compuesto 1861),
N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–5–[3–isopropoxi–5–(trifluorometil)fenil]–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida (Compuesto 1815),
N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–5–(3–fluoro–5–metoxi–fenil)–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida (Compuesto 2431),
N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–5–(1,1,4,4,7–pentametiltetralin–6–il)–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida (Compuesto 1759),
N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–5–(3–isopropoxi–5–metil–fenil)–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida (Compuesto 1889),
N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–5–(3,5–diclorofenil)–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida (Compuesto 1721),
N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–5–(2–isobutoxifenil)–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida (Compuesto 1979),
N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–5–(5–benciloxi–2–metil–fenil)–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida (Compuesto 2588),
N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–5–(3–isopropoxifenil)–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida (Compuesto 1804),
N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–5–(3,5–difluorofenil)–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida (Compuesto 2259),
N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–5–[4–(hidroximetil)fenil]–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida (Compuesto 2088),
N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–5–[4–(trifluorometil)ciclohexen–1–il]–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida (Compuesto 2510),

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–5–(m–tolil)–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida (Compuesto 2184),
N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–5–(2–clorofenil)–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida (Compuesto 2312),
N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–5–[4–(trifluorometil)fenil]–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida (Compuesto 2337),
N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–5–(2–cloro–5–isopropoxi–fenil)–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida (Compuesto 2210),
N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–5–(3–metoxifenil)–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida (Compuesto 2031),
N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–5–(3–ter–butilfenil)–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida (Compuesto 2180),
N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–5–[(E)–2–(4–metoxifenil)vinil]–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida (Compuesto 1726),
N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–5–(3–biciclo[2,2,1]hept–2–enil)–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida (Compuesto 1888),
N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–5–(3–etoxi–5–metil–fenil)–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida (Compuesto 1843),
N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–5–(3–metil–4–propoxi–fenil)–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida (Compuesto 2095),
N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–5–[(E)–2–ciclohexilvinil]–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida (Compuesto 2063),
N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–ter–butil–5–(ciclohexen–1–il)–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida, y
N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–ter–butil–5–(1–metilpirazol–4–il)–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida

Preparación 82:*N*–[1–[[6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carbonil]sulfamoil]–3–metil–3–piperidil]carbamato de *ter*–butilo



Una solución de ácido 6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxílico (40,45 mg, 0,1000 mmol)eisocianato de clorosulfonilo (16,98 mg, 10,44 µL, 0,1200 mmol) en diclorometano (1,000 mL) se agitó durante 45 minutos. Trietilamina (15,18 mg, 20,91 µL, 0,1500 mmol) y *ter*–butil–*N*–(3–metil–3–piperidil)carbamato (32,15 mg, 0,1500 mmol) se añadieron y la reacciónse agitó durante tres días. La reacción se purificó por cromatografía en gel de sílice con 0–5% de metanol en diclorometanopara dar (1–(*N*–(6–(3–fluoro–5–isobutoxifenil)–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)nicotinoil)sulfamoil)–3–metilpiperidin–3–il)carbamatode ter–butilo (34 mg, 0,050 mmol, 50.%) en forma de un ácido incoloro.

Los siguientes compuestos se pueden sintetizar usando los procedimientos descritos en la presente

N–[(3R)–3–aminopirrolidin–1–il]sulfonil–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)–2–[(4S)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida,

N–(3–acetamidopirrolidin–1–il)sulfonil–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida,

N–[[3–(dimetilamino)–1–piperidil]sulfonil]–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida,

N–[[(3S)–3–amino–1–piperidil]sulfonil]–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)–2–[(4S)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida,

N–[(3–amino–3–metil–1–piperidil)sulfonil]–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida,

N–[(3–amino–1–piperidil)sulfonil]–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida

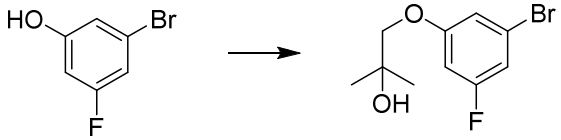
N–(3–aminopirrolidin–1–il)sulfonil–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida,
6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)–*N*–[[3–(metilamino)–1–piperidil]sulfonil]–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida,
N–[(5–amino–3–azabiciclo[3,1,0]hexan–3–il)sulfonil]–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)–2–[(4S)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida,
N–[3–[acetil(metil)amino]pirrolidin–1–il]sulfonil–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida,
6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)–*N*–[(3–metoxi–1–piperidil)sulfonil]–2–[(4S)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida,
6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)–*N*–[3–(metilamino)pirrolidin–1–il]sulfonil–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida,
N–[(3S)–3–aminopirrolidin–1–il]sulfonil–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)–2–[(4S)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida,
6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)–*N*–(3–metilsulfonilpirrolidin–1–il)sulfonil–2–[(4S)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida,
N–[(3–acetamido–1–piperidil)sulfonil]–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida,
6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)–*N*–[[3–(metansulfonamido)–1–piperidil]sulfonil]–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida,
6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)–*N*–[(3–hidroxi–1–piperidil)sulfonil]–2–[(4S)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida,
N–[[(3R)–3–amino–1–piperidil]sulfonil]–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)–2–[(4S)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida,
6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)–*N*–pirrolidin–1–ilsulfonil–2–[(4S)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida, y
6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)–*N*–(3–hidroxipirrolidin–1–il)sulfonil–2–[(4S)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida,

6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)–N–(3–hidroxi–3–metil–azetidin–1–il)sulfonil–2–[(4S)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (Compuesto 2398),
6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)–N–(2–piridilsulfamoil)–2–[(4S)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida,
6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)–N–[[(4S)–2–oxa–5–azabiciclo[2,2,1]heptan–5–il]sulfonil]–2–[(4S)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (Compuesto 1789),
6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)–N–[[(3R)–3–piperidil]sulfamoil]–2–[(4S)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (Compuesto 2677),
N–[(6–amino–2–piridil)sulfamoil]–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)–2–[(4S)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida,
6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)–N–(3–piridilsulfamoil)–2–[(4S)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida,
6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)–N–[(2–metoxi–3–piridil)sulfamoil]–2–[(4S)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida,
6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)–N–[[(1R,4R)–2–oxa–5–azabiciclo[2,2,1]heptan–5–il]sulfonil]–2–[(4S)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (Compuesto 2347),
N–(3,3–difluoropirrolidin–1–il)sulfonil–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)–2–[(4S)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (Compuesto 1956),
6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)–N–[(3,3,3–trifluoro–2–hidroxi–2–metil–propil)sulfamoil]–2–[(4S)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida,
N–(3,8–diazabiciclo[3,2,1]octan–3–ilsulfonil)–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)–2–[(4S)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (Compuesto 2237),
6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)–N–[(3R)–3–hidroxipirrolidin–1–il]sulfonil–2–[(4S)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (Compuesto 2427),
N–[(3R,4R)–3,4–dihidroxipirrolidin–1–il]sulfonil–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)–2–[(4S)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (Compuesto 2534),

6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)–N–[[(3S)–pirrolidin–3–il]sulfamoil]–2–[(4S)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (Compuesto 1935),
N–[(5–amino–3,3–difluoro–1–piperidil)sulfonil]–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)–2–[(4S)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (Compuesto 2209),
6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)–N–[(6–metoxi–2–piridil)sulfamoil]–2–[(4S)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida,
6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)–N–[[(3R)–pirrolidin–3–il]sulfamoil]–2–[(4S)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida,
6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)–N–[(3S)–3–fluoropirrolidin–1–il]sulfonil–2–[(4S)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (Compuesto 2228),
6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)–N–[(3R)–3–metoxipirrolidin–1–il]sulfonil–2–[(4S)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (Compuesto 1893),
N–[(3,3–difluoro–5–hidroxi–1–piperidil)sulfonil]–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)–2–[(4S)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (Compuesto 2508),
6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)–N–[[(3S)–3–piperidil]sulfamoil]–2–[(4S)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida,
N–[(3R)–3–aminopirrolidin–1–il]sulfonil–2–(2–bencil–2–metil–pirrolidin–1–il)–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)piridin–3–carboxamida (Compuesto 2325) (isómero 1, *estereoisómero R o S*)
N–[(3R)–3–aminopirrolidin–1–il]sulfonil–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)–2–(2–fenilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida (Compuesto 2477) (isómero 2, *estereoisómero R o S*)

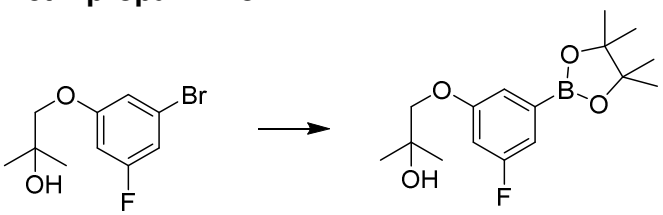
Preparación 83: 1–[3–fluoro–5–(4,4,5,5–tetrametil–1,3,2–dioxaborolan–2–il)fenoxi]–2–metil–propan–2–ol

Etapa 1: 1–(3–bromo–5–fluoro–fenoxi)–2–metil–propan–2–ol



A 3–bromo–5–fluoro–fenol (9,0 g, 47 mmol) y 1–cloro–2–metil–propan–2–ol (5,116 g, 47,12 mmol), se añadióhidróxido de sodio acuoso (37,69 g, 94,24 mmol) y la mezcla de reacciónse calentó a 120 °C durante 5 días en un recipiente a presión. La reacción se enfrióy luego se extrajeron tres vecescon acetato de etilo.La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y el solvente se evaporóa presión reducida. El producto crudo se purificó en 220 g degel de sílice utilizando un gradiente de 0 a 10% de acetato de etilo en diclorometano. El producto impurose repurificó en 220 g de gel de sílice dorada utilizando un gradiente de 0 a 10% de acetato de etilo en diclorometanopara obtener 1–(3–bromo–5–fluoro–fenoxi)–2–metil–propan–2–ol (4,75 g, 18,0 mmol, 38%). ESI–MS *m/z* calc. 262,00046, experimental 263,0$(M+1)^+$; tiempo de retención: 1,57 minutos (3 min de corrida).

Etapa 2: 1–[3–Fluoro–5–(4,4,5,5–tetrametil–1,3,2–dioxaborolan–2–il)fenoxi]–2–metil–propan–2–ol

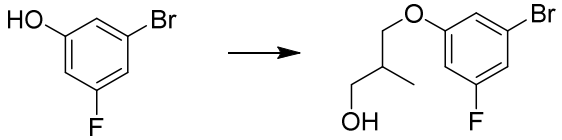


A 1–(3–bromo–5–fluoro–fenoxi)–2–metil–propan–2–ol (5,250 g, 19,95 mmol) y 4,4,5,5–tetrametil–2–(4,4,5,5–tetrametil–1,3,2–dioxaborolan–2–il)–1,3,2–dioxaborolano (7,598 g, 29,92 mmol) en un recipiente se añadióacetatode potasio (4,894 g, 49,87 mmol) y aducto de dicloruro de [1,1'–Bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II) y diclorometano (729,9 mg, 0,9975 mmol) seguido por dioxano (32,58 mL).La suspensión se desgasificó durante 10 minutospor salpicado con nitrógeno y luego la reacción se calentó en un baño de aceite a 85 °C durante 3 h.La reacción se diluyó con acetato de etilo, se filtró y se concentró. El producto crudo se purificó en 330 g degel de sílice utilizando un gradiente de 0 a 50% de acetato de etilo en hexano para obtener 1–[3–fluoro–5–(4,4,5,5–tetrametil–1,3,2–dioxaborolan–2–il)fenoxi]–2–metil–propan–2–ol (5,23 g, 16,86 mmol, 84,52%). El producto no era puro y se usó en la siguiente etapasin ulterior purificación.ESI–MS

m/z calc. 310,17517, experimental 311,5 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1,895 minutos (3 min de corrida).

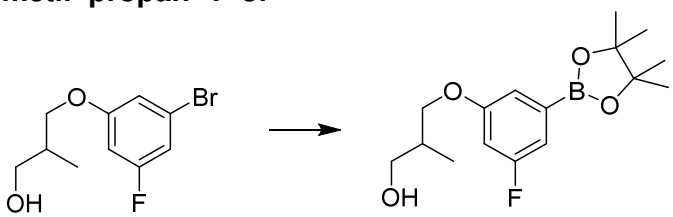
Preparación 84: 3–[3–fluoro–5–(4,4,5,5–tetrametil–1,3,2–dioxaborolan–2–il)fenoxi]–2–metil–propan–1–ol

Etapa 1: 3–(3–bromo–5–fluoro–fenoxi)–2–metil–propan–1–ol



A una solución agitada de 3–bromo–5–fluoro–fenol (2,270 g, 11,88 mmol), 2–metilpropano–1,3–diol (1,071 g, 11,88 mmol) y trifenilfosfano (3,428 g, 3,028 mL, 13,07 mmol) en tetrahidrofurano (71,82 mL) a 0 °Cse añadióazodicarboxilato de diisopropilo (2,643 g, 2,532 mL, 13,07 mmol).El baño de hielo se removió y la reacción se agitó a 55 °C durante 18 h.La reacción se diluyó con acetatode etilo y se lavó dos veces con bicarbonato de sodio y dos veces con salmuera.La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y el solvente se evaporóa presión reducida.El producto crudo se purificó en 220 g degel de sílice utilizando un gradiente de 0 a 15% de acetato de etilo en diclorometanopara obtener 3–(3–bromo–5–fluoro–fenoxi)–2–metil–propan–1–ol (1,73 g, 6,57 mmol, 55,3%) as un líquido incoloro. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d_6) δ 7,09 – 7,03 (m, 1H), 7,03 – 6,98 (m, 1H), 6,87 (dt, J = 11,2, 2,3 Hz, 1H), 4,57 (t, J = 5,3 Hz, 1H), 3,97 (dd, J = 9,5, 5,9 Hz, 1H), 3,85 (dd, J = 9,5, 6,3 Hz, 1H), 3,48 – 3,34 (m, 2H), 2,05 – 1,84 (m, 1H), 0,94 (d, J = 6,8 Hz, 3H). ESI–MS *m/z* calc. 262,00046, experimental 265,0 (M+1)+; tiempo de retención: 1,58 minutos (3 min de corrida).

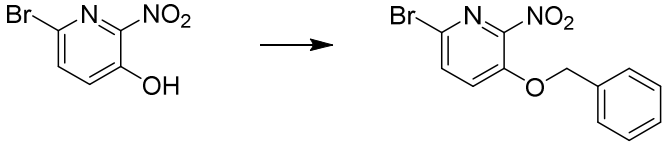
Etapa 2: 3–[3–fluoro–5–(4,4,5,5–tetrametil–1,3,2–dioxaborolan–2–il)fenoxi]–2–metil–propan–1–ol



A 3–(3–bromo–5–fluoro–fenoxi)–2–metil–propan–1–ol (1,7 g, 6,5 mmol) y 4,4,5,5–tetrametil–2–(4,4,5,5–tetrametil–1,3,2–dioxaborolan–2–il)–1,3,2–dioxaborolano (2,461 g, 9,692 mmol) en un recipiente se añadió acetato de potasio (1,585 g, 16,15 mmol) y aducto de dicloruro de [1,1'–Bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II) y diclorometano (236,3 mg, 0,3230 mmol) seguido por dioxano (10,55 mL). La suspensión se desgasificó durante 10 min por burbujeo de nitrógeno a través de la mezcla de reaccióny luego la reacción se calentó en un baño de aceite a 85 °C durante 2,5 h.La reacción se diluyó con acetato de etilo, se filtró y se concentró. El producto crudo se purificó en 220 g degel de sílice utilizando un gradiente de 0 a 50% de acetato de etilo en hexano para obtener 3–[3–fluoro–5–(4,4,5,5–tetrametil–1,3,2–dioxaborolan–2–il)fenoxi]–2–metil–propan–1–ol (1,77 g, 5,71 mmol, 88%) en forma de un líquido viscoso anaranjado. El producto contenía cierta impureza. Se usó en la siguiente etapasin ulterior purificación.ESI–MS *m/z* calc. 310,17517, experimental 311,2 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1,81 minutos (3 min de corrida).

Preparación 85: 5–(benciloxi)–6–nitropiridin–2–sulfonamida

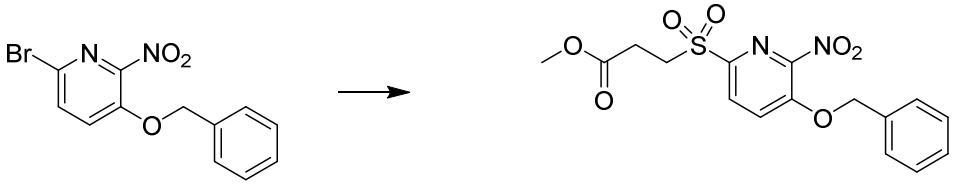
Etapa 1: 3–benciloxi–6–bromo–2–nitro–piridina



A una solución de 6–bromo–2–nitro–piridin–3–ol (1,36 g, 6,21 mmol) en *N,N*–dimetilformamida (15 mL) se añadiócarbonato de potasio (1,717 g, 12,42 mmol) seguido por la adición de bromometilbenceno (1,115 g, 775,4 µL, 6,520 mmol). La mezcla se calentó a 60 °C durante la nochey se dividió entre acetato de etilo y agua. La capa acuosa se extrajocon acetato de etilotres veces. Las capas orgánicas combinadas se lavarontres vecescon agua, salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró hasta sequedad. El material crudo se suspendió en hexano, se recolectó por filtración y se secó al aire para proporcionar 3–benciloxi–6–bromo–2–nitro–piridina (1,61 g, 5,21 mmol, 83,8%) en forma de un sólido amarillo. ^1H

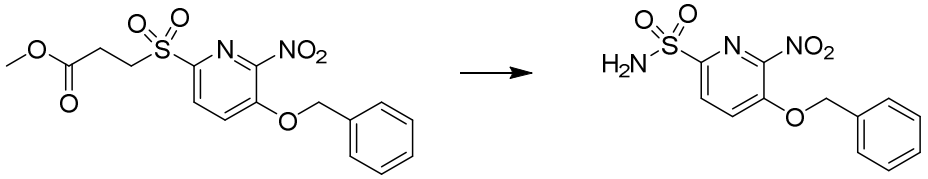
RMN (400 MHz, cloroformo–d) δ 7,60 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,45 – 7,29 (m, 6H), 5,25 (s, 2H).

Etapa 2: 3–[(5–benciloxi–6–nitro–2–piridil)sulfonil]propanoato de metilo



Una mezcla de 3–benciloxi–6–bromo–2–nitro–piridina (585 mg, 1,89 mmol) y (3–metoxi–3–oxo–propil)sulfiniloxisodio (329,5 mg, 1,892 mmol) en dimetilsulfóxido (5 mL) se purgó con nitrógeno durante 2 minutos.Yodocobre (720,7 mg, 3,784 mmol) se añadió a la mezcla de reacción. La mezcla se calentó a 80 °C durante la noche, se dividió en acetato de etilo y una solución acuosa saturada de cloruro de amonio. El precipitado resultante se removió por filtración y se lavó con acetato de etilo. La capa acuosa se extrajotres vecescon acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavarontres vecescon agua, salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró hasta sequedad. El material crudo se purificó por cromatografía en columna (40–60% de acetato de etilo en hexanos) para proporcionar 3–[(5–benciloxi–6–nitro–2–piridil)sulfonil]propanoatode metilo (210 mg, 0,552 mmol, 29,2%) en forma de un sólido amarillo pálido. ^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo–*d*) δ 8,20 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,68 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,50 – 7,31 (m, 5H), 5,35 (s, 2H), 3,75 – 3,63 (m, 5H), 2,87 (t, *J* = 7,5 Hz, 2H).

Etapa 3: 5–(benciloxi)–6–nitropiridin–2–sulfonamida

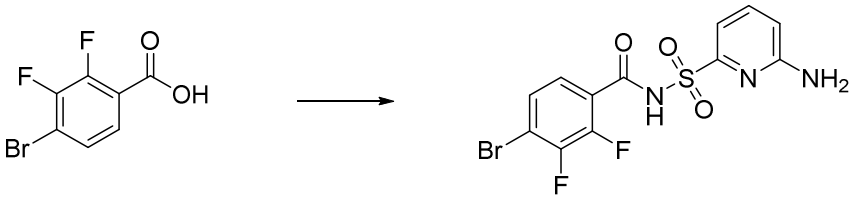


Tetrahidrofurano (10 mL) se añadió a una suspensión de 3–[(5–benciloxi–6–nitro–2–piridil)sulfonil]propanoatode metilo (1,141 g, 3,000 mmol) en metanol (20 mL). La solución resultante se enfrió hasta 0 °C. Metóxido de sodio (6,000 mL de 0,5 M en metanol, 3,000 mmol) se añadiógota a gota. La mezcla se agitóa temperatura

ambiente durante 15 minutos. La mezcla se evaporóhasta sequedadpara proporcionar un sólido marrón claro. Este sólido luego se suspendió en diclorometano (30 mL) y *N*–clorosuccinimida (400,6 mg, 3,000 mmol) se añadió a la mezcla de reacción. La mezcla se agitóa temperatura ambiente durante 10 minutos. La reacción se recargó con *N*–clorosuccinimida (80,12 mg, 0,6000 mmol). La mezcla se volvió clara. La mezcla se agitóa temperatura ambiente durante 5 minutos.La solución resultante se añadió a amoníaco (36 mL de 0,5 M, 18,00 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitóa temperatura ambiente durante 30 minutosy luego se dividió entre diclorometano y agua. La capa acuosa se extrajotres vecescon diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraronhasta sequedadpara proporcionar un sólido amarillo (342 mg). El material crudo se usó directamenteen la siguiente etapa sin ulterior purificación. ESI–MS *m/z* calc. 309,04, experimental 310,3 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1,10 minutos (3 min de corrida).

Preparación 86: *N*–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–3–fluoro–4–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)benzamida

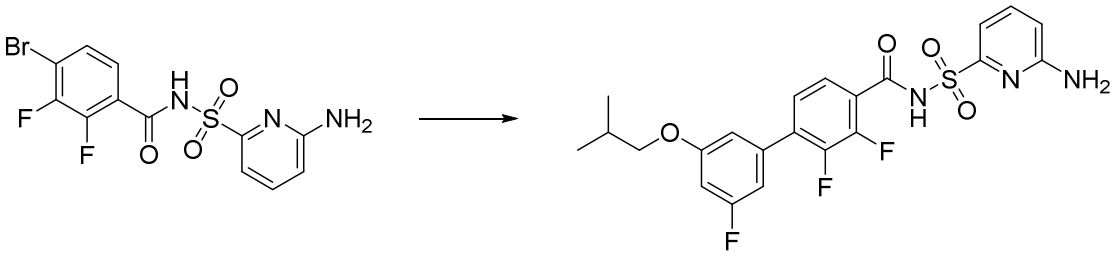
Etapa 1: *N*–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–4–bromo–2,3–difluoro–benzamida



A ácido 4–bromo–2,3–difluoro–benzoico (2,66 g, 11,2 mmol) en *N, N*–dimetilformamida (2,3 mL) se añadióa temperatura ambiente di(imidazol–1–il)metanona (2,7 g, 17 mmol)y la reacción se calentó a 65 ºC durante 1 hora. Por separado, a 6–aminopiridin–2–sulfonamida (2,4 g, 14,0 mmol) en *N, N*–dimetilformamida (2 mL) se añadióhidruro de sodio (561 mg, 14,0 mmol) a 0 ºCy se agitó durante 10 minutosdurante 1 hora. La reacción se volvió a enfriar hasta 0 ºC y el aducto de arriba se añadió y la reacción se calentó a 65 ºC durante 1,5horas. La reacción se enfrióhasta temperatura ambientey se diluyó con acetato de etiloy se lavó

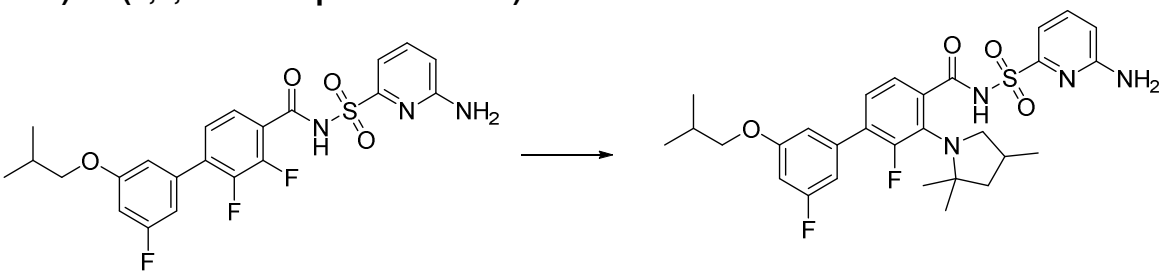
con una solución de salmuera. Las capas orgánicas se separaron, se secaron y se concentraronpara dar un residuo que se purificó con gel de síliceeluyendo con 0 a 100% de acetato de etilo en hexanospara dar *N*–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–4–bromo–2,3–difluoro–benzamida (3,8 g, 9,7 mmol, 86%) como producto.ESI–MS *m/z* calc 390,94, experimental 392,0 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1,1 minutos (3 min de corrida)

Etapa 2:N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–2,3–difluoro–4–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)benzamida



Una mezcla de *N*–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–4–bromo–2,3–difluoro–benzamida (700 mg, 1,79 mmol), ácido (3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)borónico (568 mg, 2,68 mmol) y carbonato de potasio (740 mg, 5,4 mmol)en un vial se añadiódicloruro de [1,1'–bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II)(130,6 mg, 0,1785 mmol) y *N, N*–dimetilformamida (4,8 mL) y agua (1,2 mL) y la mezcla de reacciónse agitóbajo nitrógeno a 100 ºC durante 16 horas. La mezcla de reacción se enfrió, se filtró sobre un taco de celite y el filtrado se diluyó con acetato de etilo y una solución de salmuera. Las capas orgánicas se separaron, se secó sobre sulfato de sodioy se concentró para dar un residuo que se purificó con gel de sílice usando 5 a 100% de acetato de etilo en diclorometanopara dar *N*–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–2,3–difluoro–4–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)benzamida (174 mg, 0,363 mmol, 20,3%)^{1}H RMN (400 MHz, Metanol–d_4) δ 7,64 – 7,53 (m, 2H), 7,29 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,25 – 7,18 (m, 1H), 6,90 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 6,88 – 6,81 (m, 1H), 6,73 (dt, J = 10,8, 2,3 Hz, 1H), 6,64 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 3,79 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 2,07 (hept, J = 6,7 Hz, 1H), 1,04 (d, J = 6,7 Hz, 6H). ESI–MS *m/z* calc 479,11, experimental 480,2 $(M+1)^+$; LCMS tiempo de retención: 1,8 minutos (3 min de corrida).

Etapa 3: *N*–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–3–fluoro–4–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)benzamida



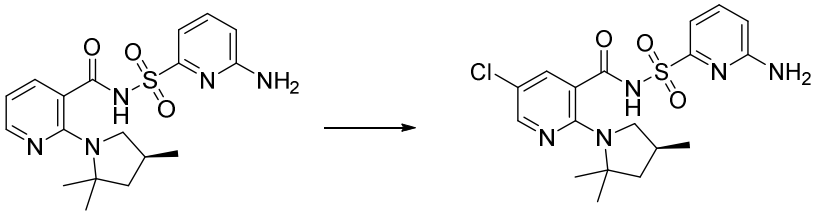
Una mezcla de 2,2,4–trimetilpirrolidina (35,41 mg, 0,3128 mmol) y N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–2,3–difluoro–4–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)benzamida (30,00 mg, 0,06257 mmol) se añadió1–metilpirrolidin–2–ona (0,3 mL) y la mezcla de reacciónse calentó 190 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrióy se purificó por HPLC en fase inversa utilizando un gradiente de 10 a 99 % de acetonitrilo en aguaque contenía 5 mM de formiato de amoniopara obtener N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–3–fluoro–4–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)benzamida (7,6 mg, 0,013 mmol, 4,2%) ^{1}H RMN (400 MHz, Metanol–d_4) δ 8,03 (dd, J = 8,3, 1,2 Hz, 1H), 7,68 (dd, J = 8,5, 7,3 Hz, 1H), 7,59 (dd, J = 8,3, 7,1 Hz, 1H), 7,38 (dd, J = 7,4, 0,8 Hz, 1H), 6,93 – 6,82 (m, 2H), 6,82 – 6,74 (m, 2H), 3,92 (t, J = 9,4 Hz, 1H), 3,79 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 2,84 – 2,72 (m, 1H), 2,23 (dd, J = 12,6, 7,3 Hz, 1H), 2,12 – 2,02 (m, 1H), 1,87 (t, J = 11,7 Hz, 1H), 1,38 (s, 3H), 1,24 (d, J = 6,6 Hz, 6H), 1,04 (d, J = 6,7 Hz, 6H). ESI–MS *m/z* calc. 572,23, experimental 573,1 $(M+1)^+$; LCMS tiempo de retención: 1,77 minutos (3 min de corrida).

Preparación 87: *N*–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–5–cloro–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)–2–[(4*S*)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)–2–[(4S)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (56,79 mg, 0,1022 mmol) y *N*–clorosuccinimida (13,65 mg, 0,1022 mmol) en diclorometano (400 µL) se agitó a reflujo durante la noche. El diclorometano se evaporóbajo una corriente de nitrógeno y el residuo se disolvió en dimetilsulfóxidoy se purificó por cromatografía HPLC preparativa utilizando un gradiente de 10 a 99 % de acetonitrilo en aguapara dar *N*–[(6–amino–2–

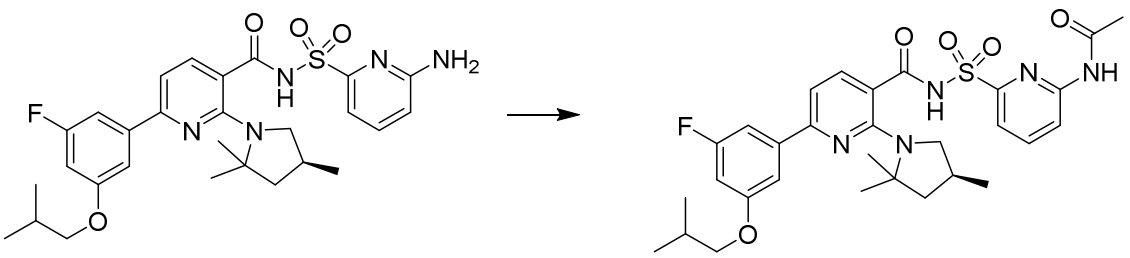
piridil)sulfonil]–5–cloro–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)–2–[(4S)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (18 mg, 0,030 mmol, 29,5%) ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d_6) δ 12,59 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,64 (dd, J = 8,4, 7,3 Hz, 1H), 7,27 – 7,18 (m, 1H), 7,10 – 6,99 (m, 2H), 6,93 (dt, J = 11,0, 2,3 Hz, 1H), 6,70 (dd, J = 8,4, 0,8 Hz, 1H), 6,54 (s, 2H), 3,80 (d, J = 6,6 Hz, 2H), 2,65 – 2,53 (m, 2H), 2,22 (dt, J = 11,5, 5,9 Hz, 1H), 2,08 – 1,96 (m, 1H), 1,84 (dd, J = 12. 0, 5,6 Hz, 1H), 1,57 – 1,33 (m, 7H), 0,97 (d, J = 6,7 Hz, 6H), 0,86 (d, J = 6,3 Hz, 3H). ESI–MS *m/z* calc. 589,19257, experimental 590,0 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 3,06 minutos.

Preparación 88: *N*–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–5–cloro–2–[(4*S*)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida



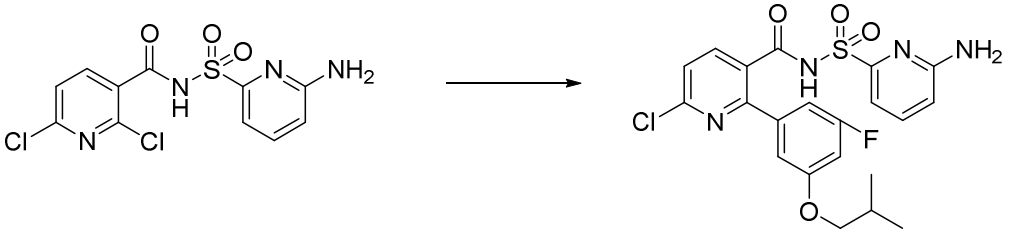
N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–2–[(4*S*)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (40,0 mg, 0,102 mmol) y *N*–clorosuccinimida (13,65 mg, 0,1022 mmol) en diclorometano (400 µL) se agitó a reflujo durante 3 días. La mezcla de reacción se purificó directamente por cromatografíaen gel de sílice (4g) con un gradiente lineal de 0 a 5% de metanol en diclorometanopara dar *N*–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–5–cloro–2–[(4*S*)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (25 mg, 0,058 mmol, 57%) ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d_6) δ 12,54 (s, 1H), 8,27 – 8,00 (m, 1H), 7,72 – 7,54 (m, 2H), 7,18 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 6,66 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,50 (s, 2H), 2,55 (s, 2H), 2,17 (dq, J = 13,0, 7,1, 6,7 Hz, 1H), 1,83 (dd, J = 11,8, 5,6 Hz, 1H), 1,47 (d, J = 7,1 Hz, 6H), 1,37 (t, J = 12,1 Hz, 1H), 0,85 (d, J = 6,3 Hz, 3H). ESI–MS *m/z* calc. 423,1132, experimental 424,0 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1,75 minutos.

Preparación 89: *N*–[(6–acetamido–2–piridil)sulfonil]–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)–2–[(4*S*)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida



N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)–2–[(4*S*)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (56,78 mg, 0,1022 mmol) en piridina (161,7 mg, 165,3 µL, 2,044 mmol) se trató con anhídrido acético (104,3 mg, 96,40 µL, 1,022 mmol)y se calentó hasta 45 °C durante 2,5horas. La mezcla de reacción se diluyó con a 9:1 (v/v) mezcla de dimetilsulfóxido en aguay se purificó por cromatografía HPLC preparativa para dar *N*–[(6–acetamido–2–piridil)sulfonil]–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)–2–[(4*S*)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (22 mg, 0,036 mmol, 35%) ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d_6) δ 12,68 (s, 1H), 10,87 (s, 1H), 8,35 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,17 – 8,05 (m, 1H), 7,88 – 7,80 (m, 2H), 7,51 – 7,45 (m, 1H), 7,42 (ddd, J = 10,2, 2,4, 1,3 Hz, 1H), 7,30 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,90 (dt, J = 10,7, 2,3 Hz, 1H), 3,83 (d, J = 6,6 Hz, 2H), 2,60 (dd, J = 10,2, 7,2 Hz, 1H), 2,52 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 2,14 (s, 4H), 2,07 – 2,00 (m, 1H), 1,87 (dd, J = 11,8, 5,6 Hz, 1H), 1,59 (d, J = 6,0 Hz, 6H), 1,41 (t, J = 12,1 Hz, 1H), 0,99 (d, J = 6,7 Hz, 6H), 0,77 (d, J = 6,3 Hz, 3H). ESI–MS *m/z* calc. 597,2421, experimental 598,0 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 2,83 minutos.

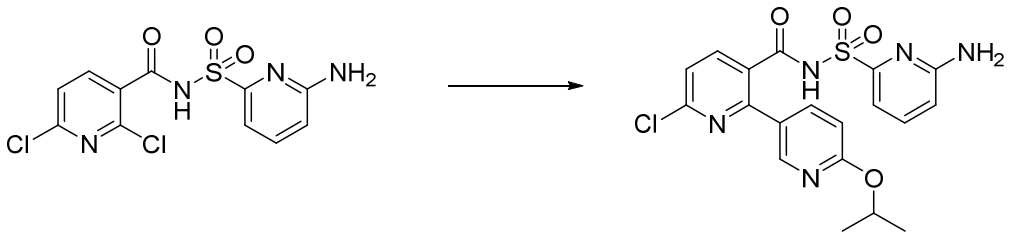
Preparación 90:*N*–((6–aminopiridin–2–il)sulfonil)–6–cloro–2–(3–fluoro–5–isobutoxifenil)nicotinamida



Una mezcla de *N*–((6–aminopiridin–2–il)sulfonil)–2,6–dicloronicotinamida(2,6 g, 7,4 mmol) y 2–(3–fluoro–5–isobutoxifenil)–4,4,5,5–tetrametil–1,3,2–dioxaborolano (2,3 g, 7,7 mmol) en 12 mL de *N,N*–dimetilformamida y 3 mL de aguase calentó bajo

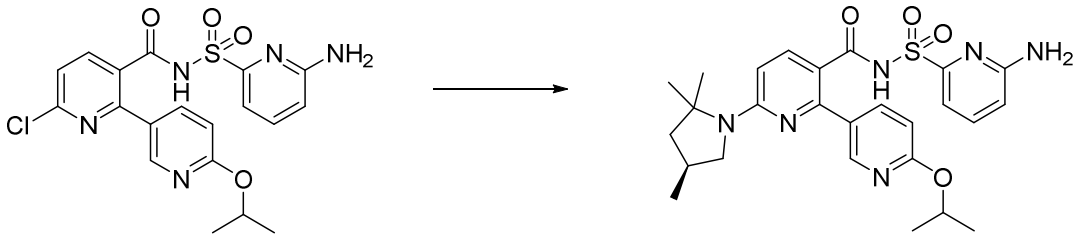
nitrógeno hasta 70 °C durante 30 minutosy luego tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (0,20 g, 0,17 mmol) y carbonato de sodio (4,8 g, 45 mmol) se añadieron a la mezcla de reacción.La mezcla se agitó a 70 °C durante 18 horasy luego se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente de 40 a 100% de acetato de etilo en hexanos.El producto luego se purificó en HPLC en fase inversa y un sólido blanco se aisló en forma de *N*–((6–aminopiridin–2–il)sulfonil)–6–cloro–2–(3–fluoro–5–isobutoxifenil)nicotinamida (0,37 g, 0,77 mmol, 14%).^{1}HRMN (DMSO–d_6, 250 MHz): δ 8,03 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,62 (m, 2H), 7,11 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 6,93 (m, 2H), 6,81 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 6,73 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 3,87 (d, *J* = 6,5 Hz, 2H), 2,02 (m, 1H), 1,00 (d, *J* = 6,5 Hz, 6H) ppm.LC–MS: $(M+H)^+$ = 479,1

Preparación 91:*N*–((6–aminopiridin–2–il)sulfonil)–6–cloro–6'–isopropoxi–[2,3'–bipiridin]–3–carboxamida



Una mezcla de la sulfonamida*N*–((6–aminopiridin–2–il)sulfonil)–2,6–dicloronicotinamida(2,1 g, 6,0 mmol) y 2–isopropoxi–5–(4,4,5,5–tetrametil–1,3,2–dioxaborolan–2–il)piridina (1,7 g, 6,6 mmol) en 12 mL de *N,N*–dimetilformamida y 3 mL de aguase calentó bajo nitrógeno a 70 °C durante 20 minutosy se añadió tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (0,15 g, 0,13 mmol) y carbonato de sodio (1,9 g, 18 mmol).La mezcla se agitó a 70 °C durante 19 horas.La mezcla de reacción se evaporóhasta sequedad y el producto crudo se purificó por cromatografía en gel de sílice utilizando un gradiente de 40 a 100% de acetato de etilo en hexanos.El producto luego se purificó en HPLC en fase inversa y un sólido blanco se aisló en forma de *N*–((6–aminopiridin–2–il)sulfonil)–6–cloro–6'–isopropoxi–[2,3'–bipiridin]–3–carboxamida (0,72 g, 1,6 mmol, 27%).^{1}HRMN (DMSO–d_6, 250 MHz): δ 8,33 (s, 1H), 8,06 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,64 (m, 3H), 7,15 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 6,93 (m, 2H), 6,80 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 6,69 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 5,27 (m, 1H), 1,32 (d, *J* = 6,3 Hz, 6H) ppm.

Preparación 92:*N*–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–2–(6–isopropoxi–3–piridil)–6–[(4*S*)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida



N–((6–aminopiridin–2–il)sulfonil)–6–cloro–6'–isopropoxi–[2,3'–bipiridin]–3–carboxamida (0,050 g, 0,11mmol) y fluoruro de cesio (0,085 g, 0,56 mmol) se combinaron en dimetilsulfóxido (0,5 mL).La mezcla de reacción se agitó a 150 °C durante 16 horas.(4S)–2,2,4–trimetilpirrolidina (0,0379 g, 0,335 mmol) se añadió a la mezcla de reacción y la mezcla se agitó a 150 °C durante 10 horas.El producto crudo se purificó por HPLC en fase inversa utilizando un gradiente de 10 a 99% de acetonitrilo en aguapara obtener *N*–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–2–(6–isopropoxi–3–piridil)–6–[(4*S*)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (0,0026 g, 0,0050 mmol, 4,5%).ESI–MS *m/z* calc. 424,2, experimental 525,3 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1,89 minutos.

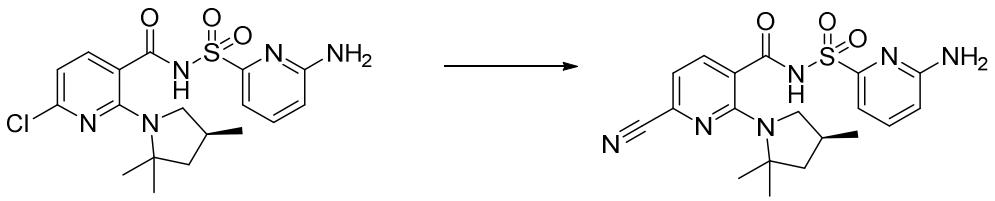
Los siguientes compuestos se pueden sintetizar usando los procedimientos descritos en la presente

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–2–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)–6–[(4*S*)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–2–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)–6–[(4*R*)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida,

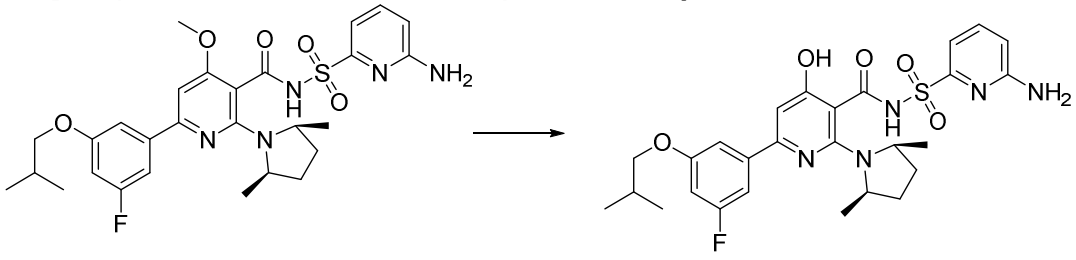
N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–2–(6–isopropoxi–3–piridil)–6–[(4*R*)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida.

Preparación 93: *N*–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–ciano–2–[(4S)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida



[(2–Di–*ter*–butilfosfino–2′,4′,6′–triisopropil–1,1′–bifenil)–2–(2′–amino–1,1′–bifenil)] paladio(II) metansulfonato (4,186 mg, 0,005270 mmol), di–*ter*–butil–[2–(2,4,6–triisopropilfenil)fenil]fosfano (2,238 mg, 0,005270 mmol), hexacianoferrato (II) de potasio trihidrato(22,26 mg, 0,05270 mmol) y *N*–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–cloro–2–[(4S)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (44,7 mg, 0,1054 mmol) se añadieron a un vial y el vial se purgó con nitrógeno.Dioxanodesoxigenado (500 µL) y una solución de carbonato de potasio (263,6 µL de 0,05 M, 0,01318 mmol) se añadió a mezcla de reacción, el espacio superior se purgó con nitrógeno y el vial sellado se agitó a 100 °C durante 1 hora.El producto crudo se purificó por HPLC en fase inversa utilizando un gradiente de 10 a 99% de acetonitrilo en aguapara obtener *N*–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–ciano–2–[(4S)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (1,8 mg, 0,0043 mmol, 4,1%) ESI–MS *m/z* calc. 414,1474, experimental 415,2 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1,49 minutos.

Preparación 94:*N*–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–2–[(2S,5R)–2,5–dimetilpirrolidin–1–il]–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)–4–hidroxi–piridin–3–carboxamida

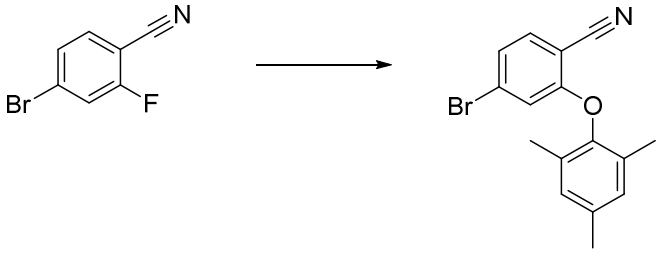


En un recipiente purgado con nitrógeno, se disolvió *N*–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–2–[(2S,5R)–2,5–dimetilpirrolidin–1–il]–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)–4–metoxi–piridin–3–carboxamida (17,5 mg, 0,0306 mmol) en diclorometano (1,577 mL). La mezcla se enfrió hasta –78 °C y tribromoborano (811,2 mg, 306,1 µL de 1 M, 0,3061 mmol)se añadió a la mezcla de reacciónгota a gota. La mezcla se calentó lentamente hasta temperatura ambiente. La mezcla se agitódurante la noche a temperatura ambiente.

La mezcla de reacción se añadió a hielo (~ 5 mL).Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajocon diclorometano.Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se concentraron y se purificaron por HPLC en fase inversa utilizando un gradiente de 1–99% de acetonitrilo en 5 mM de ácido clorhídrico acuoso.El compuesto luego se purificó en gel de sílice usando diclorometanocomo eluyente para obtener *N*–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–2–[(2S,5R)–2,5–dimetilpirrolidin–1–il]–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)–4–hidroxi–piridin–3–carboxamida (3,2 mg, 0,0057 mmol, 19%) en forma de un sólido blanquecino. ESI–MS *m/z* calc. 557,2108, experimental 558,3 $(M+1)^+$,tiempo de retención: 1,84 minutos.

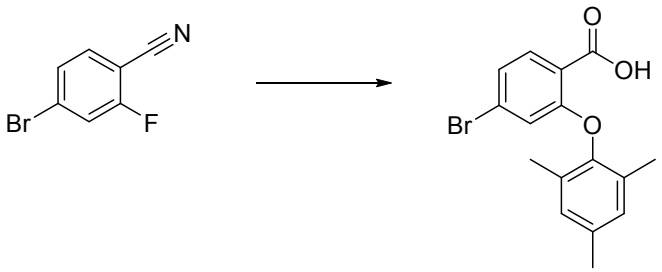
Preparación 95: ácido 4–Bromo–2–(mesitiloxi)benzoico

Etapa 1:4–Bromo–2–(mesitiloxi)benzonitrilo



Una mezcla de 4–bromo–2–fluoro–benzonitrilo (1,2 g, 6,0 mmol), 2,4,6–trimetilfenol (780 mg, 6,1 mmol), carbonato de potasio (2,50 g, 18,1 mmol) y dimetilsulfóxido (9,0 mL) se irradiaron con microondas a 140 °C durante 2 horas.Agua (20 mL) se añadió y la mezcla resultante se agitó durante 5 minutos.La suspensión resultante se filtró y el sólido se lavó con agua y se secó al vacío a 50 °C durante 16 horaspara obtener 4–bromo–2–(mesitiloxi)benzonitrilo (1,8 g, 95%) en forma de un sólido marrón.^{1}H RMN ($CDCl_3$, 250 MHz): 7,50 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,20 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,94 (s, 2H), 6,61 (s, 1H), 2,33 (s, 3H), 2,10 (s, 6H) ppm.

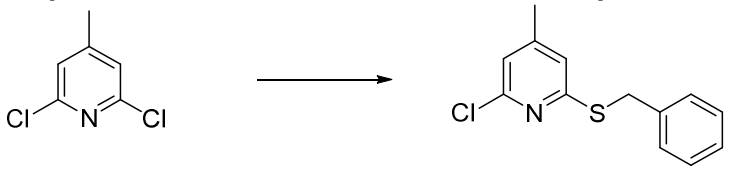
Etapa 2:ácido4–Bromo–2–(mesitiloxi)benzoico



4–bromo–2–(mesitiloxi)benzonitrilo (1,8 g, 9,0 mmol) se suspendió en etanol (6 mL) y agua (12 mL), que contenía hidróxido de sodio (3,0 g, 75 mmol).La mezcla se agitó a 90 ºC durante 16 horas.Ácido clorhídrico (6M, 13 mL) se añadió a la mezcla de reacciónseguido por agua (20 mL) y la suspensión se agitó durante 10 minutos, se filtró y se lavó con agua y luego hexanospara obtener ácido 4–bromo–2–(mesitiloxi)benzoicoen forma de un sólido blanquecino (1,7 g, 5,1 mmol, 57%).^{1}H RMN (DMSO–d_6, 250 MHz): 7,74 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,28 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,01 (s, 2H), 6,41 (s, 1H), 2,28 (s, 3H), 2,02 (s, 6H) ppm.

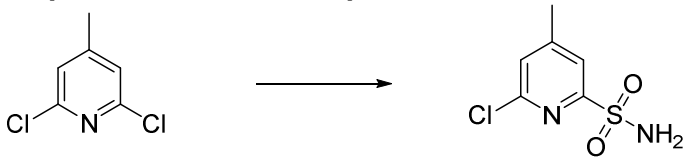
Preparación 96:6–Metoxi–4–metilpiridin–2–sulfonamida

Etapa 1: 2–bencilsulfanil–6–cloro–4–metilpiridina



2,6–Dicloro–4–metil–piridina (4,74 g, 29,3 mmol) se disolvió en tetrahidrofurano (47,40 mL) con fenilmetanotiol (3,634 g, 3,435 mL, 29,26 mmol) y 2–metilpropan–2–olato (ion sodio (1)) (29,26 mL de 2 M, 58,52 mmol) se añadió a la mezcla de reacción. La reacción se agitó durante 16 horasy se dividió entre agua y acetato de etilo. Las capas orgánicas se separaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se evaporaron. El material crudo se usó sin ulterior purificación. 2–bencilsulfanil–6–cloro–4–metil–piridina (6,91 g, 27,7 mmol, 94,5%) ESI–MS *m/z* calc. 249,0379, experimental 250,0 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 0,78 minutos.

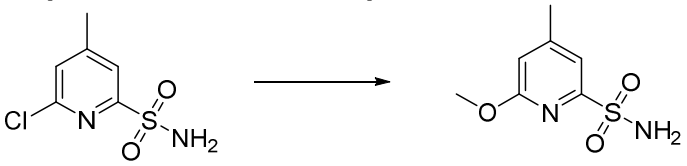
Etapa 2:6–cloro–4–metilpiridin–2–sulfonamida



Una mezclabifásica de 2–bencilsulfanil–6–cloro–4–metil–piridina (6,87 g, 27,5 mmol) en diclorometano (41,22 mL), agua (13,74 mL) y ácido clorhídrico acuoso (2,751 mL de 1 M, 2,751 mmol) se enfrió en un baño de hielo y agua salada (Observación:se añade ácido clorhídricoacuoso para evitar una exotermia retardada después de la

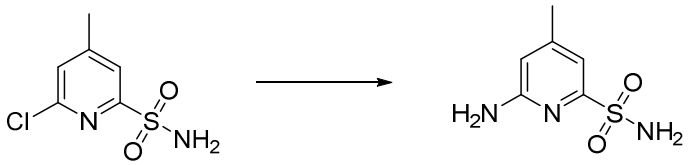
adición de cloro).Cloro (7,800 g, 110,0 mmol) se burbujeó a través de la solución (3 veces a intervalos de 2 minutos) durante unahora. La reacción se agitó a 0 °C. Después de 1,5horas (reacción controlada por UPLC),la reacción se añadiógota a gotaa una solución enfriada en baño de hielode hidróxido de amonio (41,32 mL de 28 %p/v, 330,1 mmol). La reacción se calentó hasta temperatura ambientey se agitó durante 15 minutos. La mezcla de reacción se dividió entre acetato de etilo (60 mL) y agua (20 mL). Las capas orgánicas se separaron y la capa acuosa se extrajodos veces con acetato de etilo (porciones de 60 mL). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodioy se evaporaron. El sólido resultante se trituró con diclorometano (30 mL)y se filtró. El sólido se lavó con mínima cantidad de diclorometanopara dar 6–cloro–4–metil–piridin–2–sulfonamidaen forma de un sólido blanquecino(3,18 g, 15,4 mmol, 56,0%) ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d_6) δ 7,78 (dd, J = 1,3, 0,7 Hz, 1H), 7,66 – 7,63 (m, 1H), 7,59 (s, 2H), 2,45 (s, 3H). ESI–MS *m/z* calc. 205,99167, experimental 206,9 (M+1) $^+$; tiempo de retención: 0,3 minutos.

Etapa 3:6–Metoxi–4–metilpiridin–2–sulfonamida



6–cloro–4–metilpiridin–2–sulfonamida (500 mg, 2,42 mmol) se disolvió en metóxido de sodio en metanol (2,537 g, 2,615 mL de 25 % p/v, 12,10 mmol)y se calentó a 65 °C. Después de 1 hora, todo el material de partida se había acabado y se habían formado dos productos. La mezcla de reacción se dividió entre acetato de etilo y una solución acuosa saturada de cloruro de amonio. Las capas orgánicas se separaron, se lavaron con agua, salmuera, se secaron sobre sulfato de sodioy se evaporaronhasta sequedad. El producto crudo se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con 0 a 100% de acetato de etilo en hexanospara dar 6–metoxi–4–metilpiridin–2–sulfonamida (126 mg, 0,623 mmol, 25,7%) ESI–MS *m/z* calc. 202,04121, experimental 203,0 (M+1) $^+$; tiempo de retención: 0,32 minutos.

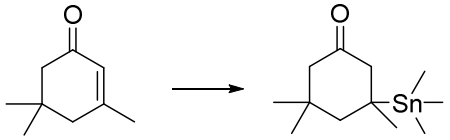
Preparación 97:6–Amino–4–metilpiridin–2–sulfonamida



6–cloro–4–metilpiridin–2–sulfonamida (500 mg, 2,42 mmol) se disolvió en hidróxido de amonioacuoso (3,029 mL de 28 %p/v, 24,20 mmol)y se irradió en un reactor de microondas durante 1 hora a 150 °C. La reacción se evaporó y el sólido se lavó con agua y metanol para remover exceso hidróxido de amonio. El sólido resultante era una mezcla de producto y material de partida. La mezcla se usó en la siguiente etapasin ulterior purificación. 6–amino–4–metilpiridin–2–sulfonamida (200 mg, 1,07 mmol, 44,2%) ESI–MS *m/z* calc. 187,04155, experimental 188,0 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 0,21 minutos.

PREPARACIÓN98:**4,4,5,5–Tetrametil–2–(3,3,5,5–tetrametilciclopenten–1–il)–1,3,2–dioxaborolano**

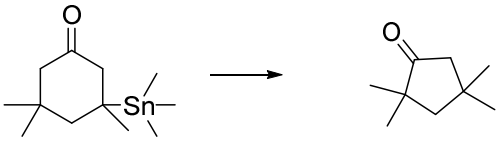
Etapa 1: 3,3,5–trimetil–5–trimetilstannil–ciclohexanona



A una solución agitada de trimetil(trimetilstannil)stannano (3,555 g, 2,250 mL, 10,85 mmol) en tetrahidrofurano (50 mL) a –20 °C se añadió metil–litio (4,964 g, 6,781 mL de 1,6 M, 10,85 mmol) y la mezcla se agitó a –20 °C durante 15 minutos.A continuación, la 3,5,5–trimetilciclohex–2–en–1–ona (1,00 g, 7,24 mmol) se añadió lentamente y la mezcla de reacciónse calentó hasta 0°C, se agitó durante 30 minutosy luego se neutralizó con metanol (695,6 mg, 879,4 µL, 21,71 mmol).La mezcla de reacción se calentó hasta temperatura ambientey se diluyó con agua, luego se extrajodos veces con éter dietílico.Las capas orgánicas combinadas se secaron (sulfato de sodio), se filtraron y se concentraron hasta dar un aceite amarillo que se purificó por cromatografía en gel de sílice usando 100% de hexanos como eluyente seguido por 100% de diclorometano como eluyente para obtener 3,3,5–trimetil–5–trimetilstannil–

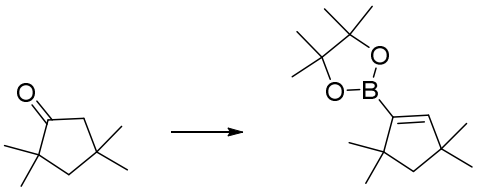
ciclohexanona (2,01 g, 6,63 mmol, 91,7%) en forma de un aceite transparente. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 2,59 – 2,45 (m, 1H), 2,21 – 2,12 (m, 3H), 1,92 (d, J = 14,2 Hz, 1H), 1,59 (d, J = 14,2 Hz, 1H), 1,28 (s, 3H), 1,07 (s, 3H), 1,00 (s, 3H), 0,13 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 0,07 (s, 9H), 0,01 (d, J = 1,1 Hz, 1H).

Etapa 2: 2,2,4,4–Tetrametilciclopentanona



A una solución agitada de 3,3,5–trimetil–5–trimetilstannil–ciclohexanona (4,17 g, 13,8 mmol) en diclorometano (79,23 mL) bajo una atmósfera de nitrógeno a 0 °Cse añadió (gota a gota) tetraclorotitanio (2,610 g, 2,183 mL, 13,76 mmol) para dar un color marrón oscuro al añadir.Después de completar la adición, la mezcla de reacciónera una suspensión marrón que se agitódurante 20 minutos a 0 °Cy luego se neutralizó por adición de una solución de bicarbonato de sodio saturado acuoso (precaución:producción de gas, la reacción se volvió bifásica con una suspensión púrpura como la capa acuosa).La mezcla resultante se extrajodos veces con diclorometano, se secó (sulfato de magnesio), se filtró y se concentró cuidadosamenteen un aceite transparente. Se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con 100% para dar 2,2,4,4–tetrametilciclopentanona (1,67 g, 11,9 mmol, 86,6%) en forma de un aceite transparente.

Etapa 3: 4,4,5,5–Tetrametil–2–(3,3,5,5–tetrametilciclopenten–1–il)–1,3,2–dioxaborolano

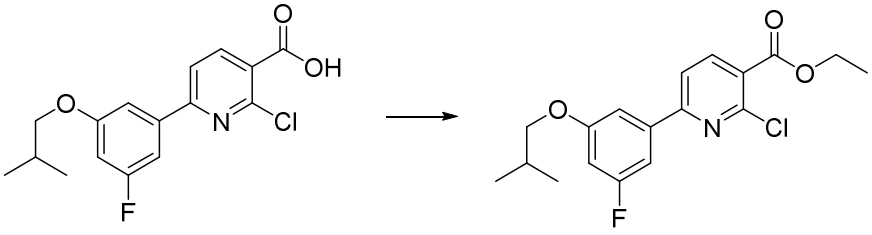


Una2,2,4,4–tetrametilciclopentanona (1,67 g, 11,9 mmol) se añadió tetrahidrofurano (16,70 mL) y la reacción se enfrió rápidamente hasta –78 °C. La reacción se agitó durante 10 minutos y bis(trimetilsilil)amida de litio (14,29 mL de 1 M, 14,29 mmol) se añadiógota a gota y la reacción se dejó agitar a –78 °C durante 1 hora.1,1,1–Trifluoro–

N–fenil–*N*–(trifluorometilsulfonil)metansulfonamida (5,105 g, 14,29 mmol) disuelta en tetrahidrofurano (12,5 mL) se añadiógota a gota y la reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y agitar durante 16 horas.La reacción se neutralizó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodioy se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodioy se evaporóhasta dar un jarabe anaranjado.El jarabe anaranjado crudo se añadió a una mezcla de bis(pinacol)diboro (4,535 g, 17,86 mmol), [1,1′–bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II), complejocon diclorometano (871,5 mg, 1,191 mmol) y acetato de potasio (3,507 g, 35,73 mmol) en dimetilformamida (16,70 mL). La reacción se purgó con nitrógeno y se calentó hasta 65 °C durante 16 horas.La reacción se neutralizó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodioy se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodioy se evaporóhasta sequedad.El producto crudo se purificó por cromatografía en gel de sílice usando un gradiente de 100% de hexanos a 40% de acetato de etilo en hexanospara dar 4,4,5,5–tetrametil–2–(3,3,5,5–tetrametilciclopenten–1–il)–1,3,2–dioxaborolano (651 mg, 2,60 mmol, 21,8%) en forma de un sólido blanco.

PREPARACIÓN99:***N*–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)–2–(2,2,4,4–tetrametilciclopentil)piridin–3–carboxamida (Compuesto 2492) (Compuesto 2374)**

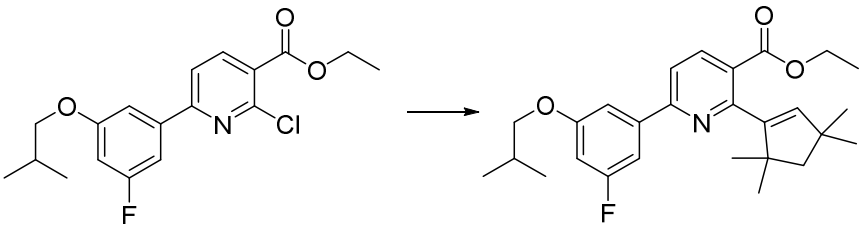
Etapa 1: 2–cloro–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)piridin–3–carboxilato de etilo



Ácido 2–cloro–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)piridin–3–carboxílico (5,077 g, 15,53 mmol) se disolvió en alcohol etílico (50,26 mL) y cloruro de tionilo (2,218 g, 1,360 mL, 18,64 mmol) se añadiógota a gota. La solución resultante se calentó lentamente hasta 76 °C (reflujo)y se agitó a 76 °C durante 5 horas. La solución amarronada se concentró hasta remover el solvente.El residuo crudo se redisolvió en acetato de etiloy

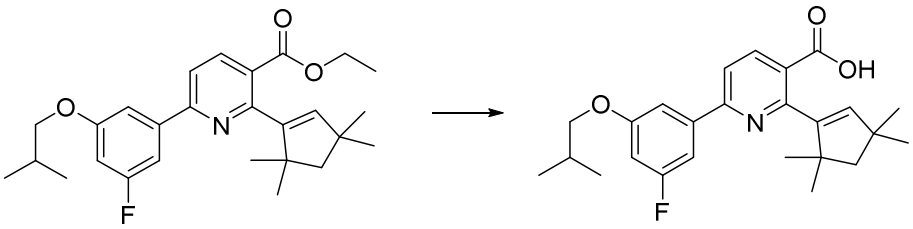
se extrajo con bicarbonato de sodio saturado acuoso. La fase acuosa se extrajodos veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se extrajeron con salmuera saturada acuosa, se secó sobre sulfato de sodio, se concentró y se purificó por cromatografía en gel de sílice usando un gradiente de 100% de hexanos a 100% de acetato de etilopara dar 2–cloro–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)piridin–3–carboxilatode etilo (3,64 g, 10,3 mmol, 66,6%) en forma de un sólido blanco.

Etapa 2: 6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)–2–(3,3,5,5–tetrametilciclopenten–1–il)piridin–3–carboxilato de etilo



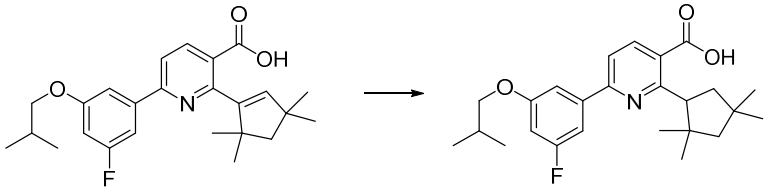
Una mezcla de 2–cloro–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)piridin–3–carboxilatode etilo (841,8 mg, 2,393 mmol), 4,4,5,5–tetrametil–2–(3,3,5,5–tetrametilciclopenten–1–il)–1,3,2–dioxaborolano (598,7 mg, 2,393 mmol), [1,1′–bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II), complejo con diclorometano (525,3 mg, 0,7179 mmol) y carbonato de sodio (760,9 mg, 7,179 mmol) en dioxano (10,77 mL) y agua (1,196 mL) se calentó en un recipiente sellado a 150 °C durante 16 horas. La reacción se filtró y los sólidos se lavaroncon acetato de etilo.El extracto se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice usando un gradiente de 100% de hexanos a 25% de acetato de etilo en hexanospara dar 6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)–2–(3,3,5,5–tetrametilciclopenten–1–il)piridin–3–carboxilatode etilo (460,3 mg, 1,047 mmol, 43,75%) en forma de un sólido amarillo pálido.

Etapa 3: ácido 6–(3–Fluoro–5–isobutoxi–fenil)–2–(3,3,5,5–tetrametilciclopenten–1–il)piridin–3–carboxílico



Una solución de 6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)–2–(3,3,5,5–tetrametilciclopenten–1–il)piridin–3–carboxilatode etilo (460,3 mg, 1,047 mmol)e hidróxido de sodio (2,617 mL de 1 M, 2,617 mmol) en tetrahidrofurano (2,606 mL) y agua (2,606 mL) se agitó a 50 °C durante 6,5horas.La reacción se enfrióhasta temperatura ambientey luego se neutralizócon ácido clorhídrico1 M y se extrajo dos veces con acetato de etilo. Los extractos combinadosse secaron sobre sulfato de sodio y se evaporaron para dar 6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)–2–(3,3,5,5–tetrametilciclopenten–1–il)piridin–3–carboxílico (389,1 mg, 0,9455 mmol, 90,32%) en forma de agujas amarillas.

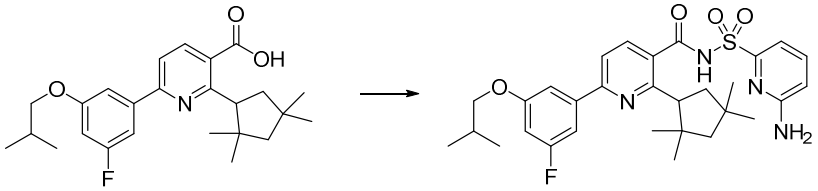
Etapa 4: ácido 6–(3–Fluoro–5–isobutoxi–fenil)–2–(2,2,4,4–tetrametilciclopentil)piridin–3–carboxílico



Una mezcla de ácido 6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)–2–(3,3,5,5–tetrametilciclopenten–1–il)piridin–3–carboxílico (389,1 mg, 0,9455 mmol), hidróxido de paladio (79,67 mg, 0,5673 mmol) y formiato de amonio (1,192 g, 18,91 mmol) en etanol (10 mL) se combinaron en un vial de microondas y se calentó hasta 85 °C durante 3 horas.La mezcla de reacción se enfrióhasta temperatura ambiente, se destapó, formiato de amonio (1,192 g, 18,91 mmol)ehidróxido de paladio (79,67 mg, 0,5673 mmol) se añadieron, nitrógeno se burbujeó a través de la solución durante 2 minutos y el vial se tapó y volvió al reactorde microondas a 85°C durante 4 horas más.La reacción se filtró a través de celite eluyendo con metanoly se concentró a presión reducida.La mezcla se diluyó luego con ácido clorhídrico acuoso 1 Ny se lavó con dos veces con acetato de etilo.Las capas orgánicas se combinaron, se secaron (sulfato de sodio), se filtró y se concentró hasta dar un aceite transparente con un poco de sólido blanco presente.El material crudo se purificó por cromatografía en gel de sílice usando un gradiente de 100% de diclorometano a 20% de metanol en diclorometanoseguido por 20% de metanol en acetato de etilopara dar ácido 6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)–2–

(2,2,4,4–tetrametilciclopentil)piridin–3–carboxílico (52,3 mg, 0,126 mmol, 13,4%) en forma de un sólido blanco.

Etapa 5: *N*–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)–2–(2,2,4,4–tetrametilciclopentil)piridin–3–carboxamida (Compuesto 2492) (Compuesto 2374)

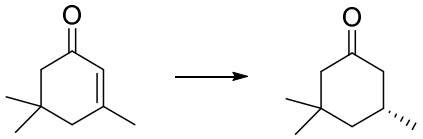


Una solución de ácido 6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)–2–(2,2,4,4–tetrametilciclopentil)piridin–3–carboxílico (52,0 mg, 0,126 mmol) y carbonildiimidazol (30,58 mg, 0,1886 mmol) en dimetilformamida (0,5 mL) se agitó a 45℃ durante 90 minutos.Una solución separada de 6–aminopiridin–2–sulfonamida (43,54 mg, 0,2514 mmol)e hidruro de sodio (10,06 mg, 0,2514 mmol) en dimetilformamida (0,5 mL) que se agitó a 45 ℃ durante 45 minutosluego se añadió y la mezcla resultante se agitó a 45 ℃ durante 2horas. La reacción se filtróy se purificó usando un método de HPLC–MS en fase inversa usando una columna Luna $C_1$8 (2) (75 × 30 mm, 5 µm de tamaño de partícula) vendido por Phenomenex (pn: 00C–4252–U0–AX) y un gradiente dual corrido de 1 a 99% de fase móvil B durante 15,0 minutos (fase móvil A = H_2O (5 mM de HCl), fase móvil B = acetonitrilo, tasa de flujo = 50 mL/min, volumen de inyección = 950 µL y temperatura de la columna = 25 ℃) para dar N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)–2–(2,2,4,4–tetrametilciclopentil)piridin–3–carboxamida (Compuesto 2492) (Compuesto 2374) clorhidrato (51 mg, 0,084 mmol, 67%) en forma de un sólido blanquecino^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d_6) δ 12,63 (s, 1H), 7,91 (dd, J = 20,4, 8,2 Hz, 2H), 7,66 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,51 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 6,93 (d, J = 10,7 Hz, 1H), 6,73 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,51 (s, 2H), 3,86 (d, J = 6,6 Hz, 2H), 3,58 (dd, J = 12,2, 6,5 Hz, 1H), 2,55 (d, J = 12,3 Hz, 1H), 2,06 (dt, J = 13,2, 6,6 Hz, 1H), 1,63 (dd, J = 12,4, 6,4 Hz, 1H), 1,50 (d, J = 13,0 Hz, 1H), 1,39 (d, J = 12,9 Hz, 1H), 1,15 (s, 3H), 1,08 – 0,93 (m, 9H), 0,80 (s, 3H), 0,69 (s, 3H).

ESI–MS *m/z* calc. 568,25195, experimental 569,3 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 2,4 minutos.

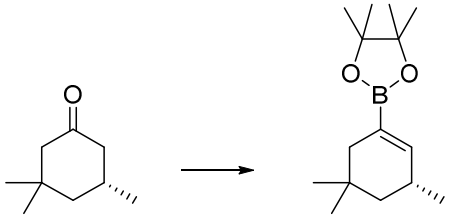
PREPARACIÓN 100: 4,4,5,5–tetrametil–2–[(5*S*)–3,3,5–trimetilciclohexen–1–il]–1,3,2–dioxaborolano

Etapa 1: (5*R*)–3,3,5–Trimetilciclohexanona



A un recipiente de base redonda purgado con nitrógeno se añadióacetato de cobre (II) (14,53 mg, 0,08000 mmol), [(4*S*)–4–[5–bis(3,5–di*ter*–butil–4–metoxi–fenil)fosfanil–1,3–benzodioxol–4–il]–4,5,6,7–tetrahidro–1,3–benzodioxol–5–il]–bis(3,5–di*ter*–butil–4–metoxi–fenil)fosfano (47,34 mg, 0,04000 mmol) y tolueno (27,64 mL). La reacción se agitóa temperatura ambiente durante 90 minutos. Polimetilhidrosiloxano (4,8 mL) se añadió y la reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante 30 minutos.3,5,5–Trimetilciclohex–2–en–1–ona (5,528 g, 6,009 mL, 40,00 mmol) luego se añadiógota a gota y la reacción se dejó agitar durante 90 minutosa temperatura ambiente. La reacción se vertió en una solución de hidróxido de sodio3 M y se dejó agitar vigorosamente durante 2 horas. La reacción cruda se extrajocon acetato de etiloy se secó sobre sulfato de sodio. El solvente se removió y el producto crudo se usó en la siguiente etapasin ulterior purificaciónpara dar (5*R*)–3,3,5–trimetilciclohexanona (5,1 g, 36 mmol, 91%) ESI–MS *m/z* calc. 140,12012, experimental 141,2 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1,44 minutosera un aceite pálido.

Etapa 2: 4,4,5,5–tetrametil–2–[(5*S*)–3,3,5–trimetilciclohexen–1–il]–1,3,2–dioxaborolano

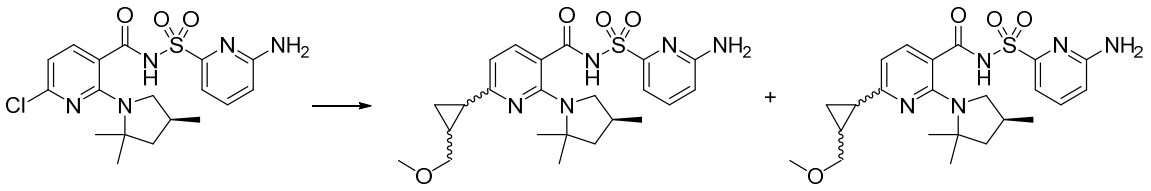


Una (5*R*)–3,3,5–trimetilciclohexanona cruda (2,85 g, 20,3 mmol) se añadió tetrahidrofurano (28,50 mL) y la reacción se enfrió rápidamente hasta –78 °C. La

reacción se agitó durante 10 minutos y se añadió bis(trimetilsilil)amida de litio (24,38 mL de 1 M, 24,38 mmol) gota a gota y la reacción se dejó agitar a –78 °C durante 1 hora. 1,1,1–Trifluoro–*N*–fenil–*N*–(trifluorometilsulfonil)metansulfonamida (8,710 g, 24,38 mmol) disuelta en tetrahidrofurano (20 mL) se añadiógota a gota y la reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y agitar durante 16 horas. La reacción se neutralizó con salmueray se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodioy se evaporóen un aceite amarillo.El triflato de vinilo crudose usó en la siguiente etapasin ulterior purificación. El triflato de vinilo crudose añadió a una mezcla de bis(pinacol)diboro (7,740 g, 30,48 mmol), bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II), complejo con diclorometano (1,487 g, 2,032 mmol), acetato de potasio (5,983 g, 60,96 mmol) en *N,N*–dimetilformamida (28,50 mL). La reacción se purgó con nitrógeno y se calentó hasta 65 °C durante 16 horas. La reacción se neutralizó con salmueray se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodioy se evaporó. El producto crudo se purificó por cromatografía en gel de sílice utilizando un gradiente de 0 a 40% de acetato de etilo en hexanospara obtener 4,4,5,5–tetrametil–2–[(5*S*)–3,3,5–trimetilciclohexen–1–il]–1,3,2–dioxaborolano (2,2 g, 8,8 mmol, 43%) en forma de una mezcla de regioisómeros ESI–MS *m/z* calc. 250,2104, experimental 251,6 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 2,17 minutos.

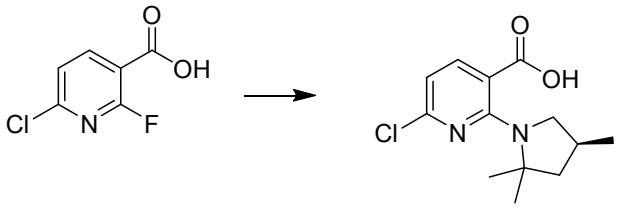
PREPARACIÓN 101:*N*–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–[(1*S*,2*S*)–2–(metoximetil)ciclopropil]–2–[(4*S*)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida

Etapa 1: *N*–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–[(1*S*,2*S*)–2–(metoximetil)ciclopropil]–2–[(4*S*)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida y *N*–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–[(1*R*,2*R*)–2–(metoximetil)ciclopropil]–2–[(4*S*)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida



A un vial de microondas se añadiósal de ácido trifluoroacéticode *N*–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–cloro–2–[(4*S*)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (100 mg, 0,186 mmol),dicloruro de [1,3–Bis(2,6–Diisopropilfenil)imidazol–2–ilidene](3–cloropiridil)paladio(II) (6,3 mg, 0,0093 mmol) y dioxano (600 µL). La reacción se purgó con nitrógeno durante 2 minutos y *trans* 2–[(1*S*,2*S*)–2–(metoximetil)ciclopropil]–4,4,5,5–tetrametil–1,3,2–dioxaborolano (68,99 mg, 0,325 mmol) se añadióseguido por una solución acuosa 2M de carbonato de potasio (279 µL de 2 M, 0,558 mmol). Luego la reacción se irradió hasta 120 °C durante 16 horas en el reactor de microondas. La mezcla de reacción se dejó enfriar, se filtró y luego se purificó directamentepor cromatografía preparativa en fase inversautilizando una columna C_18 y método HPLC–MS 1 a 99 acetonitrilo en aguaque contenía 5 mM de ácido clorhídricopara obtener dos compuestos. Compuesto 1 (2,26 mg, 0,0044 mmol, 2,39%) ESI–MS *m/z* calc. 473,2097, experimental 474,2 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1,13 minutos.Compuesto 2(0,86 mg, 0,0018 mmol, 0,97%) ESI–MS *m/z* calc. 473,2097, experimental 474,2 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1,26 minutosen forma de un sólido amarillo pálido.

Preparación 102: N–[(3S)–3–aminopirrolidin–1–il]sulfonil–6–cloro–2–[(4S)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida

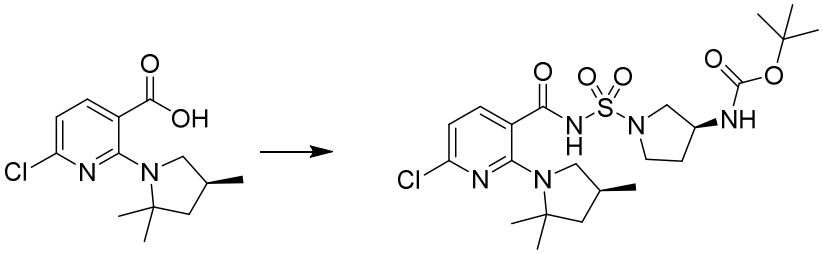


Etapa 1: ácido 6–cloro–2–[(4S)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxílico

Ácido 6–cloro–2–fluoro–piridin–3–carboxílico (1,50 g, 8,545 mmol) y (4S)–2,2,4–trimetilpirrolidina (ácido clorhídrico) (1,534 g, 10,25 mmol) se combinaron en DMSO (4,500 mL).Carbonato de potasio (2,362 g, 17,09 mmol) se añadió.Observación:se observó burbujeo sustancial después de mezclar.La mezcla de reacción se selló y se

calentó a 90 °C durante la noche.La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (50 mL)y se lavó con HCl 0,5 N acuoso.La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducidaen un aceite amarillo. Para remover cualquier solvente residual, el aceite se sometió a una corriente de gas nitrógeno durante 1 hora, dando como resultado un sólido cristalino.El producto se usó en la siguiente etapasin ulterior purificación.ESI–MS *m/z* calc. 268,09787, experimental 269,2 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1,49 minutos

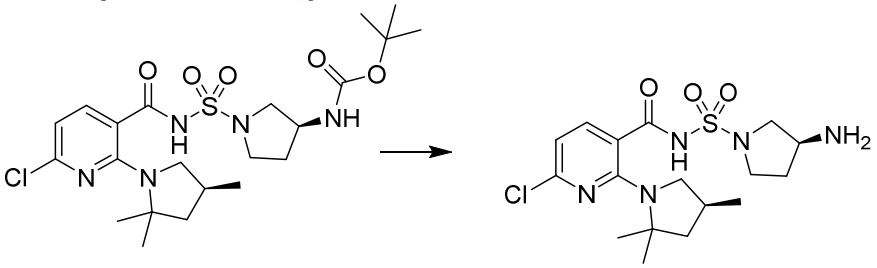
Etapa 2: N–[(3S)–1–[[6–cloro–2–[(4S)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carbonil]sulfamoil]pirrolidin–3–il]carbamato de ter–butilo



Ácido 6–cloro–2–[(4S)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxílico (1,61 g, 5,99 mmol) se disolvió en diclorometano (8 mL), se calentó hasta 40 °C y cloruro de *N*–(oxometilen)sulfamoílo (1,017 g, 625,5 µL, 7,189 mmol) se añadió.Observación:se observó burbujeo sustancial durante la adición.Después de 3 minutos de agitar a 40 °C, se añadió más diclorometano (10 mL) seguido por *N*–[(3*S*)–pirrolidin–3–il]carbamatode *ter*–butilo (2,80 g, 15,0 mmol).Se observó burbujeo.Después de agitar durante la nochea 40 °C, la mezcla de reacciónse diluyó con EtOAc (75 mL)y se lavó con agua y salmuera.La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida.El producto se aisló por cromatografía en columna de gel de sílice: gradiente de 0 a 40% de EtOAc/hexano en una columna de 80 gramos degel de sílice.N–[(3S)–1–[[6–cloro–2–[(4S)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carbonil]sulfamoil]pirrolidin–3–il]carbamatode ter–butilo (965 mg, 1,87 mmol, 31,2%) se obtuvo en forma de un sólido espumante ligeramente marrón.^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d_6) δ 11,92 (s, 1H), 7,62 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,18 (s, 1H), 6,61 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 3,96 (s, 1H), 3,65 – 3,45 (m, 3H), 3,14 (dd, J = 9,7, 5,9 Hz, 1H), 3,03 (t, J = 10,3

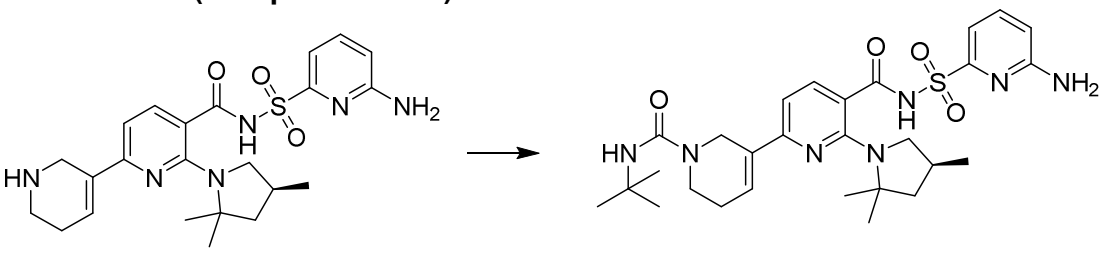
Hz, 1H), 2,97 – 2,85 (m, 1H), 2,33 (s, 1H), 2,04 (dd, *J* = 12,7, 5,7 Hz, 1H), 1,92 (dd, *J* = 11,4, 5,1 Hz, 1H), 1,78 (dd, *J* = 12,6, 6,9 Hz, 1H), 1,54 (d, *J* = 6,1 Hz, 6H), 1,38 (s, 9H), 1,01 (d, *J* = 6,3 Hz, 3H), 0,83 (s, 1H).ESI–MS m/z calc. 515,1969, experimental 516,4 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 0,77 minutos.

Etapa 3: N–[(3S)–3–aminopirrolidin–1–il]sulfonil–6–cloro–2–[(4S)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida



N–[(3S)–1–[[6–cloro–2–[(4S)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carbonil]sulfamoil]pirrolidin–3–il]carbamatode ter–butilo (100 mg, 0,1938 mmol) se disolvió en CH2Cl2 (1 mL) y TFA (1 mL, 12,98 mmol) se añadió.La solución se dejó agitar a temperatura ambiente durante 30 minutos.Las sustancias volátiles se removierona presión reducida.El producto crudo se usó en la siguiente etapasin ulterior purificación.

Preparación 103: N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–[1–(ter–butilcarbamoil)–3,6–dihidro–2H–piridin–5–il]–2–[(4S)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (Compuesto 2568)



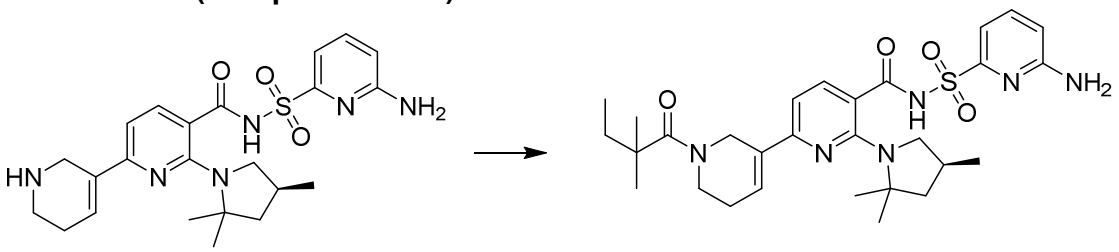
A una solución agitada de N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(1,2,3,6–tetrahidropiridin–5–il)–2–[(4S)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (ácido clorhídrico (2)) (27 mg, 0,037mmol) en diclorometano anhidro (1,0 mL), trietilamina (50 µL, 0,3587 mmol) y 2–isocianato–2–metil–propano (8,0 mg, 0,081 mmol) se añadieron a 0 ºCbajo nitrógeno.La solución amarilla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Las

sustancias volátilesse removierona presión reducida y el residuo se purificó por HPLC en fase inversa para obtener N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–[1–(ter–butilcarbamoil)–3,6–dihidro–2H–piridin–5–il]–2–[(4S)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (Compuesto 2568) (ácido clorhídrico (1)) (9,2 mg, 0,015 mmol, 41%) ESI–MS m/z calc. 569,27844, experimental 570,4 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1,3 minutos

Los siguientes compuestos se pueden sintetizar usando los procedimientos descritos en la presente

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–ter–butil–5–[1–(ciclohexilcarbamoil)–3,6–dihidro–2H–piridin–4–il]–2–[(4S)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (Compuesto 2520)

Preparación 104: N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–[1–(2,2–dimetilbutanoil)–3,6–dihidro–2H–piridin–5–il]–2–[(4S)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (Compuesto 2612)



A una solución agitada de N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(1,2,3,6–tetrahidropiridin–5–il)–2–[(4S)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (ácido clorhídrico (2)) (27 mg, 0,037 mmol) en diclorometano anhidro (1,0 mL), trietilamina (50. µL, 0,36 mmol) y clorurode 2,2–dimetilbutanoílo (11 mg, 0,082 mmol) se añadieron a 0 ºCbajo nitrógeno.La solución amarilla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Las sustancias volátilesse removierona presión reducida y el residuo se purificó en HPLC en fase inversa para obtener N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–[1–(2,2–dimetilbutanoil)–3,6–dihidro–2H–piridin–5–il]–2–[(4S)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (Compuesto 2612) (ácido clorhídrico (1)) (6,7 mg, 0,011

mmol, 27%) ESI–MS m/z calc. 568,2832, experimental 569,7 (M+1)+; tiempo de retención: 1,44 minutos

Los siguientes compuestos se pueden sintetizar usando los procedimientos descritos en la presente

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–[1–(3–clorobenzoil)–3,6–dihidro–2H–piridin–5–il]–2–[(4S)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (Compuesto 1984),

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–[1–(1–piperidilsulfonil)–3,6–dihidro–2H–piridin–5–il]–2–[(4S)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (Compuesto 1942),

N–[[6–[(2–fenilacetil)amino]–2–piridil]sulfonil]–6–[1–(2–fenilacetil)–3,6–dihidro–2H–piridin–5–il]–2–[(4S)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (Compuesto 2243),

N–[6–[[6–(1,2,3,6–tetrahidropiridin–5–il)–2–[(4S)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carbonil]sulfamoil]–2–piridil]carbamatode isopropilo (Compuesto 2624),

5–[5–[(6–amino–2–piridil)sulfonilcarbamoil]–6–[(4S)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]–2–piridil]–3,6–dihidro–2H–piridin–1–carboxilatode isopropilo (Compuesto 2622),

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–[1–(3,3–dimetilbutanoil)–3,6–dihidro–2H–piridin–5–il]–2–[(4S)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (Compuesto 2650),

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–ter–butil–5–[1–(2–ciclohexilacetil)–3,6–dihidro–2H–piridin–4–il]–2–[(4S)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (Compuesto 2596),

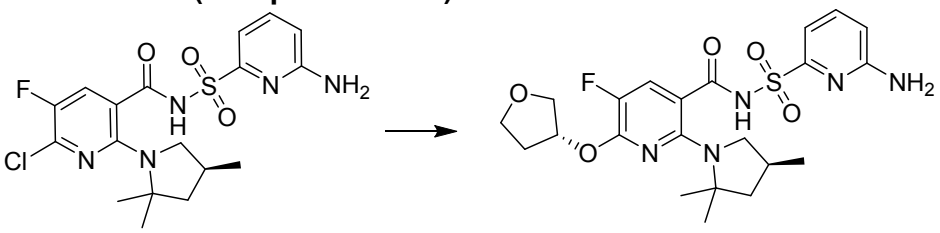
4–[5–[(6–amino–2–piridil)sulfonilcarbamoil]–2–ter–butil–6–[(4S)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]–3–piridil]–3,6–dihidro–2H–piridin–1–carboxilatode isopropilo (Compuesto 2027),

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–ter–butil–5–[1–(2–fenilacetil)–3,6–dihidro–2H–piridin–4–il]–2–[(4S)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (Compuesto 2417),

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–ter–butil–5–[1–(3,3–dimetilbutanoil)–3,6–dihidro–2H–piridin–4–il]–2–[(4S)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (Compuesto 2344),

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–[1–(2–ciclohexilacetil)–3,6–dihidro–2H–piridin–5–il]–2–[(4S)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (Compuesto 2633) y, N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(1–isobutilsulfonil–3,6–dihidro–2H–piridin–5–il)–2–[(4S)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (Compuesto 1882)

Preparación 105: N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–5–fluoro–6–[(3R)–tetrahidrofuran–3–il]oxi–2–[(4S)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (Compuesto 2281)

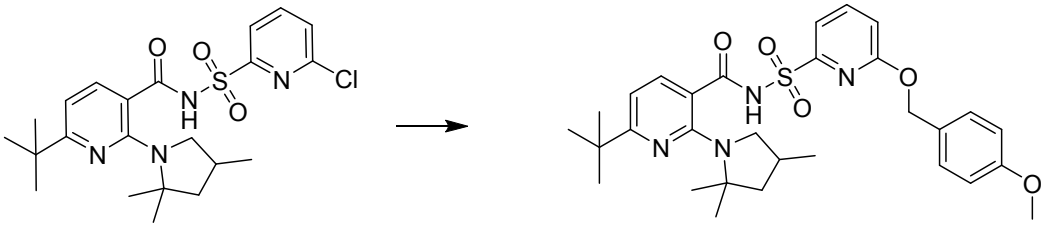


A un vial de 4 mL se añadió NaH (10 mg, 0,25 mmol), (3*R*)–tetrahidrofuran–3–ol (27,63 mg, 25,19 µL, 0,3136 mmol) y DMSO (800 µL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 minutos. N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–cloro–5–fluoro–2–[(4S)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (ácido clorhídrico (1)) (30 mg, 0,063 mmol) luego se añadióal vial y la reacción se agitó a 150 ℃ durante 2 horas.La mezcla de reacción se filtróy se purificó por HPLC preparativa (1–99% de acetonitrilodurante 30 minutoscon 5 mM de modificador de HCl) para dar N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–5–fluoro–6–[(3R)–tetrahidrofuran–3–il]oxi–2–[(4S)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (Compuesto 2281) (ácido clorhídrico (1)) (9 mg, 0,02 mmol, 30%) ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d_6) δ 12,29 (s, 1H), 7,66 – 7,57 (m, 2H), 7,17 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 6,66 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,41 (s, 2H), 5,55 – 5,48 (m, 1H), 3,94 – 3,83 (m, 2H), 3,83 – 3,76 (m, 2H), 2,56 (d, J = 10,6 Hz, 1H), 2,44 (t, J = 8,7 Hz, 1H), 2,32 – 2,16 (m, 1H), 2,10 – 2,02 (m, 1H), 1,84 (dd, J = 11,8, 5,6 Hz, 1H), 1,53 (s, 3H), 1,44 (s, 3H), 1,37 (t, J = 12,0 Hz, 1H), 0,85 (d, J = 6,3 Hz, 3H). ESI–MS *m/z* calc. 493,1795, experimental 494,3 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1,08 minutos

Los siguientes compuestos se pueden sintetizar usando los procedimientos descritos en la presente

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–[(1R)–1,2–dimetilpropoxi]–5–fluoro–2–[(4S)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (Compuesto 2020),
N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(1–ciclohexiletoxi)–5–fluoro–2–[(4S)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (Compuesto 1730),
N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–5–fluoro–6–[(3S)–tetrahidrofuran–3–il]oxi–2–[(4S)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (Compuesto 2056),
N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(1–ciclopentiletoxi)–5–fluoro–2–[(4S)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (Compuesto 1966),
N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–5–fluoro–6–(1–tetrahidropiran–4–iletoxi)–2–[(4S)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (Compuesto 1891),
N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(ciclopentoxi)–5–fluoro–2–[(4S)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (Compuesto 2100),
N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(2,2–dimetilmorfolin–4–il)–5–fluoro–2–[(4S)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (Compuesto 2586), and
N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–5–fluoro–6–[1–(4–piridil)etoxi]–2–[(4S)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (Compuesto 2212)

Preparación 106: 6–ter–butil–N–[[6–[(4–metoxifenil)metoxi]–2–piridil]sulfonil]–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida (Compuesto 2724) (Compuesto 2428)



6–(*ter*–butil)–*N*–((6–cloropiridin–2–il)sulfonil)–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)nicotinamida (100 mg, 0,215 mmol) y (4–metoxifenil)metanol (59,6 mg, 0,431 mmol) se disolvieron en anhidrodimetilsulfóxido anhidro (1 mL)y luego carbonato de cesio (210 mg, 0,645 mmol) se añadió a la mezcla de reacciónLa mezcla resultante se calentó a 130 ℃ durante 24 horas y se enfrió hasta temperatura ambiente.Agua (10 mL) y solución acuosa de clorurode hidrógeno (1N) se añadióhasta que el valor del pH

de la solución fuera de aproximadamente 2.La solución de reacción se extrajocon acetato de etilo y el extracto se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodioy se filtró.Los solventes se removierona presión reducida.El residuo obtenido se purificó por HPLC en fase inversa utilizando un gradiente de 0,1% de ácido trifluoroacético en agua y 0,1% trifluoroacético en acetonitrilo. Las fracciones se liofilizaron para obtener 6–ter–butil–N–[[6–[(4–metoxifenil)metoxi]–2–piridil]sulfonil]–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida (Compuesto 2724) (Compuesto 2428) (35,2 mg,0,0621 mmol,28,9%).MS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ 567,3.

Los siguientes compuestos se pueden sintetizar usando los procedimientos descritos en la presente

N–[[6–[2–(4–fluorofenil)etoxi]–2–piridil]sulfonil]–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida (Compuesto 1704),

N–[[6–(3–fenilpirrolidin–1–il)–2–piridil]sulfonil]–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida (Compuesto 1708),

N–[[6–[metil(propil)amino]–2–piridil]sulfonil]–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida (Compuesto 1711),

N–[[6–[(4–metoxifenil)metil–metil–amino]–2–piridil]sulfonil]–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida (Compuesto 1717),

N–[(6–ter–butoxi–2–piridil)sulfonil]–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida (Compuesto 1718),

N–[[6–(3–metoxi–5–metil–fenoxi)–2–piridil]sulfonil]–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida (Compuesto 1719),

N–[[6–(2–cianofenoxi)–2–piridil]sulfonil]–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida (Compuesto 1720),

N–[[6–(4–isopropilanilino)–2–piridil]sulfonil]–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida (Compuesto 1722),

N–[[6–(4–ciclopentilpiperazin–1–il)–2–piridil]sulfonil]–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida (Compuesto 1733),

N–[[6–(pirrolidin–3–ilmetoxi)–2–piridil]sulfonil]–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida (Compuesto 1734),

N–[[6–(4–acetil–2–metoxi–fenoxi)–2–piridil]sulfonil]–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida (Compuesto 1744),

N–[[6–(3,5–dimetil–1–piperidil)–2–piridil]sulfonil]–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida (Compuesto 1749),

N–[[6–(1–naftiloxi)–2–piridil]sulfonil]–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida (Compuesto 1751),

N–[(6–prop–2–inoxi–2–piridil)sulfonil]–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida (Compuesto 1753),

N–[[6–(3–fenil–1–piperidil)–2–piridil]sulfonil]–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida (Compuesto 1755),

N–[[6–(4–ter–butilanilino)–2–piridil]sulfonil]–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida (Compuesto 1756),

N–[[6–[4–(dimetilamino)anilino]–2–piridil]sulfonil]–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida (Compuesto 1757),

N–[[6–(3,4–dimetoxifenoxi)–2–piridil]sulfonil]–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida (Compuesto 1761),

N–[[6–(tetrahidrofuran–2–ilmetoxi)–2–piridil]sulfonil]–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida (Compuesto 1764),

N–[[6–(ciclohexilmetoxi)–2–piridil]sulfonil]–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida (Compuesto 1767),

N–[[6–[(2,5–difluorofenil)metilamino]–2–piridil]sulfonil]–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida (Compuesto 1770),

4–[6–[[2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carbonil]sulfamoil]–2–piridil]piperazin–1–carboxilatode ter–butilo (Compuesto 1773),

N–[[6–(1,3–benzotiazol–6–ilamino)–2–piridil]sulfonil]–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida (Compuesto 1775),

N–[[6–(3,4,4a,5,6,7,8,8a–octahidro–2H–quinolin–1–il)–2–piridil]sulfonil]–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida (Compuesto 1776),
N–[[6–[(5–fenilisoxazol–3–il)metoxi]–2–piridil]sulfonil]–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida (Compuesto 1777),
N–[[6–[(3–cloro–4–metoxi–fenil)metoxi]–2–piridil]sulfonil]–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida (Compuesto 1778),
N–[[6–(3–etinilfenoxi)–2–piridil]sulfonil]–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida (Compuesto 1782),
N–[[6–(2,4,5–trifluoroanilino)–2–piridil]sulfonil]–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida (Compuesto 1796),
N–[[6–[(2–fluorofenil)metoxi]–2–piridil]sulfonil]–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida (Compuesto 1798),
N–[[6–(2–ciclohexiletoxi)–2–piridil]sulfonil]–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida (Compuesto 1800),
N–[[6–[3–(metoximetil)–1–piperidil]–2–piridil]sulfonil]–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida (Compuesto 1805),
N–[[6–(2,4–diclorofenoxi)–2–piridil]sulfonil]–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida (Compuesto 1806),
N–[[6–(4–fluorofenoxi)–2–piridil]sulfonil]–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida (Compuesto 1813),
N–[[6–(1,3–benzodioxol–5–ilmetilamino)–2–piridil]sulfonil]–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida (Compuesto 1814),
N–[[6–[4–(2–piridil)piperazin–1–il]–2–piridil]sulfonil]–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida (Compuesto 1816),
N–[[6–(1H–indol–5–ilamino)–2–piridil]sulfonil]–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida (Compuesto 1823),
N–[[6–(8–quinolilamino)–2–piridil]sulfonil]–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida (Compuesto 1826),

N–[[6–[bencil(metil)amino]–2–piridil]sulfonil]–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida (Compuesto 1827),
N–[[6–(3–etoxifenoxi)–2–piridil]sulfonil]–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida (Compuesto 1828),
N–[[6–(3–cloro–4–fluoro–fenoxi)–2–piridil]sulfonil]–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida (Compuesto 1831),
N–[[6–(1,3,4,9–tetrahidropirido[3,4–b]indol–2–il)–2–piridil]sulfonil]–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida (Compuesto 1833),
N–[[6–(ciclopentoxi)–2–piridil]sulfonil]–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida (Compuesto 1834),
N–[(6–isoindolin–2–il–2–piridil)sulfonil]–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida (Compuesto 1838),
N–[[6–(3–cloroanilino)–2–piridil]sulfonil]–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida (Compuesto 1841),
N–[[6–[(1R)–1–feniletoxi]–2–piridil]sulfonil]–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida (Compuesto 1842),
N–[[6–[(4–etil–2–piridil)amino]–2–piridil]sulfonil]–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida (Compuesto 1862),
N–[[6–(tiazol–2–ilmetilamino)–2–piridil]sulfonil]–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida (Compuesto 1865),
N–[[6–[etil(2–metoxietil)amino]–2–piridil]sulfonil]–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida (Compuesto 1870),
N–[[6–(2–cloroanilino)–2–piridil]sulfonil]–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida (Compuesto 1872),
N–[[6–(3,4–dihidro–2H–piran–2–ilmetoxi)–2–piridil]sulfonil]–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida (Compuesto 1874),
N–[[6–(7–quinoliloxi)–2–piridil]sulfonil]–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida (Compuesto 1875),

N–[[6–[(1–acetilindolin–5–il)amino]–2–piridil]sulfonil]–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida (Compuesto 1877),

N–[[6–[3–(N–metilanilino)propilamino]–2–piridil]sulfonil]–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida (Compuesto 1879),

N–[[6–[(E)–but–2–enoxi]–2–piridil]sulfonil]–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida (Compuesto 1881),

N–[[6–(3–metilciclopentoxi)–2–piridil]sulfonil]–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida (Compuesto 1884),

N–[[6–(p–tolilmetilamino)–2–piridil]sulfonil]–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida (Compuesto 1892),

N–[[6–(2–metilanilino)–2–piridil]sulfonil]–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida (Compuesto 1898),

N–[[6–[(2–cloro–4–fluoro–fenil)metoxi]–2–piridil]sulfonil]–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida (Compuesto 1899),

N–[[6–(4–isopropilfenoxi)–2–piridil]sulfonil]–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida (Compuesto 1902),

N–[[6–(1–feniletilamino)–2–piridil]sulfonil]–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida (Compuesto 1905),

N–[[6–(2,3–dicloroanilino)–2–piridil]sulfonil]–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida (Compuesto 1906),

N–[[6–(ciclohexoxi)–2–piridil]sulfonil]–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida (Compuesto 1908),

N–[[6–(indan–5–ilamino)–2–piridil]sulfonil]–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida (Compuesto 1909),

N–[[6–(1–feniletoxi)–2–piridil]sulfonil]–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida (Compuesto 1917),

N–[[6–(1–ciclohexiletoxi)–2–piridil]sulfonil]–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida (Compuesto 1919),

N–[[6–(4–etoxifenoxi)–2–piridil]sulfonil]–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida (Compuesto 1924),

N–[[6–(3–ter–butilfenoxi)–2–piridil]sulfonil]–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida (Compuesto 1926),

N–[[6–[(2,4–diclorofenil)metoxi]–2–piridil]sulfonil]–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida (Compuesto 1929),

N–[[6–(azepan–1–il)–2–piridil]sulfonil]–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida (Compuesto 1932),

N–[[6–(3–isoquinolilamino)–2–piridil]sulfonil]–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida (Compuesto 1933),

N–[[6–(1–metilciclopentoxi)–2–piridil]sulfonil]–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida (Compuesto 1936),

N–[[6–[4–(1,3–dioxolan–2–ilmetil)piperazin–1–il]–2–piridil]sulfonil]–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida (Compuesto 1937),

N–[[6–(bencilamino)–2–piridil]sulfonil]–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida (Compuesto 1938),

N–[[6–(tetrahidropiran–2–ilmetoxi)–2–piridil]sulfonil]–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida (Compuesto 1939),

N–[[6–[(3–metoxifenil)metil–metil–amino]–2–piridil]sulfonil]–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida (Compuesto 1940),

N–[[6–(2–cloro–5–fluoro–anilino)–2–piridil]sulfonil]–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida (Compuesto 1941),

N–[[6–(3–acetilanilino)–2–piridil]sulfonil]–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida (Compuesto 1949),

N–[[6–[[3–(trifluorometil)fenil]metoxi]–2–piridil]sulfonil]–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida (Compuesto 1953),

N–[(6–tetralin–5–iloxi–2–piridil)sulfonil]–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida (Compuesto 1955),

N–[[6–[(5–cloro–3–piridil)oxi]–2–piridil]sulfonil]–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida (Compuesto 1957),

N–[[6–(2–metoxianilino)–2–piridil]sulfonil]–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida (Compuesto 1959),

N–[[6–[(2–metoxifenil)metoxi]–2–piridil]sulfonil]–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida (Compuesto 1965),

N–[[6–[(2,4–diclorofenil)metilamino]–2–piridil]sulfonil]–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida (Compuesto 1968),

N–[[6–[(4–ter–butilciclohexil)amino]–2–piridil]sulfonil]–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida (Compuesto 1971),

N–[[6–[(3–metoxifenil)metoxi]–2–piridil]sulfonil]–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida (Compuesto 1972),

N–[[6–[4–(trifluorometoxi)anilino]–2–piridil]sulfonil]–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida (Compuesto 1977),

N–[[6–[metil(fenetil)amino]–2–piridil]sulfonil]–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida (Compuesto 1978),

N–[[6–[(2–clorofenil)metilamino]–2–piridil]sulfonil]–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida (Compuesto 1983),

N–[[6–(4–pentilpiperazin–1–il)–2–piridil]sulfonil]–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida (Compuesto 1985),

N–[[6–(1,3–dihidrobenzo[de]isoquinolin–2–il)–2–piridil]sulfonil]–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida (Compuesto 1986),

N–[[6–(4–fenil–1–piperidil)–2–piridil]sulfonil]–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida (Compuesto 1987),

N–[[6–(3–metilciclohexoxi)–2–piridil]sulfonil]–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida (Compuesto 1988),

N–[[6–(2–quinoliloxi)–2–piridil]sulfonil]–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida (Compuesto 1989),

N–[[6–(3–tienilmetoxi)–2–piridil]sulfonil]–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida (Compuesto 1992),
N–[[6–[[(1R)–1–ciclohexiletil]amino]–2–piridil]sulfonil]–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida (Compuesto 1996),
N–[[6–[(6–metilciclohex–3–en–1–il)metoxi]–2–piridil]sulfonil]–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida (Compuesto 2001),
N–[[6–(1H–indol–5–iloxi)–2–piridil]sulfonil]–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida (Compuesto 2003),
N–[[6–(2–tienilmetilamino)–2–piridil]sulfonil]–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida (Compuesto 2004),
N–[[6–[metil–[2–(3–piridil)etil]amino]–2–piridil]sulfonil]–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida (Compuesto 2005),
N–[[6–(3,4,4a,5,6,7,8,8a–octahidro–1H–isoquinolin–2–il)–2–piridil]sulfonil]–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida (Compuesto 2011),
N–[[6–[[3–(dimetilamino)fenil]metoxi]–2–piridil]sulfonil]–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida (Compuesto 2012),
N–[[6–(1,3–benzodioxol–5–iloxi)–2–piridil]sulfonil]–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida (Compuesto 2013),
N–[[6–(2–fluorofenoxi)–2–piridil]sulfonil]–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida (Compuesto 2015),
N–[[6–(2–ciclohexilpropoxi)–2–piridil]sulfonil]–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida (Compuesto 2019),
N–[[6–(4–fenilanilino)–2–piridil]sulfonil]–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida (Compuesto 2023),
N–[[6–[(2S)–2–(metoximetil)pirrolidin–1–il]–2–piridil]sulfonil]–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida (Compuesto 2024),
N–[[6–(3,3–dimetilbutoxi)–2–piridil]sulfonil]–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida (Compuesto 2025),

N–[[6–(ciclopentilmetilamino)–2–piridil]sulfonil]–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida (Compuesto 2026),

N–[[6–(3–metil–1–piperidil)–2–piridil]sulfonil]–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida (Compuesto 2030),

N–[[6–(tetrahidropiran–4–ilmetoxi)–2–piridil]sulfonil]–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida (Compuesto 2032),

N–[[6–(3,3–dimetilciclohexoxi)–2–piridil]sulfonil]–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida (Compuesto 2038),

N–[[6–(3,4–dimetoxianilino)–2–piridil]sulfonil]–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida (Compuesto 2041),

N–[[6–[ciclopropilmetil(metil)amino]–2–piridil]sulfonil]–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida (Compuesto 2044),

N–[[6–[1–(1–naftil)etilamino]–2–piridil]sulfonil]–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida (Compuesto 2049),

N–[[6–(ciclopentilamino)–2–piridil]sulfonil]–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida (Compuesto 2053),

N–[[6–[2–(trifluorometil)pirrolidin–1–il]–2–piridil]sulfonil]–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida (Compuesto 2055),

N–[[6–(1–metilcicloheptoxi)–2–piridil]sulfonil]–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida (Compuesto 2057),

N–[[6–(1,7,7–trimetilnorbornan–2–il)oxi–2–piridil]sulfonil]–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida (Compuesto 2059),

3–[[6–[[2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carbonil]sulfamoil]–2–piridil]amino]benzoatode etilo (Compuesto 2060),

N–[[6–(3,4–diclorofenoxi)–2–piridil]sulfonil]–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida (Compuesto 2061),

N–[[6–[(3–clorofenil)metilamino]–2–piridil]sulfonil]–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida (Compuesto 2064),

N–[[6–(2–piridilamino)–2–piridil]sulfonil]–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida (Compuesto 2068),

N–[[6–[2–(4–metoxifenil)etilamino]–2–piridil]sulfonil]–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida (Compuesto 2072),

N–[[6–(5–quinolilamino)–2–piridil]sulfonil]–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida (Compuesto 2074),

N–[(6–isopentiloxi–2–piridil)sulfonil]–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida (Compuesto 2075),

N–[[6–(4–cianofenoxi)–2–piridil]sulfonil]–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida (Compuesto 2076),

N–[[6–[(3S)–1–bencilpirrolidin–3–il]oxi–2–piridil]sulfonil]–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida (Compuesto 2078),

N–[[6–[(4–metil–2–piridil)amino]–2–piridil]sulfonil]–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida (Compuesto 2082),

N–[[6–(2–ter–butilfenoxi)–2–piridil]sulfonil]–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida (Compuesto 2083),

N–[[6–[4–(1–piperidil)anilino]–2–piridil]sulfonil]–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida (Compuesto 2087),

N–[[6–[(2–metoxifenil)metil–metil–amino]–2–piridil]sulfonil]–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida (Compuesto 2090),

N–[[6–(2–fenilpirrolidin–1–il)–2–piridil]sulfonil]–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida (Compuesto 2094),

N–[[6–(3,4–dihidro–1H–isoquinolin–2–il)–2–piridil]sulfonil]–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida (Compuesto 2098),

N–[[6–[(2,4–difluorofenil)metoxi]–2–piridil]sulfonil]–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida (Compuesto 2099),

N–[[6–(4–fluoroanilino)–2–piridil]sulfonil]–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida (Compuesto 2102),

N–[[6–(2,4,6–trifluoroanilino)–2–piridil]sulfonil]–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida (Compuesto 2106),
N–[[6–(4–bencil–1–piperidil)–2–piridil]sulfonil]–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida (Compuesto 2107),
N–[[6–(3–isopropilfenoxi)–2–piridil]sulfonil]–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida (Compuesto 2108),
N–[[6–[(1S,2S)–2–metilciclopentoxi]–2–piridil]sulfonil]–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida (Compuesto 2109),
N–[[6–[(1–fenilpirazol–4–il)metoxi]–2–piridil]sulfonil]–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida (Compuesto 2111),
N–[[6–(2,3–dihidro–1,4–benzodioxin–3–ilmetoxi)–2–piridil]sulfonil]–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida (Compuesto 2115),
N–[[6–(3–metilpirrolidin–1–il)–2–piridil]sulfonil]–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida (Compuesto 2116),
N–[[6–[(4–pirazol–1–ilfenil)metoxi]–2–piridil]sulfonil]–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida (Compuesto 2118),
N–[[6–(4–fenilbutilamino)–2–piridil]sulfonil]–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida (Compuesto 2119),
4–[[6–[[2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carbonil]sulfamoil]–2–piridil]amino]benzoatode etilo (Compuesto 2122),
N–[[6–(3–bencilpirrolidin–1–il)–2–piridil]sulfonil]–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida (Compuesto 2123),
N–[[6–(1,1–dimetilbutoxi)–2–piridil]sulfonil]–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida (Compuesto 2130),
N–[[6–(tetrahidrofuran–2–ilmetilamino)–2–piridil]sulfonil]–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida (Compuesto 2131),
N–[[6–(3–metoxipropilamino)–2–piridil]sulfonil]–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida (Compuesto 2135),

N–[[6–(1–naftilamino)–2–piridil]sulfonil]–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida (Compuesto 2136),

N–[[6–(2–metil–2–pirrol–1–il–propoxi)–2–piridil]sulfonil]–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida (Compuesto 2137),

6–[[6–[[2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carbonil]sulfamoil]–2–piridil]amino]piridin–3–carboxilatode metilo (Compuesto 2140),

N–[[6–(3–ter–butilanilino)–2–piridil]sulfonil]–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida (Compuesto 2142),

N–[[6–[3–(trifluorometoxi)anilino]–2–piridil]sulfonil]–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida (Compuesto 2143),

N–[[6–(4–clorofenoxi)–2–piridil]sulfonil]–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida (Compuesto 2145),

N–[[6–[2–(2–tienil)etilamino]–2–piridil]sulfonil]–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida (Compuesto 2146),

N–[(6–ciclohex–2–en–1–iloxi–2–piridil)sulfonil]–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida (Compuesto 2147),

N–[[6–(2–naftilmetoxi)–2–piridil]sulfonil]–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida (Compuesto 2151),

N–[[6–(3–metoxi–1–piperidil)–2–piridil]sulfonil]–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida (Compuesto 2152),

N–[[6–[(4,6–dimetil–2–piridil)amino]–2–piridil]sulfonil]–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida (Compuesto 2160),

N–[[6–[2–(3–tienil)etoxi]–2–piridil]sulfonil]–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida (Compuesto 2161),

N–[[6–(3–cloro–2–fluoro–fenoxi)–2–piridil]sulfonil]–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida (Compuesto 2165),

N–[[6–(3,3–difluoropirrolidin–1–il)–2–piridil]sulfonil]–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida (Compuesto 2166),

N–[(6–butoxi–2–piridil)sulfonil]–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida (Compuesto 2167),

N–[[6–[(3–metoxifenil)metilamino]–2–piridil]sulfonil]–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida (Compuesto 2168),

N–[[6–(1,3–benzodioxol–5–ilmetoxi)–2–piridil]sulfonil]–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida (Compuesto 2169),

N–[[6–(4–isopropilciclohexoxi)–2–piridil]sulfonil]–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida (Compuesto 2173),

N–[[6–[4–(4–piridilmetil)piperazin–1–il]–2–piridil]sulfonil]–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida (Compuesto 2175),

N–[[6–(3–cloro–5–ciano–fenoxi)–2–piridil]sulfonil]–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida (Compuesto 2177),

N–[[6–(2,5–dimetoxianilino)–2–piridil]sulfonil]–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida (Compuesto 2179),

N–[[6–(2–tienilmetoxi)–2–piridil]sulfonil]–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida (Compuesto 2181),

N–[[6–[(4–cloro–2–fluoro–fenil)metoxi]–2–piridil]sulfonil]–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida (Compuesto 2182),

N–[[6–[(1S)–1–feniletoxi]–2–piridil]sulfonil]–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida (Compuesto 2186),

N–[[6–[(4–isopropilfenil)metilamino]–2–piridil]sulfonil]–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida (Compuesto 2187),

N–[[6–(ciclobutilmetoxi)–2–piridil]sulfonil]–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida (Compuesto 2188),

N–[[6–(2,3–dihidro–1,4–benzodioxin–6–ilamino)–2–piridil]sulfonil]–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida (Compuesto 2190),

N–[[6–[(1–metilindol–5–il)amino]–2–piridil]sulfonil]–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida (Compuesto 2193),

N–[[6–(1–metilbutilamino)–2–piridil]sulfonil]–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida (Compuesto 2197),
N–[[6–[(2–metil–1,3–benzotiazol–5–il)amino]–2–piridil]sulfonil]–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida (Compuesto 2198),
N–[[6–(isopropilamino)–2–piridil]sulfonil]–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida (Compuesto 2200),
N–[[6–(ciclooctilamino)–2–piridil]sulfonil]–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida (Compuesto 2202),
N–[[6–(2–fenoxietilamino)–2–piridil]sulfonil]–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida (Compuesto 2206),
N–[[6–(4–fenilpiperazin–1–il)–2–piridil]sulfonil]–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida (Compuesto 2208),
N–[(6–decalin–2–iloxi–2–piridil)sulfonil]–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida (Compuesto 2211),
N–[[6–(4–etoxianilino)–2–piridil]sulfonil]–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida (Compuesto 2214),
N–[[6–(2,4–dicloroanilino)–2–piridil]sulfonil]–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida (Compuesto 2217),
N–[[6–[(2–metilciclohexil)amino]–2–piridil]sulfonil]–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida (Compuesto 2218),
N–[[6–[1–(metoximetil)propilamino]–2–piridil]sulfonil]–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida (Compuesto 2221),
N–[[6–[4–(1–metilbutil)piperazin–1–il]–2–piridil]sulfonil]–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida (Compuesto 2226),
N–[[6–(2,3–dimetoxifenoxi)–2–piridil]sulfonil]–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida (Compuesto 2233),
N–[[6–(4–metoxifenoxi)–2–piridil]sulfonil]–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida (Compuesto 2239),

N–[[6–(1,3–benzodioxol–4–ilmetoxi)–2–piridil]sulfonil]–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida (Compuesto 2249),

N–[[6–(ciclohexilamino)–2–piridil]sulfonil]–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida (Compuesto 2250),

ter–butil 2–[metil–[6–[[2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carbonil]sulfamoil]–2–piridil]amino]acetato (Compuesto 2251),

N–[[6–(cicloheptoxi)–2–piridil]sulfonil]–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida (Compuesto 2252),

4–[[6–[[2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carbonil]sulfamoil]–2–piridil]amino]piperidin–1–carboxilatode etilo (Compuesto 2253),

N–[[6–(4–pirazin–2–ilpiperazin–1–il)–2–piridil]sulfonil]–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida (Compuesto 2254),

N–[(6–indolin–1–il–2–piridil)sulfonil]–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida (Compuesto 2255),

N–[[6–(6–metoxi–3,4–dihidro–1H–isoquinolin–2–il)–2–piridil]sulfonil]–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida (Compuesto 2260),

N–[[6–[[2–(trifluorometil)fenil]metoxi]–2–piridil]sulfonil]–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida (Compuesto 2261),

N–[[6–[2–(4–clorofenil)etilamino]–2–piridil]sulfonil]–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida (Compuesto 2262),

N–[[6–[3–(5–metil–1,2,4–oxadiazol–3–il)fenoxi]–2–piridil]sulfonil]–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida (Compuesto 2263),

N–[[6–[(3–clorofenil)metoxi]–2–piridil]sulfonil]–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida (Compuesto 2264),

N–[[6–(1–naftilmetoxi)–2–piridil]sulfonil]–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida (Compuesto 2270),

N–[[6–[(2–clorofenil)metoxi]–2–piridil]sulfonil]–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida (Compuesto 2273),

N–[[6–(5–isoquinolilamino)–2–piridil]sulfonil]–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida (Compuesto 2274),

N–[[6–(3,5–difluoroanilino)–2–piridil]sulfonil]–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida (Compuesto 2282),

N–[[6–[4–(6–metil–2–piridil)piperazin–1–il]–2–piridil]sulfonil]–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida (Compuesto 2285),

N–[[6–[(4–ter–butilfenil)metoxi]–2–piridil]sulfonil]–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida (Compuesto 2286),

N–[[6–[4–(trifluorometil)anilino]–2–piridil]sulfonil]–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida (Compuesto 2292),

N–[[6–(3,5–dimetoxifenoxi)–2–piridil]sulfonil]–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida (Compuesto 2293),

N–[[6–[(6–metil–2–piridil)metoxi]–2–piridil]sulfonil]–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida (Compuesto 2294),

N–[[6–(3–bencil–1–piperidil)–2–piridil]sulfonil]–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida (Compuesto 2297),

N–[[6–(2–clorofenoxi)–2–piridil]sulfonil]–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida (Compuesto 2298),

N–[[6–[(3–cianofenil)metoxi]–2–piridil]sulfonil]–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida (Compuesto 2299),

N–[[6–(2–etilbutilamino)–2–piridil]sulfonil]–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida (Compuesto 2305),

N–[[6–[butil(metil)amino]–2–piridil]sulfonil]–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida (Compuesto 2307),

N–[[6–(2–furilmetoxi)–2–piridil]sulfonil]–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida (Compuesto 2308),

N–[[6–(2,6–dimetoxifenoxi)–2–piridil]sulfonil]–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida (Compuesto 2309),

N–[[6–[(2–metoxifenil)metilamino]–2–piridil]sulfonil]–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida (Compuesto 2310),
N–[[6–(4–aminofenoxi)–2–piridil]sulfonil]–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida (Compuesto 2314),
N–[[6–(3–ciano–4–fluoro–anilino)–2–piridil]sulfonil]–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida (Compuesto 2316),
N–[(6–ciclopent–3–en–1–iloxi–2–piridil)sulfonil]–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida (Compuesto 2317),
N–[[6–[[(1R)–1,2–dimetilpropil]amino]–2–piridil]sulfonil]–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida (Compuesto 2318),
N–[[6–(3–metilfenoxi)–2–piridil]sulfonil]–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida (Compuesto 2320),
(3S)–2–[6–[[2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carbonil]sulfamoil]–2–piridil]–3,4–dihidro–1H–isoquinolin–3–carboxílico (Compuesto 2321),
N–[[6–(2–metilmorfolin–4–il)–2–piridil]sulfonil]–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida (Compuesto 2324),
N–[[6–(4–acetilanilino)–2–piridil]sulfonil]–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida (Compuesto 2328),
N–[[6–(2–tetrahidropiran–4–iletoxi)–2–piridil]sulfonil]–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida (Compuesto 2329),
N–[[6–(4–metil–1–piperidil)–2–piridil]sulfonil]–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida (Compuesto 2330),
N–[[6–(3–fluorofenoxi)–2–piridil]sulfonil]–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida (Compuesto 2332),
N–[[6–(8–quinoliloxi)–2–piridil]sulfonil]–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida (Compuesto 2333),
N–[4–[[6–[[2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carbonil]sulfamoil]–2–piridil]amino]butil]carbamatode ter–butilo (Compuesto 2335),

N–[[6–(4–metilciclohexoxi)–2–piridil]sulfonil]–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida (Compuesto 2336),

N–[[6–(1H–indol–4–iloxi)–2–piridil]sulfonil]–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida (Compuesto 2338),

N–[[6–(3,3a,4,5,6,6a–hexahidro–1H–ciclopenta[c]pirrol–2–il)–2–piridil]sulfonil]–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida (Compuesto 2340),

N–[[6–(3,4–difluoroanilino)–2–piridil]sulfonil]–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida (Compuesto 2341),

N–[[6–(ciclopropilmetoxi)–2–piridil]sulfonil]–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida (Compuesto 2342),

N–[[6–[2–metoxietil(propil)amino]–2–piridil]sulfonil]–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida (Compuesto 2343),

N–[[6–[isopentil(metil)amino]–2–piridil]sulfonil]–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida (Compuesto 2346),

N–[[6–(2,2–difluoroetilamino)–2–piridil]sulfonil]–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida (Compuesto 2350),

N–[[6–(3–isopropoxianilino)–2–piridil]sulfonil]–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida (Compuesto 2353),

N–[[6–(2–etoxietilamino)–2–piridil]sulfonil]–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida (Compuesto 2354),

N–[[6–(3,5–dimetoxianilino)–2–piridil]sulfonil]–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida (Compuesto 2357),

N–[[6–[2–(2–piridil)etilamino]–2–piridil]sulfonil]–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida (Compuesto 2359),

N–[[6–[[6–(trifluorometil)–2–piridil]metilamino]–2–piridil]sulfonil]–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida (Compuesto 2365),

N–[[6–(ciclobutoxi)–2–piridil]sulfonil]–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida (Compuesto 2371),

N–[[6–[(3–clorofenil)metil–metil–amino]–2–piridil]sulfonil]–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida (Compuesto 2378),
N–[[6–[3–(trifluorometil)anilino]–2–piridil]sulfonil]–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida (Compuesto 2381),
N–[[6–(3,4–dihidro–2H–quinolin–1–il)–2–piridil]sulfonil]–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida (Compuesto 2382),
N–[[6–[4–(2–dimetilaminoetil)–1–piperidil]–2–piridil]sulfonil]–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida (Compuesto 2383),
N–[[6–(5–cloroindolin–1–il)–2–piridil]sulfonil]–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida (Compuesto 2385),
N–[[6–(3–acetamidoanilino)–2–piridil]sulfonil]–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida (Compuesto 2387),
N–[[6–(1H–indazol–5–ilamino)–2–piridil]sulfonil]–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida (Compuesto 2389),
N–[[6–[(2,6–diclorofenil)metoxi]–2–piridil]sulfonil]–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida (Compuesto 2390),
N–[[6–(m–tolilmetilamino)–2–piridil]sulfonil]–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida (Compuesto 2391),
N–[[6–[(3S)–3–fluoropirrolidin–1–il]–2–piridil]sulfonil]–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida (Compuesto 2393),
N–[[6–(tetrahidrofuran–3–ilmetoxi)–2–piridil]sulfonil]–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida (Compuesto 2396),
N–[[6–[2–(trifluorometil)anilino]–2–piridil]sulfonil]–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida (Compuesto 2397),
N–metil–N–[2–[[6–[[2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carbonil]sulfamoil]–2–piridil]amino]etil]carbamatode ter–butilo (Compuesto 2400),
N–[[6–[(3,4–diclorofenil)metoxi]–2–piridil]sulfonil]–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida (Compuesto 2402),

N–[[6–[(1–bencilpirrolidin–3–il)amino]–2–piridil]sulfonil]–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida (Compuesto 2407),
N–[[6–[1–(2–fluorofenil)etoxi]–2–piridil]sulfonil]–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida (Compuesto 2408),
N–[[6–[(3–fluorofenil)metoxi]–2–piridil]sulfonil]–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida (Compuesto 2409),
N–[[6–(2,2–dimetilpropoxi)–2–piridil]sulfonil]–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida (Compuesto 2412),
N–[[6–[(4–isopropilfenil)metoxi]–2–piridil]sulfonil]–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida (Compuesto 2415),
N–[[6–[(6–metoxi–2–piridil)amino]–2–piridil]sulfonil]–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida (Compuesto 2420),
N–[[6–[(3,5–difluorofenil)metilamino]–2–piridil]sulfonil]–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida (Compuesto 2421),
N–[[6–(4–hexilpiperazin–1–il)–2–piridil]sulfonil]–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida (Compuesto 2423),
N–[[6–[(4–metoxifenil)metoxi]–2–piridil]sulfonil]–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida (Compuesto 2428),
N–[(6–metoxi–2–piridil)sulfonil]–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida (Compuesto 2430),
N–[[6–(3–acetamidofenoxi)–2–piridil]sulfonil]–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida (Compuesto 2433),
N–[[6–[(1–metilciclopropil)metoxi]–2–piridil]sulfonil]–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida (Compuesto 2434),
N–[4–[[6–[[2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carbonil]sulfamoil]–2–piridil]amino]ciclohexil]carbamatode ter–butilo (Compuesto 2439),
N–[[6–(4–imidazol–1–ilfenoxi)–2–piridil]sulfonil]–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida (Compuesto 2441),

1–[6–[[2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carbonil]sulfamoil]–2–piridil]piperidin–4–carboxilatode metilo (Compuesto 2488) (Compuesto 2442),
N–[[6–[3–(dimetilamino)fenoxi]–2–piridil]sulfonil]–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida (Compuesto 2443),
N–[[6–(3–quinolilamino)–2–piridil]sulfonil]–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida (Compuesto 2449),
N–[[6–[2–(4–piperidil)etoxi]–2–piridil]sulfonil]–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida (Compuesto 2452),
N–[[6–(4–fluoro–1–piperidil)–2–piridil]sulfonil]–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida (Compuesto 2453),
N–[[6–(4–metilfenoxi)–2–piridil]sulfonil]–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida (Compuesto 2460),
N–[[6–(3–clorofenoxi)–2–piridil]sulfonil]–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida (Compuesto 2461),
N–[[6–[(3,5–difluorofenil)metoxi]–2–piridil]sulfonil]–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida (Compuesto 2462),
N–[(6–morfolino–2–piridil)sulfonil]–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida (Compuesto 2464),
N–[[6–[2–(3–metoxifenil)etilamino]–2–piridil]sulfonil]–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida (Compuesto 2465),
N–[[6–[[6–(trifluorometil)–3–piridil]amino]–2–piridil]sulfonil]–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida (Compuesto 2466),
N–[[6–[(1R)–1–metil–2–fenil–etoxi]–2–piridil]sulfonil]–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida (Compuesto 2470),
N–[[6–[[6–(trifluorometil)–3–piridil]metoxi]–2–piridil]sulfonil]–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida (Compuesto 2476),
N–[[6–(3–cianoanilino)–2–piridil]sulfonil]–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida (Compuesto 2484),

N–[[6–(2–isopropilfenoxi)–2–piridil]sulfonil]–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida (Compuesto 2486),

1–[6–[[2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carbonil]sulfamoil]–2–piridil]piperidin–4–carboxilatode etilo (Compuesto 2488),

3–[[6–[[2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carbonil]sulfamoil]–2–piridil]amino]benzoatode metilo (Compuesto 2493) (Compuesto 2060),

3–[[6–[[2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carbonil]sulfamoil]–2–piridil]amino]propanoatode ter–butilo (Compuesto 2495),

N–[[6–[2–(p–tolil)etilamino]–2–piridil]sulfonil]–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida (Compuesto 2502),

N–[[6–(5–cloro–2–metoxi–fenoxi)–2–piridil]sulfonil]–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida (Compuesto 2503),

N–[[6–[4–(2–piridilmetil)piperazin–1–il]–2–piridil]sulfonil]–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida (Compuesto 2504),

4–[6–[[2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carbonil]sulfamoil]–2–piridil]piperazin–1–carboxilatode metilo (Compuesto 2506),

N–[[6–(3–furilmetoxi)–2–piridil]sulfonil]–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida (Compuesto 2507),

N–[(6–fenoxi–2–piridil)sulfonil]–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida (Compuesto 2509),

N–[[6–(2,6–difluoroanilino)–2–piridil]sulfonil]–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida (Compuesto 2513),

N–[[6–[3–(dimetilamino)anilino]–2–piridil]sulfonil]–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida (Compuesto 2517),

N–[[6–(7–fluoro–3,4–dihidro–1H–isoquinolin–2–il)–2–piridil]sulfonil]–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida (Compuesto 2518),

N–[[6–(1–oxotetralin–6–il)oxi–2–piridil]sulfonil]–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida (Compuesto 2523),

N–[[6–[(4–fluorofenil)metoxi]–2–piridil]sulfonil]–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida (Compuesto 2524),

N–[[6–(3–etoxianilino)–2–piridil]sulfonil]–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida (Compuesto 2526),

N–[(6–propoxi–2–piridil)sulfonil]–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida (Compuesto 2528),

N–[[6–(3–butoxipropilamino)–2–piridil]sulfonil]–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida (Compuesto 2529),

N–[[6–[4–(dietilamino)anilino]–2–piridil]sulfonil]–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida (Compuesto 2531),

N–[[6–[(3,4–difluorofenil)metoxi]–2–piridil]sulfonil]–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida (Compuesto 2533),

N–[[6–(metilamino)–2–piridil]sulfonil]–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida (Compuesto 2535),

(2R)–1–[6–[[2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carbonil]sulfamoil]–2–piridil]pirrolidin–2–carboxilatode ter–butilo (Compuesto 2536),

N–[(3R)–1–[6–[[2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carbonil]sulfamoil]–2–piridil]pirrolidin–3–il]carbamatode ter–butilo (Compuesto 2537),

N–[[6–(4–oxazol–5–ilanilino)–2–piridil]sulfonil]–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida (Compuesto 2546),

N–[[6–[3–(3–metilpirazol–1–il)propilamino]–2–piridil]sulfonil]–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida (Compuesto 2550),

N–[[6–(3–metoxifenoxi)–2–piridil]sulfonil]–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida (Compuesto 2551),

N–[(6–pirrolidin–1–il–2–piridil)sulfonil]–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida (Compuesto 2561),

N–[[6–(4–pirrol–1–ilfenoxi)–2–piridil]sulfonil]–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida (Compuesto 2563),

N–[[6–[4–(1–etilpropil)piperazin–1–il]–2–piridil]sulfonil]–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida (Compuesto 2565),
N–[[6–(3–acetilfenoxi)–2–piridil]sulfonil]–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida (Compuesto 2569),
N–[[6–(3–cloro–4–metoxi–anilino)–2–piridil]sulfonil]–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida (Compuesto 2571),
N–[[6–(3–metilanilino)–2–piridil]sulfonil]–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida (Compuesto 2572),
N–[[6–(ciclopropilamino)–2–piridil]sulfonil]–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida (Compuesto 2574),
N–[[6–[(4–metoxifenil)metilamino]–2–piridil]sulfonil]–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida (Compuesto 2579),
N–[[6–(5–fluoroisoindolin–2–il)–2–piridil]sulfonil]–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida (Compuesto 2580),
N–[[6–[(4–clorofenil)metoxi]–2–piridil]sulfonil]–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida (Compuesto 2585),
N–[[6–(2–cloro–5–fluoro–fenoxi)–2–piridil]sulfonil]–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida (Compuesto 2591),
N–[[6–(croman–3–ilmetoxi)–2–piridil]sulfonil]–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida (Compuesto 2595),
N–[[6–(2–furilmetilamino)–2–piridil]sulfonil]–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida (Compuesto 2597),
N–[[6–(5–cloro–2–fluoro–fenoxi)–2–piridil]sulfonil]–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida (Compuesto 2598),
N–[[6–[(3–pirrol–1–ilfenil)metoxi]–2–piridil]sulfonil]–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida (Compuesto 2600),
N–[[6–(4–ciclohexilpiperazin–1–il)–2–piridil]sulfonil]–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida (Compuesto 2601),

N–[[6–(2–propoxietilamino)–2–piridil]sulfonil]–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida (Compuesto 2602),

N–[[6–(2–metilpirrolidin–1–il)–2–piridil]sulfonil]–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida (Compuesto 2609),

N–[[6–[(4–etinilfenil)metoxi]–2–piridil]sulfonil]–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida (Compuesto 2610),

N–[[6–(2–naftiloxi)–2–piridil]sulfonil]–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida (Compuesto 2611),

N–[(6–etoxi–2–piridil)sulfonil]–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida (Compuesto 2617),

N–[[6–[[4–(trifluorometil)fenil]metoxi]–2–piridil]sulfonil]–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida (Compuesto 2618),

N–[(6–benciloxi–2–piridil)sulfonil]–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida (Compuesto 2619),

N–[[6–(4–butil–1,4–diazepan–1–il)–2–piridil]sulfonil]–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida (Compuesto 2620),

N–[[6–(4–pirimidin–2–ilpiperazin–1–il)–2–piridil]sulfonil]–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida (Compuesto 2621),

N–[[6–[2–(2–fluorofenil)etoxi]–2–piridil]sulfonil]–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida (Compuesto 2625),

N–[[6–(4H–1,3–benzodioxin–2–ilmetoxi)–2–piridil]sulfonil]–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida (Compuesto 2627),

N–[[6–(2–ciclopentiletoxi)–2–piridil]sulfonil]–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida (Compuesto 2630),

N–[[6–[2–(2–clorofenil)etilamino]–2–piridil]sulfonil]–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida (Compuesto 2632),

N–[[6–(2–metoxifenoxi)–2–piridil]sulfonil]–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida (Compuesto 2637),

N–[(6–anilino–2–piridil)sulfonil]–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida (Compuesto 2639),

N–[[6–[(2,3–difluorofenil)metilamino]–2–piridil]sulfonil]–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida (Compuesto 2640),

N–[[6–[4–(trifluorometil)–1–piperidil]–2–piridil]sulfonil]–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida (Compuesto 2641),

N–[[6–[2–(4–etoxifenil)etilamino]–2–piridil]sulfonil]–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida (Compuesto 2642),

N–[[6–[(2–metil–8–quinolil)oxi]–2–piridil]sulfonil]–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida (Compuesto 2643),

N–[[6–[(5–cloro–2–metoxi–fenil)metoxi]–2–piridil]sulfonil]–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida (Compuesto 2645),

N–[[6–(3–metilbut–2–enoxi)–2–piridil]sulfonil]–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida (Compuesto 2648),

N–[[6–(2,4,6–trifluorofenoxi)–2–piridil]sulfonil]–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida (Compuesto 2654),

N–[[6–[(5–cloro–2–piridil)amino]–2–piridil]sulfonil]–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida (Compuesto 2656),

N–[[6–(2–cianoanilino)–2–piridil]sulfonil]–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida (Compuesto 2659),

N–[[6–[(5–cloro–2–piridil)oxi]–2–piridil]sulfonil]–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida (Compuesto 2747),

N–[[6–[2–(4–piridil)etilamino]–2–piridil]sulfonil]–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida (Compuesto 2746),

N–[[6–(2–aminoetoxi)–2–piridil]sulfonil]–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida (Compuesto 2754),

N–[(6–but–2–inoxi–2–piridil)sulfonil]–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida (Compuesto 2753),

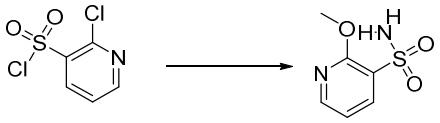
N–[[6–[3–metoxipropil(metil)amino]–2–piridil]sulfonil]–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida (Compuesto 2745),
N–[[6–(4–metoxi–1–piperidil)–2–piridil]sulfonil]–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida (Compuesto 2743),
N–[[6–(1–oxoindan–5–il)oxi–2–piridil]sulfonil]–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida (Compuesto 2744),
N–[[6–[(6–metil–2–piridil)oxi]–2–piridil]sulfonil]–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida (Compuesto 2742),
N–[[6–(4–acetilfenoxi)–2–piridil]sulfonil]–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida (Compuesto 2741),
N–[[6–[(2–metil–1,3–benzotiazol–5–il)oxi]–2–piridil]sulfonil]–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida (Compuesto 2740),
N–[[6–[[(1R)–1,2,2–trimetilpropil]amino]–2–piridil]sulfonil]–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida (Compuesto 2757),
4–[[6–[[2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carbonil]sulfamoil]–2–piridil]oxi]benzoatode metilo (Compuesto 2739),
N–[[6–(2,1,3–benzoxadiazol–5–iloxi)–2–piridil]sulfonil]–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida (Compuesto 2738),
N–[[6–(4–ter–butoxifenoxi)–2–piridil]sulfonil]–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida (Compuesto 2751),
N–[[6–[isobutil(metil)amino]–2–piridil]sulfonil]–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida (Compuesto 2758),
N–[[6–(dietilamino)–2–piridil]sulfonil]–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida (Compuesto 2737),
N–[[6–(3–cianofenoxi)–2–piridil]sulfonil]–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida (Compuesto 2736),
N–[[6–[isopropil(metil)amino]–2–piridil]sulfonil]–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida (Compuesto 2735),

N–[4–[[6–[[2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carbonil]sulfamoil]–2–piridil]amino]fenil]carbamatode ter–butilo (Compuesto 2755),
N–[[6–[2–(3–fluorofenil)etoxi]–2–piridil]sulfonil]–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida (Compuesto 2752),
N–[[6–[2–(1–piperidil)fenoxi]–2–piridil]sulfonil]–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida (Compuesto 2750),
N–[[6–(2–metil–1–piperidil)–2–piridil]sulfonil]–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida (Compuesto 2759),
N–[[6–[ciclopropilmetil(propil)amino]–2–piridil]sulfonil]–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida (Compuesto 2734),
N–[[6–[(2,5–dimetoxifenil)metilamino]–2–piridil]sulfonil]–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida (Compuesto 2733),
N–[(6–fenetiloxi–2–piridil)sulfonil]–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida (Compuesto 2732),
N–[[6–(2,3–diclorofenoxi)–2–piridil]sulfonil]–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida (Compuesto 2731),
N–[[6–(3–cloro–5–fluoro–fenoxi)–2–piridil]sulfonil]–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida (Compuesto 2730),
N–[[6–[(2–clorofenil)metil–metil–amino]–2–piridil]sulfonil]–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida (Compuesto 2756),
N–[(6–croman–4–iloxi–2–piridil)sulfonil]–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida (Compuesto 2749),
N–[[6–[3–(trifluorometil)fenoxi]–2–piridil]sulfonil]–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida (Compuesto 2729),
N–[[6–[(2–cloro–6–fluoro–fenil)metoxi]–2–piridil]sulfonil]–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida (Compuesto 2728),
6–ter–butil–N–[(6–isopentiloxi–2–piridil)sulfonil]–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida (Compuesto 2727) (Compuesto 2075),

N–[[6–(1,3–benzodioxol–5–ilmetoxi)–2–piridil]sulfonil]–6–ter–butil–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida (Compuesto 2725), N–[[6–[(E)–but–2–enoxi]–2–piridil]sulfonil]–6–ter–butil–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida (Compuesto 2726), 6–ter–butil–N–[[6–[(4–metoxifenil)metilamino]–2–piridil]sulfonil]–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida (Compuesto 2723) (Compuesto 2579), N–[[6–[(3,4–dimetoxifenil)metilamino]–2–piridil]sulfonil]–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida (Compuesto 2662), and N–[[6–(3,5–diclorofenoxi)–2–piridil]sulfonil]–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida (Compuesto 2663)

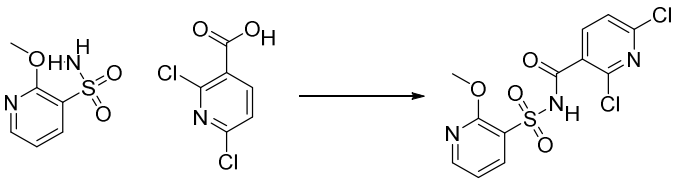
PREPARACIÓN 107:*N*–[(2–oxo–1*H*–piridin–3–il)sulfonil]–6–fenil–2–[(4*S*)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (Compuesto 2445)

Etapa 1:2–Metoxipiridin–3–sulfonamida



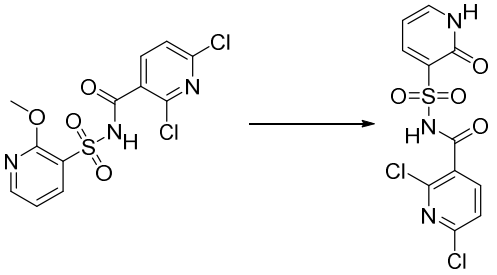
Cloruro de 2–cloropiridin–3–sulfonilo (5,00 g, 23,6 mmol) se disolvió en amoníaco en metanol (16,8 mL de 7 M, 117,9 mmol) y la mezcla de reacciónse agitó durante 30 minutos. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se disolvió en metóxido de sodio (24,9 mL de 25 %p/v, 115,1 mmol)y se calentó hasta 60 °C durante 2 días. La mezcla de reacción se evaporó y el residuo se dividió entre acetato de etilo y HCl 1 N. Las capas orgánicas se separaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida. El material crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de síliceeluyendo con 0–100% de acetato de etilo en hexanospara dar 2–metoxipiridin–3–sulfonamida (3,12 g, 70%)ESI–MS m/z calc. 188,02556, experimental 189,0 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 0,23 minutos

Etapa 2:2,6–dicloro–*N*–[(2–metoxi–3–piridil)sulfonil]piridin–3–carboxamida



Una mezcla de ácido 2,6–dicloropiridin–3–carboxílico (2,00 g, 10,4 mmol),cloruro de tionilo (7,45 g, 4,56 mL, 62,5 mmol) y DMF (0,1 mL) se agitó a 45 °C durante 5 horas. La reacción se concentró a presión reducida, se disolvió en diclorometano (5,30 mL) y lentamente se añadió a una solución de 2–metoxipiridin–3–sulfonamida (1,96 g, 10,4 mmol) y trietilamina (3,16 g, 4,36 mL, 31,3 mmol) en diclorometano (5,30 mL) enfriado en un baño de hielo. La mezcla de reacción se agitódurante la noche, luego se diluyó con diclorometanoy se lavó con 1 M HCl (20 mL x 1), agua (20 mL), se secó sobre sulfato de sodioy se evaporóa presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice(0–5 % de metanol en diclorometano). El sólido resultante se disolvió en diclorometanoy se lavó con bicarbonato de sodio (~ pH 5), las capas orgánicas se secaron sobre sulfato de sodio y se evaporaron a presión reducidapara dar 2,6–dicloro–*N*–[(2–metoxi–3–piridil)sulfonil]piridin–3–carboxamida (3,50 g, 93%)ESI–MS m/z calc. 360,9691, experimental 362,0 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 0,46 minutos.

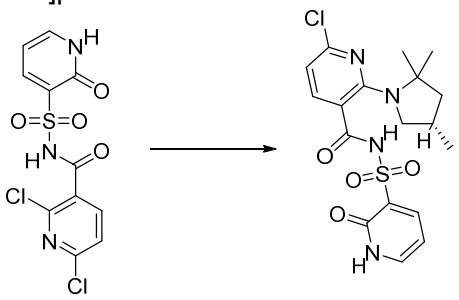
Etapa 3: 2,6–dicloro–*N*–[(2–oxo–1*H*–piridin–3–il)sulfonil]piridin–3–carboxamida



Una mezcla de 2,6–dicloro–*N*–[(2–metoxi–3–piridil)sulfonil]piridin–3–carboxamida (0,76 g, 2,10 mmol) y HCl (5,25 mL de 4 M en dioxano, 21,0 mmol) en dioxano (5 mL) se agitó a 90 °C durante 90 minutos. El solvente se evaporóa presión reducidapara dar 2,6–dicloro–*N*–((2–oxo–1,2–dihidropiridin–3–il)sulfonil)nicotinamida (0,72 g, 99%) en forma de un sólido marrón.

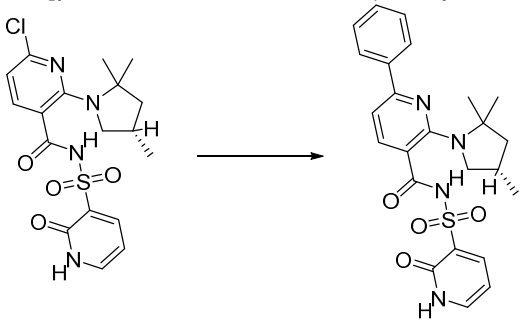
Etapa 4: 6–cloro–*N*–[(2–oxo–1*H*–piridin–3–il)sulfonil]–2–[(4*S*)–2,2,4–trimetilpirrolidin–

1–il]piridin–3–carboxamida



A 2,6–dicloro–*N*–[(2–oxo–1*H*–piridin–3–il)sulfonil]piridin–3–carboxamida (sal de HCl) (4,04 g, 10,5 mmol),(4*S*)–2,2,4–trimetilpirrolidina (sal de HCl) (2,36 g, 15,8 mmol) y K_2CO_3 (7,26 g, 52,5 mmol) se añadió DMSO (8,86 mL) y la mezcla de reacciónse calentó a 120 °C durante 24 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y el carbonato de potasioresidual se filtró. Las capas orgánicas se lavaroncon 0,1 M de HCl acuoso (150 mL). El pH de la capa acuosa se llevó a 5 por adición de HCl acuoso y luego se lavó con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentrarona presión reducidapara dar 6–cloro–*N*–[(2–oxo–1*H*–piridin–3–il)sulfonil]–2–[(4*S*)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (4,15 g, 94%).

Etapa 5: *N*–[(2–oxo–1*H*–piridin–3–il)sulfonil]–6–fenil–2–[(4*S*)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (Compuesto 2445)



6–cloro–*N*–[(2–oxo–1*H*–piridin–3–il)sulfonil]–2–[(4*S*)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (30,0 mg, 0,07 mmol),ácido fenilborónico (10,3 mg, 0,08 mmol),[1,3–bis(2,6–di*iso*propilfenil)–2H–imidazol–2–il]–dicloro–(3–cloro–1–piridil)paladio (4,80 mg, 0,01 mmol) y K_2CO_3 2 M (177 uL, 0,35 mmol) se combinaron

en DMF (1,0 mL)y se calentaron a 120 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se filtróy se purificó por LC/MS utilizando un gradiente de 10–99% de acetonitrilo en 5 mM de HCl acuoso para obtener *N*–[(2–oxo–1*H*–piridin–3–il)sulfonil]–6–fenil–2–[(4*S*)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (Compuesto 2445). ESI–MS m/z 467,4 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1,13 minutos; 1H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ 12,59 (s, 1H), 12,53 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 8,24 (dd, J = 7,2, 2,2 Hz, 1H), 8,08 – 8,02 (m, 2H), 7,83 (dt, J = 6,6, 3,3 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,54 – 7,46 (m, 2H), 7,46 – 7,40 (m, 1H), 7,19 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,45 (t, J = 6,8 Hz, 1H), 2,82 – 2,63 (m, 2H), 2,30 – 2,18 (m, 1H), 1,89 (dd, J = 11,8, 5,5 Hz, 1H), 1,62 (s, 6H), 1,45 (t, J = 12,1 Hz, 1H), 0,91 (d, J = 6,3 Hz, 3H).

Los siguientes compuestos se pueden sintetizar usando los procedimientos descritos en la presente:

6–(*m–tolil*)–*N*–[(2–oxo–1*H*–piridin–3–il)sulfonil]–2–[(4*S*)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (Compuesto 2424) (Compuesto 2432), 6–(2–hidroxifenil)–*N*–[(2–oxo–1*H*–piridin–3–il)sulfonil]–2–[(4*S*)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (Compuesto 2480) (Compuesto 2488), *N*–[(2–oxo–1*H*–piridin–3–il)sulfonil]–6–[4–(trifluorometil)fenil]–2–[(4*S*)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (Compuesto 1799), *N*–[(2–oxo–1*H*–piridin–3–il)sulfonil]–6–(*p–tolil*)–2–[(4*S*)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (Compuesto 2438) (Compuesto 2446), 6–(3–metoxifenil)–*N*–[(2–oxo–1*H*–piridin–3–il)sulfonil]–2–[(4*S*)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (Compuesto 1927) (Compuesto 1929), *N*–[(2–oxo–1*H*–piridin–3–il)sulfonil]–6–[2–(trifluorometoxi)fenil]–2–[(4*S*)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (Compuesto 2514) (Compuesto 2524), 6–[3–(hidroximetil)fenil]–*N*–[(2–oxo–1*H*–piridin–3–il)sulfonil]–2–[(4*S*)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (Compuesto 1997) (Compuesto 1999), 6–(4–metoxifenil)–*N*–[(2–oxo–1*H*–piridin–3–il)sulfonil]–2–[(4*S*)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (Compuesto 2080) (Compuesto 2084),

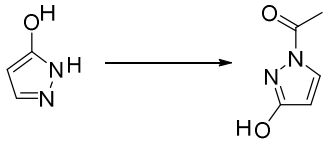
N–(bencensulfonil)–6–(6–metoxi–2–piridil)–2–[(4*S*)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (Compuesto 2411),
6–(3–fluoro–5–*iso*butoxi–fenil)–*N*–(3–hidroxifenil)sulfonil–2–[(4*S*)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (Compuesto 1885),
N–(bencensulfonil)–6–(2–hidroxi–3–metil–fenil)–2–[(4*S*)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (Compuesto 2133),
6–(3–fluoro–5–*iso*butoxi–fenil)–*N*–(4–hidroxifenil)sulfonil–2–[(4*S*)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (Compuesto 1750),
6–(3–fluoro–5–*iso*butoxi–fenil)–*N*–(2–hidroxifenil)sulfonil–2–[(4*S*)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (Compuesto 1836),
6–(3–fluoro–5–*iso*butoxi–fenil)–*N*–(4–metoxifenil)sulfonil–2–[(4*S*)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (Compuesto 1876),
N–(bencensulfonil)–6–fenil–2–[(4*S*)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (Compuesto 2092),
N–(bencensulfonil)–2–[(3S)–2,2–dideuterio–3,5,5–trimetil–pirrolidin–1–il]–6–(3–fluoro–5–*iso*butoxi–fenil)piridin–3–carboxamida (Compuesto 2560),
N–[(2–amino–3–piridil)sulfonil]–6–(4–etoxi–3–metil–fenil)–2–[(4*S*)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (Compuesto 1860),
N–[(2–amino–3–piridil)sulfonil]–6–[1–metil–3–(trifluorometil)pirazol–4–il]–2–[(4*S*)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (Compuesto 1740),
N–[(2–amino–3–piridil)sulfonil]–6–(1*H*–indol–5–il)–2–[(4*S*)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (Compuesto 2125),
N–[(2–amino–3–piridil)sulfonil]–6–[2–(dimetilamino)pirimidin–5–il]–2–[(4*S*)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (Compuesto 2021),
N–[(2–amino–3–piridil)sulfonil]–6–(1*H*–indol–4–il)–2–[(4*S*)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (Compuesto 2478),
N–[(2–amino–3–piridil)sulfonil]–6–(4–hidroxi–3,5–dimetil–fenil)–2–[(4*S*)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (Compuesto 1923),

N–[(2–amino–3–piridil)sulfonil]–6–[2–metil–5–(trifluorometil)pirazol–3–il]–2–[(4*S*)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (Compuesto 2416),
N–[(2–amino–3–piridil)sulfonil]–6–(2–etoxi–6–fluoro–fenil)–2–[(4*S*)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (Compuesto 2103),
N–[(2–amino–3–piridil)sulfonil]–6–(2–etoxi–5–fluoro–fenil)–2–[(4*S*)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (Compuesto 2071),
N–[(2–amino–3–piridil)sulfonil]–6–(6–metil–3–piridil)–2–[(4*S*)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (Compuesto 2363),
N–[(2–amino–3–piridil)sulfonil]–6–(1–metilindol–5–il)–2–[(4*S*)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (Compuesto 2352),
N–[(2–amino–3–piridil)sulfonil]–6–(1,3,5–trimetilpirazol–4–il)–2–[(4*S*)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (Compuesto 2668),
N–[(2–amino–3–piridil)sulfonil]–6–(2,5–difluoro–4–metoxi–fenil)–2–[(4*S*)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (Compuesto 2388),
N–[(2–amino–3–piridil)sulfonil]–6–(6–hidroxi–2–naftil)–2–[(4*S*)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (Compuesto 2468),
N–[(2–amino–3–piridil)sulfonil]–6–(4–hidroxi–3–metoxi–fenil)–2–[(4*S*)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (Compuesto 2614),
N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(6–metoxi–5–metil–3–piridil)–2–[(4*S*)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (Compuesto 2086),
6–(3–fluoro–5–*iso*butoxi–fenil)–*N*–(3–piridilsulfonil)–2–[(4*S*)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (Compuesto 2377),
6–(3–fluoro–5–*iso*butoxi–fenil)–*N*–(2–piridilsulfonil)–2–[(4*S*)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (Compuesto 1832),
6–(3,5–dimetilfenil)–*N*–[(6–isopentiloxi–2–piridil)sulfonil]–2–[(4*S*)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (Compuesto 2707) y
2–[(2*S*,5*R*)–2,5–dimetilpirrolidin–1–il]–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)–*N*–[(2–oxo–1H–piridin–3–il)sulfonil]piridin–3–carboxamida.

PREPARACIÓN 108:*N*–[(2–amino–3–piridil)sulfonil]–6–(3–*iso*butoxipirazol–1–il)–2–

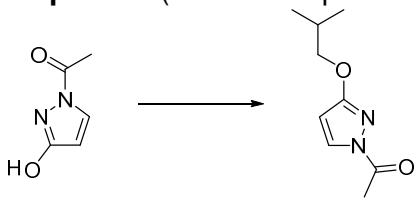
[(4*S*)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (Compuesto 2191)

Etapa 1:1–(3–hidroxipirazol–1–il)etanona



1*H*–pirazol–5–ol (1,02 g, 12,1 mmol) y piridina (5,0 mL, 61,8 mmol) se agitaron a 95 °C y una solución de anhídrido acético (1,24 g, 1,14 mL, 12,1 mmol) en piridina (2,0 mL, 24,7 mmol) se añadiógota a gota durante un período de 3 minutos. La mezcla de reacción luego se agitó a 95°C durante 1,5 h más. Los solventes se removierona presión reducida y el residuo sólido se trituró con éter dietílico (30 mL), se filtró, se lavó con éter dietílicoy se secó a alto vacíopara dar 1–(3–hidroxipirazol–1–il)etanona (1,34 g, 88%) en forma de un sólido amarillo.ESI–MS m/z calc. 126,04293, experimental 127,1 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 0,3 minutos; 1H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ 10,92 (s, 1H), 8,12 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 6,00 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 2,48 (s, 3H).

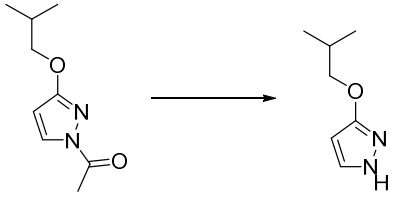
Etapa 2: 1–(3–*iso*butoxipirazol–1–il)etanona



A 1–(3–hidroxipirazol–1–il)etanona (1,25 g, 9,91 mmol),carbonato de potasio (2,06 g, 14,9 mmol) y DMF anhidra (10 mL) bajo atmósfera de nitrógeno se añadió 1–bromo–2–metil–propano (1,49 g, 1,19 mL, 10,9 mmol). La reacción se agitó a 80 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (50 ml) y agua (25 mL) y dos fases se separaron. La fase acuosa (pH = 9–10) luego se extrajo con EtOAc (20 mL). Los extractos combinadosse secaron sobre sulfato de sodio y los solventes se evaporaron. El aceite resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice usando un gradiente de EtOAc (0 a 30 %) en hexanospara dar 1–(3–*iso*butoxipirazol–1–il)etanona (1,24 g, 69%) en forma de un aceite incoloro. ESI–MS m/z calc. 182,10553, experimental 183,3 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1,35 minutos; 1H RMN (400 MHz,

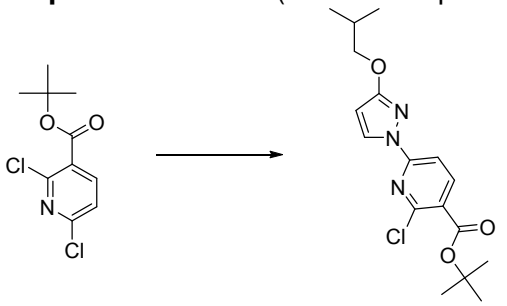
cloroformo–d) δ 8,05 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 5,96 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 3,99 (d, J = 6,6 Hz, 2H), 2,58 (s, 3H), 2,08 (dq, J = 12,9, 6,4 Hz, 1H), 1,01 (d, J = 6,7 Hz, 6H).

Etapa 3: 3–*iso*butoxi–1*H*–pirazol



1–(3–*iso*butoxipirazol–1–il)etanona (1,24 g, 6,82 mmol) se trató con MeOH (20 mL) y NaOH (1,14 mL de 6 M, 6,82 mmol) (6N acuoso) a temperatura ambiente durante 2 horas.Las sustancias volátilesse removierona presión reducida. El residuo se extrajo en EtOAc (25 mL) y salmuera (20 ml) y dos fases se separaron. La fase acuosa luego se extrajo con EtOAc (2 x 25 mL) y los extractos combinados se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducidapara dar 3–*iso*butoxi–1*H*–pirazol (955 mg,99%) en forma de un aceite viscoso ligeramente coloreado. ESI–MS m/z calc. 140,09496, experimental 141,2 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 0,86 minutos; 1H RMN (400 MHz, cloroformo–d) δ 9,25 (veris amplio, 1H), 7,35 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 5,73 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 3,91 (d, J = 6,7 Hz, 2H), 2,15 – 2,02 (m, 1H), 1,06 – 0,98 (m, 6H).

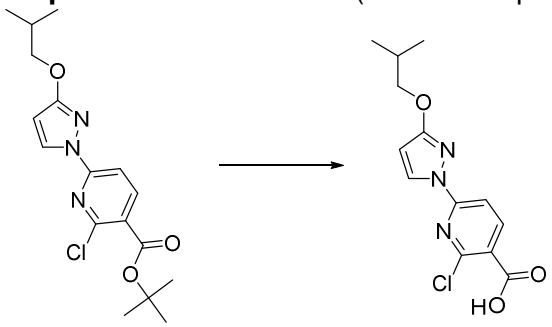
Etapa 4: 2–cloro–6–(3–*iso*butoxipirazol–1–il)piridin–3–carboxilato de *ter*–butilo



NaH (64 mg, 1,6 mmol) (60 % de suspensión oleosa) se añadió a 3–*iso*butoxi–1*H*–pirazol (224 mg, 1,60 mmol) en DMF anhidra (2 mL). La mezcla de reacción se agitóhasta que se detuvo la producción de gas. 2,6–dicloropiridin–3–carboxilatode ter–butilo (330 mg, 1,33 mmol) se añadió y la mezcla de reacciónse agitó a 100 ºCbajo nitrógeno durante 30 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (50 mL) y agua + salmuera (40 mL) y las dos fases se separaron. La fase acuosa luego se

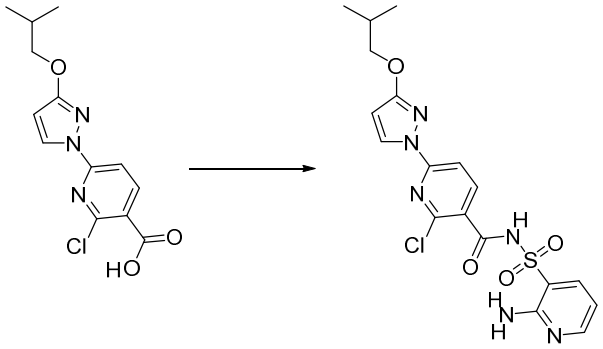
extrajo con EtOAc (2 x 30 mL). Los extractos combinadosse secaron sobre sulfato de sodio y el solvente removed a presión reducidapara dar un residuo, que se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice usando un gradiente de AcOEt (0 a 20%) en hexanospara dar 2–cloro–6–(3–*iso*butoxipirazol–1–il)piridin–3–carboxilatode *ter*–butilo (235 mg, 50%) en forma de un sólido blanquecino).ESI–MS m/z calc. 351,13498, experimental 352,2 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 2,34 minutos, 1H RMN (400 MHz, cloroformo–d) δ 8,35 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 8,18 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 5,97 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 4,02 (d, J = 6,6 Hz, 2H), 2,12 (dp, J = 13,4, 6,7 Hz, 1H), 1,62 (s, 9H), 1,03 (d, J = 6,7 Hz, 6H).

Etapa 5: ácido 2–cloro–6–(3–*iso*butoxipirazol–1–il)piridin–3–carboxílico



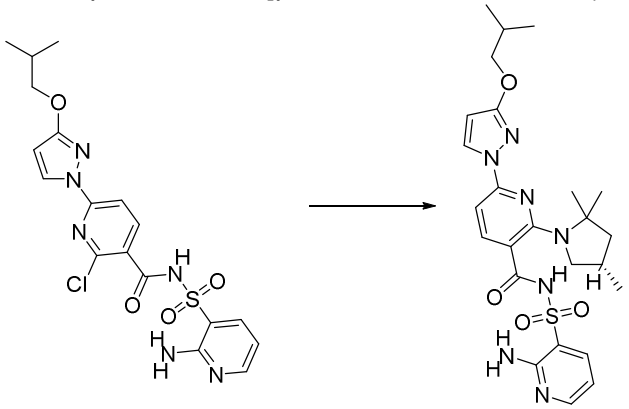
2–cloro–6–(3–*iso*butoxipirazol–1–il)piridin–3–carboxilatode ter–butilo (203 mg, 0,57 mmol),DCM (2 mL) y TFA (615 µL, 7,98 mmol) se agitaron a 40–45 °Cdurante 3 horas. Las sustancias volátilesse removieron a presión reducidapara dar ácido 2–cloro–6–(3–*iso*butoxipirazol–1–il)piridin–3–carboxílico (170 mg, 100%) en forma de un sólido blanco. ESI–MS m/z calc. 295,07236, experimental 296,3 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1,64 minutos; 1H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ 13,58 (s, 1H), 8,41 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 8,38 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,20 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 4,02 (d, J = 6,6 Hz, 2H), 2,06 (hept, J = 6,6 Hz, 1H), 0,98 (d, J = 6,7 Hz, 6H).

Etapa 6: *N*–[(2–amino–3–piridil)sulfonil]–2–cloro–6–(3–*iso*butoxipirazol–1–il)piridin–3–carboxamida



DMF (1,2 mL) se añadió a ácido 2–cloro–6–(3–*iso*butoxipirazol–1–il)piridin–3–carboxílico (128 mg, 0,43 mmol) y CDI (87 mg, 0,54 mmol)bajo una atmósfera de nitrógeno.La mezcla de reacción se agitó a 40 ºCbajo nitrógeno durante 1 hora. 2–aminopiridin–3–sulfonamida (91 mg, 0,53 mmol) se disolvió bajo nitrógeno en DMF anhidra (1,2 mL) y NaH (21 mg, 0,53 mmol) (60% de suspensión oleosa) se añadió y la mezcla de reacciónse agitóbajo nitrógeno hasta que se detuvo la producción de gasy luego se agitó a 40 ºC durante 45 minutos.Las dos mezclas de reacciónse combinaron y se agitarona temperatura ambiente durante 1,5horas. Agua y hielo se añadió, seguido por ácido acético (400 µL, 7,03 mmol). El sólido resultante se filtró, se lavó con agua y se secó para dar *N*–[(2–amino–3–piridil)sulfonil]–2–cloro–6–(3–*iso*butoxipirazol–1–il)piridin–3–carboxamida (189 mg, 97%) en forma de un sólido blanco.ESI–MS m/z calc. 450,0877, experimental 451,4 (M+1)+; tiempo de retención: 1,42 minutos.

Etapa 7: *N*–[(2–amino–3–piridil)sulfonil]–6–(3–*iso*butoxipirazol–1–il)–2–[(4*S*)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (Compuesto 2191)

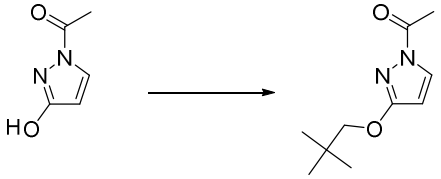


N–[(2–amino–3–piridil)sulfonil]–2–cloro–6–(3–*iso*butoxipirazol–1–il)piridin–3–

carboxamida (177 mg, 0,39 mmol),(4*S*)–2,2,4–trimetilpirrolidina (sal de HCl) (237 mg, 1,58 mmol),K_2CO_3 (327 mg, 2,37 mmol) y DMSO anhidro (550 µL) se calentaron a 150 °C durante 6 horasbajo una atmósfera de nitrógeno.La mezcla de reacción luego se enfrió y una mezclaagitada de agua (40 mL) y ácido acético (400 µL, 7,034 mmol) se añadiógota a gota. El sólido amarillo resultante se filtróy se lavó con agua. El sólido se disolvió en diclorometano y la fase orgánica se secó sobre sulfato de sodioy se concentró a presión reducida. El sólido resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice usando un gradiente de MeOH (0 a 10%) en DCM, seguido por purificación de HPLC preparativa en fase inversa usando un gradiente de MeCN en agua (1 a 99% durante 15 min) y HCl como un modificador para dar *N*–[(2–amino–3–piridil)sulfonil]–6–(3–*iso*butoxipirazol–1–il)–2–[(4*S*)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (Compuesto 2191) (77 mg, 36%) en forma de un sólido amarillo pálido.ESI–MS m/z calc. 527,23145, experimental 528,3 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1,55 minutos; 1H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ 12,45 (s amplio, 1H), 8,28 – 8,22 (m, 1H), 8,20 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 8,06 – 7,99 (m, 1H), 7,84 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,94 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,77 (dd, J = 7,7, 4,9 Hz, 1H), 6,69 (br s, 2H), 6,12 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 3,98 (d, J = 6,6 Hz, 2H), 2,45 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 2,13–2,01(m, 2H), 1,90 – 1,79 (m, 1H), 1,55 (s, 3H), 1,53 (s, 3H), 1,38 (t, J = 12,1 Hz, 1H), 0,98 (d, J = 6,8 Hz, 6H), 0,74 (d, J = 6,2 Hz, 3H).

PREPARACIÓN 109: *N*–[(2–amino–3–piridil)sulfonil]–6–[3–(2,2–dimetilpropoxi)pirazol–1–il]–2–[(4*S*)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (Compuesto 1975)

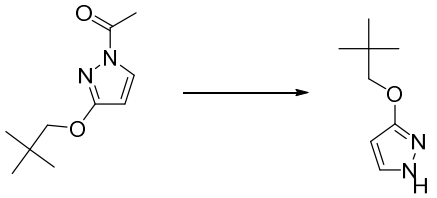
Etapa 1: 1–[3–(2,2–dimetilpropoxi)pirazol–1–il]etanona



A una suspensión de 1–(3–hidroxipirazol–1–il)etanona (1,21 g, 9,60 mmol) en THF anhidro (20 mL) se añadiótrifenilfosfina (2,78 g, 10,6 mmol) y 2,2–dimetilpropan–1–ol (846 mg, 9,60 mmol). La mezcla de reacción se enfrió en un baño de hielobajo

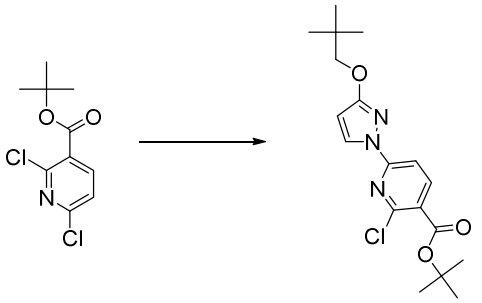
nitrógeno.DIAD (2,1 mL, 10,7 mmol) se añadiógota a gotaa través de una jeringadurante 3 min. La mezcla de reacción luego se agitó bajo nitrógeno calentando hasta temperatura ambientedurante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (100 mL) y la fase orgánica combinada se lavó con bicarbonato de sodiosaturado acuoso (2 x 50 mL), salmuera (50 mL)y se secó sobre sulfato de sodioy se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice usando un gradiente de acetato de etilo (0 a 30 %) en hexanos. para proporcionar 1–[3–(2,2–dimetilpropoxi)pirazol–1–il]etanona (967 mg, 51%) en forma de un sólido amarillo.ESI–MS m/z calc. 196,12119, experimental 197,3 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1,62 minutos; 1H RMN (400 MHz, cloroformo–d) δ 8,05 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 5,97 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 3,89 (s, 2H), 2,58 (s, 3H), 1,03 (s, 9H).

Etapa 2: 3–(2,2–dimetilpropoxi)–1*H*–pirazol



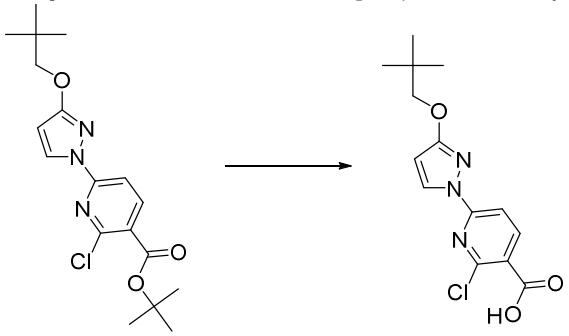
1–[3–(2,2–dimetilpropoxi)pirazol–1–il]etanona (960 mg, 4,89 mmol),MeOH (15 mL) y NaOH (815 µL de 6 M, 4,89 mmol) (acuoso 6N) se agitaron a temperatura ambiente durante 21 horas. Las sustancias volátilesse removierona presión reducida. El residuo se extrajo en EtOAc (25 mL) y salmuera (20 ml) y dos fases se separaron. La fase acuosa luego se extrajo con EtOAc (2 x 25 mL) y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio y se evaporaron a presión reducidapara dar 3–(2,2–dimetilpropoxi)–1*H*–pirazol (719 mg, 95%) en forma de un sólido blanquecino. ESI–MS m/z calc. 154,11061, experimental 155,3 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1,13 minutos; 1H RMN (400 MHz, cloroformo–d) δ 7,36 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 5,74 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 3,81 (s, 2H), 1,02 (s, 9H).

Etapa 3: 2–cloro–6–[3–(2,2–dimetilpropoxi)pirazol–1–il]piridin–3–carboxilato de ter–butilo



NaH (95 mg, 2,375 mmol) (60 % de suspensión oleosa) (ligera exotermia observada) se añadió a 3–(2,2–dimetilpropoxi)–1*H*–pirazol (363 mg, 2,35 mmol) en DMF anhidra (3 mL) y la mezcla de reacciónse agitóhasta que se detuvo la producción de gas. 2,6–dicloropiridin–3–carboxilatode ter–butilo (530 mg, 2,14 mmol) se añadióen porciones y la mezcla de reacciónse agitó a 100 °Cbajo nitrógeno durante 1 hora.La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (60 mL) y agua + salmuera (60 mL) y las dos fases se separaron. La fase acuosa luego se extrajo con EtOAc (2 x 30 mL). Los extractos combinadosse secaron sobre sulfato de sodio y el solvente removed a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice usando un gradiente de EtOAc (0 a 20% durante 40 min) en hexanospara dar 2–cloro–6–[3–(2,2–dimetilpropoxi)pirazol–1–il]piridin–3–carboxilatode ter–butilo (497 mg, 64%) en forma de un sólido amarillo. ESI–MS m/z calc. 365,1506, experimental 366,2 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 2,44 minutos.

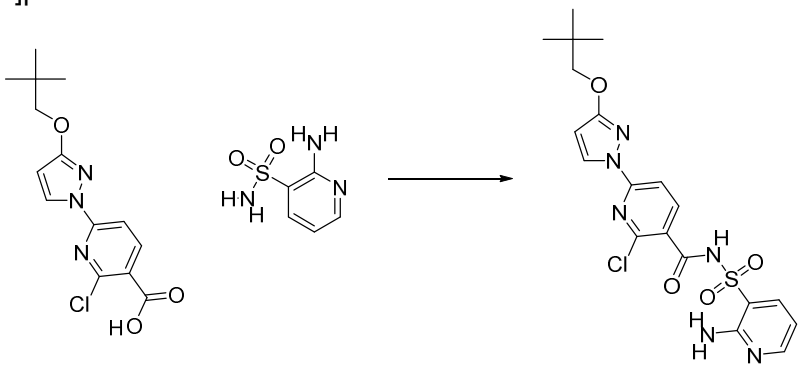
Etapa 4: ácido 2–cloro–6–[3–(2,2–dimetilpropoxi)pirazol–1–il]piridin–3–carboxílico



2–cloro–6–[3–(2,2–dimetilpropoxi)pirazol–1–il]piridin–3–carboxilatode ter–butilo (497 mg, 1,36 mmol),DCM (5 mL) y TFA (1,5 mL, 19,5 mmol) se agitaron a 40 °C durante 4 horas. Las sustancias volátilesse removieronpor evaporación a presión reducidapara dar ácido 2–cloro–6–[3–(2,2–dimetilpropoxi)pirazol–1–il]piridin–3–carboxílico (413 mg,

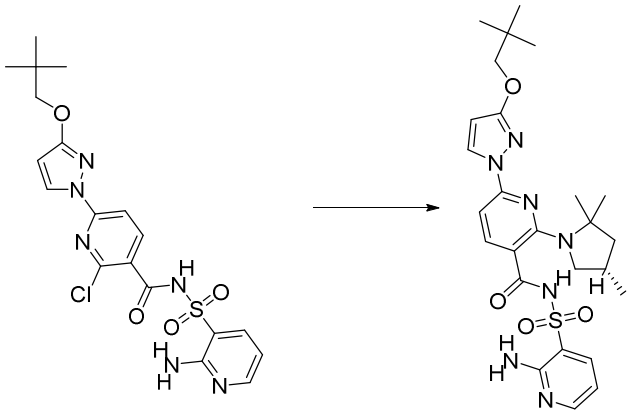
98%) en forma de un sólido blanco. ESI–MS m/z calc. 309,088, experimental 310,1 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1,8 minutos; 1H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ 13,58 (s, 1H), 8,42 (dd, J = 2,8, 0,8 Hz, 1H), 8,38 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,22 (dd, J = 2,8, 0,8 Hz, 1H), 3,93 (s, 2H), 1,01 (s, 9H).

Etapa 5: *N*–[(2–amino–3–piridil)sulfonil]–2–cloro–6–[3–(2,2–dimetilpropoxi)pirazol–1–il]piridin–3–carboxamida



DMF (1 mL) se añadió a ácido 2–cloro–6–[3–(2,2–dimetilpropoxi)pirazol–1–il]piridin–3–carboxílico (105 mg, 0,34 mmol) y CDI (69 mg, 0,43 mmol) y la mezcla de reacciónse agitó a 40 ℃bajo nitrógeno durante 1 hora. En un vial separado de 4 mL,la 2–aminopiridin–3–sulfonamida (73 mg, 0,42mmol) se disolvió bajo nitrógeno en DMF anhidra (1 mL).NaH (22 mg, 0,55 mmol) (60% de suspensión oleosa) se añadió y la mezcla de reacciónse agitóbajo nitrógeno hasta que se detuvo la producción de gas, luego se agitó a 40 ℃ durante una hora.Las dos mezclas de reacción se combinaron y se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. Agua y hielo se añadió, seguido por acético (400 µL, 7,034 mmol). El sólido resultante se filtró, se lavó con agua y se secó para dar *N*–[(2–amino–3–piridil)sulfonil]–2–cloro–6–[3–(2,2–dimetilpropoxi)pirazol–1–il]piridin–3–carboxamida (150 mg, 95%) en forma de un sólido blanco.El producto se usó para la siguiente etapasin ulterior purificación. ESI–MS m/z calc. 464,10336, experimental 465,2 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1,5 minutos.

Etapa 6: *N*–[(2–amino–3–piridil)sulfonil]–6–[3–(2,2–dimetilpropoxi)pirazol–1–il]–2–[(4*S*)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (Compuesto 1975)



N–[(2–amino–3–piridil)sulfonil]–2–cloro–6–[3–(2,2–dimetilpropoxi)pirazol–1–il]piridin–3–carboxamida (150 mg, 0,32 mmol),(4*S*)–2,2,4–trimetilpirrolidina (sal de HCl) (195 mg, 1,30 mmol),K_2CO_3 (274 mg, 1,98 mmol) y DMSO anhidro (480 µL) se agitaron a 150 °C durante 7,5horasbajo una atmósfera de nitrógeno.La mezcla de reacción se vertió en una mezcla de agua (25 mL) y acético (400 µL, 7,034 mmol) yel sólido amarillo resultante se separó por filtración. El sólido húmedo se disolvió en DCM, la fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y los solventes se evaporaronpara dar un vidrio crudo que se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice usando un gradiente de MeOH (0 a 10%) en DCM. La evaporación del solvente dio un sólido blanquecino que se disolvió en MeOH (3 mL)y se purificó por HPLC preparativa en fase inversa usando un gradiente de MeCN en agua (1 a 99% durante 15 min) y HCl como un modificador (3 x inyecciones de 950 uL) para dar *N*–[(2–amino–3–piridil)sulfonil]–6–[3–(2,2–dimetilpropoxi)pirazol–1–il]–2–[(4*S*)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (Compuesto 1975) (75 mg, 42%) en forma de un sólido marrón.ESI–MS m/z calc. 541,24713, experimental 542,3 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1,65 minutos; 1H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ 12,45 (s, 1H), 8,24 (dd, J = 4,7, 1,9 Hz, 1H), 8,20 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 8,03 (dd, J = 7,8, 1,9 Hz, 1H), 7,84 (d, J =8,3 Hz, 1H), 6,95 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,77 (dd, J = 7,8, 4,8 Hz, 1H), 6,69 (s amplio, 2H), 6,14 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 3,89 (s, 2H), 2,45 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 2,12 (br s, 1H), 1,85 (dd, J = 11,9, 5,4 Hz, 1H), 1,55 (s, 3H), 1,53 (s, 3H), 1,43 – 1,33 (m, 1H), 1,00 (s, 9H), 0,74 (d, J = 6,2 Hz, 3H).

Los siguientes compuestos se pueden sintetizar usando los procedimientos descritos

en la presente:

N–[(2–amino–3–piridil)sulfonil]–6–(3–*iso*butilpirazol–1–il)–2–[(4*S*)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (Compuesto 2036) (Compuesto 2039),

N–[(2–amino–3–piridil)sulfonil]–6–[4–(2,2–dimetilpropoxi)pirazol–1–il]–2–[(4*S*)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (Compuesto 2406) (Compuesto 2414),

6–(3–*iso*propoxipirazol–1–il)–*N*–[(2–oxo–1*H*–piridin–3–il)sulfonil]–2–[(4*S*)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (Compuesto 2360) (Compuesto 2367),

N–(bencensulfonil)–6–(4–*iso*butoxipirazol–1–il)–2–[(4*S*)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (Compuesto 1912) (Compuesto 1914),

N–[(2–amino–3–piridil)sulfonil]–6–(3–etoxi–4–metil–pirazol–1–il)–2–[(4*S*)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (Compuesto 2248) (Compuesto 2254),

N–[(2–amino–3–piridil)sulfonil]–6–[3–(2–etoxietoxi)pirazol–1–il]–2–[(4*S*)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (Compuesto 1742),

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–[4–(2,2–dimetilpropoxi)pirazol–1–il]–2–[(4*S*)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (Compuesto 2603) (Compuesto 2614)

6–[3–(2,2–dimetilpropoxi)pirazol–1–il]–*N*–[(2–oxo–1*H*–piridin–3–il)sulfonil]–2–[(4*S*)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (Compuesto 2578) (Compuesto 2588),

N–[(2–amino–3–piridil)sulfonil]–6–(4–*iso*butoxipirazol–1–il)–2–[(4*S*)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (Compuesto 1895) (Compuesto 1897),

6–(3–*iso*butoxi–4–metil–pirazol–1–il)–*N*–[(2–oxo–1*H*–piridin–3–il)sulfonil]–2–[(4*S*)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (Compuesto 1743),

N–[(2–amino–3–piridil)sulfonil]–6–(3–*iso*propoxipirazol–1–il)–2–[(4*S*)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (Compuesto 1844) (Compuesto 1845),

N–[(2–amino–3–piridil)sulfonil]–6–[3–[(2S)–2–metilbutoxi]pirazol–1–il]–2–[(4*S*)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (Compuesto 2458) (Compuesto 1715),

N–[(2–amino–3–piridil)sulfonil]–6–(3–*sec*–butoxipirazol–1–il)–2–[(4*S*)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (Compuesto 1970) (Compuesto 2296),

N–[(2–amino–3–piridil)sulfonil]–6–[3–(3–hidroxi–2–metil–propoxi)pirazol–1–il]–2–[(4*S*)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (Compuesto 2192) (Compuesto 2198),

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(3–*iso*propoxipirazol–1–il)–2–[(4*S*)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (Compuesto 1709),

N–[(2–amino–3–piridil)sulfonil]–6–(3–*iso*butoxi–4–metil–pirazol–1–il)–2–[(4*S*)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (Compuesto 1758),

N–ciclopropilsulfonil–6–[3–(2,2–dimetilpropoxi)pirazol–1–il]–2–[(4*S*)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (Compuesto 2554) (Compuesto 2564),

6–(4–*iso*butoxipirazol–1–il)–*N*–[(2–oxo–1*H*–piridin–3–il)sulfonil]–2–[(4*S*)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (Compuesto 1760),

N–[(2–amino–3–piridil)sulfonil]–6–(3–*iso*butoxi–5–metil–pirazol–1–il)–2–[(4*S*)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (Compuesto 2238) (Compuesto 2244),

N–[(2–amino–3–piridil)sulfonil]–6–[3–[2–(2–etoxietoxi)etoxi]pirazol–1–il]–2–[(4*S*)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (Compuesto 2326) (Compuesto 2332),

N–[(2–amino–3–piridil)sulfonil]–6–(3–*iso*butoxipirazol–1–il)–2–(6–metil–8–azaespiro[3,4]octan–8–il)piridin–3–carboxamida (Compuesto 2604) (Compuesto 2481) (Compuesto 2194) (Compuesto 2615),

N–[(2–amino–3–piridil)sulfonil]–6–[3–[2,3,3,3–tetradeuterio–2–(trideuteriometil)propoxi]pirazol–1–il]–2–[(4*S*)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (Compuesto 1887) (Compuesto 1889),

6–(3–etoxi–4–metil–pirazol–1–il)–*N*–[(2–oxo–1*H*–piridin–3–il)sulfonil]–2–[(4*S*)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (Compuesto 1856) (Compuesto 1858),

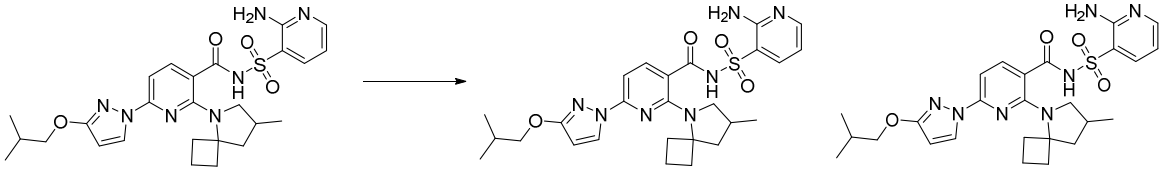
6–(3–*iso*butoxipirazol–1–il)–*N*–[(2–oxo–1*H*–piridin–3–il)sulfonil]–2–[(4*S*)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (Compuesto 1896) (Compuesto 1898),

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–[3–(2,2–dimetilpropoxi)pirazol–1–il]–2–[(4*S*)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (Compuesto 1952) (Compuesto 1954),

N–[(2–amino–3–piridil)sulfonil]–6–[3–[3,3,3–trideuterio–2,2–bis(trideuteriometil)propoxi]pirazol–1–il]–2–[(4*S*)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (Compuesto 2703),
N–[(2–amino–3–piridil)sulfonil]–6–[3–(1–metilpropoxi]pirazol–1–il)–2–[(4*S*)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida,
N–(bencensulfonil)–6–[3–(2,2–dimetilpropoxi)pirazol–1–il]–2–[(4*S*)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida,
N–[(2–amino–3–piridil)sulfonil]–6–(3–ciclopropilpirazol–1–il)–2–[(4*S*)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (Compuesto 2701),
N–ciclopropilsulfonil–2–[(2*S*,5*R*)–2,5–dimetilpirrolidin–1–il]–6–(3–fenilpirazol–1–il)piridin–3–carboxamida (Compuesto 2676),
N–ciclopropilsulfonil–6–(3–fenilpirazol–1–il)–2–[(4*S*)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (Compuesto 2674),
N–[(2–amino–3–piridil)sulfonil]–6–(3–fenilpirazol–1–il)–2–[(4*S*)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (Compuesto 2702),
N–[(2–amino–3–piridil)sulfonil]–2–[(2*S*,5*R*)–2,5–dimetilpirrolidin–1–il]–6–(3–*iso*butoxipirazol–1–il)piridin–3–carboxamida (Compuesto 1732),
N–[(3*R*)–3–aminopirrolidin–1–il]sulfonil–6–(3–*iso*butoxipirazol–1–il)–2–[(4*S*)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (Compuesto 2716),
N–ciclopropilsulfonil–6–[3–(2–piridil)pirazol–1–il]–2–[(4*S*)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (Compuesto 2718),
N–[(2–amino–3–piridil)sulfonil]–6–[3–(2,2–dimetilpropoxi)–4–metil–pirazol–1–il]–2–[(4*S*)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (Compuesto 2699),
N–[(2–amino–3–piridil)sulfonil]–6–[3–(ciclobutilmetoxi)pirazol–1–il]–2–[(4*S*)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (Compuesto 2694) y
N–[(2–amino–3–piridil)sulfonil]–6–[3–(ciclopropilmetoxi)pirazol–1–il]–2–[(4*S*)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (Compuesto 2695).

PREPARACIÓN 110: *N*–[(2–amino–3–piridil)sulfonil]–6–(3–*iso*butoxipirazol–1–il)–2–(6–metil–8–azaespiro[3,4]octan–8–il)piridin–3–carboxamida (Compuesto 2604)

(Compuesto 2481) (isómero 1, *estereoisómero R o S*) y *N*–[(2–amino–3–piridil)sulfonil]–6–(3–*iso*butoxipirazol–1–il)–2–(6–metil–8–azaespiro[3,4]octan–8–il)piridin–3–carboxamida (Compuesto 2604) (Compuesto 2481) (isómero 2, *estereoisómero R o S*)



Los estereoisómeros se separaron usando cromatografía líquida supercrítica en una columna ChiralPak AD–H (250 x 10 mm), 5µm usando 30% de metanol en CO_2 a una tasa de flujo de 10,0 mL/min.Los enantiómeros separados se concentraron por separado, se diluyeron con acetato de etilo (3 mL) y se lavaron con ácido clorhídrico acuoso 1 N.Las capas orgánicas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se evaporaron hasta sequedadpara dar los compuestos puros. SFC Pico 1:*N*–[(2–amino–3–piridil)sulfonil]–6–(3–*iso*butoxipirazol–1–il)–2–(6–metil–8–azaespiro[3,4]octan–8–il)piridin–3–carboxamida (Compuesto 2604) (Compuesto 2481) ESI–MS *m/z* calc. 539,23145, experimental 540,2 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1,67 minutos. SFC Pico 2: *N*–[(2–amino–3–piridil)sulfonil]–6–(3–*iso*butoxipirazol–1–il)–2–(6–metil–8–azaespiro[3,4]octan–8–il)piridin–3–carboxamida (Compuesto 2604) (Compuesto 2481) ESI–MS *m/z* calc. 539,23145, experimental 540,2 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1,67 minutos.

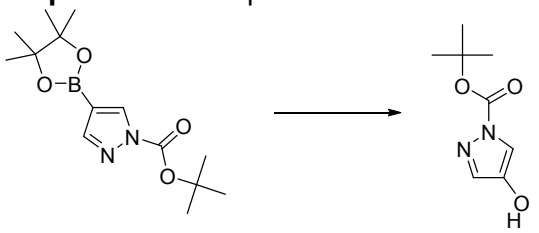
Los siguientes compuestos se pueden sintetizar usando los procedimientos descritos en la presente:

N–[(2–amino–3–piridil)sulfonil]–6–[3–(2,2–dimetilpropoxi)pirazol–1–il]–2–[6–metil–8–azaespiro[3,4]octan–8–il]piridin–3–carboxamida, seguido por SFC cromatografía en columna usando ChiralPak AS–H (250 x 10 mm), 5µm, usando como eluyente 38% MeOH (ningún modificador) en CO_2,

N–[(2–amino–3–piridil)sulfonil]–6–[3–[(1–metilpropoxi)pirazol–1–il]–2–[(4*S*)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida usando ChiralPak IA (250 x 4,6 mm), 5µm; Mobile fase: 25 % MeOH:EtOH (50:50; 0,1% de TFA) en CO_2.

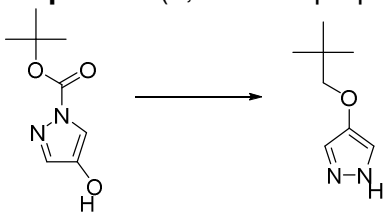
PREPARACIÓN 111: 4–(2,2–dimetilpropoxi)–1*H*–pirazol

Etapa 1: 4–hidroxipirazol–1–carboxilato de *ter*–butilo



A 4–(4,4,5,5–tetrametil–1,3,2–dioxaborolan–2–il)pirazol–1–carboxilatode *ter*–butilo (25 g, 85 mmol) en THF (170 mL) a 0 °Cse añadióhidróxido de sodio (85 mL de 2 M, 170 mmol) seguido por peróxido de hidrógeno (19,27 mL de 30 %p/v, 170,0 mmol) y la mezcla de reacciónse agitó a 0 °C durante 10 min y temperatura ambiente durante 45 min. La mezcla de reacción se enfrió hasta 0 °Cy se diluyó con DCM y 2 M HCl se añadió hasta alcanzar pH 2. Las capas orgánicas se separaron, se secaron y se concentrarona presión reducidapara dar 4–hidroxipirazol–1–carboxilatode *ter*–butilo (15 g 100%) en forma de un sólido amarillo. ESI–MS m/z calc184,19, experimental 185,0 $(M+1)^+$; LCMS tiempo de retención (3 min de corrida)0,63 min.

Etapa 2: 4–(2,2–dimetilpropoxi)–1*H*–pirazol

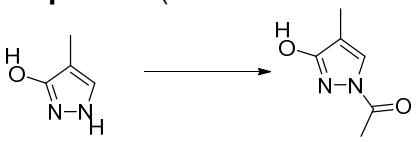


A 4–hidroxipirazol–1–carboxilatode *ter*–butilo (1000 mg, 5,429 mmol) y Ph_3P (2,136 g, 8,144 mmol) en THF (2,500 mL) se añadió2,2–dimetilpropan–1–ol (717,9 mg, 8,144 mmol) a 0 °C. A la mezcla de reacciónse añadió DIAD (1,647 g, 1,578 mL, 8,144 mmol) en THF (2 mL). La mezcla de reacción se agitó a 60°C durante 16h, luego se enfrió y se diluyó con DCMy se lavó con solución de HCl 6 M. Las capas orgánicas se separaron, se secaron y se concentraronpara dar un residuo que se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice usando 5–100% de EA–hexanosseguido por 5–40% de EA–DCM para dar 4–(2,2–dimetilpropoxi)pirazol–1–carboxilatode *ter*–butilo (435,5 mg) ESI–MS m/z calc254,16, experimental 255,4 $(M+1)^+$; LCMS tiempo

de retención (3 min de corrida) = 1,82min; 1H RMN (400 MHz, cloroformo–d) δ 7,57 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 3,52 (s, 2H), 1,64 (s, 9H), 1,00 (s, 9H). A 4–(2,2–dimetilpropoxi)pirazol–1–carboxilatode *ter*–butilo (435,5 mg, 1,712 mmol) en DCM (0,2 mL) se añadió HCl 4 M–dioxano (2 mL). Después de 5h a temperatura ambiente, el solvente se removió a presión reducida y el residuo se trituró con éter dietílicopara dar 4–(2,2–dimetilpropoxi)–1*H*–pirazol (sal de HCl) (210 mg, 20%) ESI–MS m/z calc154,11, experimental 155,4 $(M+1)^{+;}$ LCMS tiempo de retención(3 min de corrida)1,13min.

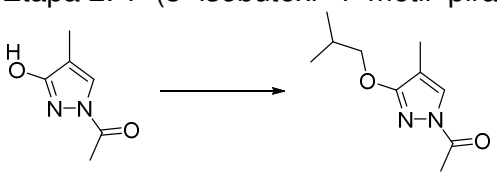
PREPARACIÓN 112: 3–*iso*butoxi–4–metil–1*H*–pirazol

Etapa 1: 1–(3–hidroxi–4–metil–pirazol–1–il)etanona



4–metil–1*H*–pirazol–3–ol (1,0 g, 10,2 mmol) y piridina (4,0 mL, 49,5 mmol) se calentaron a 95 °C. Una solución de anhídrido acético (1,0 g, 961,2 µL, 10,2 mmol) en piridina (1,5 mL, 18,6 mmol) se añadiógota a gota durante un período de 2 minutos. La mezcla de reacción luego se agitó a 95 °Cdurante 2 horas más. Los solventesse removierona presión reducida y el residuo sólido se trituró con éter dietílico (30 mL), se filtró, se lavó con éter dietílicoy se secó para dar 1–(3–hidroxi–4–metil–pirazol–1–il)etanona (1,2 g, 86%) en forma de un sólido blanco. ESI–MS m/z calc. 140,05858, experimental 141,1 $(M+1)^{+}$; tiempo de retención 0,39 minutos; 1H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ 10,99 (s, 1H), 7,92 (q, J = 1,1 Hz, 1H), 2,43 (s, 3H), 1,88 (d, J = 1,2 Hz, 3H).

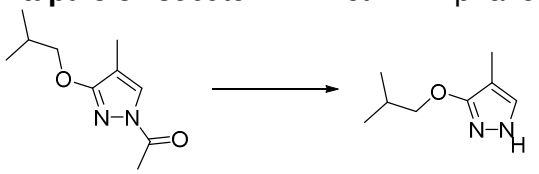
Etapa 2: 1–(3–*iso*butoxi–4–metil–pirazol–1–il)etanona



1–Bromo–2–metil–propano (658 mg, 522 µL, 4,80 mmol) se añadió a 1–(3–hidroxi–4–metil–pirazol–1–il)etanona (612 mg, 4,37 mmol),carbonato de potasio (905 mg, 6,55 mmol) y DMF anhidra (5 mL) bajo atmósfera de nitrógeno.La mezcla de reacción se

agitó a 80 ºC durante 2,5horas, luego se diluyó con EtOAc (50 ml) y agua (25 mL) y dos fases se separaron. La fase acuosa (pH = 9–10) luego se extrajo con EtOAc (20 mL). Los extractos combinadosse secaron sobre sulfato de sodio y los solventes se evaporaronpara dar un aceite crudo.El aceite se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice usando un gradiente de AcOEt (0 a 30 %) en hexanospara proporcionar 1–(3–*iso*butoxi–4–metil–pirazol–1–il)etanona (726 mg, 85%) en forma deun líquido incoloro. ESI–MS m/z calc. 196,12119, experimental 197,3 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1,57 minutos;1H RMN (400 MHz, cloroformo–d) δ 7,82 (s, 1H), 4,01 (d, J = 6,6 Hz, 2H), 2,53 (s, 3H), 2,10 (sep, J = 6,7 Hz, 1H), 1,95 (d, J = 1,0 Hz, 3H), 1,01 (d, J = 6,7 Hz, 6H).

Etapa 3:3–*iso*butoxi–4–metil–1*H*–pirazol



1–(3–*iso*butoxi–4–metil–pirazol–1–il)etanona (726 mg, 3,70 mmol) se trató con MeOH (10 mL) y NaOH (617 µL de 6 M, 3,70 mmol) (6N acuoso) a temperatura ambiente durante 2 horas.Las sustancias volátilesse removierona presión reducida. El residuo se extrajo en EtOAc (25 mL) y salmuera (20 ml) y dos fases se separaron. La fase acuosa luego se extrajo con EtOAc (2 x 25 mL) y los extractos combinados se secaron sobre sulfato de sodio. Después de evaporación del solvente, 3–*iso*butoxi–4–metil–1*H*–pirazol (564 mg, 99%) se aisló en forma de un aceite viscoso ligeramente coloreado. ESI–MS m/z calc. 154,11061, experimental 155,0 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1,17 minutos; 1H RMN (400 MHz, cloroformo–d) δ 8,83 (s amplio, 1H), 7,16 – 7,09 (m, 1H), 3,95 (d, J = 6,7 Hz, 2H), 2,09 (m, 1H), 1,95 (d, J = 0,9 Hz, 3H), 1,01 (d, J = 6,7 Hz, 6H).

Los siguientes compuestos se pueden preparar de acuerdo con los procedimientos descritos en la presente:

3–(2–etoxietoxi)–1*H*–pirazol,

(*S*)–3–(2–metilbutoxi)–1*H*–pirazol,

3–(*sec*–butoxi)–1*H*–pirazol,

3–((1*H*–pirazol–5–il)oxi)–2–metilpropan–1–ol,

5–*iso*propoxi–1*H*–pirazol,

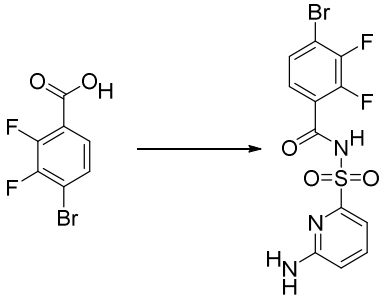
5–*iso*butoxi–3–metil–1*H*–pirazol,

3–(2–(2–etoxietoxi)etoxi)–1*H*–pirazol y

3–(2–(metil–d3)propoxi–2,3,3,3–d4)–1*H*–pirazol

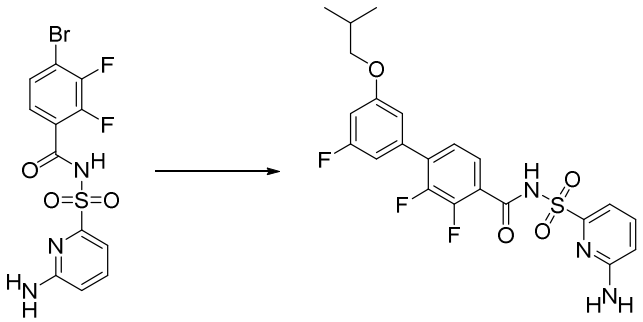
PREPARACIÓN 113: *N*–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–3–fluoro–4–(3–fluoro–5–*iso*butoxi–fenil)–2–[(4*S*)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]benzamida (Compuesto 2634)

Etapa 1: *N*–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–4–bromo–2,3–difluoro–benzamida



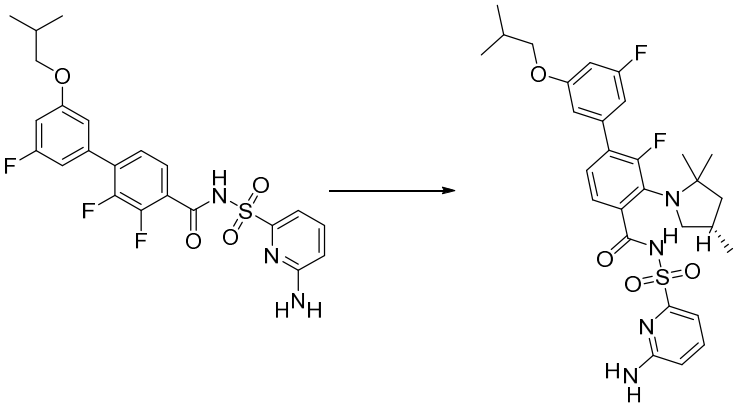
A ácido 4–bromo–2,3–difluoro–benzoico (2,66 g, 11,2 mmol) en DMF (2,30 mL) se añadió a temperatura ambiente di(imidazol–1–il)metanona (2,73 g, 16,8 mmol) y mezcla de reacciónse calentó a 65 °C durante 1 h. Por separado a 6–aminopiridin–2–sulfonamida (2,43 g, 14,0 mmol) en DMF (2 mL) se añadióhidruro de sodio (561 mg, 14,0 mmol) a 0 °C y se agitó durante 10 min y a temperatura ambiente durante 1h. La mezcla de reacción se enfriónuevamente hasta 0 °C y el aducto de CDI se añadió y mezcla de reacciónse calentó a 65 °C durante 1,5 h, luego se enfrió hasta temperatura ambiente y se diluyó con acetato de etiloy se lavó consolución de salmuera. Las capas orgánicas se separaron, se secaron y se concentrarona presión reducidapara dar un residuo que se purificó por cromatografía en columna de gel de síliceeluyendo con 0–100% de acetato de etilo–hexanospara dar *N*–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–4–bromo–2,3–difluoro–benzamida (3,80 g, 986%). ESI–MS m/z calc390,94, experimental 394,2 $(M+4)^+$; LCMS tiempo de retención (3 min de corrida) 1,13 min.

Etapa 2: *N*–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–2,3–difluoro–4–(3–fluoro–5–*iso*butoxi–fenil)benzamida



Una mezcla de *N*–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–4–bromo–2,3–difluoro–benzamida (1,3 g, 3,3 mmol) y ácido (3–fluoro–5–*iso*butoxi–fenil)borónico (1,1 g, 5,0 mmol) y K_2CO_3 (1,4 g, 9,9 mmol) se añadióciclopentil(difenil)fosfane;dicloropaladio;hierro (243 mg, 0,33 mmol) y DMF (8,8 mL) y agua (2,2 mL) y la mezcla de reacciónse agitóbajo nitrógeno a 100 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió, se filtró sobre un taco de Celite y filtrate se diluyó con acetato de etilo ysolución de salmuera. Las capas orgánicas se separaron, se secaron y se concentraronpara dar un residuo que se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice usando 5–100% de acetato de etilo–DCM como eluyente para dar *N*–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–2,3–difluoro–4–(3–fluoro–5–*iso*butoxi–fenil)benzamida (356 mg, 22%). 1H RMN(400 MHz, Metanol–d4) δ 7,64 – 7,53 (m, 2H), 7,29 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,25 – 7,18 (m, 1H), 6,90 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 6,88 – 6,81 (m, 1H), 6,73 (dt, J = 10,8, 2,3 Hz, 1H), 6,64 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 3,79 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 2,07 (hept, J = 6,7 Hz, 1H), 1,04 (d, J = 6,7 Hz, 6H); ESI–MS m/z calc479,11, experimental 480,2 $(M+1)^+$; LCMS tiempo de retención (3 min de corrida) 1,78min.

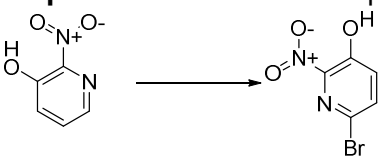
Etapa 3: *N*–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–3–fluoro–4–(3–fluoro–5–*iso*butoxi–fenil)–2–[(4*S*)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]benzamida (Compuesto 2634)



A *N*–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–2,3–difluoro–4–(3–fluoro–5–*iso*butoxi–fenil)benzamida (356 mg, 0,74 mmol) y K_2CO_3 (277 mg, 2,00 mmol) en NMP (650 µl) se añadió(4*S*)–2,2,4–trimetilpirrolidina (sal de HCl) (150 mg, 1,00 mmol) y la mezcla de reacciónse agitó a 195 °C durante 5 h, luego se enfrió y se filtróy se diluyó con EtOAc ysolución de salmuera. Las capas orgánicas se separaron, se secaron y se concentró a presión reducidapara dar un residuo que se purificó usando cromatografía en columna de gel de sílice usando 0–15% MeOH–DCM para dar *N*–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–3–fluoro–4–(3–fluoro–5–*iso*butoxi–fenil)–2–[(4*S*)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]benzamida (Compuesto 2634) (42 mg, 2%) 1H RMN (400 MHz, Metanol–d4) δ 7,69 (s, 1H), 7,32 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,08 (dd, J = 7,3, 0,8 Hz, 1H), 6,62 – 6,51 (m, 2H), 6,44 (dd, J = 19,3, 9,7 Hz, 2H), 3,58 (s, 1H), 3,49 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 2,52 (t, J = 0,8 Hz, 1H), 2,45 (s, 1H), 1,90 (s, 1H), 1,82 – 1,69 (m, 2H), 1,53 (s, 1H), 1,04 (s, 3H), 0,92 (s, 6H), 0,74 (d, J = 6,7 Hz, 6H). ESI–MS m/z calc 572,2, experimental 573,3 $(M+1)^+$; LCMS tiempo de retención (3 min de corrida) 1,91 min.

PREPARACIÓN 114: *N*–[(6–amino–5–hidroxi–2–piridil)sulfonil]–2–(2,6–dimetilfenoxi)–6–(3–fluoro–5–*iso*butoxi–fenil)piridin–3–carboxamida (Compuesto 2331)

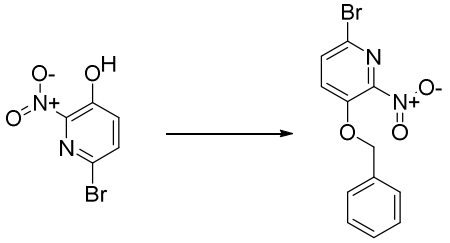
Etapa 1: 6–bromo–2–nitro–piridin–3–ol



Una solución de tribromurode feniltrimetilamonio (8,45 g, 22,3 mmol) en THF (68 mL)

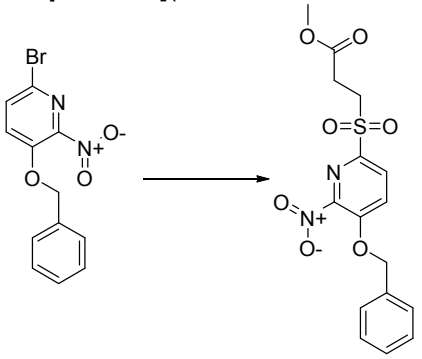
se añadiógota a gotaa una solución agitada de 2–nitropiridin–3–ol (3,00 g, 21,4 mmol) y trietilamina (4,33 g, 5,97 mL, 42,8 mmol) en THF (91 mL) a –40 °C. La adición was done durante un período de 5 minutos y la mezcla de reacciónse mantuvo a –40 °C durante 1h. HCl 1 N y $Na_2S_2O_3$ac. se añadieron y la fase acuosa se extrajocon diclorometano. La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y el filtrado se evaporóa presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de síliceeluido con 30 a 100% de EtOAc/Hexanospara obtener el compuesto del título en forma de un sólido amarillo.

Etapa 2: 3–benciloxi–6–bromo–2–nitro–piridina



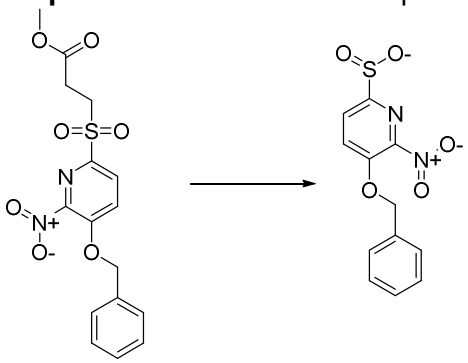
A una solución de 6–bromo–2–nitro–piridin–3–ol (5,04 g, 23,0 mmol) en DMF (40 mL) se añadiócarbonato de potasio (6,36 g, 46,0 mmol) seguido por la adición de bromometilbenceno (4,13 g, 2,87 mL, 24,2 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 60 °C durante la noche, luego se dividió entre EtOAc y agua. La capa acuosa se extrajocon EtOAc (3x). Las capas orgánicas combinadas se lavaroncon agua (3x), salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró a presión reducida. El material crudo se suspendió en hexano, se recolectó por filtración y se secó al aire para proporcionar 3–benciloxi–6–bromo–2–nitro–piridina (6,22 g, 87%) en forma de un sólido amarillo.

Etapa 3: 3–[(5–benciloxi–6–nitro–2–piridil)sulfonil]propanoatode metilo



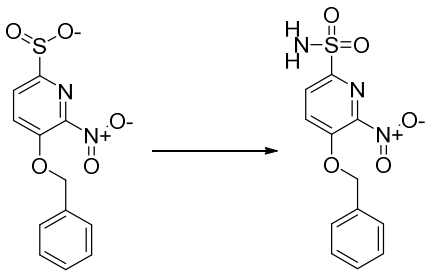
Una mezcla de 3–benciloxi–6–bromo–2–nitro–piridina (6,21 g, 20,1 mmol) y (3–metoxi–3–oxo–propil)sulfiniloxisodio (3,50 g, 20,1 mmol) en DMSO (50 mL) se purgó con nitrógeno durante 2 minutos.Yodocobre (7,66 g, 40,2 mmol) se añadió. La mezcla de reacción se calentó a 80 ℃ durante 24 h, luego se dividió entre EtOAc y NH_4Cl saturado. El precipitado resultante se removió por filtración y se lavó con EtOAc. La capa acuosa se extrajocon EtOAc (3x). Las capas orgánicas combinadas se lavaroncon agua (3x), salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El material crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (40–60% de EtOAc–Hex) para proporcionar 3–[(5–benciloxi–6–nitro–2–piridil)sulfonil]propanoatode metilo (2,50 g, 33%) en forma de un sólido marrón.

Etapa 4: 5–benciloxi–6–nitro–piridin–2–sulfinato



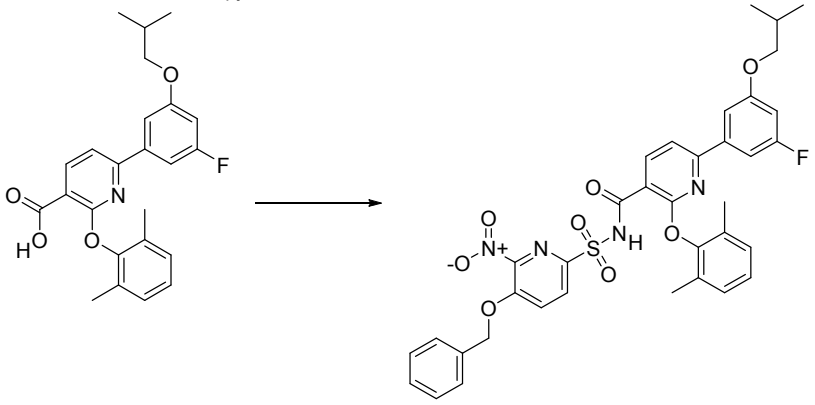
THF (1 mL) se añadió a una suspensión de 3–[(5–benciloxi–6–nitro–2–piridil)sulfonil]propanoatode metilo (76 mg, 0,2 mmol) en MeOH (2 mL).Metóxido de sodio (400 µL de 0,5 M, 0,2 mmol) (in MeOH) se añadiógota a gota. La mezcla de reacción se agitóa temperatura ambiente durante 30 minutos, luego se evaporóa presión reducidapara proporcionar un sólido marrón claro. El material crudo se usó directamenteen la siguiente etapa sin ulterior purificación.

Etapa 5: 5–benciloxi–6–nitro–piridin–2–sulfonamida



A una solución de amino hidrógeno sulfato (3,68 g, 32,5 mmol) y acetato de sodio (5,32 g, 65,0 mmol) en agua (40 mL) se añadió 5–benciloxi–6–nitro–piridin–2–sulfinato (sal de sodio) (2,06 g, 6,5 mmol) en MeOH (25 mL). La mezcla de reacción se agitóa temperatura ambientedurante la noche, luego se dividió entre agua y EtOAc. La capa acuosa se extrajocon EtOAc (3x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO4, se filtraron y se concentraron a presión reducidapara proporcionar 5–benciloxi–6–nitro–piridin–2–sulfonamida (1,10 g, 55%) en forma de un material crudo. El material crudo (sólido amarillo claro) se usó directamenteen la siguiente etapa sin ulterior purificación.

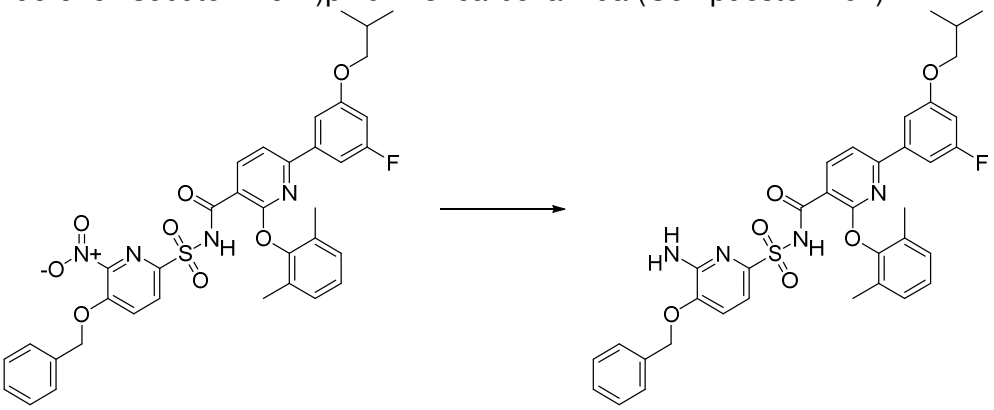
Etapa 6: *N*–[(5–benciloxi–6–nitro–2–piridil)sulfonil]–2–(2,6–dimetilfenoxi)–6–(3–fluoro–5–*iso*butoxi–fenil)piridin–3–carboxamida



A una mezcla de 5–benciloxi–6–nitro–piridin–2–sulfonamida (155 mg, 0,50 mmol),ácido 2–(2,6–dimetilfenoxi)–6–(3–fluoro–5–*iso*butoxi–fenil)piridin–3–carboxílico (248 mg, 0,60 mmol) y HATU (228 mg, 0,60 mmol) en DMF (10 mL) se añadiócarbonato de potasio (207 mg, 1,50 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 60 ℃ durante 7 h, se dividió en EtOAc y agua. La capa acuosa se extrajocon EtOAc (3x). Las capas orgánicas combinadas se lavaroncon agua (3x), salmuera, se secó

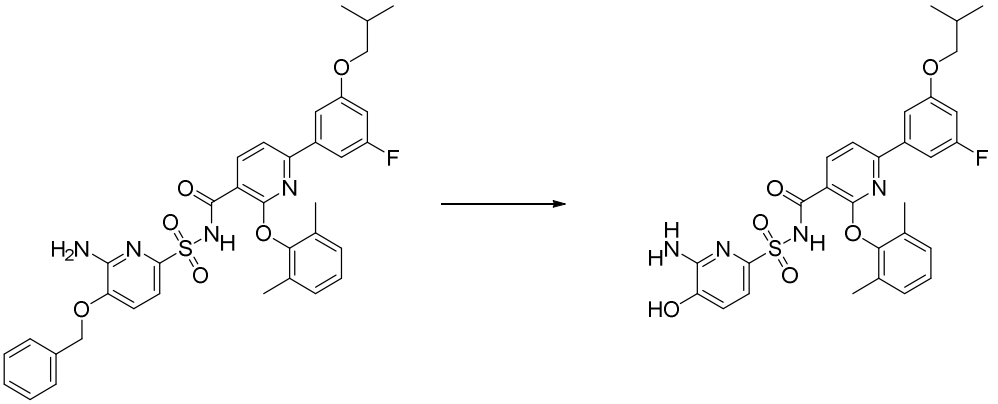
sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró a presión reducida. El material crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (20–40% de EtOAc–Hex) para proporcionar *N*–[(5–benciloxi–6–nitro–2–piridil)sulfonil]–2–(2,6–dimetilfenoxi)–6–(3–fluoro–5–*iso*butoxi–fenil)piridin–3–carboxamida (220 mg, 63%) en forma de un sólido amarillo.

Etapa 7: *N*–[(6–amino–5–benciloxi–2–piridil)sulfonil]–2–(2,6–dimetilfenoxi)–6–(3–fluoro–5–*iso*butoxi–fenil)piridin–3–carboxamida (Compuesto 1762)



A una solución de *N*–[(5–benciloxi–6–nitro–2–piridil)sulfonil]–2–(2,6–dimetilfenoxi)–6–(3–fluoro–5–*iso*butoxi–fenil)piridin–3–carboxamida (215 mg, 0,31 mmol) en dioxano (4 mL) y etanol (2 mL) se añadióFe (171 mg, 3,07 mmol) y HCl (511 µL de 6 M, 3,07 mmol).La mezcla de reacción se calentó a 65 °C durante 30 min. El hierro se removió y el precipitadose recolectó por filtración por filtración. El filtrado se concentró hasta sequedad, se disolvió en DMSO, se filtró y se purificó por HPLC preparativa para proporcionar *N*–[(6–amino–5–benciloxi–2–piridil)sulfonil]–2–(2,6–dimetilfenoxi)–6–(3–fluoro–5–*iso*butoxi–fenil)piridin–3–carboxamida (Compuesto 1762) (25 mg, 12%)1H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ 12,23 (s, 1H), 8,13 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,57 – 7,46 (m, 2H), 7,45 – 7,23 (m, 5H), 7,23 – 7,04 (m, 5H), 6,83 (dt, J = 10,9, 2,3 Hz, 1H), 6,33 (s, 2H), 5,24 (s, 2H), 3,61 (d, J = 6,6 Hz, 2H), 2,05 (s, 6H), 1,98 (dt, J = 13,4, 6,7 Hz, 1H), 0,96 (d, J = 6,6 Hz, 6H).ESI–MS m/z calc. 670,22614, experimental 670,0 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 3,6 minutos.

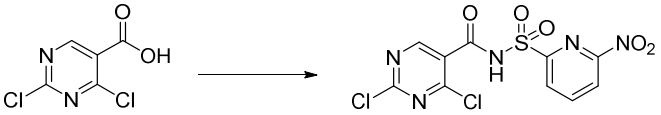
Etapa8: *N*–[(6–amino–5–hidroxi–2–piridil)sulfonil]–2–(2,6–dimetilfenoxi)–6–(3–fluoro–5–*iso*butoxi–fenil)piridin–3–carboxamida (Compuesto 2331)



A una suspensión de *N*–[(6–amino–5–benciloxi–2–piridil)sulfonil]–2–(2,6–dimetilfenoxi)–6–(3–fluoro–5–*iso*butoxi–fenil)piridin–3–carboxamida (Compuesto 1762) (21 mg, 0,03 mmol) en MeOH (20 mL) se añadió EtOAc (1 mL). La solución se purgó con nitrógeno durante 2 min. Pd (3. mg, 0,003 mmol) se añadió. La mezcla de reacción se agitóbajo una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambientedurante la noche. El catalizador de Pd se removió por filtración. El filtrado se concentró hasta sequedad. El residuo se redisolvió en DMSOy se purificó por HPLC preparativa para proporcionar *N*–[(6–amino–5–hidroxi–2–piridil)sulfonil]–2–(2,6–dimetilfenoxi)–6–(3–fluoro–5–*iso*butoxi–fenil)piridin–3–carboxamida (Compuesto 2331) (5,0 mg, 24%). ESI–MS m/z calc. 580,1792, experimental 580,0 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 3,15 minutos.

PREPARACIÓN 115:*N*–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–2–(3–fluoro–5–*iso*butoxi–fenil)–4–[(4*S*)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]pirimidin–5–carboxamida (Compuesto 2121)

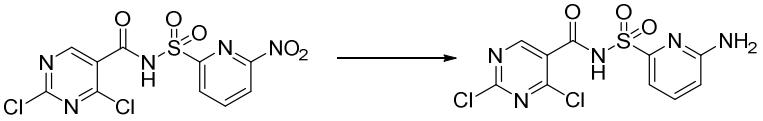
Etapa 1: 2,4–dicloro–*N*–((6–nitropiridin–2–il)sulfonil)pirimidin–5–carboxamida



Una solución de ácido 2,4–dicloropirimidin–5–carboxílico (4,56 g, 23,8 mmol) en cloruro de tionilo (30 mL) se calentó a reflujo durante 1 horay se evaporópara remover el cloruro de tionilo.El residuo se disolvió en diclorometano (50 mL) y 6–nitropiridin–2–sulfonamida (5,14 g, 23,7 mmol) se añadió cuidadosamente seguido por trimetilamina (10 mL).La mezcla de reacción se agitóa temperatura ambiente durante 30 miny se

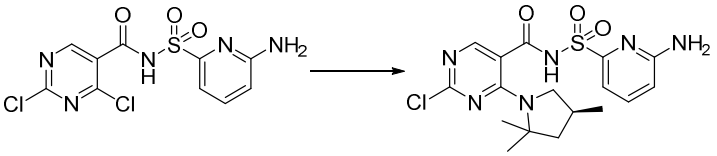
concentró.El material crudo se purificó por cromatografíaen gel de sílice, eluted con 30–100% de acetato de etilo en hexanos, para dar el producto deseado (9,1 g, 100%).

Etapa 2: *N*–((6–aminopiridin–2–il)sulfonil)–2,4–dicloropirimidin–5–carboxamida



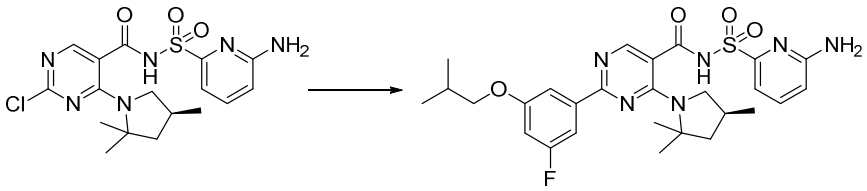
Una mezcla de 2,4–dicloro–*N*–((6–nitropiridin–2–il)sulfonil)pirimidin–5–carboxamida(1,7 g, 4,5 mmol, 1,0 eq) y hierro (2,6 g, 47 mmol, 10 eq) en HCl (1,9 mL 23 mmol, 5,1 eq), etanol (6 mL), tetrahidrofurano (6 mL) y agua (0,90 mL) se calentó a 60 °C durante 1 hora.La mezcla de reacción se filtró a través de celitey se lavó con metanol y acetato de etilo.El filtrado se concentró a presión reducidapara dar el compuesto deseado (1,7 g, 100%) LC–MS: $(M+H)^+$ = 348,0.

Etapa 3: (*S*)–*N*–((6–aminopiridin–2–il)sulfonil)–2–cloro–4–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)pirimidin–5–carboxamida



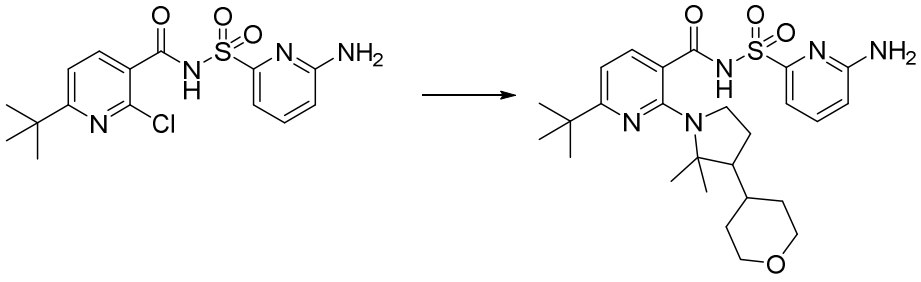
Una mezcla de *N*–((6–aminopiridin–2–il)sulfonil)–2,4–dicloropirimidin–5–carboxamida(0,60 g, 1,7 mmol, 1,0 eq), clorhidratode (*S*)–2,2,4–trimetilpirrolidina (0,26 g, 1,8 mmol, 1,0 eq) y carbonato de potasio (0,96 g, 7,0 mmol, 4,0 eq) en 4,0 mL de dimetilsulfóxidose calentó en un vial cerrado a 125 °C durante 20 horas.La mezcla de reacción se purificó cromatografíaen gel de sílice y eluyendo con un gradiente de 0–80% de metanol en acetato de etilopara dar (*S*)–*N*–((6–aminopiridin–2–il)sulfonil)–2–cloro–4–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)pirimidin–5–carboxamidaen forma de un sólido marrón (0,22 g, 30% de rendimiento).^{1}HRMN (DMSO–d_6, 250 MHz): δ 8,04 (m, 1H), 7,48 (t, *J* = 7,3 Hz, 1H), 7,04 (d, *J* = 7,0 Hz, 1H), 6,51 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 6,25 (s, br, 2H), 2,99 (m, 1H), 2,84 (m, 1H), 2,14 (m, 1H), 1,84 (m, 1H), 1,50 (s, 3H), 1,47 (s, 3H), 1,38 (m, 1H), 0,85 (d, *J* = 6,3 Hz, 3H) ppm.LC–MS: $(M+H)^+$ = 424,9.

Etapa 4: *N*–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–2–(3–fluoro–5–*iso*butoxi–fenil)–4–[(4*S*)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]pirimidin–5–carboxamida (Compuesto 2121)



A *N*–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–2–cloro–4–[(4*S*)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]pirimidin–5–carboxamida (70 mg, 0,1647 mmol), ciclopentil(difenil)fosfane;dicloropaladio;hierro (12,05 mg, 0,01647 mmol) y dioxano (840,0 µL) se añadióácido (3–fluoro–5–*iso*butoxi–fenil)borónico (69,84 mg, 0,3294 mmol), seguido por carbonato de sodio (247,0 µL de 2 M, 0,4941 mmol) bajo una atmósfera de nitrógeno.La mezcla de reacción se irradió a 120 °C en el microondas for 1 hora. La mezcla de reacción se filtróy luego se purificó directamentepor cromatografía preparativa en fase inversautilizando una columna $C_{1}8$ y método de HPLC–MS 10–99 A1B1 (Acetonitrilo–Agua + 5 mmolar HCl, método de 30 min) para obtener en forma de un sólido marrón, *N*–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–2–(3–fluoro–5–*iso*butoxi–fenil)–4–[(4*S*)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]pirimidin–5–carboxamida (Compuesto 2121) (14 mg, 15%) ESI–MS m/z calc. 556,2268, experimental 557,2 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1,71 minutos. 1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8,53 (s, 1H), 7,73 (s, 3H), 7,70 – 7,63 (m, 1H), 7,59 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 7,21 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,07 (d, J = 10,6 Hz, 1H), 6,73 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 3,86 (d, J = 6,6 Hz, 2H), 2,86 – 2,74 (m, 1H), 2,69 (t, J = 10,9 Hz, 1H), 2,34 – 2,18 (m, 1H), 2,13 – 1,99 (m, 1H), 1,95 (dd, J = 11,9, 5,5 Hz, 1H), 1,63 (d, J = 23,9 Hz, 6H), 1,50 (t, J = 12,2 Hz, 1H), 0,99 (d, J = 6,7 Hz, 6H), 0,90 (d, J = 6,3 Hz, 3H).

PREPARACIÓN 116:*N*–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–*ter*–butil–2–(2,2–dimetil–3–tetrahidropiran–4–il–pirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida (Compuesto 2425) (Compuesto 2266)



En un vial de microondas de 5 mL se combinó la *N*–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–*ter*–butil–2–cloro–piridin–3–carboxamida (85 mg, 0,2305 mmol) y fluorocesio (175,0 mg, 42,53 µL, 1,152 mmol) en DMSO (510,0 µL) seguido por K_2CO_3 (318,6 mg, 2,305 mmol) y 2,2–dimetil–3–tetrahidropiran–4–il–pirrolidina (169,0 mg, 0,9220 mmol). El vial se tapó y se calentó hasta 150 °C en un baño de aceitedurante 16 horas. Fluorocesio adicional (175,0 mg, 42,53 µL, 1,152 mmol), K_2CO_3 (318,6 mg, 2,305 mmol) y 2,2–dimetil–3–tetrahidropiran–4–il–pirrolidina (169,0 mg, 0,9220 mmol) se añadióy se calentó hasta 165 °C durante 16 horas más. La mezcla de reacción se filtróy luego se purificó directamentepor cromatografía preparativa en fase inversautilizando una columna C_18 y método de HPLC–MS 10–99% de acetonitrilo–agua + 5 mmolar HCl para obtener *N*–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–*ter*–butil–2–(2,2–dimetil–3–tetrahidropiran–4–il–pirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida (Compuesto 2425) (Compuesto 2266) (80 mg, 66%)en forma de un sólido amarillo pálido, ESI–MS m/z calc. 515,25665, experimental 516,2 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1,31 minutos. 1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 12,47 (s, 1H), 7,70 – 7,52 (m, 2H), 7,17 (dd, J = 7,3, 0,5 Hz, 1H), 6,78 – 6,59 (m, 2H), 5,14 (s, 2H), 3,84 (d, J = 3,5 Hz, 2H), 3,30 (d, J = 10,7 Hz, 2H), 2,84 (t, J = 10,0 Hz, 1H), 2,68 – 2,55 (m, 1H), 2,07 (s, 4H), 1,87 – 1,73 (m, 1H), 1,65 (dd, J = 30,6, 10,5 Hz, 2H), 1,55 (d, J = 8,6 Hz, 6H), 1,49 (s, 3H), 1,28 (d, J = 6,6 Hz, 10H).

Los siguientes compuestos se pueden preparar de la forma descrita en la presente:

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–*ter*–butil–2–(3–ciclopropil–2,2–dimetil–pirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida (Compuesto 2577) (Compuesto 2022),

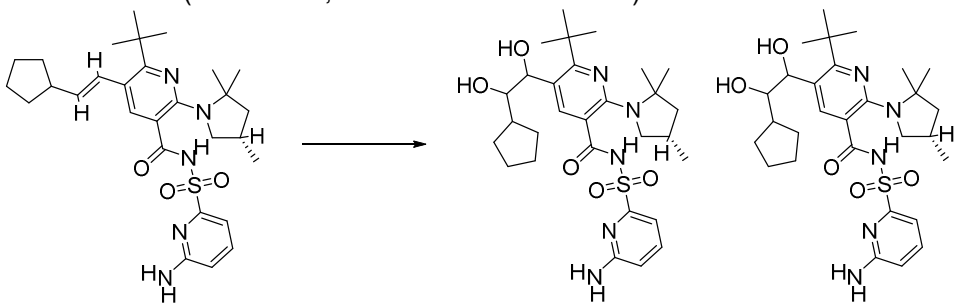
N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–*ter*–butil–2–[3–(ciclopropilmetil)–2,2–dimetil–pirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (Compuesto 2242),

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–2–(3–bencil–2,2–dimetil–pirrolidin–1–il)–6–*ter*–butil–piridin–3–carboxamida (Compuesto 1852),

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–*ter*–butil–2–(3–ciclopropil–2,2–dimetil–pirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida (Compuesto 2577) (Compuesto 2022),

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–*ter*–butil–2–(2,2–dimetil–3–tetrahidropiran–4–il–pirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida (Compuesto 2425) (Compuesto 2266), 6–*ter*–butil–*N*–[(2–oxo–1*H*–piridin–3–il)sulfonil]–2–[(4*S*)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (Compuesto 1765)

PREPARACIÓN 117: *N*–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–*ter*–butil–5–(2–ciclopentil–1,2–dihidroxietil)–2–[(4*S*)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (isómero 1, *estereoisómero R o S*) y *N*–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–*ter*–butil–5–(2–ciclopentil–1,2–dihidroxietil)–2–[(4*S*)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (isómero 2, *estereoisómero R o S*)

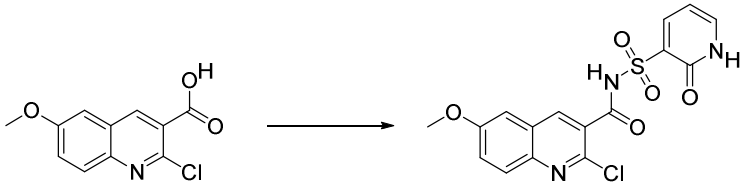


A una solución de *N*–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–*ter*–butil–5–[(E)–2–ciclopentilvinil]–2–[(4*S*)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (8 mg, 0,01 mmol) en acetona (1,0 mL) y agua (0,5 mL), se añadieron*N*–*óxido* de 4–metilmorfolina (16 mg, 0,14 mmol) y tetróxido de osmio (15 µL de 2,5 %p/v, 0,001 mmol), en ese orden y la mezcla de reacciónse agitóbajo aire a temperatura ambiente. Después de 2 h, la mezcla de reacciónse volvió una solución transparente y se concentró hasta dar una pasta amarilla clara. La pastase disolvió en DMSO (1 mL)y se purificó por método de HPLC–MS en fase inversa para obtener los dos dioles diastereoméricosen forma de un sólido blancos. isómero 1:*N*–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–*ter*–butil–5–(2–ciclopentil–1,2–dihidroxi–etil–2–[(4*S*)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (sal de HCl) (2 mg, 23%)ESI–MS m/z calc. 573,29846, experimental 574,4 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1,51 minutos; isómero 2:*N*–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–*ter*–butil–5–(2–ciclopentil–1,2–dihidroxi–etil–2–[(4*S*)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (sal de HCl)(4 mg, 47%)ESI–MS m/z calc. 573,29846, experimental 574,4 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1,55 minutos

Los siguientes compuestos se pueden preparar de la forma descrita en la presente: *N*–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–*ter*–butil–5–(1,2–dihidroxi–3,3–dimetilbutil–2–[(4*S*)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (isómero 1), *N*–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–*ter*–butil–5–(1,2–dihidroxi–3,3–dimetilbutil–2–[(4*S*)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (isómero 2), *N*–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–*ter*–butil–5–(2–ciclohexil–1,2–dihidroxietil–2–[(4*S*)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (isómero 1), *N*–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–*ter*–butil–5–(2–ciclohexil–1,2–dihidroxietil–2–[(4*S*)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (isómero 2),

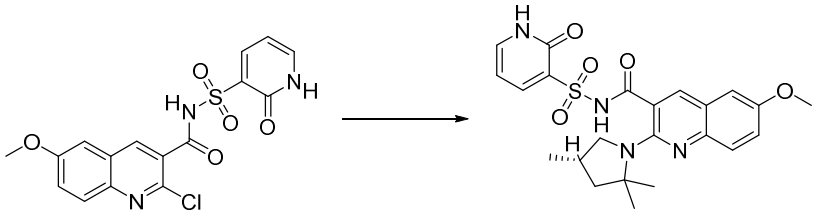
PREPARACIÓN 118: 6–metoxi–*N*–[(2–oxo–1*H*–piridin–3–il)sulfonil]–2–[(4*S*)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]quinolin–3–carboxamida (Compuesto 2419) (Compuesto 2405)

Etapa 1: 2–cloro–6–metoxi–*N*–[(2–oxo–1*H*–piridin–3–il)sulfonil]quinolin–3–carboxamida



Ácido 2–cloroquinolin–3–carboxílico (62 mg, 0,3 mmol) y CDI (73 mg, 0,5mmol) se combinaron en DMF (2 mL)y se agitó a 40 ºC durante 2 horas. En un vial separado, NaH (15 mg, 0,4 mmol)se añadió a 2–metoxipiridin–3–sulfonamida (71 mg, 0,4 mmol) en DMF (1 mL). Las soluciones se combinaron y se agitarondurante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se extrajo en EtOAcy se lavó con HCl (1 N, 1 × 5 mL). La capa acuosa se volvió a lavarcon EtOAc (2 x 10 mL), las capas orgánicas combinadas se lavaroncon salmuera (1× 10 mL)y se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida. El sólido se disolvió en 1,4–dioxano (2 mL) con HCl 4 M (750 uL, 4,0 mmol)y se calentó hasta 90 ºC durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió, el solvente se removió a presión reducidapara obtener un sólido, que se trituró con acetato de etilopara dar el compuesto deseado (89 mg, 79%). ESI–MS m/z 394,2 $(M+1)^+$, tiempo de retención 0,39 minutos.

Etapa 2: 6–metoxi–*N*–[(2–oxo–1*H*–piridin–3–il)sulfonil]–2–[(4*S*)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]quinolin–3–carboxamida (Compuesto 2419) (Compuesto 2405)



2–cloro–*N*–metilsulfonil–quinolin–3–carboxamida (40 mg, 0,1 mmol),carbonato de potasio (69 mg, 0,5 mmol) y (4*S*)–2,2,4–trimetilpirrolidina (sal de HCl) (30 mg, 0,2 mmol) se suspendió en DMSO (1 mL). La reacción se calentó a 120 °C durante 2 días, luego se enfrió, se diluyó con DMSO–metanol, se filtró y luego se purificó por medio de un método de HPLC–MS en fase inversa usando un gradiente dual corrido de 1–99% de fase móvil B durante 15,0 minutos (fase móvil A = H_2O (5 mM TFA), fase móvil B = acetonitrilo) para dar el compuesto deseado (8 mg, 17%). ESI–MS m/z 471,3 $(M+1)^+$, tiempo de retención 1,19 minutos.

Los siguientes compuestos se pueden sintetizar usando los procedimientos descritos en la presente:

6–metil–*N*–[(2–oxo–1*H*–piridin–3–il)sulfonil]–2–[(4*S*)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]quinolin–3–carboxamida (Compuesto 2471) (Compuesto 2405),

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–7–metil–2–[(4*S*)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]quinolin–3–carboxamida (Compuesto 2519),

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–metoxi–2–[(4*S*)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]quinolin–3–carboxamida (Compuesto 2196),

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–metil–2–[(4*S*)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]quinolin–3–carboxamida (Compuesto 2548),

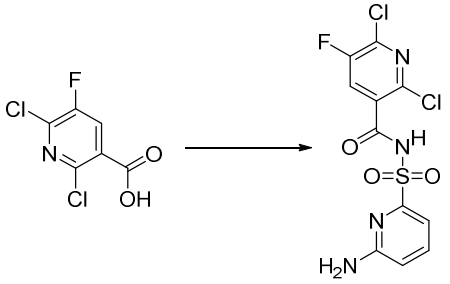
N–[(2–oxo–1*H*–piridin–3–il)sulfonil]–2–[(4*S*)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]quinolin–3–carboxamida (Compuesto 2405),

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–2–[(4*S*)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]quinolin–3–carboxamida (Compuesto 2265) y

N–[(2–metoxi–3–piridil)sulfonil]–7–metil–2–[(4*S*)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]quinolin–3–carboxamida (Compuesto 1859)

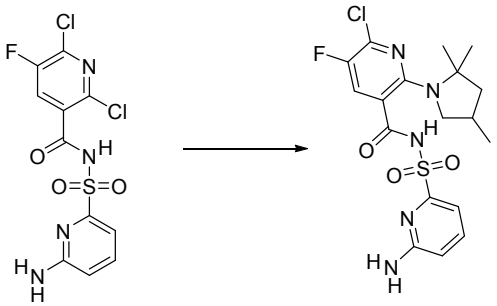
PREPARACIÓN 119: *N*–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–5–fluoro–6–*iso*propoxi–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida (Compuesto 2230)

Etapa 1: *N*–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–2,6–dicloro–5–fluoro–piridin–3–carboxamida



Ácido 2,6–Dicloro–5–fluoro–piridin–3–carboxílico (5,0 g, 23,8 mmol),CDI (6,8 g, 41,9 mmol) y DMF (30 mL) se agitaron a 60 °C durante 50 min. En un recipiente separado, 6–aminopiridin–2–sulfonamida (5,2 g, 29,8 mmol), NaH (1,2 g, 29,8 mmol) y DMF (25 mL). La mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 1 hora. Los contenidos de 6–aminopiridin–2–sulfonamidase añadierongota a gotaal ácido activadoa temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 16 horasa temperatura ambiente. La mezcla de reacción se colocó luego en un baño de hielo, se diluyó con agua (300 mL) y se ajustó el pH a 2. La suspensión resultante se agitó vigorosamente durante 30 min. El precipitado se filtró, se lavó con agua (50 ML x 3) y hexanos (50 mL x 3)y se secó al vacíopara obtener *N*–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–2,6–dicloro–5–fluoro–piridin–3–carboxamida (6,9 g, 79%).

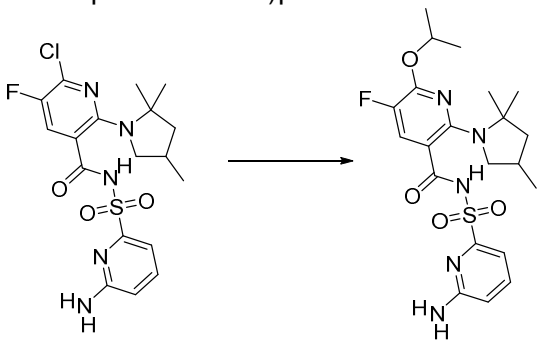
Etapa 2: *N*–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–cloro–5–fluoro–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida



A una solución de *N*–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–2,6–dicloro–5–fluoro–piridin–3–

carboxamida (1,0 g, 2,7 mmol) en DMSO (8 mL) se añadió 2,2,4–trimetilpirrolidina (sal de HCl) (820 mg, 5,5 mmol) y K_2CO_3 (2,3 g, 16,4 mmol). La reacción se agitó a 150 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se filtróy se purificó por medio de HPLC preparativa (1–99% de ACN, 15 min, modificador de HCl) para obtener *N*–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–cloro–5–fluoro–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida (sal de HCl) (200 mg, 30%).

Etapa 3: *N*–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–5–fluoro–6–*iso*propoxi–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida (Compuesto 2230)



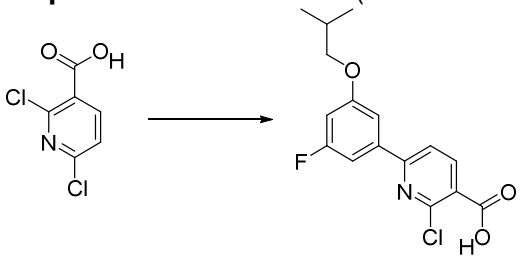
N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–cloro–5–fluoro–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida (sal de HCl) (50 mg, 0,10 mmol),*iso*propanol (31mg, 40 µL, 0,52 mmol),NaH (10 mg, 0,24 mmol) y DMSO (1mL). La mezcla de reacción se agitó a 150 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción luego se filtró y se purificó por medio de HPLC prep (1–99% de ACN, 15min, modificador de HCl) para obtener *N*–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–5–fluoro–6–*iso*propoxi–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida (Compuesto 2230) (sal de HCl) (13 mg, 23%)1H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ 12,26 (s, 1H), 7,66 – 7,55 (m, 2H), 7,17 (dd, J = 7,3, 0,7 Hz, 1H), 6,66 (dd, J = 8,4, 0,8 Hz, 1H), 6,41 (s, 2H), 5,26 (p, J = 6,1 Hz, 1H), 2,60 – 2,51 (m, 1H), 2,49 – 2,40 (m, 1H), 2,33 (p, J = 1,8 Hz, 0H), 2,20 (s, 1H), 1,84 (dd, J = 11,8, 5,6 Hz, 1H), 1,51 (s, 3H), 1,45 (s, 3H), 1,43 – 1,30 (m, 4H), 1,29 (d, J = 6,2 Hz, 3H), 0,85 (d, J = 6,3 Hz, 3H).ESI–MS m/z calc. 465,1846, experimental 466,3 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1,38 minutos.

Los siguientes compuestos se pueden sintetizar usando los procedimientos descritos en la presente:

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(1–ciclopropiletoxi)–5–fluoro–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida (Compuesto 2373) y *N*–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(1,2–dimetilpropoxi)–5–fluoro–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida (Compuesto 1810)

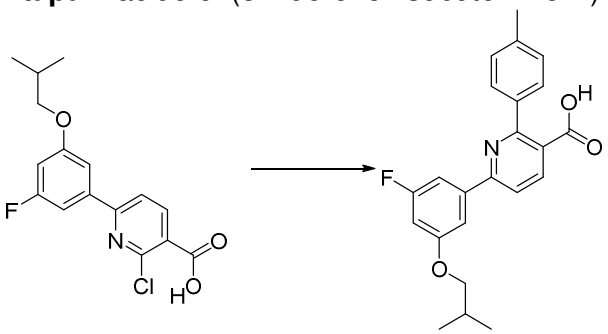
PREPARACIÓN 120: *N*–[(3*R*)–3–aminopirrolidin–1–il]sulfonil–6–(3–fluoro–5–*iso*butoxi–fenil)–2–(*p–tolil*)piridin–3–carboxamida (Compuesto 2276)

Etapa 1: ácido 2–cloro–6–(3–fluoro–5–*iso*butoxi–fenil)piridin–3–carboxílico



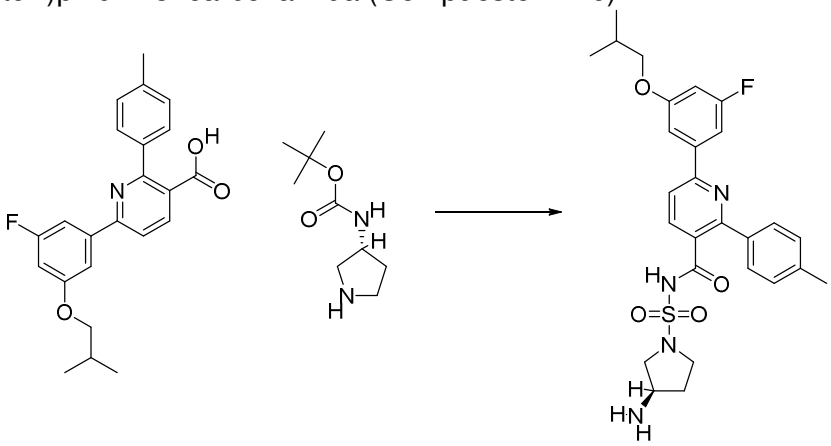
Ácido 2,6–Dicloropiridin–3–carboxílico (1,000 g, 4,861 mmol) en IPA (30 mL),K_2CO_3 (6,075 mL de 2 M, 12,15 mmol) y dicloropaladio;trifenilfosfano (341,2 mg, 0,4861 mmol) se añadió. La mezcla de reacción se calentó hasta 80 ºC bajo una atmósfera de nitrógeno y ácido (3–fluoro–5–*iso*butoxi–fenil)borónico (1,082 g, 5,104 mmol) en IPA (30 mL) se añadiólentamente durante 1 hora. La mezcla de reacción se calentó durante otras 4 h. La mezcla de reacción se enfrió, HCl 6 M (2 mL) se añadióy luego pH se ajustó a 2–3 con 6 M de HCl adicional. La fase orgánica se recolectó, se secó sobre sulfato de sodioy se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por revere fase cromatografía en columna usando 10–80% de ACN en Agua (con modificador de TFA) para dar el compuesto deseado. ESI–MS m/z 324,0 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1,0 minutos.

Etapa 2:ácido 6–(3–fluoro–5–*iso*butoxi–fenil)–2–(*p–tolil*)piridin–3–carboxílico



Una mezcla de ácido 2–cloro–6–(3–fluoro–5–*iso*butoxi–fenil)piridin–3–carboxílico(324 mg, 1,00 mmol), ácido *p–tolil*borónico (272 mg, 2,00 mmol), K_2CO_3 (415 mg, 3,00 mmol) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (116 mg, 0,10 mmol) en DMF (10 mL) se desgasificó bajo una corriente de nitrógeno y se agitó a 120 °C durante 16 horas. Otra alícuota de tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (116 mg, 0,10 mmol) se añadió y la mezcla de reacciónse agitó a 150 °C durante 17 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua, se ajustó a pH 5 con 1 M HCly se extrajo con acetato de etilo. Los extractos combinadosse lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se evaporaron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice usando 0–5% de metanol en diclorometanocomo eluyente para dar ácido 6–(3–fluoro–5–*iso*butoxi–fenil)–2–(*p–tolil*)piridin–3–carboxílico(314 mg, 83%).

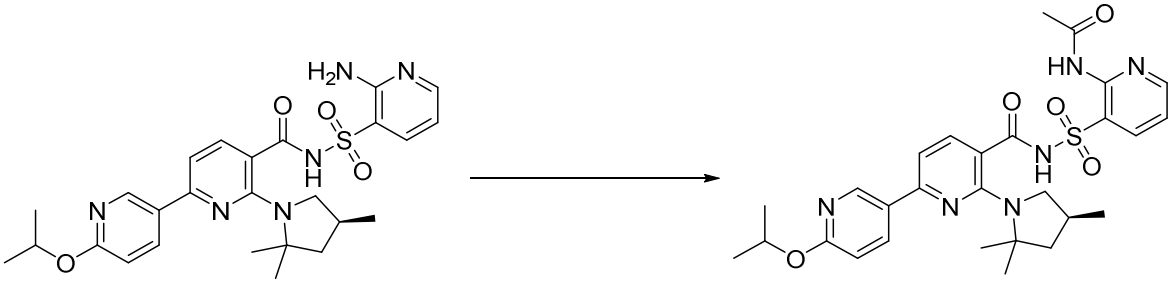
Etapa 3: *N*–[(3*R*)–3–aminopirrolidin–1–il]sulfonil–6–(3–fluoro–5–*iso*butoxi–fenil)–2–(*p–tolil*)piridin–3–carboxamida (Compuesto 2276)



Una solución de ácido 6–(3–fluoro–5–*iso*butoxifenil)–2–(*p–tolil*)nicotínico (38 mg, 0,1 mmol) y cloruro de *N*–(oxometilen)sulfamoílo (17 mg, 10 µL, 0,1 mmol) en diclorometano (1 mL) se agitó durante una hora, luego *N*–[(3R)–pirrolidin–3–il]carbamatode *ter*–butil (28 mg, 0,2 mmol) y trietilamina (15 mg, 21 µL, 0,2 mmol) se añadieron. Después de 17 horas,se añadió HCl (200 µL de 4 M, 0,8 mmol) (en dioxano) y la mezcla de reacciónse agitódurante dos horas.La mezcla de reacción se filtróy se purificó usando un método de HPLC–MS en fase inversa usando una columna Luna C_18 (2) (75 × 30 mm, 5 µm de tamaño de partícula) y un gradiente dual

corrido de 1–99% de fase móvil B durante 15,0 minutos (fase móvil A = H_2O (5 mM de HCl), fase móvil B = CH_3CN. Tasa de flujo = 50 mL/min y temperatura de la columna = 25 ºC) para dar el compuesto deseado. ESI–MS m/z 527,4 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1,62 minutos.

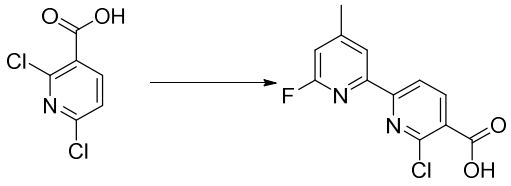
PREPARACIÓN 121: *N*–[(2–acetamido–3–piridil)sulfonil]–6–(6–*iso*propoxi–3–piridil)–2–[(4*S*)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (Compuesto 1976)



N–[(2–amino–3–piridil)sulfonil]–6–(6–*iso*propoxi–3–piridil)–2–[(4*S*)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (80 mg, 0,1525 mmol) en piridina (800 µL, 9,891 mmol) se trató con anhídrido acético (400 µL, 4,239 mmol)y se agitó a temperatura ambientedurante la noche. El producto se aisló por HPLC prep. para dar *N*–[(2–acetamido–3–piridil)sulfonil]–6–(6–*iso*propoxi–3–piridil)–2–[(4*S*)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (Compuesto 1976) (sal de HCl) (20 mg, 21%) 1H RMN (400 MHz, DMSO–d6) ð 8,85 (s, 1H), 8,67 (d, J = 4,7 Hz, 1H), 8,43 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 8,30 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,53 – 7,42 (m, 1H), 7,28 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,87 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 5,31 (p, J = 6,3 Hz, 1H), 2,41 (s, 2H), 2,25 (s, 3H), 2,18 (dt, J = 16,2, 7,6 Hz, 1H), 1,88 (dd, J = 12,1, 5,8 Hz, 1H), 1,55 (d, J = 4,4 Hz, 6H), 1,42 (t, J = 12,0 Hz, 1H), 1,31 (d, J = 6,1 Hz, 6H), 0,74 (d, J = 6,3 Hz, 3H). ESI–MS m/z calc. 566,23114, experimental 567,0 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 2,19 minutos.

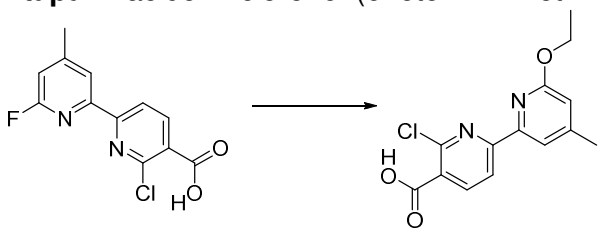
PREPARACIÓN 122: *N*–[(2–amino–3–piridil)sulfonil]–6–(6–etoxi–4–metil–2–piridil)–2–[(4*S*)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (Compuesto 2256)

Etapa 1: ácido 2–cloro–6–(6–fluoro–4–metil–2–piridil)piridin–3–carboxílico



Ácido 2,6–Dicloronicotínico (661 mg, 3,44 mmol),ácido (6–fluoro–4–metil–2–piridil)borónico (560 mg, 3,62 mmol),K_2CO_3 (4,13 mL de 2 M, 8,26 mmol) en IPA (20 mL) se añadió$Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (48,3 mg, 0,07 mmol). La mezcla de reacción se colocó bajo una atmósfera de nitrógeno y se calentó hasta 80 ºC durante 10 h. La mezcla de reacción se filtró, el solvente se evaporóa presión reducida y la mezclacruda se purificó por cromatografía en fase inversa en columna usando 10–80% de acetonitrilo en agua (modificador de TFA) para dar el compuesto deseado. ESI–MS m/z 267,0 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 0,82 minutos.

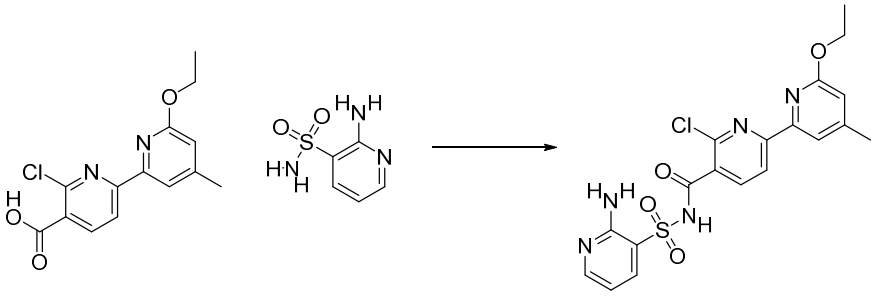
Etapa 2: ácido 2–cloro–6–(6–etoxi–4–metil–2–piridil)piridin–3–carboxílico



Ácido 2–cloro–6–(6–fluoro–4–metil–2–piridil)piridin–3–carboxílico (4,2 g, 15 mmol) se disolvió en una solución de etóxido de sodio (25 mL de 21 %p/v, 79 mmol) en etanol.La mezcla de reacción se calentó hasta 75 ºCy se agitó durante 3 horas.La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (75 mL)y se lavó con agua (1× 75 mL) con un poco de salmuera (20 mL).La capa acuosa se extrajocon EtOAc (1× 75 mL).Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducidapara dar un sólido anaranjado.El sólido se redisolvió en EtOAc (75 mL) y solución acuosa de NaOH (1 M, 75 mL).La capa acuosa se aisló y se acidificó hasta pH 2, se extrajo con EtOAc (2× 75 mL).Las capas orgánicas finales se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentrarona presión reducida.El sólido obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice column, usando 0–10% MeOH/DCM como eluyente para dar ácido 2–cloro–6–(6–etoxi–4–metil–2–

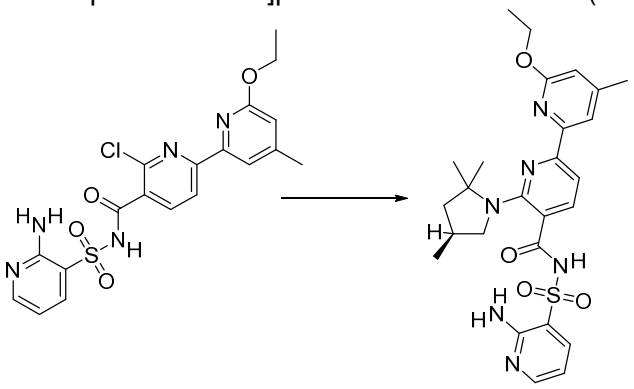
piridil)piridin–3–carboxílico (1,17 g, 25%) en forma de un sólido blanco.ESI–MS m/z calc. 292,06146, experimental 293,1 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1,72 minutos.

Etapa 3: *N*–[(2–amino–3–piridil)sulfonil]–2–cloro–6–(6–etoxi–4–metil–2–piridil)piridin–3–carboxamida



Ácido 2–cloro–6–(6–etoxi–4–metil–2–piridil)piridin–3–carboxílico (200 mg, 0,68 mg)se disolvió en DMF (2,5 mL).CDI (123 mg, 0,75 mmol) se añadió y la mezcla de reacciónse dejó agitar a 60 °C durante 1 hora. En un recipiente separado, la sulfonamidase disolvió en DMF (600 µL) y NaH (34 mg, 0,85 mmol) se añadió y la mezcla de reacciónse agitó durante 45 minutosa temperatura ambiente.La mezcla de ácido carboxílicoactivado luego se añadióa la sulfonamida desprotonada.La mezcla de reacciónfinal se agitó a 60 °C durante la noche.Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacciónse diluyó con EtOAc (50 mL)y se lavó con agua (1× 50 mL) y salmuera (2× 75 mL).La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducidapara dar el compuesto deseado (297 mg, 97%).ESI–MS m/z 448,0 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 0,53 minutos.

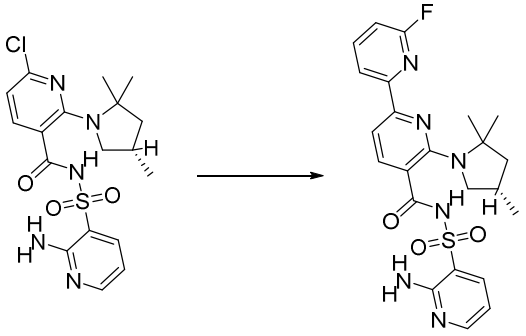
Etapa 4: *N*–[(2–amino–3–piridil)sulfonil]–6–(6–etoxi–4–metil–2–piridil)–2–[(4*S*)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (Compuesto 2256)



2–cloro–6–(6–etoxi–4–metil–2–piridil)–*N*–metilsulfonil–piridin–3–carboxamida (60 mg, 0,13 mmol) y (4*S*)–2,2,4–trimetilpirrolidina (base libre, 45 mg, 0,4 mmol) se combinaron en DMSO (100 µL).Carbonato de potasio (55 mg, 0,4 mmol) se añadió y la mezcla de reacciónse calentó durante la noche a 140 °C, luego 165 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción se purificó usando un método de HPLC en fase inversa usando una columna Luna $C_1$8 (2) (50 × 21,2 mm, 5 µm de tamaño de partícula) y un gradiente dual corrido de 10–99% de fase móvil B durante 15,0 minutos (fase móvil A = agua (desionizada, ningún modificador de ácido), fase móvil B = acetonitrilo) para dar el compuesto deseado. ESI–MS m/z 525,3 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1,57 minutos.

PREPARACIÓN 123: *N*–[(2–amino–3–piridil)sulfonil]–6–[6–(dietilamino)–2–piridil]–2–[(4*S*)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (Compuesto 1845)

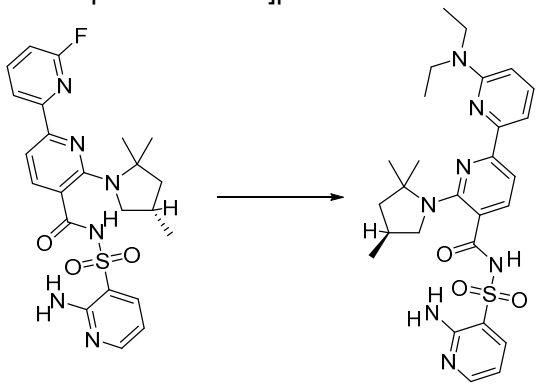
Etapa 1: *N*–[(2–amino–3–piridil)sulfonil]–6–(6–fluoro–2–piridil)–2–[(4*S*)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida



Una mezcla de *N*–[(2–amino–3–piridil)sulfonil]–6–cloro–2–[(4*S*)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (0,12 g, 0,28 mmol),ácido (6–fluoro–2–piridil)borónico (0,06 g, 0,42 mmol),[1,1′–bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II), complejo con diclorometano (0,02 g, 0,02 mmol) y Na_2CO_3 (0,09 g, 0,85 mmol) en DMF (2,2 mL) y agua (566 µL) se desgasificó bajo una corriente de nitrógeno y se agitó a 100 °C durante 20 horas. La mezcla de reacción se diluyó con aguay se extrajo con acetato de etilo. Los extractos combinadosse lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se evaporaron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice usando 0–5% de metanol en

diclorometanocomo eluyente para dar *N*–[(2–amino–3–piridil)sulfonil]–6–(6–fluoro–2–piridil)–2–[(4*S*)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (0,11 g, 80%) en forma de un sólido amarillo.

Etapa 2: *N*–[(2–amino–3–piridil)sulfonil]–6–[6–(dietilamino)–2–piridil]–2–[(4*S*)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (Compuesto 1845)



Una solución de *N*–[(2–amino–3–piridil)sulfonil]–6–(6–fluoro–2–piridil)–2–[(4*S*)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (30 mg, 0,06 mmol) y dietilamina (1 mL, 9,67 mmol) se agitó en un recipiente sellado a 120 °C durante 17 horas, luego 150 °C durante 22 horas. La dietilaminase removió al vacío y el residuo se purificó usando un método de HPLC–MS en fase inversa usando una columna Luna $C_1$8 (2) (75 × 30 mm, 5 µm de tamaño de partícula) y un gradiente dual corrido de 25–75% de fase móvil B durante 15,0 minutos (fase móvil A = H_2O (5 mM de HCl), fase móvil B = CH_3CN) para dar el compuesto deseado.ESI–MS m/z 483,5 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 0,88 minutos

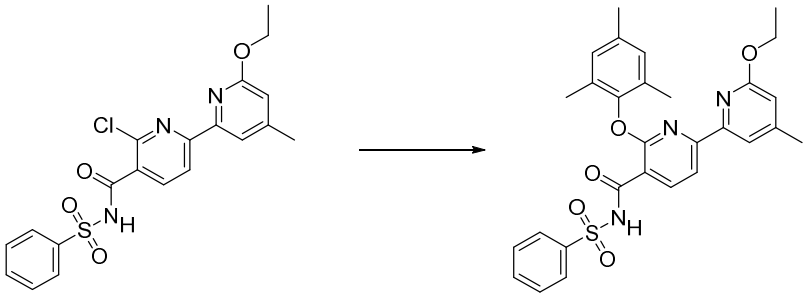
Los siguientes compuestos se pueden sintetizar usando los procedimientos descritos en la presente

N–[(2–amino–3–piridil)sulfonil]–6–[6–(2,2–dimetilpropilamino)–2–piridil]–2–[(4*S*)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (Compuesto 2500),

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–[6–(dietilamino)–5–metil–2–piridil]–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida (Compuesto 1907),

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–[6–(*iso*butilamino)–5–metil–2–piridil]–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida (Compuesto 2362), *N*–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–[6–(dietilamino)–4–metil–2–piridil]–2–[(4*S*)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (Compuesto 2002), 6–(6–etoxi–4–metil–2–piridil)–*N*–(1*H*–pirazol–3–ilsulfonil)–2–[(4*S*)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (Compuesto 2487), *N*–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–[6–[2–(2–etoxietoxi)etoxi]–4–metil–2–piridil]–2–[(4*S*)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (Compuesto 1696), *N*–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–[6–(2–*iso*propoxietoxi)–4–metil–2–piridil]–2–[(4*S*)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (Compuesto 1703), *N*–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–[6–(2–etoxietoxi)–4–metil–2–piridil]–2–[(4*S*)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (Compuesto 1700), *N*–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–[6–[isopropil(metil)amino]–5–metil–3–piridil]–2–[(4*S*)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (Compuesto 2687), *N*–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–[6–(isopropilamino)–5–metil–3–piridil]–2–[(4*S*)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (Compuesto 2688) *N*–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–[6–[etil(metil)amino]–5–metil–3–piridil]–2–[(4*S*)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (Compuesto 2689), *N*–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–[6–[2–etoxietil(metil)amino]–5–metil–3–piridil]–2–[(4*S*)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (Compuesto 2685), *N*–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–[6–[2–(2–etoxietoxi)etil–metil–amino]–5–metil–3–piridil]–2–[(4*S*)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (Compuesto 2684) y *N*–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–[6–(2–etoxietilamino)–5–metil–3–piridil]–2–[(4*S*)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (Compuesto 2686).

PREPARACIÓN 124: *N*–(bencensulfonil)–6–(6–etoxi–4–metil–2–piridil)–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida (Compuesto 2455)



N–[(2–amino–3–piridil)sulfonil]–2–cloro–6–(6–etoxi–4–metil–2–piridil)piridin–3–carboxamida(50 mg, 0,1 mmol) y 2,4,6–trimetil–fenol (45 mg, 0,3 mmol) se disolvieron en DMSO (175 µL) y dioxano (175 µL).Hidruro de sodio (13mg, 0,3 mmol) se añadió y la mezcla de reacciónse calentó bajo irradiación a microondas a 150 °C durante 20 minutos. La mezcla de reacción se purificó usando un método de HPLC en fase inversa usando una columna Luna C_18 (2) (50 × 21,2 mm, 5 µm de tamaño de partícula) y un gradiente dual corrido de 10–99% de fase móvil B durante 15,0 minutos (fase móvil A = agua (desionizada, ningúnmodificador de ácido), fase móvil B = acetonitrilo) para dar *N*–(bencensulfonil)–6–(6–etoxi–4–metil–2–piridil)–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida (Compuesto 2455). ESI–MS m/z 532,5 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 2,52 minutos.

Los siguientes compuestos se pueden sintetizar usando los procedimientos descritos en la presente:

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(6–etoxi–4–metil–2–piridil)–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida (Compuesto 2511),

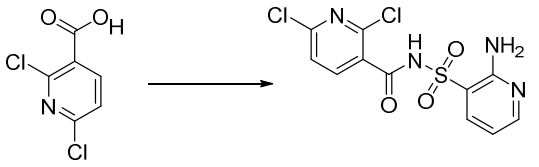
N–[(2–amino–3–piridil)sulfonil]–6–(6–etoxi–4–metil–2–piridil)–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida (Compuesto 1795),

6–(6–etoxi–4–metil–2–piridil)–*N*–(1*H*–pirazol–3–ilsulfonil)–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida (Compuesto 2301) y

6–(6–etoxi–4–metil–2–piridil)–*N*–[(2–oxo–1*H*–piridin–3–il)sulfonil]–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida (Compuesto 1768).

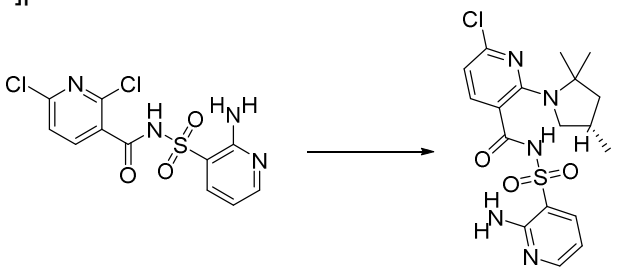
PREPARACIÓN 125: *N*–[(2–amino–3–piridil)sulfonil]–6–tetrahidropiran–2–il–2–[(4*S*)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (Compuesto 2351)

Etapa 1:*N*–[(2–amino–3–piridil)sulfonil]–2,6–dicloro–piridin–3–carboxamida



Ácido 2,6–dicloropiridin–3–carboxílico (1,5 g, 7,8 mmol) y CDI (1,9 g, 11,7 mmol) en DMF (17 mL) se agitó a 60 °C. En un vial separado,2–aminopiridin–3–sulfonamida (1,7 g, 9,8 mmol) y NaH (0,4 g, 9,8 mmol) en DMF (8 mL) se agitó a temperatura ambiente. Las dos mezclas de reacción se combinaron y se agitarondurante la nochea temperatura ambiente. La mezcla de reacción se extrajo en EtOAcy se lavó con HCl (1 N, 1 × 25 mL) y la capa acuosa se lavó con EtOAc (4 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaroncon salmuera (1× 15 mL)y se secaron sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida. El sólido resultante que se rompió se lavó con acetato de etilo y el licor madre se concentró,el residuo se lavó con acetato de etilo y hexanospara obtener *N*–[(2–amino–3–piridil)sulfonil]–2,6–dicloro–piridin–3–carboxamida (2,5 g, 94%) en forma de un sólido blanco. 1H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ 8,28 – 8,12 (m, 2H), 8,07 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,87 (dd, J = 7,7, 5,4 Hz, 1H).

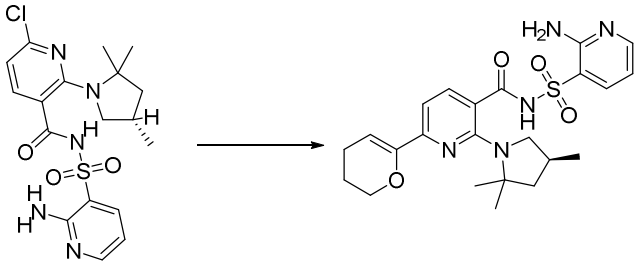
Etapa 2: *N*–[(2–amino–3–piridil)sulfonil]–6–cloro–2–[(4*S*)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida



DMSO (17 mL) se añadió a *N*–[(2–amino–3–piridil)sulfonil]–2,6–dicloro–piridin–3–carboxamida (2,1 g, 6,0 mmol),(4*S*)–2,2,4–trimetilpirrolidina (sal de HCl) (1,1 g, 7,3 mmol) y carbonato de potasio (3,3g, 24 mmol). La mezcla de reacción se selló y se agitó a 120 °Cdurante 2 días. La mezcla de reacción se dejó enfriar y luego se diluyó con acetato de etilo (40 mL) y agua (60 mL). A la capa acuosa, se añadió acuoso HCl a pH 7y luego se lavó con acetato de etilo (5 x 50 mL). Las capas orgánicas

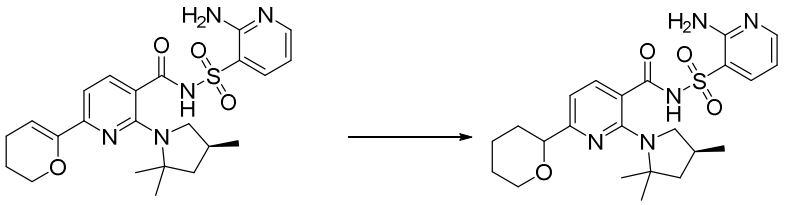
combinadas se concentraronhasta la mitad del volumen, luegose lavaroncon salmueray se secaron sobre sulfato de sodio, se filtró y se evaporóa presión reducidapara dar *N*–[(2–amino–3–piridil)sulfonil]–6–cloro–2–[(4*S*)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (2,5 g, 100%)en forma de un polvo amarillo. 1H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ 8,26 (dd, J = 4,8, 1,8 Hz, 1H), 8,06 (dd, J = 7,9, 1,8 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 6,79 (dd, J = 7,9, 4,8 Hz, 1H), 6,64 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 2,46 – 2,34 (m, 2H), 2,19 – 2,03 (m, 1H), 1,82 (dd, J = 12,1, 5,6 Hz, 1H), 1,47 (d, J = 3,3 Hz, 6H), 1,36 (t, J = 12,2 Hz, 1H), 0,74 (d, J = 6,3 Hz, 3H).

Etapa 3: *N*–[(2–amino–3–piridil)sulfonil]–6–(3,4–dihidro–2H–piran–6–il)–2–[(4*S*)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (Compuesto 1699)



N–[(2–amino–3–piridil)sulfonil]–6–cloro–2–[(4*S*)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (32 mg, 0,08 mmol), 2–(3,4–dihidro–2H–piran–6–il)–4,4,5,5–tetrametil–1,3,2–dioxaborolano (19 mg, 0,09 mmol) y 1,3–bis(2,6–di*iso*propilfenil)–4,5–dihidroimidazol; 3–cloropiridina; dicloropaladio (3 mg, 0,005 mmol, 5 mol%) se disolvió en EtOH (600 µL)y la solución de carbonato de potasio (150 µL, 2M) se añadió. La mezcla de reacción se calentó a 120 °C durante 16 horasbajo una atmósfera de nitrógeno.La mezcla de reacción se enfrió, se filtró y se purificó por medio de LC/MS utilizando un gradiente de 25–75% de acetonitrilo en 5 mM de HCl acuoso. Carbonato de sodiose añadió a las fracciones recolectadas (pH 7–8) y los solventes se removieronhasta sequedadpara obtener el compuesto deseado. ESI–MS m/z 472,3 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1,18 minutos

Etapa 4: *N*–[(2–amino–3–piridil)sulfonil]–6–tetrahidropiran–2–il–2–[(4*S*)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (Compuesto 2351)



A *N*–[(2–amino–3–piridil)sulfonil]–6–(3,4–dihidro–2H–piran–6–il)–2–[(4*S*)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (Compuesto 1699) (37 mg, 0,08 mmol) en EtOH (3 mL), paladio sobre carbón (8 mg, 0,008 mmol, 10p/p%) se añadió. La mezcla de reacción se agitóbajo una atmósfera de hidrógeno 16 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtróy se evaporóhasta sequedad, se disolvió en DMSO–metanoly se purificó por medio de un método de HPLC–MS en fase inversa usando un gradiente dual corrido de 1–99% de fase móvil B durante 15,0 minutos. Fase móvil A = H_2O (5 mM TFA) Fase móvil B = acetonitrilopara obtener *N*–[(2–amino–3–piridil)sulfonil]–6–tetrahidropiran–2–il–2–[(4*S*)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida(Compuesto 2351). ESI–MS m/z 474,4$(M+1)^+$; tiempo de retención: 1,15 minutos.

Los siguientes compuestos se pueden sintetizar usando los procedimientos descritos en la presente:

N–[(2–amino–3–piridil)sulfonil]–6–(1,2–dimetilpropil)–2–[(4*S*)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (Compuesto 1911)

N–[(2–amino–3–piridil)sulfonil]–6–(5,5–dimetil–2–oxo–ciclohexil)–2–[(4*S*)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (Compuesto 1793)

N–[(2–amino–3–piridil)sulfonil]–6–norbornan–2–il–2–[(4*S*)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (Compuesto 2097)

N–[(2–amino–3–piridil)sulfonil]–6–tetrahidropiran–4–il–2–[(4*S*)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (Compuesto 1850)

N–[(2–amino–3–piridil)sulfonil]–6–(2–ciclopropiletil)–2–[(4*S*)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (Compuesto 2553)

N–[(2–amino–3–piridil)sulfonil]–6–(2–hidroxi–5,5–dimetil–ciclohexil)–2–[(4*S*)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (Compuesto 2047)

N–(bencensulfonil)–6–tetrahidropiran–2–il–2–[(4*S*)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (Compuesto 1868)

N–(bencensulfonil)–6–*iso*butil–2–[(4*S*)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (Compuesto 2246)

N–(bencensulfonil)–6–tetrahidrofuran–3–il–2–[(4*S*)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (Compuesto 2277)

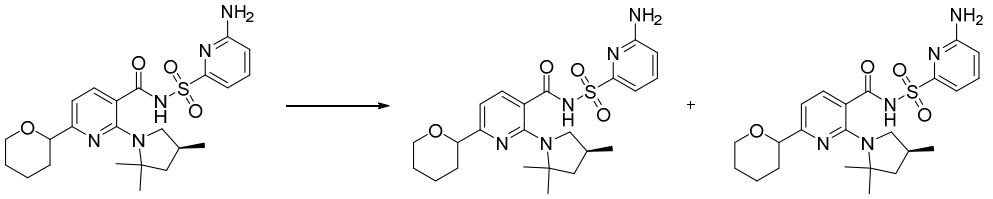
N–[(2–amino–3–piridil)sulfonil]–6–tetrahidropiran–3–il–2–[(4*S*)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (Compuesto 2311)

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(3–biciclo[2,2,1]hept–2–enil)–2–[(4*S*)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (Compuesto 2709)

N–[(2–amino–3–piridil)sulfonil]–6–[4–(trifluorometil)ciclohexil]–2–[(4*S*)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (Compuesto 2077) (isómero 1, estereoisómero cis o trans)

N–[(2–amino–3–piridil)sulfonil]–6–[4–(trifluorometil)ciclohexil]–2–[(4*S*)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (Compuesto 2432) (isómero 2, estereoisómero cis o trans).

PREPARACIÓN 126: *N*–[(2–amino–3–piridil)sulfonil]–6–tetrahidropiran–2–il–2–[(4*S*)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (Compuesto 2351) (isómero 1, *estereoisómero RS o SS*) y *N*–[(2–amino–3–piridil)sulfonil]–6–tetrahidropiran–2–il–2–[(4*S*)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (Compuesto 2351) (isómero 2, *estereoisómero RS o SS*)



Los estereoisómeros se separaron usando cromatografía líquida supercrítica en una columna Phenomenex LUX–4 (250 x 10 mm), 5 µm usando 48 % de EtOH/IPA (50/50) en CO_2 a una tasa de flujo de 10,0 mL/min.Los enantiómeros separados se concentraron por separadohasta sequedadpara dar los compuestos puros. SFC Pico

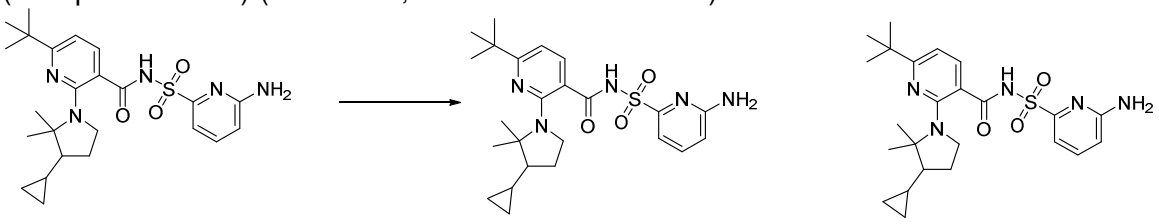
1:*N*–[(2–amino–3–piridil)sulfonil]–6–tetrahidropiran–2–il–2–[(4*S*)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (Compuesto 2351)ESI–MS m/z 474,4$(M+1)^+$; tiempo de retención: 1,15 minutos. SFC Pico 2: *N*–[(2–amino–3–piridil)sulfonil]–6–tetrahidropiran–2–il–2–[(4*S*)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (Compuesto 2351)ESI–MS m/z 474,4$(M+1)^+$; tiempo de retención: 1,15 minutos.

Los siguientes compuestos se pueden sintetizar usando los procedimientos descritos en la presente:

N–[(2–amino–3–piridil)sulfonil]–6–[2–tetrahidropiran–2–il]–2–[(4S)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (Compuesto 2672) (isómero 1, *estereoisómero RS o SS*) y

N–[(2–amino–3–piridil)sulfonil]–6–[2–tetrahidropiran–2–il]–2–[(4S)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (Compuesto 2675) (isómero 2, *estereoisómero RS o SS*).

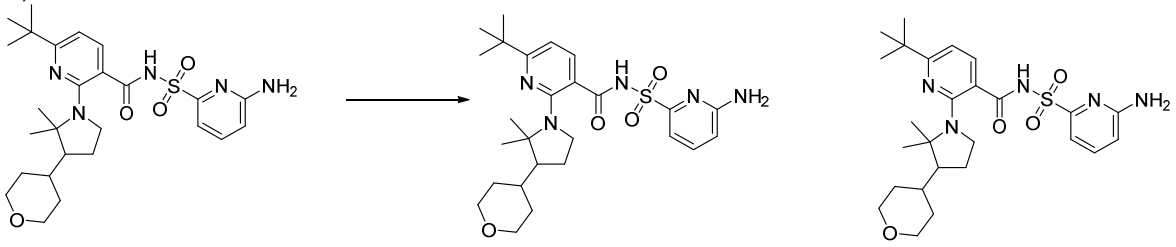
PREPARACIÓN 127: *N*–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–*ter*–butil–2–(3–ciclopropil–2,2–dimetil–pirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida (Compuesto 2577) (Compuesto 2022) (isómero 1, *estereoisómero R o S*) y *N*–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–*ter*–butil–2–(3–ciclopropil–2,2–dimetil–pirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida (Compuesto 2577) (Compuesto 2022) (isómero 2, *estereoisómero R o S*)



Los estereoisómeros se separaron usando cromatografía líquida supercrítica en una columna ChiralPak AD–H (250 x 10 mm), 5µm usando 22% de EtOH/MeOH (90:10, 20 mM NH_3) en CO_2 a una tasa de flujo de 10,0 mL/min.Los enantiómeros separados se concentraron por separado, se diluyeron con acetato de etilo (3 mL) y se lavaron con ácido clorhídrico acuoso 1 N.Las capas orgánicas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se evaporaron hasta sequedadpara dar los compuestos puros. SFC Pico

1:*N*–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–*ter*–butil–2–(3–ciclopropil–2,2–dimetil–pirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida (Compuesto 2577) (Compuesto 2022) 1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 12,35 (s, 1H), 7,59 (d, J = 7,7 Hz, 2H), 7,14 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 6,73 – 6,58 (m, 2H), 6,43 (s, 2H), 2,79 (s, 1H), 2,62 (s, 1H), 1,80 – 1,59 (m, 2H), 1,56 (s, 3H), 1,51 (s, 3H), 1,27 (s, 9H), 1,13 – 1,03 (m, 1H), 0,71 – 0,58 (m, 1H), 0,56 – 0,46 (m, 1H), 0,46 – 0,33 (m, 1H), 0,24 (td, J = 9,2, 5,0 Hz, 1H), 0,12 – 0,01 (m, 1H) . SFC Pico 2: *N*–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–*ter*–butil–2–(3–ciclopropil–2,2–dimetil–pirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida (Compuesto 2577) (Compuesto 2022) 1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 12,35 (s, 1H), 7,58 (d, J = 7,1 Hz, 2H), 7,14 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 6,77 – 6,56 (m, 2H), 6,42 (s, 2H), 2,79 (s, 1H), 2,66 (dd, J = 12,3, 10,5 Hz, 1H), 1,69 (d, J = 20,9 Hz, 2H), 1,56 (s, 3H), 1,51 (s, 3H), 1,27 (s, 9H), 1,17 – 1,05 (m, 1H), 0,73 – 0,63 (m, 1H), 0,58 – 0,47 (m, 1H), 0,40 (dd, J = 8,2, 3,9 Hz, 1H), 0,24 (dd, J = 9,0, 4,1 Hz, 1H), 0,07 (dd, J = 9,0, 4,0 Hz, 1H).

PREPARACIÓN 128: *N*–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–*ter*–butil–2–(2,2–dimetil–3–tetrahidropiran–4–il–pirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida (Compuesto 2425) (Compuesto 2266) (isómero 1, *estereoisómero R o S*) y *N*–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–*ter*–butil–2–(2,2–dimetil–3–tetrahidropiran–4–il–pirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida (Compuesto 2425) (Compuesto 2266) (isómero 2, *estereoisómero R o S*)

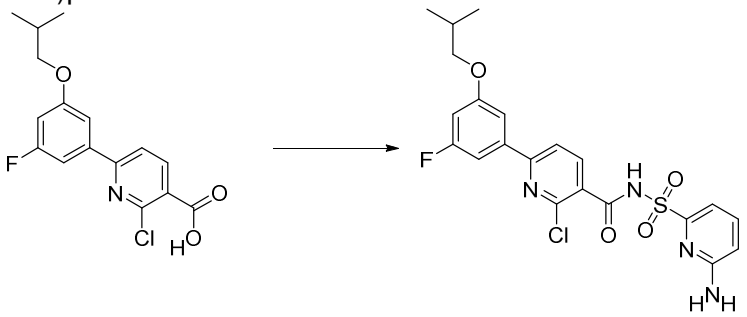


Los estereoisómeros se separaron usando cromatografía líquida supercrítica en una columna ChiralPak AD–H (250 x 10 mm), 5 µm usando 12% MeOH en CO_2 a una tasa de flujo de 10,0 mL/min.Los enantiómeros separados se concentraron por separado, se diluyeron con acetato de etilo (3 mL) y se lavaron con ácido clorhídrico acuoso 1 N.Las capas orgánicas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se evaporaron hasta sequedadpara dar los compuestos puros. SFC Pico 1:*N*–[(6–amino–2–

piridil)sulfonil]–6–*ter*–butil–2–(2,2–dimetil–3–tetrahidropiran–4–il–pirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida (Compuesto 2425) (Compuesto 2266) ESI–MS *m/z* calc. 515,25665, experimental 516,2 (M+1) $^{+}$; tiempo de retención: 1,31 minutos. SFC Pico 2: *N*–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–*ter*–butil–2–(2,2–dimetil–3–tetrahidropiran–4–il–pirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida (Compuesto 2425) (Compuesto 2266) ESI–MS *m/z* calc. 515,25665, experimental 516,2 (M+1) $^{+}$; tiempo de retención: 1,31 minutos. 1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 12,48 (s, 1H), 7,70 – 7,52 (m, 2H), 7,17 (dd, J = 7,3, 0,5 Hz, 1H), 6,70 (dd, J = 9,7, 8,5 Hz, 2H), 5,19 (s, 2H), 3,84 (td, J = 11,1, 3,7 Hz, 2H), 3,38 – 3,18 (m, 2H), 2,84 (t, J = 10,0 Hz, 1H), 2,68 – 2,55 (m, 1H), 2,07 (s, 4H), 1,81 (t, J = 6,4 Hz, 1H), 1,65 (dd, J = 30,6, 10,5 Hz, 2H), 1,55 (d, J = 8,6 Hz, 6H), 1,49 (s, 3H), 1,28 (d, J = 6,6 Hz, 10H).

PREPARACIÓN 129: *N*–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–2–(3,4–dimetil–1–piperidil)–6–(3–fluoro–5–*iso*butoxi–fenil)piridin–3–carboxamida (Compuesto 2532) (Compuesto 2178) (Compuesto 2062) (Compuesto 1863)

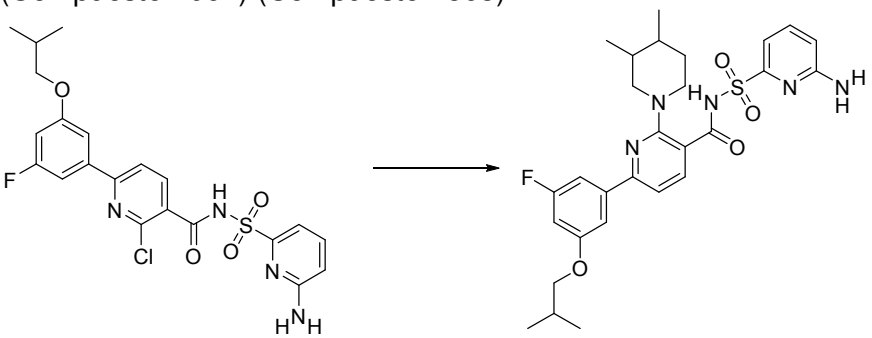
Etapa 1: *N*–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–2–cloro–6–(3–fluoro–5–*iso*butoxi–fenil)piridin–3–carboxamida



El ácido 2–cloro–6–(3–fluoro–5–*iso*butoxi–fenil)piridin–3–carboxílico (3,91 g, 9,66 mmol) se disolvió en DMF (31mL) se agitóbajo nitrógeno y CDI (2,35 g, 14,5 mmol) se añadió en una porción. La mezcla de reacción se calentó hasta 65 ºCy se calentó durante 1 h. Entretanto en un envase separado,se suspendió 6–aminopiridin–2–sulfonamida (2,09 g, 12,1 mmol) en DMF (15 mL) bajo nitrógeno y NaH (483 mg, 12,1 mmol) se añadió en porcionespara mitigar la producción de gas y la reacción se agitó durante 1 h. Las dos reacciones se combinaron en una porción a 65 ºC. La reacción

se agitó durante 15 miny se evaporó. La mezcla de reacción se vertió en hielo y se acidificó (pH =4) por adición de HCl 6 M. La mezcla resultante se extrajocon acetato de etilo (1 L). Las capas orgánicas se lavaroncon salmuera (2 x 500 mL), se secó sobre sulfato de sodioy se evaporóa presión reducida. El material crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de síliceeluyendo con 0–100% de acetato de etilo en hexanospara dar *N*–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–2–cloro–6–(3–fluoro–5–*iso*butoxi–fenil)piridin–3–carboxamida (4,02 g, 887%)ESI–MS m/z calc. 478,08777, experimental 479,1 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 0,7 minutos.

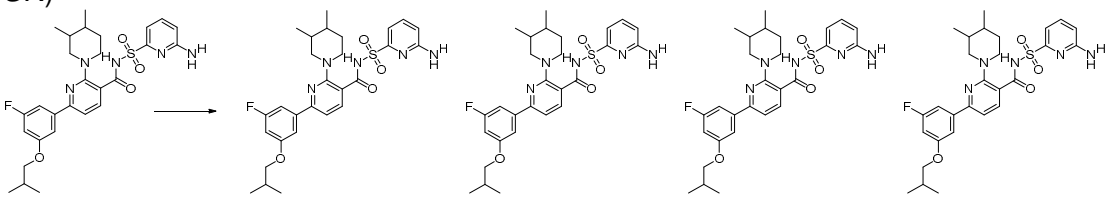
Etapa2: *N*–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–2–(3,4–dimetil–1–piperidil)–6–(3–fluoro–5–*iso*butoxi–fenil)piridin–3–carboxamida (Compuesto 2532) (Compuesto 2178) (Compuesto 2062) (Compuesto 1863)



N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–2–cloro–6–(3–fluoro–5–*iso*butoxi–fenil)piridin–3–carboxamida (100 mg, 0,21 mmol) y fluorocesio (156 mg, 38,5 µL, 1,04 mmol) en DMSO (600 µL) seguido por K_2CO_3 (289 mg, 2,09 mmol) y 3,4–dimetilpiperidina (118 mg, 1,04 mmol). La mezcla de reacción se selló y se calentó hasta 150 °Cdurante la noche, luego 165 °Cdurante 6 horas. La mezcla de reacción se filtróy luego se purificó directamentepor HPLC–MS en fase inversa usando 10–99% Acetonitrilo–Agua + 5 mmolar HCl como eluyente para obtener *N*–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–2–(3,4–dimetil–1–piperidil)–6–(3–fluoro–5–*iso*butoxi–fenil)piridin–3–carboxamida (Compuesto 2532) (Compuesto 2178) (Compuesto 2062) (Compuesto 1863) (86 mg, 74%),en forma de un sólido amarillo pálidoESI–MS m/z calc. 555,23157, experimental 556,2 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 2,0 minutos. 1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 12,66 (s, 1H), 7,81 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,65 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,50 – 7,41 (m, 3H), 7,22 (d, J = 7,3

Hz, 1H), 6,91 (d, J = 10,9 Hz, 1H), 6,72 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,47 (s, 1H), 3,85 (d, J = 6,5 Hz, 2H), 3,51 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 3,40 (d, J = 12,8 Hz, 1H), 3,13 (d, J = 11,8 Hz, 1H), 2,97 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 2,06 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 1,89 – 1,72 (m, 2H), 1,42 (s, 2H), 1,00 (d, J = 6,7 Hz, 6H), 0,87 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 0,77 (d, J = 6,6 Hz, 3H

Etapa 3: *N*–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–2–(3,4–dimetil–1–piperidil)–6–(3–fluoro–5–*iso*butoxi–fenil)piridin–3–carboxamida (Compuesto 2532) (Compuesto 2178) (Compuesto 2062) (Compuesto 1863) (isómeros 1–4, *estereoisómero RR, RS, SS o SR*)



Los estereoisómeros se separaron usando cromatografía líquida supercrítica en una columna ChiralCel OZ–H (250 x 10 mm), 5µm usando 25% de MeOH:EtOH 50:50 en CO_2 a una tasa de flujo de 10,0 mL/min.Los enantiómeros separados se concentraron por separadopara dar el compuesto puro. SFC Pico 1:*N*–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–2–(3,4–dimetil–1–piperidil)–6–(3–fluoro–5–*iso*butoxi–fenil)piridin–3–carboxamida (Compuesto 2532) (Compuesto 2178) (Compuesto 2062) (Compuesto 1863) ESI–MS m/z calc. 555,23157, experimental 556,2 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 2,02 minutos. SFC Pico 2 (*N*–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–2–(3,4–dimetil–1–piperidil)–6–(3–fluoro–5–*iso*butoxi–fenil)piridin–3–carboxamida (Compuesto 2532) (Compuesto 2178) (Compuesto 2062) (Compuesto 1863) ESI–MS m/z calc. 555,23157, experimental 556,2 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 2,01 minutos. SFC Pico 3 *N*–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–2–(3,4–dimetil–1–piperidil)–6–(3–fluoro–5–*iso*butoxi–fenil)piridin–3–carboxamida (Compuesto 2532) (Compuesto 2178) (Compuesto 2062) (Compuesto 1863) ESI–MS m/z calc. 555,23157, experimental 556,2 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1,96 minutos. SFC Pico 4ESI–MS m/z calc. 555,23157, experimental 556,2 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1,96 minutos. 1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 12,66 (s, 1H), 7,79 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,63 (t, J = 10,7 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 11,6 Hz, 3H), 7,20 (d, J = 6,5

Hz, 1H), 6,90 (d, J = 10,7 Hz, 1H), 6,70 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 6,44 (s, 2H), 3,84 (d, J = 6,5 Hz, 2H), 3,50 (s, 1H), 3,38 (s, 1H), 3,12 (d, J = 13,0 Hz, 1H), 2,96 (s, 1H), 2,08 – 1,98 (m, 1H), 1,80 (s, 2H), 1,41 – 1,37 (m, 1H), 1,30 – 1,22 (m, 1H), 1,00 (d, J = 6,7 Hz, 7H), 0,86 (d, J = 6,5 Hz, 4H), 0,76 (d, J = 6,6Hz, 3H).

Los siguientes compuestos se pueden sintetizar usando los procedimientos descritos en la presente:

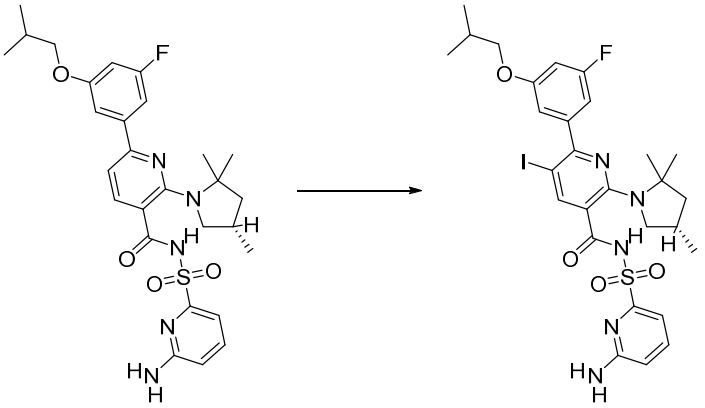
N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–2–(2,5–dimetil–1–piperidil)–6–(3–fluoro–5–*iso*butoxi–fenil)piridin–3–carboxamida (Compuesto 2451) (Compuesto 1993) (Compuesto 1864) (Compuesto 1855) (isómeros 1–4, estereoisómeros *RR*, *RS*, *SS*, *SR*), usando como columna SFC ChiralCel OZ–H (250 x 10 mm), 5 µm y eluyente 25% MeOH (20 mM NH_3) en CO2

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(3–fluoro–5–*iso*butoxi–fenil)–2–(6–metil–8–azaespiro[3,4]octa*N*–8–il)piridin–3–carboxamida (Compuesto 2552) (Compuesto 2269), se usó como columna SFC ChiralPak IA (250 x 10 mm), 5 µm y eluyente 22% de EtOH (0,1% de TFA) en CO2

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–2–(2–etil–2,4–dimetil–pirrolidin–1–il)–6–(3–fluoro–5–*iso*butoxi–fenil)piridin–3–carboxamida (Compuesto 2213) (Compuesto 2058) (Compuesto 1817) (Compuesto 1729),usando como columna SFC ChiralCel OZ–H (250 x 10 mm), 5 µm y eluyente 22% IPA:EtOH 50:50 en CO_2

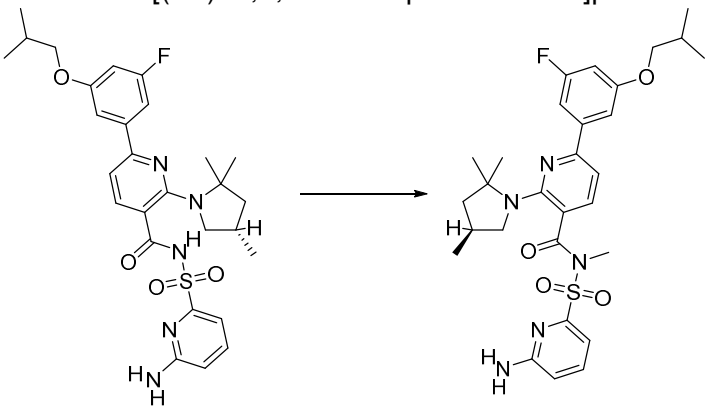
N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–2–(2,2–dimetil–4–(trifluorometil)pirrolidin–1–il)–6–(3–fluoro–5–*iso*butoxi–fenil)piridin–3–carboxamida, se usó como columna SFC ChiralCel OZ–H (250 x 10 mm), 5 µm y eluyente 25 % MeOH:EtOH (50:50) en CO_2

PREPARACIÓN 130: *N*–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(3–fluoro–5–*iso*butoxi–fenil)–5–yodo–2–[(4*S*)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (Compuesto 2009)



N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(3–fluoro–5–*iso*butoxi–fenil)–2–[(4*S*)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (100 mg, 0,18 mmol) se disolvió en CH_2Cl_2 (700 µL) y se trató con 1–yodopirrolidin–2,5–diona (44 mg, 0,19 mmol).La mezcla de reacción se dejó agitar a 40 °C durante 30 minutos.Las sustancias volátilesse evaporaronbajo una corriente lenta de gas nitrógeno.El residuo restante se redisolvió en DMSO, se filtró y se purificó por HPLC en fase inversa usando una columna Luna C_18 (2) (50 × 21,2 mm, 5 µm de tamaño de partícula) y un gradiente dual corrido de 30–99% de fase móvil B durante 15,0 minutos (fase móvil A = agua (desionizada, no modificador de ácido), fase móvil B = acetonitrilo) para dar el compuesto deseado. ESI–MS m/z calc. 681,1282, experimental 682,2 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 2,26 minutos.

PREPARACIÓN 131: *N*–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(3–fluoro–5–*iso*butoxi–fenil)–*N*–metil–2–[(4*S*)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (Compuesto 2258)

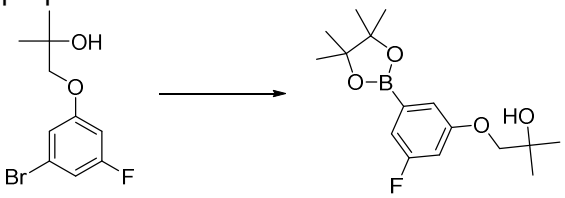


N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(3–fluoro–5–*iso*butoxi–fenil)–2–[(4*S*)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (500 mg, 0,90 mmol) en DMF (5 mL) se

trató con Cs_2CO_3 (352 mg, 1,1 mmol) y la mezcla de reacciónse agitó durante 0,5 h a temperatura ambiente, luego se snfrió en un baño de hieloy se trató con MeI (141 mg, 61 µL, 1,0 mmol). La mezcla de reacción se agitódurante la nochea temperatura ambiente. La suspensión se añadió a agua (25ml), se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y la suspensión se filtróy se lavó con agua. El sólido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice se usó como diclorometanocomo eluyente para dar *N*–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(3–fluoro–5–*iso*butoxi–fenil)–*N*–metil–2–[(4*S*)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (Compuesto 2258) (315 mg, 61%). ESI–MS m/z 570,0 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 3,4 minutos; 1H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ 7,67 – 7,54 (m, 2H), 7,49 (t, J = 1,8 Hz, 1H), 7,40 (dt, J = 10,2, 1,8 Hz, 1H), 7,23 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,06 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 6,89 (dt, J = 10,7, 2,3 Hz, 1H), 6,70 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,64 (s, 2H), 3,84 (d, J = 6,7 Hz, 2H), 3,43 (s, 3H), 2,82 (s, 1H), 2,64 (s, 1H), 2,34 – 2,22 (m, 1H), 2,05 (hept, J = 6,6 Hz, 1H), 1,91 (dd, J = 11,9, 5,7 Hz, 1H), 1,62 (d, J = 4,4 Hz, 6H), 1,46 (t, J = 12,1 Hz, 1H), 0,99 (d, J = 6,7 Hz, 6H), 0,94 (d, J = 6,3 Hz, 3H)

PREPARACIÓN 132: *N*–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–2–(2,6–dimetilfenoxi)–6–[3–fluoro–5–(2–hidroxi–2–metil–propoxi)fenil]piridin–3–carboxamida (Compuesto 1890)

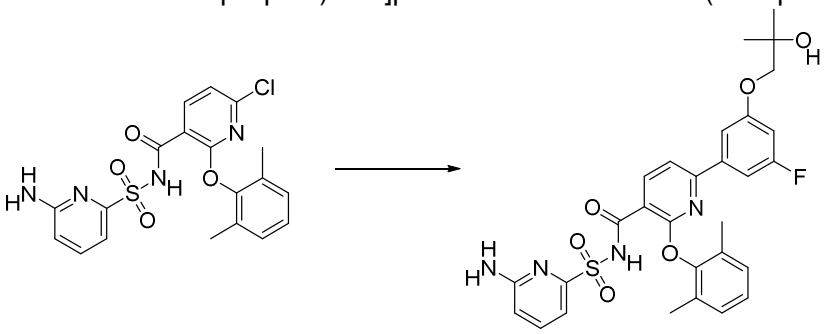
Etapa 1: 1–[3–fluoro–5–(4,4,5,5–tetrametil–1,3,2–dioxaborolan–2–il)fenoxi]–2–metil–propan–2–ol



A una suspensión de 1–(3–bromo–5–fluoro–fenoxi)–2–metil–propan–2–ol (25,0 g, 95 mmol),Bis(pinacolato)diboro (26,5 g, 105 mmol) y KOAc (18,7 g, 190 mmol) en dioxano (375 mL) bajo una atmósfera de nitrógeno se añadió $Pd(dppf)Cl_2$.DCM (768 mg, 1,0 mmol) y la mezcla de reacciónse calentó hasta 103 °C durante 2 horas, se enfrió y se agitó durante la nochea temperatura ambiente.La mezcla de reacción se filtró a través de Florisil y el filtrado se concentró a presión reducidapara obtener un

aceite amarillo.El aceite se purificó por cromatografía en columna de gel de síliceeluido con EtOAc/heptano (10 – 20% de EtOAc) para obtener 1–[3–fluoro–5–(4,4,5,5–tetrametil–1,3,2–dioxaborolan–2–il)fenoxi]–2–metil–propan–2–ol (12,6 g (86%) en forma de un líquido amarillo pálido.

Etapa 2: *N*–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–2–(2,6–dimetilfenoxi)–6–[3–fluoro–5–(2–hidroxi–2–metil–propoxi)fenil]piridin–3–carboxamida (Compuesto 1890)



N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–cloro–2–(2,6–dimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida (140 mg, 0,32 mmol),1–[3–fluoro–5–(4,4,5,5–tetrametil–1,3,2–dioxaborolan–2–il)fenoxi]–2–metil–propan–2–ol (215 mg, 0,69 mmol),carbonato de potasio (647 µL de 2 M, 1,29 mmol) y 1,3–bis(2,6–di*iso*propilfenil)–4,5–dihidroimidazol; 3–cloropiridina; dicloropaladio (PEPPSI–IPr) (11 mg, 0,02 mmol) se combinaron en etanol (3 mL) y la mezcla de reacciónse calentó a 80 °C durante 21 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta 40 °C, AcOH glacial (0,20 mL) se añadió, se filtró y el filtrado evaporated a presión reducida. El residuo se disolvió en DMSO (3 mL), se filtró y se purificó usando un método de HPLC–MS en fase inversa usando una columna Luna $C_{1}8$ (2) (75 × 30 mm, 5 µm de tamaño de partícula) y un gradiente dual corrido de 10–99% de fase móvil B durante 30,0 minutos (fase móvil A = H_2O (5 mM de HCl), fase móvil B = CH_3CN) para dar *N*–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–2–(2,6–dimetilfenoxi)–6–[3–fluoro–5–(2–hidroxi–2–metil–propoxi)fenil]piridin–3–carboxamida (Compuesto 1890) (sal de HCl) (80 mg, 40 %)1H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ 12,39 (s, 1H), 8,16 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,66 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,24 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,21 – 7,14 (m, 4H), 7,14 – 7,07 (m, 1H), 6,84 (dt, J = 10,6, 2,3 Hz, 1H), 6,72 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,54 (s, 2H), 4,61 (s, 1H), 3,61 (s, 2H), 2,07 (s, 1H), 2,06 (s, 6H), 1,19 (s,

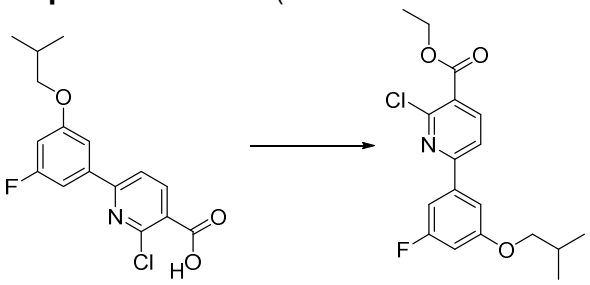
6H).ESI–MS m/z calc. 580,1792, experimental 581,2 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1,76 minutos.

El siguiente compuesto se puede sintetizar usando los procedimientos descritos en la presente:

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–2–(2,6–dimetilfenoxi)–6–[3–fluoro–5–(3–hidroxi–2–metil–propoxi)fenil]piridin–3–carboxamida (Compuesto 1797)

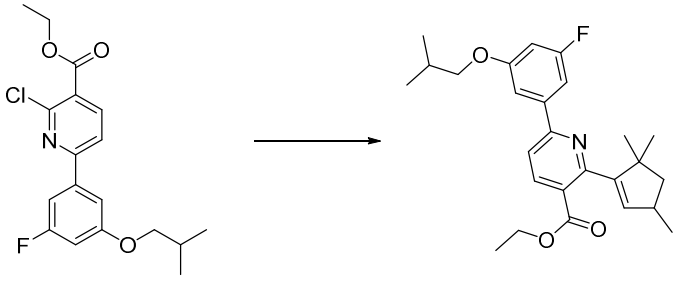
PREPARACIÓN 133: *N*–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(3–fluoro–5–*iso*butoxi–fenil)–2–(3,5,5–trimetilciclopenten–1–il)piridin–3–carboxamida (Compuesto 2081) (Compuesto 2039)

Etapa 1: 2–cloro–6–(3–fluoro–5–*iso*butoxi–fenil)piridin–3–carboxilato de etilo



A una solución de ácido 2–cloro–6–(3–fluoro–5–*iso*butoxi–fenil)piridin–3–carboxílico (1,3 g, 4,0 mmol) en etanol (40 mL) se añadió lentamente cloruro de tionilo (1,0 g, 584 µL, 8,0 mmol) y la mezcla de reacciónse agitó a reflujo durante seis horas. El solvente se evaporóa presión reducidapara dar 2–cloro–6–(3–fluoro–5–*iso*butoxi–fenil)piridin–3–carboxilatode etilo (1,3 g, 95%) en forma de un ácido incoloro.

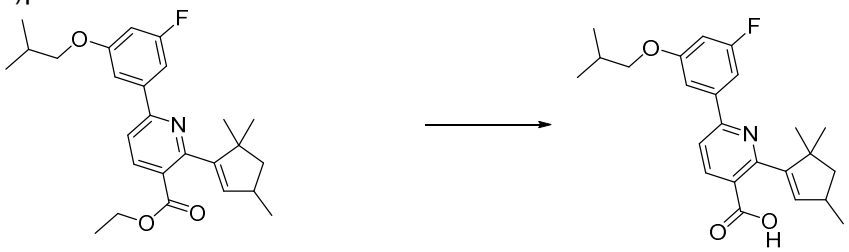
Etapa 2: 6–(3–fluoro–5–*iso*butoxi–fenil)–2–(3,5,5–trimetilciclopenten–1–il)piridin–3–carboxilato de etilo



Una mezcla de 2–cloro–6–(3–fluoro–5–*iso*butoxi–fenil)piridin–3–carboxilatode etilo (700 mg, 1,99 mmol),4,4,5,5–tetrametil–2–(3,5,5–trimetilciclopenten–1–il)–1,3,2–

dioxaborolano (517 mg, 2,19 mmol),dicloruro de 1,1'–bis(difenilfosfino)ferrocen–paladio (437 mg, 0,60 mmol) y Na_2CO_3 (633 mg, 5,97 mmol) en dioxano (9 mL) y agua (1 mL) se calentó en un recipiente sellado a 150 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se filtró y los sólidos se lavaroncon EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se evaporaron y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice usando un gradiente de 100% de hexanos a 20% de EtOAc en hexanospara obtener 6–(3–fluoro–5–*iso*butoxi–fenil)–2–(3,5,5–trimetilciclopenten–1–il)piridin–3–carboxilatode etilo (97 mg, 11%) en forma de un sólido blanco. ESI–MS m/z calc. 425,23663, experimental 426,2 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 2,4 minutos.

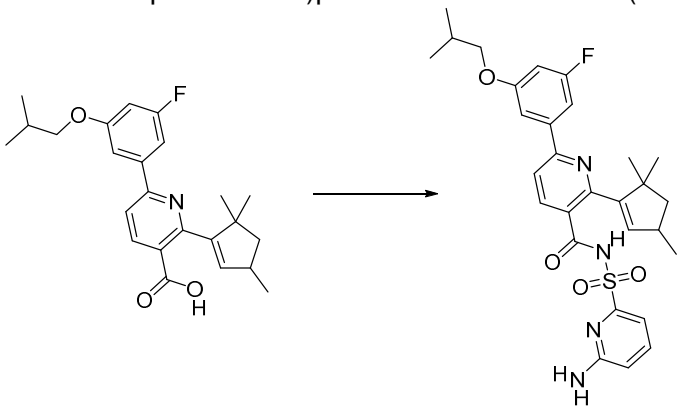
Etapa 3: ácido 6–(3–fluoro–5–*iso*butoxi–fenil)–2–(3,5,5–trimetilciclopenten–1–il)piridin–3–carboxílico



A una solución de 6–(3–fluoro–5–*iso*butoxi–fenil)–2–(3,5,5–trimetilciclopenten–1–il)piridin–3–carboxilatode etilo (92 mg, 0,2 mmol) en THF (520 µL) se añadió NaOH (650 µL de 1 M, 0,6 mmol)y luego MeOH (520 µL) y la mezcla de reacciónse calentó hasta 50 °C durante 4 hrs. La mezcla de reacción se neutralizócon 1 M HCl (3,0 mL)y se extrajo con EtOAc (10 mL x 2). Los extractos combinadosse secaron sobre Na_2SO_4y se evaporarona presión reducidapara dar ácido 6–(3–fluoro–5–*iso*butoxi–fenil)–2–(3,5,5–trimetilciclopenten–1–il)piridin–3–carboxílico (77 mg, 90%) en forma de un sólido amarillo pálido.ESI–MS m/z calc. 397,20532, experimental 398,2 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1,92 minutos; 1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 13,11 (s, 1H), 7,98 (s, 2H), 7,56 (s, 1H), 7,49 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 6,93 (d, J = 10,7 Hz, 1H), 5,67 (s, 1H), 3,85 (d, J = 6,6 Hz, 2H), 2,87 (dd, J = 14,1, 7,0 Hz, 1H), 2,13 – 1,98 (m, 2H), 1,46 – 1,38 (m, 4H), 1,24 (s, 4H), 1,08 (d, J = 6,9 Hz, 3H), 0,99 (d, J = 6,7 Hz, 6H).

Etapa 4: *N*–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(3–fluoro–5–*iso*butoxi–fenil)–2–(3,5,5–

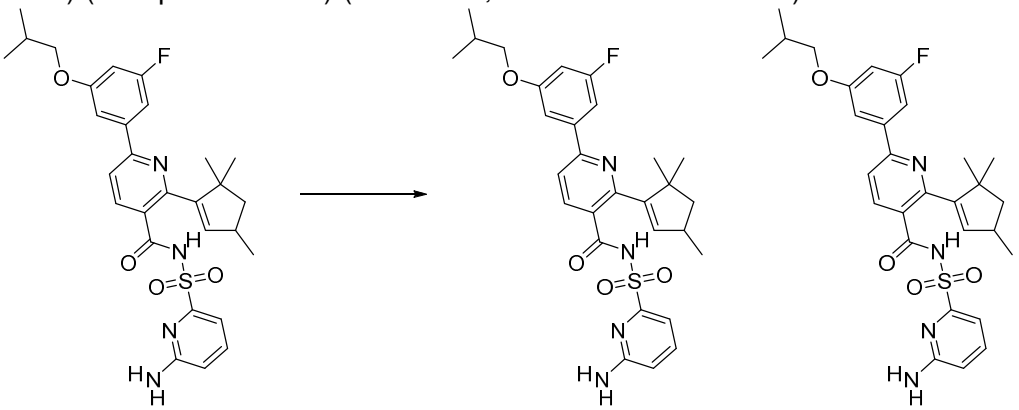
trimetilciclopenten–1–il)piridin–3–carboxamida (Compuesto 2081) (Compuesto 2039)



Ácido 6–(3–fluoro–5–*iso*butoxi–fenil)–2–(3,5,5–trimetilciclopenten–1–il)piridin–3–carboxílico (74 mg, 0,19 mmol) y CDI (45 mg, 0,28 mmol) se mezclaron en DMF (740 µL) bajo una atmósfera de nitrógeno y la mezcla de reacciónse calentó hasta 45 ºC durante 45 minutos. En un vial separado, 6–aminopiridin–2–sulfonamida (80,62 mg, 0,4655 mmol) y NaH (18 mg, 0,46 mmol) se mezclaron lentamente en DMF (370,0 µL) y mezclase calentó hasta 45 ºC durante 45 minutos. La 6–aminopiridin–2–sulfonamida la mezcla de reacción se añadió al ácido activado y la mezcla de reacciónse calentó a 50 ºC durante 16h. La mezcla de reacción se filtróy luego se purificó directamentepor cromatografía preparativa en fase inversautilizando una columna $C_{1}8$ y método de HPLC–MS 10–99% de fase móvil B (fase móvil A = agua (desionizada, ningún modificador de ácido), fase móvil B = acetonitrilo) para obtener *N*–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(3–fluoro–5–*iso*butoxi–fenil)–2–(3,5,5–trimetilciclopenten–1–il)piridin–3–carboxamida (Compuesto 2081) (Compuesto 2039) (64 mg, 62%) en forma de un sólido blanquecino,ESI–MS m/z calc. 552,22064, experimental 553,4 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 2,25 minutos; 1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 12,55 (s, 1H), 7,96 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,86 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,68 – 7,60 (m, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,49 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 7,20 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,01 – 6,84 (m, 1H), 6,72 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,55 (s, 2H), 5,62 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 3,85 (d, J = 6,6 Hz, 2H), 2,66 (ddd, J = 14,3, 7,4, 1,8 Hz, 1H), 2,03 (dd, J = 13,2, 6,6 Hz, 1H), 1,95 (dd, J = 12,1, 7,5 Hz, 1H), 1,38 – 1,28 (m, 4H), 1,25 (s, 3H), 0,99 (d, J = 6,7 Hz, 6H), 0,93 (d, J = 6,9 Hz, 3H).

Etapa 5: *N*–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(3–fluoro–5–*iso*butoxi–fenil)–2–(3,5,5–

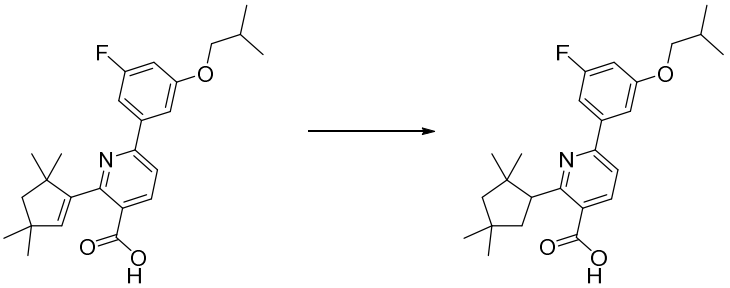
trimetilciclopenten–1–il)piridin–3–carboxamida (Compuesto 2081) (Compuesto 2039) (isómero 1, *estereoisómero R o S*) y *N*–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(3–fluoro–5–*iso*butoxi–fenil)–2–(3,5,5–trimetilciclopenten–1–il)piridin–3–carboxamida (Compuesto 2081) (Compuesto 2039) (isómero 2, *estereoisómero R o S*)



Los estereoisómeros se separaron usando cromatografía líquida supercrítica en una columna ChiralCel AD–H (250 x 10 mm), 5 µm usando 20% de EtOH (0,1% de TFA) en CO_2 a una tasa de flujo de 10,0 mL/min.Los enantiómeros separados se concentraron por separadopara dar el compuesto puro. SFC Pico 1:*N*–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(3–fluoro–5–*iso*butoxi–fenil)–2–(3,5,5–trimetilciclopenten–1–il)piridin–3–carboxamida (Compuesto 2081) (Compuesto 2039) (isómero 1, *estereoisómero R o S*)ESI–MS m/z calc. 552,22064, experimental 553,2 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 2,26 minutos. SFC Pico 2 *N*–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(3–fluoro–5–*iso*butoxi–fenil)–2–(3,5,5–trimetilciclopenten–1–il)piridin–3–carboxamida (Compuesto 2081) (Compuesto 2039) (isómero 2, *estereoisómero R o S*) ESI–MS m/z calc. 552,22064, experimental 553,2 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 2,26 minutos.

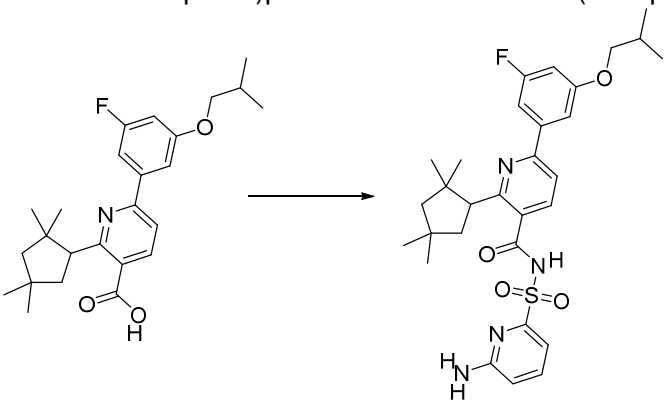
PREPARACIÓN 134: *N*–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(3–fluoro–5–*iso*butoxi–fenil)–2–(2,2,4,4–tetrametilciclopentil)piridin–3–carboxamida (Compuesto 2492) (Compuesto 2374)

Etapa 1: ácido 6–(3–fluoro–5–*iso*butoxi–fenil)–2–(2,2,4,4–tetrametilciclopentil)piridin–3–carboxílico



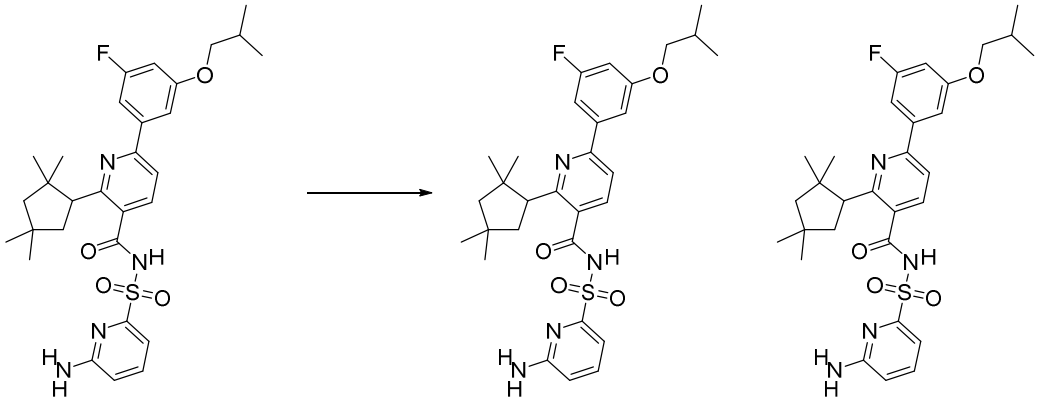
Una mezcla de ácido 6–(3–fluoro–5–*iso*butoxi–fenil)–2–(3,3,5,5–tetrametilciclopenten–1–il)piridin–3–carboxílico (389 mg, 0,94 mmol) (preparadode modo similar a lo descrito en la preparación AA),hidróxido de paladio (80 mg, 0,57 mmol) y formiato de amonio (1,19 g, 18,91 mmol) en etanol (10 mL) se combinaron en un vial de microondas y se calentó hasta 85 °Cdurante 3h. La mezcla de reacción se enfrióhasta temperatura ambiente y otra alícuota de formiato de amonio (1,19 g, 18,91 mmol)ehidróxido de paladio (80 mg, 0,57 mmol) se añadióy se irradió en condiciones de microondas a 85 °Cdurante 4h.La mezcla de reacción se filtró sobre celite, se lavó con metanol y el filtrado se concentróa presión reducida, luego se diluyó con HCl 1 Ny se lavó con acetato de etilo (2X).Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentrarona presión reducidaen un aceite claro. El aceite se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice usando un gradiente de 100% de diclorometano a 20% de metanol en diclorometanoseguido por 20% de metanol en acetato de etilopara dar ácido 6–(3–fluoro–5–*iso*butoxi–fenil)–2–(2,2,4,4–tetrametilciclopentil)piridin–3–carboxílico (52 mg, 13%) en forma de un sólido blanco.

Etapa 2: *N*–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(3–fluoro–5–*iso*butoxi–fenil)–2–(2,2,4,4–tetrametilciclopentil)piridin–3–carboxamida (Compuesto 2492) (Compuesto 2374)



Una solución de ácido 6–(3–fluoro–5–*iso*butoxi–fenil)–2–(2,2,4,4–tetrametilciclopentil)piridin–3–carboxílico (52 mg, 0,13 mmol) y carbonildiimidazol (31 mg, 0,19 mmol) en dimetilformamida (0,5 mL) se agitó a 45 °Cdurante 90 minutos. Una solución separadade 6–aminopiridin–2–sulfonamida (44 mg, 0,25 mmol)e hidruro de sodio (10 mg, 0,25 mmol) en dimetilformamida (0,5 mL) se agitó a 45 °C durante 45 minutosluego se añadióal ácido activado y la mezcla resultante se agitó a 45 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se filtróy se purificó usando un método de HPLC–MS en fase inversa usando una columna Luna $C_{1}8$ (2) (75 × 30 mm, 5 µm de tamaño de partícula) y un gradiente dual corrido de 1–99% de fase móvil B durante 15,0 minutos (fase móvil A = H_2O (5 mM de HCl), fase móvil B = acetonitrilo) para dar *N*–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(3–fluoro–5–*iso*butoxi–fenil)–2–(2,2,4,4–tetrametilciclopentil)piridin–3–carboxamida (Compuesto 2492) (Compuesto 2374) (sal de HCl) (51 mg, 67%) en forma de un sólido blanquecino.1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 12,63 (s, 1H), 7,91 (dd, J = 20,4, 8,2 Hz, 2H), 7,66 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,51 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 6,93 (d, J = 10,7 Hz, 1H), 6,73 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,51 (s, 2H), 3,86 (d, J = 6,6 Hz, 2H), 3,58 (dd, J = 12,2, 6,5 Hz, 1H), 2,55 (d, J = 12,3 Hz, 1H), 2,06 (dt, J = 13,2, 6,6 Hz, 1H), 1,63 (dd, J = 12,4, 6,4 Hz, 1H), 1,50 (d, J = 13,0 Hz, 1H), 1,39 (d, J = 12,9 Hz, 1H), 1,15 (s, 3H), 1,08 – 0,93 (m, 9H), 0,80 (s, 3H), 0,69 (s, 3H).ESI–MS m/z calc. 568,25195, experimental 569,3 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 2,4 minutos.

Etapa 3: *N*–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(3–fluoro–5–*iso*butoxi–fenil)–2–(2,2,4,4–tetrametilciclopentil)piridin–3–carboxamida (Compuesto 2492) (Compuesto 2374) (isómero 1, *estereoisómero R o S*) y *N*–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(3–fluoro–5–*iso*butoxi–fenil)–2–(2,2,4,4–tetrametilciclopentil)piridin–3–carboxamida (Compuesto 2492) (Compuesto 2374) (isómero 2, *estereoisómero R o S*)

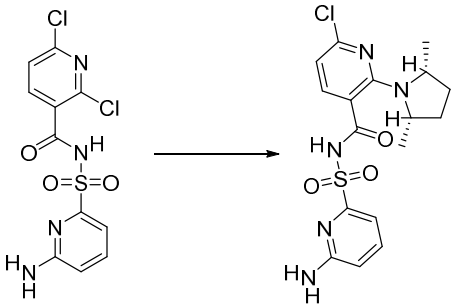


Los estereoisómeros se separaron usando cromatografía líquida supercrítica en una columna Chiralpak IC (250 x 10mm), 5 µm usando 17 % de EtOH (DeNat) + 0,1% de TFA en CO_2 a una tasa de flujo de 10,0 mL/min.Los enantiómeros separados se concentraron por separadopara dar el compuesto puro. SFC Pico 1: *N*–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(3–fluoro–5–*iso*butoxi–fenil)–2–(2,2,4,4–tetrametilciclopentil)piridin–3–carboxamida (Compuesto 2492) (Compuesto 2374) ESI–MS m/z calc. 568,25195, experimental 569,3 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 2,4 minutos. 1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,87 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,70 (dd, J = 8,3, 7,4 Hz, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,46 – 7,38 (m, 2H), 6,83 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,75 (dt, J = 10,5, 2,3 Hz, 1H), 3,82 (d, J = 6,5 Hz, 2H), 3,67 (dd, J = 12,3, 6,4 Hz, 1H), 2,66 (t, J = 12,5 Hz, 1H), 2,11 (dt, J = 13,3, 6,7 Hz, 1H), 1,69 (dd, J = 12,6, 6,3 Hz, 1H), 1,49 (dd, J = 38,8, 13,1 Hz, 2H), 1,18 (d, J = 5,6 Hz, 3H), 1,10 – 1,00 (m, 9H), 0,81 (s, 3H), 0,75 (s, 3H). SFC Pico 2: *N*–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(3–fluoro–5–*iso*butoxi–fenil)–2–(2,2,4,4–tetrametilciclopentil)piridin–3–carboxamida (Compuesto 2492) (Compuesto 2374). ESI–MS m/z calc. 568,25195, experimental 569,3 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 2,4 minutos. 1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,87 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,70 (dd, J = 8,3, 7,4 Hz, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,46 – 7,38 (m, 2H), 6,83 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,75 (dt, J = 10,5, 2,3 Hz, 1H), 3,82 (d, J = 6,5 Hz, 2H), 3,67 (dd, J = 12,3, 6,4 Hz, 1H), 2,66 (t, J = 12,5 Hz, 1H), 2,11 (dt, J = 13,3, 6,7 Hz, 1H), 1,69 (dd, J = 12,6, 6,3 Hz, 1H), 1,49 (dd, J = 38,8, 13,1 Hz, 2H), 1,18 (d, J = 5,6 Hz, 3H), 1,10 – 1,00 (m, 9H), 0,81 (s, 3H), 0,75 (s, 3H).

PREPARACIÓN 135: 6–(4–cloro–3–propoxi–fenil)–2–[(2R,5S)–2,5–dimetilpirrolidin–1–

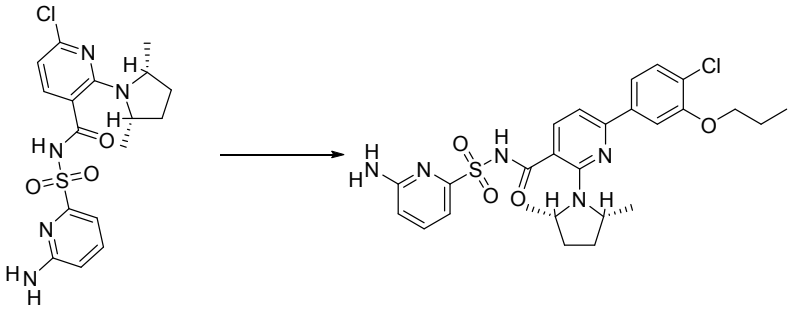
il]–*N*–[[6–(pent–4–inoilamino)–2–piridil]sulfonil]piridin–3–carboxamida (Compuesto 2540)

Etapa 1: *N*–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–cloro–2–[(2R,5S)–2,5–dimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–



N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–2,6–dicloro–piridin–3–carboxamida (2,0 g, 5,8 mmol) y (2R,5S)–2,5–dimetilpirrolidina (0,7 g, 7,2 mmol) en DMSO (10 mL) se trató con K_2CO_3 (2,4 g, 17 mmol)y se calentó a 120 ºC bajo agitación durante 3h. La mezcla de reacción se enfrió y cuidadosamentese añadió a la mezclafría de HCl (2,881 mL de 12 M, 35 mmol) y agua (50 mL) formando una espuma blanca. La mezcla de reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante 30 min, se filtró y el sólido blanco se trituró con IPA (100 mL) para dar el compuesto deseado.

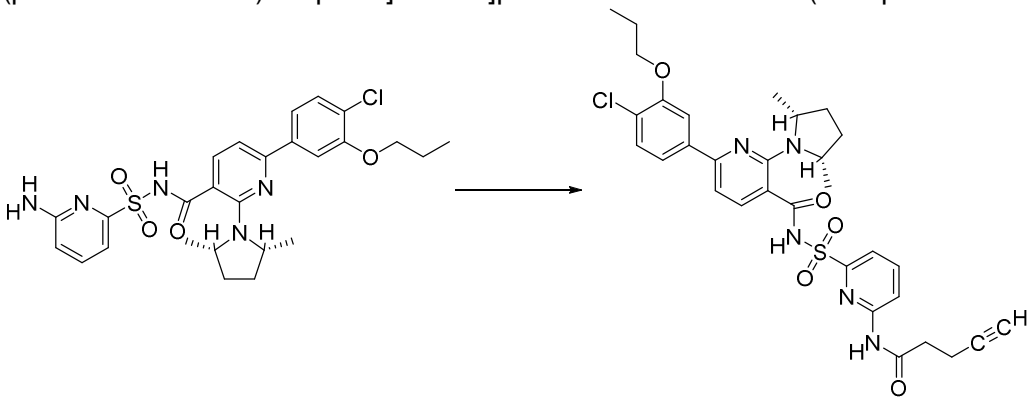
Etapa 2: *N*–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(4–cloro–3–propoxi–fenil)–2–[(2R,5S)–2,5–dimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida



N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–cloro–2–[(2S,5R)–2,5–dimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (62 mg, 0,15 mmol), ácido (4–cloro–3–propoxi–fenil)borónico (48 mg, 0,23 mmol), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (10 mg, 0,009 mmol),carbonato de potasio (300 µL, 2 M, 0,40 mmol) y DMF (1,7 mL) se calentaron a 100 ºC durante la noche. La mezcla de reacción se filtróy se purificó por HPLC en fase inversa utilizando

un gradiente de 1–99% de acetonitrilo en 5 mM de HCl acuoso. ESI–MS m/z 544,3 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1,7 minutos; 1H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ 12,98 (s, 1H), 7,83 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,70 – 7,61 (m, 2H), 7,52 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,37 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,23 (dd, J = 7,3, 0,8 Hz, 1H), 6,72 (d, 1H), 6,48 (s, 2H), 4,13 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 4,09 – 3,97 (m, 2H), 2,05 – 1,91 (m, 2H), 1,81 (h, J = 7,2 Hz, 2H), 1,74 – 1,61 (m, 2H), 1,10 (d, J = 6,2 Hz, 6H), 1,03 (t, J = 7,4 Hz, 3H).

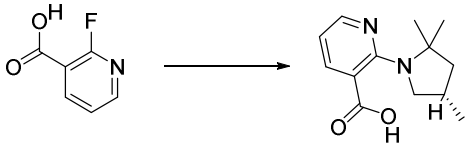
Etapa 3: 6–(4–cloro–3–propoxi–fenil)–2–[(2R,5S)–2,5–dimetilpirrolidin–1–il]–*N*–[[6–(pent–4–inoilamino)–2–piridil]sulfonil]piridin–3–carboxamida (Compuesto 2540)



N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(4–cloro–3–propoxi–fenil)–2–[(2R,5S)–2,5–dimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (10 mg, 0,02 mmol) en DCM (2 mL) a 0 ºCse añadiótrietilamina (11 mg, 15 µL, 0,11 mmol) y cloruro de pent–4–inoílo (4 mg, 0,04 mmol). La mezcla de reacción luego se agitó a 0 ºC durante 5 minutos, luego a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se evaporóa presión reducida y la mezcla cruda se purificó por HPLC en fase inversa usando 10–100% ACN en Agua (modificador de TFA). La sal se neutralizócon cartucho de SPE–CO_3H, se eluyó con MeOH/DCM para dar el compuesto deseado. ESI–MS m/z 624,3 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 0,9 minutos; 1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,73 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 8,28 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,04 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,98 – 7,89 (m, 2H), 7,56 (dd, J = 8,2, 1,9 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 2,4 Hz, 2H), 4,21 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 4,10 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 2,73 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 2,64 – 2,47 (m, 4H), 2,11 (d, J = 2,8 Hz, 2H), 2,00 – 1,85 (m, 4H), 1,34 (d, J = 6,6 Hz, 6H), 1,25 (s, 6H), 1,11 (t, J = 7,4 Hz, 5H), 0,93 – 0,79 (m, 3H).

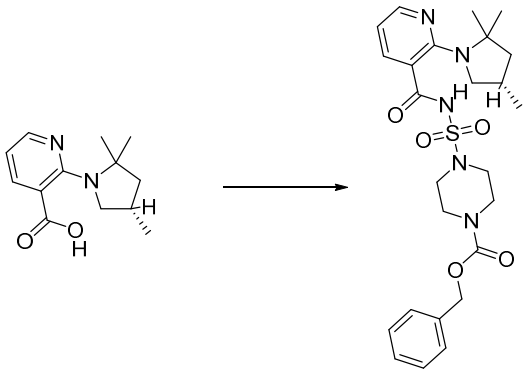
PREPARACIÓN 136: *N*–[4–[3–(4–clorofenil)propil]piperazin–1–il]sulfonil–2–[(4*S*)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (Compuesto 2141)

Etapa 1: ácido 2–[(4*S*)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxílico



Una mezcla de ácido 2–fluoropiridin–3–carboxílico (71 mg, 0,5 mmol),(4*S*)–2,2,4–trimetilpirrolidina (sal de HCl) (150 mg, 1,0 mmol),carbonato de potasio (207 mg, 1,5 mmol) y fluoruro de cesio (152 mg, 1,0 mmol) en DMSO (500 µL) se agitó a 130 °C durante seis horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua, se ajustó a pH 4 con 1 M HCly se extrajo con acetato de etilo. Los extractos combinadosse lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se evaporaron a presión reducida. El residuo se purificó usando reverse fase HPLC–MS usando una columna Luna C_18 (2) (75 × 30 mm, 5 µm de tamaño de partícula) y un gradiente dual corrido de 1–70% de fase móvil B durante 15,0 minutos (fase móvil A = H_2O (5 mM de HCl). fase móvil B = CH_3CN) para dar el compuesto deseado.

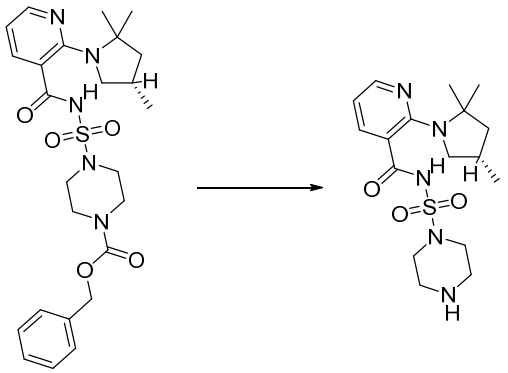
Etapa 2: 4–[[2–[(4*S*)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carbonil]sulfamoil]piperazin–1–carboxilatode bencilo



Una solución de ácido (S)–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)nicotínico (117 mg, 0,5 mmol)eisocianato de clorosulfonilo (85 mg, 52 µL, 0,6 mmol) en diclorometano (3 mL) se agitó durante 30 minutos y se añadió lentamente a una solución de piperazin–1–carboxilatode bencilo (110 mg, 96 µL, 0,5 mmol) y piridina (59 mg, 60 µL, 0,8 mmol) en diclorometano (2 mL). La mezcla de reacción se agitó durante dos horas, se evaporó a

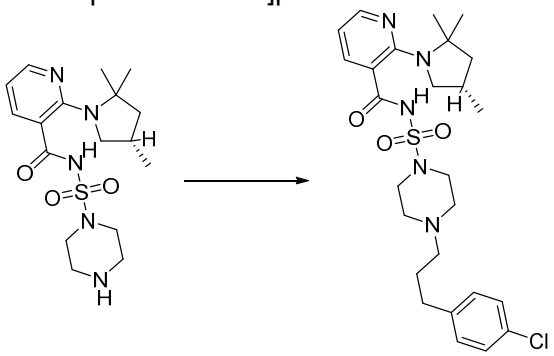
presión reduciday se purificó por cromatografía en columna de gel de sílicecon 0–5% de metanol en diclorometanocomo eluyente para dar (S)–4–(*N*–(2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)nicotinoil)sulfamoil)piperazin–1–carboxilatode bencilo (35 mg, 13%) en forma de un aceite incoloro. ESI–MS m/z 516,6 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1,65minutos.

Etapa 3: *N*–piperazin–1–ilsulfonil–2–[(4*S*)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida



Una mezcla de (S)–4–(*N*–(2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)nicotinoil)sulfamoil)piperazin–1–carboxilatode bencilo (0,22 g, 0,43 mmol) y paladio sobre carbón (20 mg, 0,02 mmol) en metanol (2 mL) se agitóbajo una atmósfera de hidrógeno durante 16 horas. La mezcla de reacción se filtróy se evaporópara dar (S)–*N*–(piperazin–1–ilsulfonil)–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)nicotinamida (0,13 g, 80%) en forma de un ácido incoloro.

Etapa 4: *N*–[4–[3–(4–clorofenil)propil]piperazin–1–il]sulfonil–2–[(4*S*)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (Compuesto 2141)



Una solución de (S)–*N*–(piperazin–1–ilsulfonil)–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)nicotinamida (30 mg, 0,08 mmol) y 3–(4–clorofenil)propanal (14 mg, 0,08 mmol) en 1,2–dicloroetano (800 µL) se agitó durante five minutos y triacetoxiborhidrurode sodio

(33 mg, 0,16 mmol) se añadió. La mezcla de reacción se agitó durante 16 horas, se diluyó con metanol, se filtró y se purificó usando un método de HPLC–MS en fase inversa usando una columna Luna $C_1$8 (2) (75 × 30 mm, 5 µm de tamaño de partícula) y un gradiente dual corrido de 1–99% de fase móvil B durante 15,0 minutos (fase móvil A = H_2O (5 mM de HCl), fase móvil B = CH_3CN) para dar el compuesto deseado. ESI–MS m/z 534,6 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1,23 minutos.

Los siguientes compuestos se pueden sintetizar usando los procedimientos descritos en la presente:

N–[(3*R*)–3–[(4–*ter*–butoxifenil)metilamino]pirrolidin–1–il]sulfonil–2–[(4*S*)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (Compuesto 2698),

N–[[3–[(4–*ter*–butoxifenil)metilamino]–1–piperidil]sulfonil]–2–[(4*S*)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (Compuesto 2697),

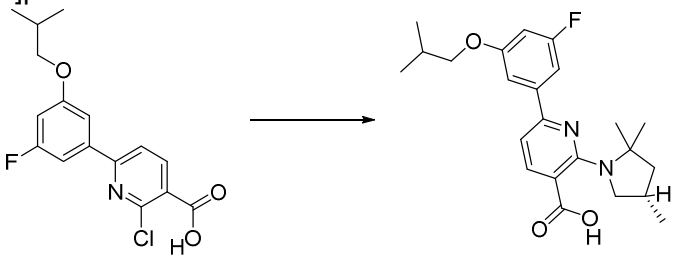
N–[(3*R*)–3–[[4–fluoro–3–(trifluorometoxi)fenil]metilamino]pirrolidin–1–il]sulfonil–2–[(4*S*)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (Compuesto 2681),

N–[(3*R*)–3–[3–(4–clorofenil)propilamino]pirrolidin–1–il]sulfonil–2–[(4*S*)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (Compuesto 2717) y

N–[(3*R*)–3–[(2,4–diclorofenil)metilamino]pirrolidin–1–il]sulfonil–2–[(4*S*)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (Compuesto 2693)

PREPARACIÓN 137: 6–(3–fluoro–5–*iso*butoxi–fenil)–*N*–(3–piperidilsulfonil)–2–[(4*S*)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (Compuesto 2655)

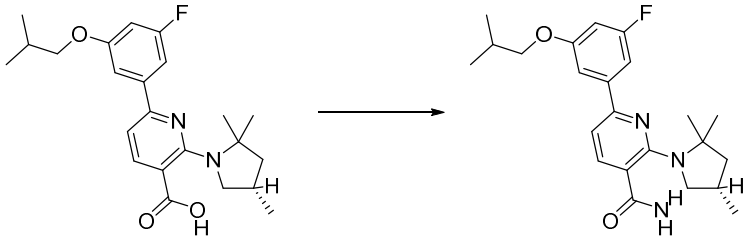
Etapa 1: ácido 6–(3–fluoro–5–*iso*butoxi–fenil)–2–[(4*S*)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxílico



Una mezcla de 2–cloro–6–(3–fluoro–5–*iso*butoxi–fenil)piridin–3–carboxílico(1,5 g, 3,6 mmol),(4*S*)–2,2,4–trimetilpirrolidina (sal de HCl) (0,8 g, 5,8 mmol),K_2CO_3 (1,6 g, 11,6

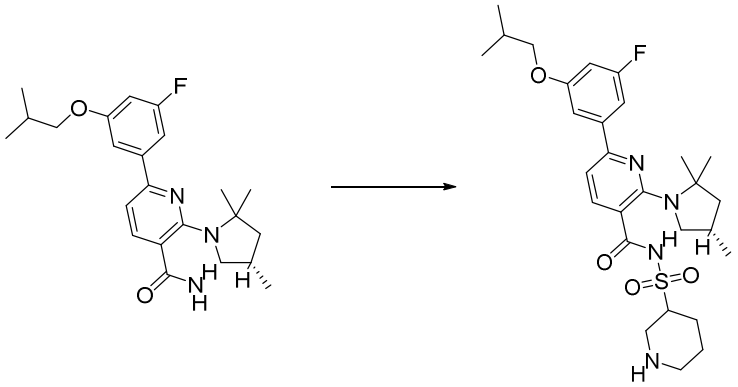
mmol) y CsF (1,1 g, 7,5 mmol) en DMSO (5 mL) se agitó a 130 °C fo dos días. La mezcla de reacción se diluyó con agua, se ajustó a pH 4 con 1 M HCly se extrajo con acetato de etilo. Los extractos combinadosse lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se evaporaron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice con 0–6% de metanol en diclorometanopara dar ácido 6–(3–fluoro–5–*iso*butoxi–fenil)–2–[(4*S*)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxílico (1,2 g, 82%) en forma de una espuma marrón. ESI–MS m/z calc. 400,21622, experimental 401,0 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1,92 minutos (3 min).

Etapa 2: 6–(3–fluoro–5–*iso*butoxi–fenil)–2–[(4*S*)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida



Una solución de ácido 6–(3–fluoro–5–*iso*butoxi–fenil)–2–[(4*S*)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxílico (120 mg, 0,3 mmol) y CDI (73 mg, 0,5 mmol) en DMF (1,5 mL) se agitó a 45 °C durante 30 minutose hidróxido de amonio (525 µL de 30 %p/v, 4,5 mmol) se añadió. La mezcla de reacción se agitó a 45 °C durante tres días, se diluyó con aguay se extrajo con acetato de etilo. Los extractos combinadosse lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se evaporaron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílicecon 0–5% de metanol en diclorometanopara dar 6–(3–fluoro–5–*iso*butoxi–fenil)–2–[(4*S*)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (82 mg, 68%). ESI–MS m/z 400,5 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1,78 minutos (3 min).

Etapa 3: 6–(3–fluoro–5–*iso*butoxi–fenil)–*N*–(3–piperidilsulfonil)–2–[(4*S*)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (Compuesto 2655)



Una solución de 6–(3–fluoro–5–*iso*butoxi–fenil)–2–[(4*S*)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (32 mg, 0,1 mmol) y NaH (5 mg, 0,1 mmol) en DMF (800 µL) se agitó durante 30 minutos y 3–clorosulfonilpiperidin–1–carboxilatode bencilo (51mg, 0,2 mmol) se añadió. La mezcla de reacción se agitó durante 16 horas. La reacción se filtróy se purificó usando un método de HPLC–MS en fase inversa usando una columna Luna $C_1$8 (2) (75 × 30 mm, 5 µm de tamaño de partícula) y un gradiente dual corrido de 1–99% de fase móvil B durante 15,0 minutos (fase móvil A = H_2O (5 mM de HCl), fase móvil B = CH_3CN). El intermediario y paladio (10 mg, 0,01 mmol) (10% sobre carbón) en MeOH se agitóbajo una atmósfera de hidrógeno durante 17 horas.La reacción se filtróy se purificó usando un método de HPLC–MS en fase inversa usando una columna Luna $C_1$8 (2) (75 × 30 mm, 5 µm de tamaño de partícula) y un gradiente dual corrido de 1–99% de fase móvil B durante 15,0 minutos (fase móvil A = H_2O (5 mM de HCl), fase móvil B = CH_3CN) para dar el compuesto deseado.ESI–MS m/z 547,6 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1,65 minutos (3 min)

Los siguientes compuestos se pueden sintetizar usando los procedimientos descritos en la presente:

6–(3–fluoro–5–*iso*butoxi–fenil)–*N*–pirrolidin–3–ilsulfonil–2–[(4*S*)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (Compuesto 2042),

N–ciclopentilsulfonil–6–(3–fluoro–5–*iso*butoxi–fenil)–2–[(4*S*)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (Compuesto 2113),

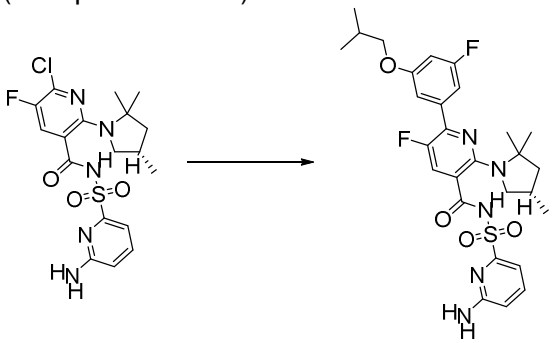
6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)–*N*–[[(3*R*)–3–piperidil]sulfamoil]–2–[(4*S*)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (Compuesto 2677),

6–(3–fluoro–5–*iso*butoxi–fenil)–*N*–(3–piridilsulfamoil)–2–[(4*S*)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamiday

6–(3–fluoro–5–*iso*butoxi–fenil)–*N*–[(2–metoxi–3–piridil)sulfamoil]–2–[(4*S*)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida.

PREPARACIÓN 138: *N*–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–5–fluoro–6–(3–fluoro–5–*iso*butoxi–fenil)–2–[(4*S*)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida

(Compuesto 2473)

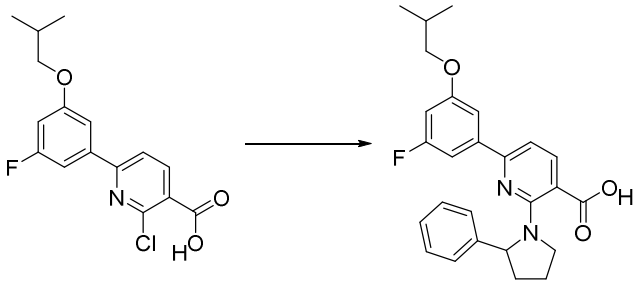


Ácido (3–fluoro–5–*iso*butoxi–fenil)borónico (5 mg, 0,02 mmol), *N*–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–cloro–5–fluoro–2–[(4*S*)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (10 mg, 0,02 mmol),1,3–bis(2,6–di*iso*propilfenil)–4,5–dihidroimidazol; 3–cloropiridina; dicloropaladio (3 mg, 0,005 mmol) y K_2CO_3 (3 mg, 0,02 mmol) se combinaron en *N*–propanol (0,5 mL). La mezcla de reacción se calentó hasta 90 ºC durante 16 h bajo una atmósfera de nitrógeno.La mezcla de reacción se filtróy se purificó por HPLC en fase inversa usando 1–99% de ACN en agua (0,05% de modificador de HCl) durante 15 minutospara dar el compuesto deseado en forma de un sólido pálido. 1H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ 12,62 (s, 1H), 7,73 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,24 (dd, J = 15,0, 8,6 Hz, 2H), 6,96 (dt, J = 10,9, 2,5 Hz, 1H), 6,70 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,53 (s, 1H), 3,82 (d, J = 6,6 Hz, 2H), 2,59 (p, J = 10,2 Hz, 2H), 2,22 (s, 1H), 2,07 – 1,98 (m, 1H), 1,87 (dd, J = 12,0, 5,7 Hz, 1H), 1,54 (d, J = 6,6 Hz, 6H), 1,41 (t, J = 12,1 Hz, 1H), 0,98 (d, J = 6,7 Hz, 6H), 0,87 (d, J = 6,3 Hz, 3H),1H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ 12,62 (s, 1H), 7,73 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,24 (dd, J = 15,0, 8,6 Hz, 2H), 6,96 (dt, J = 10,9, 2,5 Hz, 1H), 6,70 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,53 (s, 1H), 3,82 (d, J = 6,6 Hz, 2H), 2,59 (p, J = 10,2 Hz, 2H), 2,22 (s, 1H), 2,07 –

1,98 (m, 1H), 1,87 (dd, J = 12,0, 5,7 Hz, 1H), 1,54 (d, J = 6,6 Hz, 6H), 1,41 (t, J = 12,1 Hz, 1H), 0,98 (d, J = 6,7 Hz, 6H), 0,87 (d, J = 6,3 Hz, 3H).

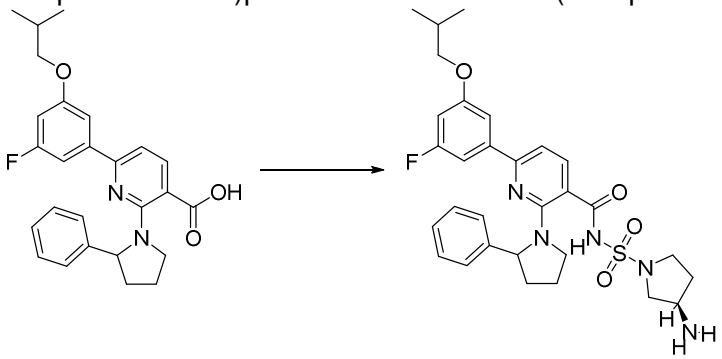
PREPARACIÓN 139: *N*–[(3*R*)–3–aminopirrolidin–1–il]sulfonil–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)–2–(2–fenilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida (Compuesto 2477)

Etapa 1: ácido 6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)–2–(2–fenilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxílico



Una mezcla de ácido 2–cloro–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)piridin–3–carboxílico (227 mg, 0,7 mmol),2–fenilpirrolidina (206 mg, 1,4 mmol),CsF (213 mg, 1,4 mmol) y K_2CO_3 (194 mg, 1,4 mmol) en DMSO (3,5 mL) se agitó a 120 ºC durante 16 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua, se ajustó a pH 4 con 1 M HCly se extrajo con acetato de etilo (2 x). Los extractos combinadosse lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se evaporaron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílicecon 0–5% de metanol en diclorometanopara dar ácido 6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)–2–(2–fenilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxílico (190 mg, 62%). ESI–MS m/z 435,5 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 0,9 minutos (3 min).

Etapa 2: *N*–[(3*R*)–3–aminopirrolidin–1–il]sulfonil–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)–2–(2–fenilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida (Compuesto 2477)



Una solución de ácido 6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)–2–(2–fenilpirrolidin–1–il)piridin–

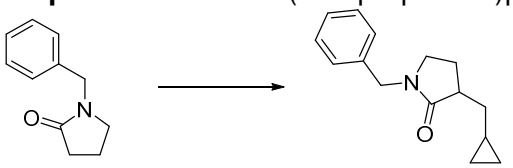
3–carboxílico (43 mg, 0,1 mmol)eisocianato de clorosulfonilo (11 uL, 0,1 mmol) en diclorometanose agitó durante 30 minutos y *N*–[(3*R*)–pirrolidin–3–il]carbamatode *ter*–butilo (27 mg, 0,2 mmol) y trietilamina (21 uL, 0,2 mmol) se añadieron. La mezcla de reacción se agitó durante 16 horas y HCl (4M en dioxano) (200 uL, 0,8 mmol) se añadió. Después de agitar durante 4 horas, el solvente se removió a presión reducida y el residuo se purificó usando un método de HPLC–MS en fase inversa usando una columna Luna $C_1$8 (2) (75 × 30 mm, 5 µm de tamaño de partícula) y un gradiente dual corrido de 1–99% de fase móvil B durante 15,0 minutos (fase móvil A = H_2O (5 mM de HCl), fase móvil B = CH_3CN) para dar *N*–[(3*R*)–3–aminopirrolidin–1–il]sulfonil–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)–2–(2–fenilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida (Compuesto 2477)(9 mg, 16%). ESI–MS m/z 582,6 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1,82 minutos (3 min)

El siguiente compuesto se puede sintetizar usando los procedimientos descritos en la presente:

N–[(3*R*)–3–aminopirrolidin–1–il]sulfonil–2–(2–bencil–2–metil–pirrolidin–1–il)–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)piridin–3–carboxamida (Compuesto 2325)

PREPARACIÓN 140: 3–(ciclopropilmetil)–2,2–dimetil–pirrolidina

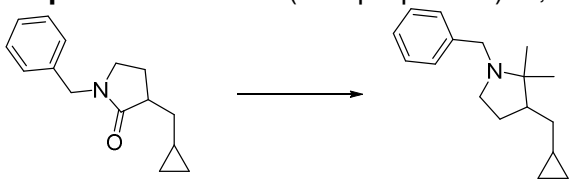
Etapa 1: 1–bencil–3–(ciclopropilmetil)pirrolidin–2–ona



1–bencilpirrolidin–2–ona (5,0 g, 28,6 mmol) se disolvió en THF (100 mL) y enfriado hasta –78 °C. n–BuLi (2,5M, 13,7 mL, 34,3 mmol) se añadiógota a gota a –78 °C y la mezcla de reacciónse agitó a –78 °C durante 30 minutos. (Bromo–metil)ciclopropano (4,6 g, 34,3 mmol) se añadió y se continuó agitando a –78 °C durante 30 minutos. La mezcla de reacción se dejó llegar hasta temperatura ambiente lentamente durante la noche. La mezcla se neutralizó con NH_4Clsat. ac. y se extrajo con EtOAc (2×). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4y se concentrarona presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna

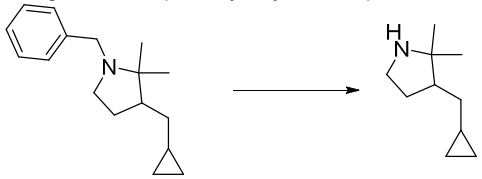
de gel de sílice (heptanos/EtOAc 2:1) para dar 1–bencil–3–(ciclopropilmetil)–pirrolidin–2–ona (3,9 g, 60%) en forma de un aceite incoloro. 1H RMN ($CDCl_3$, 300 MHz): 0,05 (m, 2H); 0,43 (m, 2H); 0,74 (m,1H); 1,22 (m, 1H); 1,68 (m, 1H); 1,76 (m, 1H); 2,21 (m, 1H); 2,55 (m, 1H); 3,08 (m, 2H); 4,43 (q, 2H); 7,24 (m, 5H).

Etapa 2: 1–bencil–3–(ciclopropilmetil)–2,2–dimetil–pirrolidina



$ZrCl_4$ (3,96 g, 17,0 mmol) se añadió a THF (100 mL) a –10 °C y la mezcla de reacciónse agitó durante 30 minutos. 1–bencil–3–(ciclopropilmetil)pirrolidin–2–ona (3,95 g, 17,0 mmol) se añadió as una solución en THF (10 mL). La mezcla de reacción se agitó durante 10 minutos, luego MeMgBr (3,0 M, 34 mL, 102 mmol) se añadiógota a gota a 0 °C. La mezcla de reacción se dejó llegar hasta temperatura ambiente durante la noche. It se neutralizó a 0 °Ccon 30% ac. NaOH (20 mL)y se agitó durante 10 min. Agua (100 mL) se añadió y la mezcla de reacciónse extrajocon CH_2Cl_2 (2×). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (heptanos/EtOAc 4:1) para dar 1–bencil–3–(ciclopropilmetil)–2,2–dimetilpirrolidina (2,0 g, 48%) en forma de un aceite incoloro. 1H RMN ($CDCl_3$, 300 MHz): –0,03 (m, 1H); 0,07 (m, 1H); 0,42 (m, 2H); 0,66 (m, 1H); 0,76 (s, 3H); 1,12 (s, 3H); 1,19 (m, 2H); 1,39 (m, 1H); 1,90 (m, 1H); 2,03 (m, 1H); 2,32 (m, 1H); 2,85 (m, 1H); 3,20 (d, 1H); 3,87 (d, 1H); 7,25 (m, 5H).

Etapa 3: 3–(ciclopropilmetil)–2,2–dimetil–pirrolidina

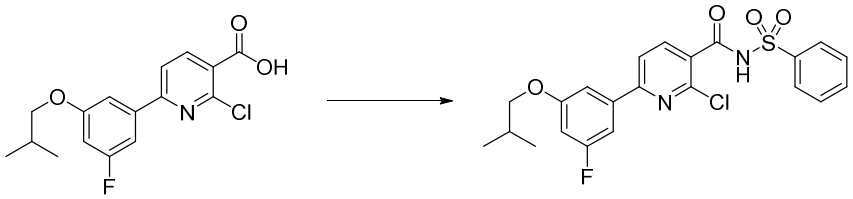


1–bencil–3–(ciclopropilmetil)–2,2–dimetilpirrolidina (2,0 g, 8,2 mmol) se disolvió en MeOH (100 mL) y HCl conc. (5 mL) se añadió. Pd/C (400 mg) se añadió y la mezcla de reacciónse agitódurante el fin de semana a 5 bars de H_2. La mezcla de reacción se

filtró sobre Celitey se concentró a presión reducidapara dar clorhidratode 3–(ciclopropilmetil)–2,2–dimetil–pirrolidina (1,3 g, 84%) en forma de un sólido blanquecino. 1H RMN (CD_3OD, 300 MHz): 0,07 (m, 1H); 0,13 (m, 1H); 0,47 (m, 2H); 0,72 (m, 1H); 1,17 (s, 3H); 1,19 (m, 1H); 1,34 (m, 1H); 1,43 (s, 3H); 1,83 (m, 1H); 2,01 (m, 1H); 2,38 (m, 1H); 3,26 (m, 2H).ESI–MS m/z calc. 153,15175, experimental 154,0 $(M+1)^+$.

PREPARACIÓN 141: *N*–(bencensulfonil)–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)–2–[(4*S*)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida

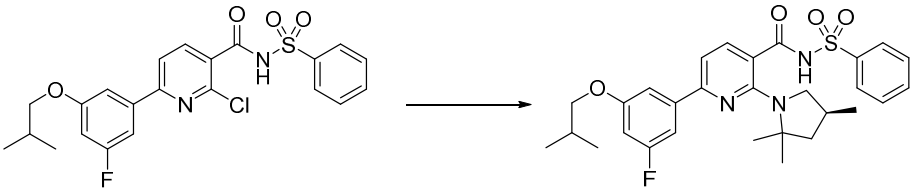
Etapa 1:*N*–(bencensulfonil)–2–cloro–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)piridin–3–carboxamida



A una solución de ácido 2–cloro–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)piridin–3–carboxílico (10,0 g, 30,89 mmol) en DMF (30,0 mL) a temperatura ambiente en un recipiente de base redonda se añadió lentamente carbonildiimidazol (5,510 g, 33,98 mmol) en porciones y la mezcla se agitó durante 100 min.Entretanto a la bencensulfonamida (6,069 g, 38,61 mmol) en DMF (30,0 mL) (solución homogénea) en otro recipiente de base redonda se añadió NaHMDS en THF (38,61 mL de 1,0 M, 38,61 mmol) en porcionespor medio de una jeringa durante 30–45 min y al terminar la adición, la mezcla se agitódurante otros 30 min.La mezcla que contenía el ácido activadoluego se añadióa la mezcla que contenía la sulfonamidadesprotonada y la mezclacombinada se agitó 1 h.La reacción se enfriócon un baño a 0 ºCy se neutralizó por adición de HCl acuoso 12 N (11,58 mL)en porcionesdurante 2–3dando como resultado sólidos precipitados.La mezcla de reacciónse transfirió a un embudo de separación yel acetato de etilo (100,0 mL) se añadió.Se añadió HCl 1 N acuoso (20,0 mL) para dar un pH = 2–3, luego se separaronlas capas y se lavó la capa orgánica con 5:1 agua/salmuera saturada acuosa (120,0 mL), salmuera saturada acuosa (1 X 50 mL, 1

X 30 mL), se secó (sulfato de sodio), se filtró y se concentró a presión reducidaen un aceite amarillo claro transparente que se concentró de isopropanol varias veces más dando como resultado la precipitación de un sólido.El sólido se suspendió durante la noche en isopropanol, luego se filtróy se lavó el sólido con heptano (50 mL)y se secó al vacíopara dar *N*–(bencensulfonil)–2–cloro–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)piridin–3–carboxamida (10,22 g, 22,08 mmol, 71,47%) en forma de un sólido blanco.^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 12,85 (s, 1H), 8,15 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,09 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,02 (dd, J = 5,3, 3,3 Hz, 2H), 7,76 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,69 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 7,51 – 7,43 (m, 2H), 6,99 (dd, J = 10,8, 2,3 Hz, 1H), 3,85 (d, J = 6,5 Hz, 2H), 2,04 (dt, J = 13,3, 6,6 Hz, 1H), 1,00 (d, J = 6,7 Hz, 6H).ESI–MS m/z calc. 462,08163, experimental 463,19 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 2,93 minutos [método de 5 minutos].

Etapa 2: *N*–(bencensulfonil)–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)–2–[(4*S*)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida

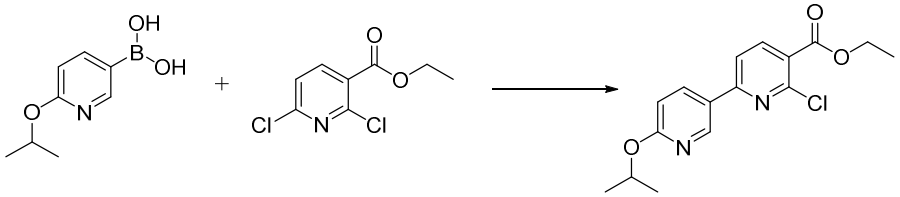


A un recipiente de base redonda equipado con un condensador de reflujo se añadió*N*–(bencensulfonil)–2–cloro–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)piridin–3–carboxamida (10,0 g, 21,60 mmol) y NMP (40 mL) y se comenzó a agitar.Se calentó hasta 50 °C y comenzó la adición en porcionesde carbonato de potasio (5,970 g, 43,20 mmol) seguido por (4*S*)–2,2,4–trimetilpirrolidina (4,890 g, 43,20 mmol) en una porción.Después de agitar durante 10 min, la mezcla se calentó hasta 125 °Cdurante 65 h, luego se enfrió hasta 10 °Cy se añadió HCl 1 N acuoso (50,0 mL, 50,00 mmol)en porcionespara dar pH 1–2 y un sólido precipitado.Se añadió acetato de etilo (100,0 mL) para disolver el sólido y se diluyó la capa acuosa con agua (50,0 mL)y se agitó durante 10 min.La mezcla se transfirió a un embudo de separación y las capas se separaron.Se añadió HCl 1 Nacuoso gota a gotahasta disolver todos los sólidos.Las capas se separaron y la capa acuosa se volvió a extraer con acetato de etilo (50,00

mL) seguido por combinación de las capas orgánicas.A las capas orgánicas combinadas se añadióagua (50,00 mL) para dar una emulsión que se clarificó por adición de HCl 1 N acuoso (25,00 mL).Se separaron las capas, luegola capa orgánica se lavó con salmuera saturada acuosa (50,00 mL), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró a través de celite y se enjuagó con acetato de etilo (30,00 mL).El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice usando un gradiente de 100% de hexanos a 50% de EtOAc para dar un aceite ámbar claro que se evaporóde isopropanol varias veces a presión reducidapara dar *N*–(bencensulfonil)–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)–2–[(4*S*)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (9,73 g, 18,03 mmol, 83,5%) en forma de un sólido amarillo.^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ 12,57 (s, 1H), 8,16 – 7,88 (m, 2H), 7,82 – 7,57 (m, 4H), 7,47 (t, J = 1,8 Hz, 1H), 7,40 (dt, J = 9,9, 2,0 Hz, 1H), 7,27 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,89 (dt, J = 10,8, 2,3 Hz, 1H), 3,83 (d, J = 6,6 Hz, 2H), 2,48 – 2,28 (m, 2H), 2,07 (dtt, J = 26,6, 13,4, 6,4 Hz, 2H), 1,83 (dd, J = 11,9, 5,5 Hz, 1H), 1,57 (d, J = 17,3 Hz, 6H), 1,38 (t, J = 12,1 Hz, 1H), 1,04 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 0,98 (d, J = 6,7 Hz, 6H), 0,66 (d, J = 6,3 Hz, 3H).ESI–MS m/z calc. 539,2254, experimental 540,0 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 3,25 minutos [método de 5 minutos].

PREPARACIÓN 142:*N*–[(2–amino–3–piridil)sulfonil]–6–(6–isopropoxi–3–piridil)–2–[(4*S*)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida

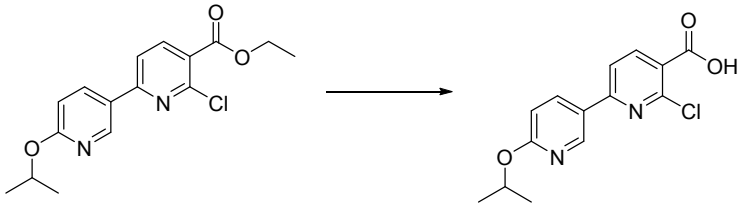
Etapa 1:2–cloro–6–(6–isopropoxi–3–piridil)piridin–3–carboxilato de etilo



2,6–dicloropiridin–3–carboxilatode etilo (7,00 g, 31,81 mmol) y ácido (6–isopropoxi–3–piridil)borónico (5,04 g, 27,85 mmol) se combinaron y se disolvieron en etanol (50,40 mL) y tolueno (50,40 mL).Una suspensión de carbonato de sodio (10,12 g, 95,47 mmol) en agua (10,08 mL) se añadió.Bajo nitrógeno, el tetrakis(trifenilfosfina)paladio (1,103 g, 0,9547 mmol) se añadió.La mezcla de reacción se dejó calentar hasta 80

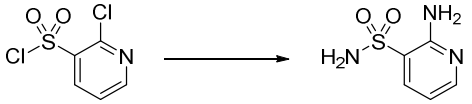
℃y se agitó durante 2 h.Las sustancias volátilesse removierona presión reducida.Los sólidos restantes se dividieron entre agua (75 mL) y acetato de etilo (75 mL).La capa orgánica se lavó con solución saturada acuosa de cloruro de sodio (1× 75 mL), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida.El material se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice usando un gradiente de 100% de hexanos a 5% de acetato de etilo en hexanos.2–cloro–6–(6–isopropoxi–3–piridil)piridin–3–carboxilatode etilo (3,95 g, 12,07 mmol, 43,33%) se obtuvo en forma de un aceite incoloro transparente. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8,91 (s, 1H), 8,37 (dd, J = 8,7, 2,3 Hz, 1H), 8,30 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,10 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,89 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 5,34 (dt, J = 12,3, 6,1 Hz, 1H), 4,36 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 2,51 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 1,42 – 1,30 (m, 9H).ESI–MS m/z calc. 320,09277, experimental 321,2 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 0,72 minutos.

Etapa 2:ácido2–cloro–6–(6–isopropoxi–3–piridil)piridin–3–carboxílico



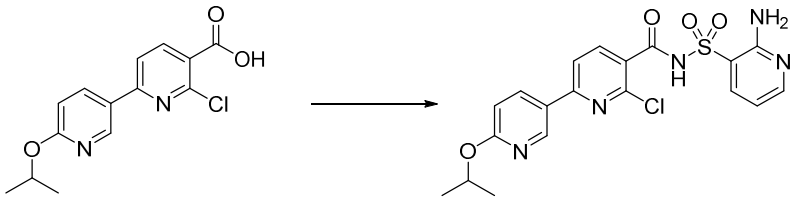
Una solución de hidróxido de sodio (2,594 g, 64,85 mmol) en agua (20,80 mL) se añadió a una solución de 2–cloro–6–(6–isopropoxi–3–piridil)piridin–3–carboxilatode etilo (4,16 g, 12,97 mmol) en isopropanol (20,8 mL) agitando a 90 ℃.La mezcla de reacción se agitó a 90 ℃ durante 30 min.Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacciónse diluyó con acetato de etilo (75 mL)y se extrajo con bicarbonato de sodio saturado acuoso (1× 75 mL) y NaOH acuoso (1 N, 5 × 50 mL).Las capas acuosas se combinaron y se acidificaron hasta pH = 1 con la adición de 6 N HCl acuoso.El precipitado blanco que se formóse recolectó por filtración al vacío y se enjuagó con HCl 1 N acuoso para proporcionar ácido 2–cloro–6–(6–isopropoxi–3–piridil)piridin–3–carboxílico (4,2446 g, 12,89 mmol, 99,43%) en forma de un sólido blanco.ESI–MS m/z calc. 292,06146, experimental 293,1 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 0,59 minutos.

Etapa 3:2–aminopiridin–3–sulfonamida



Hidróxido de amonio (590,3 mL de 28 %p/v, 4,716 mol) se agitóy se enfrió en un baño de hielo.Cloruro de 2–cloropiridin–3–sulfonilo (50 g, 235,8 mmol) se disolvió en diclorometano (150 mL)y se añadió gota a gotaa la solución agitada de amoníaco para mantener una temperatura de entre 5–12ºC.Al terminar la adición, la mezcla se agitódurante 1 h.La agitación se detuvo y las capas resultantes se separaron.La capa acuosa se concentró al vacíopara remover el amoníacopara dar un sólido precipitado blanco que se colectó por filtracióny se lavó con agua.El material se disolvió en hidróxido de amonio (236,1 mL de 28 %p/v, 1,886 mol)y se calentó en un recipiente a presión a 100ºC durante la noche, luego la temperatura de la reacción se incrementó hasta 150ºCy se agitó durante la noche.La mezcla se enfrióhasta temperatura ambientepara dar como resultado un precipitado, luego se concentró al vacíopara remover amoníacoresultando en un sólido precipitado blanco que se colectó por filtracióny se lavó con éter metilter–butílico (100 mL) para dar 2–aminopiridin–3–sulfonamida (25,73 g, 148,6 mmol, 63,00%) ESI–MS m/z calc. 173,0259, experimental 174,0 $(M+1)^+$.

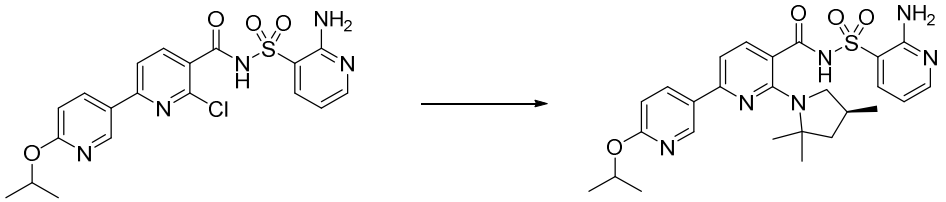
Etapa 4:*N*–[(2–amino–3–piridil)sulfonil]–2–cloro–6–(6–isopropoxi–3–piridil)piridin–3–carboxamida



A una solución de 2–aminopiridin–3–sulfonamida (4,068 g, 23,49 mmol) en DMF (38,50 mL) (solución homogénea) en un recipiente de base redonda se añadió NaH (939,5 mg, 23,49 mmol) en porcionespara dar una suspensión gruesa blanquecina y una ligera exotermia de 20ºC a 32ºC durante la adición.La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min.Entretanto, a una solución de ácido 2–cloro–6–(6–isopropoxi–3–piridil)piridin–3–carboxílico (5,5 g, 18,79 mmol) en DMF (38,50 mL) a

temperatura ambiente en otro recipiente de base redonda se añadió lentamente carbonildiimidazol (3,352 g, 20,67 mmol) en porciones y la mezcla se agitó durante 20 min durante lo cual se volvió una solución homogénea ligeramente amarilla que luego se añadióa la mezcla de reacciónque contenía la sulfonamida desprotonada.Durante la adición,la mezcla se quedó homogénea con una ligera exotermia a 31ºC. La mezclacombinada se agitó a temperatura ambiente para dar una mezcla homogénea anaranjada oscura y después de 5 min se añadió lentamente al HCl enfriado rápidamente (93,95 mL de 1 M, 93,95 mmol)(ligeramente exotérmico) para dar un pH de ~1. La mezcla dio como resultado un precipitado y la suspensión se agitó durante 60 min a temperatura ambiente. La mezcla luego se filtró y el sólido se lavó tres vecescon 50 mL de agua. El sólido luego se lavó tres vecescon 50 mL de isopropanol para dar un sólido blanquecino que se secó al aire durante 1 h.El sólido se suspendió luego en 50 mL de isopropanol y el precipitadose filtróy se lavó tres vecescon 5 mL de isopropanol. El sólido blanquecinoobtenido se secó al aire durante 2 h, luego al vacío a 45ºC durante 48 h para dar *N*–[(2–amino–3–piridil)sulfonil]–2–cloro–6–(6–isopropoxi–3–piridil)piridin–3–carboxamida (8,0 g, 17,86 mmol, 95,06%) ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ 8,87 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,33 (dd, J = 8,7, 2,6 Hz, 1H), 8,24 (dd, J = 5,1, 1,8 Hz, 1H), 8,13 – 8,00 (m, 3H), 6,96 (s, 2H), 6,88 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 6,83 (dd, J = 7,8, 5,0 Hz, 1H), 5,33 (hept, J = 6,3 Hz, 1H), 1,32 (d, J = 6,2 Hz, 6H). ESI–MS m/z calc. 447,0768, experimental 448,18 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1,55 minutos.

Etapa 5: *N*–[(2–amino–3–piridil)sulfonil]–6–(6–isopropoxi–3–piridil)–2–[(4*S*)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida



Un vial equipado con barra de agitación magnética se cargó con *N*–[(2–amino–3–piridil)sulfonil]–2–cloro–6–(6–isopropoxi–3–piridil)piridin–3–carboxamida(147,8 mg, 0,330 mmol),(4*S*)–2,2,4–trimetilpirrolidina (74,71 mg, 0,660 mmol) y carbonato de

potasio (228,0 mg, 1,65 mmol) en DMSO (739 µL). El vial se selló y se agitó a 120 °C durante 16 horas luego a 140 °C durante 30 horas.La mezcla de reacción se enfrió, se diluyó con mínima cantidad de DMSO y metanoly se filtró.El filtrado se purificó directamente usando un método de HPLC–MS en fase inversa usando una columna Luna C_18 (2) (75 × 30 mm, 5 µm de tamaño de partícula) vendido por Phenomenex (pn: 00C–4252–U0–AX) y un gradiente dual corrido de 1–99% de fase móvil B durante 15,0 minutos (fase móvil A = H_2O (5 mM de HCl), fase móvil B = CH_3CN, tasa de flujo = 50 mL/min, volumen de inyección = 950 µL y temperatura de la columna = 25 °C) para dar *N*–[(2–amino–3–piridil)sulfonil]–6–(6–isopropoxi–3–piridil)–2–[(4*S*)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (25,2 mg, 0,048 mmol, 14,6%).^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 12,49 (s, 1H), 8,84 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,31 – 8,27 (m, 1H), 8,25 (dd, J = 7,4, 4,4 Hz, 1H), 8,03 (dd, J = 7,9, 1,7 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,20 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,86 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 6,77 (dd, J = 7,8, 4,8 Hz, 1H), 6,69 (s, 2H), 5,37 – 5,26 (m, 1H), 2,52 (s, 1H), 2,14 (s, 1H), 1,85 (dd, J = 11,9, 5,5 Hz, 1H), 1,58 (d, J = 10,7 Hz, 6H), 1,39 (t, J = 12,1 Hz, 1H), 1,31 (d, J = 6,2 Hz, 6H), 1,26 (d, J = 13,3 Hz, 1H), 0,86 (t, J = 6,9 Hz, 1H), 0,76 (d, J = 6,3 Hz, 3H). ESI–MS m/z calc. 524,2206, experimental 525,3 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1,38 minutos.

Los siguientes compuestos se pueden sintetizar usando los procedimientos descritos en la presente:

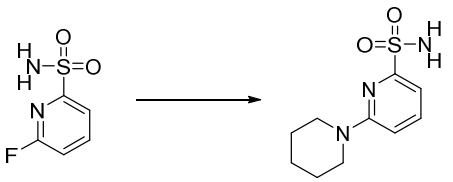
N–[(2–amino–6–metoxi–3–piridil)sulfonil]–6–(6–*iso*propoxi–3–piridil)–2–[(4*S*)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (Compuesto 2692),

N–[(2–amino–3–piridil)sulfonil]–2–[(4*S*)–3,3–dideuterio–2,2–dimetil–4–(trideuteriometil)pirrolidin–1–il]–6–(6–isopropoxi–3–piridil)piridin–3–carboxamida y

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–2–[(2*R*,5*S*)–2,5–dimetilpirrolidin–1–il]–6–[6–[1,2,2,2–tetradeuterio–1–(trideuteriometil)etoxi]–3–piridil]piridin–3–carboxamida (Compuesto 2714)

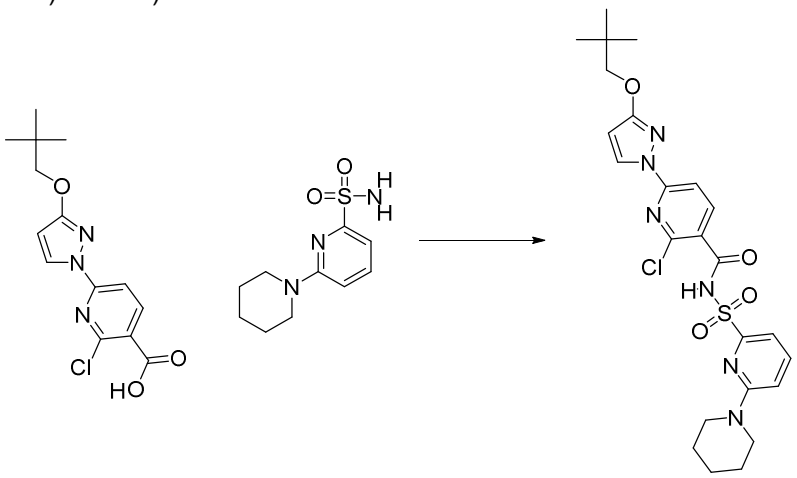
PREPARACIÓN 143:6–[3–(2,2–dimetilpropoxi)pirazol–1–il]–*N*–[[6–(1–piperidil)–2–piridil]sulfonil]–2–[(4*S*)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida

Etapa 1: 6–(1–piperidil)piridin–2–sulfonamida



A 6–fluoro–2–piridinsulfonamida (215 mg, 1,220 mmol) se añadiópiperidina (312 mg, 362 µL, 3,66 mmol) y la mezcla de reacciónse calentó a 90 ºC durante 2,5horas. La mezcla de reacción se enfrió y el sólido resultante se secó. 1 H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ 7,66 (dd, J = 8,8, 7,2 Hz, 1H), 7,03 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 6,98 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 2,75 (d, J = 5,5 Hz, 3H), 1,61 (p, J = 3,4, 2,9 Hz, 2H), 1,54 (dd, J = 7,0, 3,9 Hz, 3H), 1,49 (s, 4H). ESI–MS m/z experimental 242,2 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 0,45 minutos.

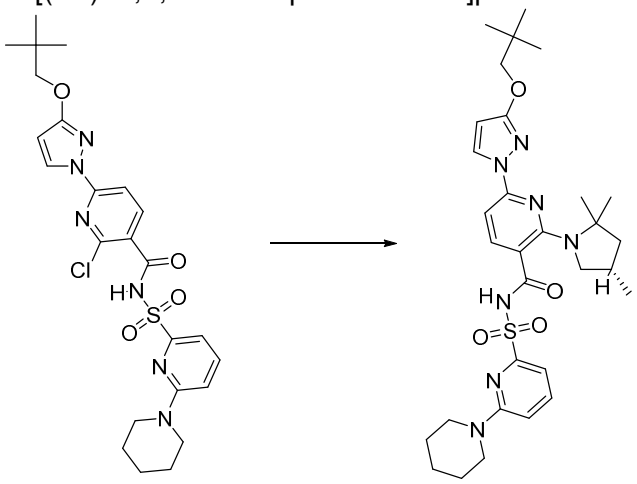
Etapa 2: 2–cloro–6–(3–(neopentiloxi)–1*H*–pirazol–1–il)–*N*–((6–(piperidin–1–il)piridin–2–il)sulfonil)nicotinamida



A ácido 2–cloro–6–[3–(2,2–dimetilpropoxi)pirazol–1–il]piridin–3–carboxílico (100 mg, 0,323 mmol) en DMF (0,6 mL) a temperatura ambientese añadiócarbonildiimidazol (78,5 mg, 0,484 mmol) y la mezcla de reacciónse agitó durante 40 minutos. Por separado, 6–(1–piperidil)piridin–2–sulfonamida (93,5 mg, 0,387 mmol) en DMF (0,6 mL) se enfrió hasta 0 ºCy se trató con hidruro de sodio (15,5 mg, 0,387 mmol)y se agitó durante 10 miny luego a temperatura ambiente durante 30 min. La reacción mezclas luego se combinarony se agitarona temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla de reacción se enfrió hasta 0 ºC y acético (194 mg, 184 µL, 3,23 mmol) se añadióseguido por HCL (269 µL de 6 M, 1,61 mmol) y la mezcla de reacciónse diluyó

con EtOAc (5 mL) y las capas se separaron. Las capas orgánicas se secarony se concentrarona presión reducidapara dar un residuo que se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice y se eluyeron con 0–14% de MeOH–DCM para dar 2–cloro–6–[3–(2,2–dimetilpropoxi)pirazol–1–il]–N–[[6–(1–piperidil)–2–piridil]sulfonil]piridin–3–carboxamida (158 mg, 82%) ESI–MS m/z experimental 533,2 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 0,89 minutos (1 min); 1H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ 8,44 – 8,38 (m, 1H), 8,05 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,79 – 7,70 (m, 2H), 7,23 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,12 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 6,22 (t, J = 2,5 Hz, 1H), 3,93 (d, J = 1,2 Hz, 2H), 3,59 (t, J = 5,4 Hz, 3H), 1,66 – 1,58 (m, 2H), 1,53 (td, J = 10,2, 4,8 Hz, 3H), 1,00 (s, 9H).

Etapa 3: 6–[3–(2,2–dimetilpropoxi)pirazol–1–il]–*N*–[[6–(1–piperidil)–2–piridil]sulfonil]–2–[(4*S*)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida



Una mezcla de 2–cloro–6–[3–(2,2–dimetilpropoxi)pirazol–1–il]–N–[[6–(1–piperidil)–2–piridil]sulfonil]piridin–3–carboxamida (140 mg, 0,223 mmol), carbonato de potasio (185 mg, 1,34 mmol) y (4*S*)–2,2,4–trimetilpirrolidina (sal de HCl) (75 mg, 0,501 mmol) en DMSO (744 µL) se calentó a 150 ºC durante 5 h. La mezcla de reacción se enfrió, se diluyó con EtOAc y las capas acuosa y orgánica se separaron. Las capas orgánicas se lavaroncon salmuera, se secaron, se concentrarona presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de síliceeluyendo con 0–15% MeOH–DCM para dar 6–[3–(2,2–dimetilpropoxi)pirazol–1–il]–*N*–[[6–(1–piperidil)–2–piridil]sulfonil]–2–[(4*S*)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (38 mg,

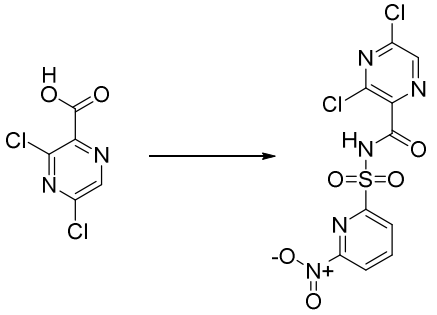
28%). ESI–MSm/z calc609,31, experimental 610,1 $(M+1)^+$; tiempo de retención 2,1 min (3 min de corrida); 1H RMN (400 MHz, Metanol–d4) δ 8,25 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,88 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,69 (dd, J = 8,7, 7,2 Hz, 1H), 7,31 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 6,98 (dd, J = 8,5, 6,5 Hz, 2H), 5,99 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 3,90 (s, 2H), 3,63 (q, J = 6,1, 5,3 Hz, 4H), 2,80 – 2,66 (m, 2H), 2,26 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 1,90 (dd, J = 11,9, 5,6 Hz, 1H), 1,68 (q, J = 5,1, 4,7 Hz, 2H), 1,61 (d, J = 5,3 Hz, 10H), 1,47 (t, J = 12,2 Hz, 1H), 1,04 (s, 9H), 0,88 (d, J = 6,3 Hz, 3H).

El siguiente compuesto se puede sintetizar usando los procedimientos descritos en la presente:

6–[3–(2,2–dimetilpropoxi)pirazol–1–il]–*N*–[[2–(1–piperidil)–3–piridil]sulfonil]–2–[(4*S*)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (Compuesto 2670)

PREPARACIÓN 144: *N*–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–3–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)–5–[(*4S)*–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]pirazin–2–carboxamida (Compuesto 2673)

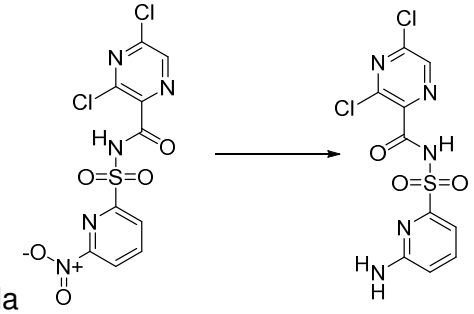
Etapa 1: 3,5–dicloro–*N*–[(6–nitro–2–piridil)sulfonil]pirazin–2–carboxamida



A una mezclaheterogénea agitada de ácido 3,5–dicloropirazin–2–carboxílico (2,21 g, 11,5 mmol) en CH_2Cl_2anhidro (20 mL),cloruro de tionilo (7,5 mL, 103 mmol) se añadióbajo una atmósfera de nitrógeno, seguido por DMF anhidra (30 mg, 0,41 mmol) y la mezcla de reacciónse agitóa temperatura ambiente durante 1 hora.La mezcla de reacción se evaporó, se disolvió en CH_2Cl_2 (40 mL)y se añadió gota a gotaa una solución de 6–nitropiridin–2–sulfonamida (2,32 g, 11,5mmol) con trietilamina (8,5 mL, 61,0 mmol) a 0 ºC, se agitó durante la noche (24 h) mientras se dejaba calentar hasta temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se dividió entre CH_2Cl_2 (10 mL) yaguahelada (200 mL) y se acidificó con 2 M

HCl hasta pH de aproximadamente 4,0. El sólido resultante se filtró, las capas se separaron y la capa acuosa se extrajocon CH_2Cl_2 (3 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaronsecuencialmente con HCl 1 N, solución saturadade cloruro de sodio, luego se secaron sobre sulfato de sodio, se filtrarony se evaporarona presión reducida. El material crudo se purificó por trituracióncon diclorometano (10 mL), filtración y secado para dar 3,5–dicloro–N–[(6–nitro–2–piridil)sulfonil]pirazin–2–carboxamida (2,90 g, 67%) en forma de un sólido blanco.ESI–MS m/z calc. 376,93884, experimental 378,0 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 0,6 minutos.

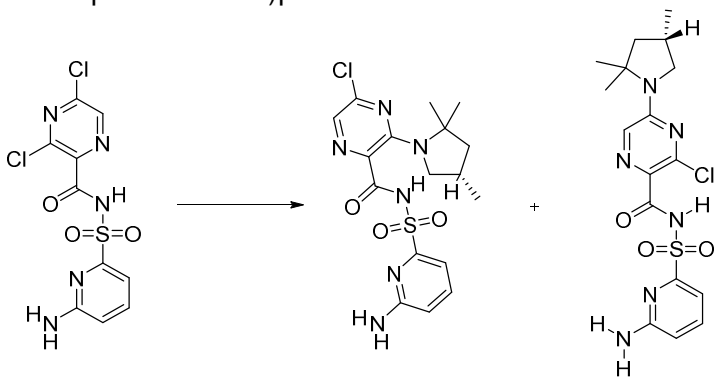
Etapa 2: *N*–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–3,5–dicloro–pirazin–2–carboxamida



A una solución de 3,5–dicloro–*N*–[(6–nitro–2–piridil)sulfonil]pirazin–2–carboxamida (830 mg, 2,20 mmol) en THF (8 mL) y EtOH (4 mL),hierro en polvo (Fe) (613 mg, 11,0 mmol) se añadió, seguido por HCl (6 N) (1,8 mL de 6,0 M, 10,80 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 60 °C durante 15 min. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacciónse filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con EtOAc (50 mL)y se lavó con NaOH (4 mL, 1 N).Las capas se filtraron otra vez y la capa acuosa se acidificó hasta pH 2 con la adición de HCl 1 N (aq)y se extrajo con EtOAc (2 ×50 mL). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida. El material crudo se purificópor cromatografía en columna de gel de sílice usando 0–20 % MeOH en CH_2Cl_2como eluyente para dar *N*–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–3,5–dicloro–pirazin–2–carboxamida (404 mg, 53%)ESI–MS m/z calc. 346,96466, experimental 348,0 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 0,53 minutos.

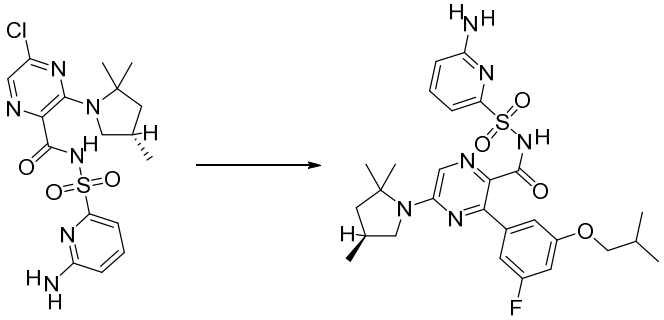
Etapa 3: *N*–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–5–cloro–3–[(4*S*)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–

il]pirazin–2–carboxamida y (*S*)–*N*–((6–aminopiridin–2–il)sulfonil)–3–cloro–5–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)pirazin–2–carboxamida



A una solución de *N*–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–3,5–dicloro–pirazin–2–carboxamida (36 mg, 0,10 mmol) en DMSO (142 µL),DIEA (90 µL, 0,52 mmol) y (4*S*)–2,2,4–trimetilpirrolidina (32 mg, 0,26 mmol) se añadió. La mezcla de reacción se agitó durante 6 horas a 85 °C. La reacción enfriada se purificó por medio de un método de HPLC–MS en fase inversa usando un gradiente dual corrido de 15–99% de fase móvil B durante 15,0 minutos (fase móvil A = H_2O (5 mM de HCl), fase móvil B = acetonitrilo)para obtener una mezcla de *N*–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–5–cloro–3–[(4S)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]pirazin–2–carboxamida y (*S*)–*N*–((6–aminopiridin–2–il)sulfonil)–3–cloro–5–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)pirazin–2–carboxamida (28 mg, 64%)ESI–MS m/z calc. 424,10843, experimental 425,2 $(M+1)^+$.

Etapa 4: *N*–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–3–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)–5–[(*4S)*–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]pirazin–2–carboxamida (Compuesto 2673)

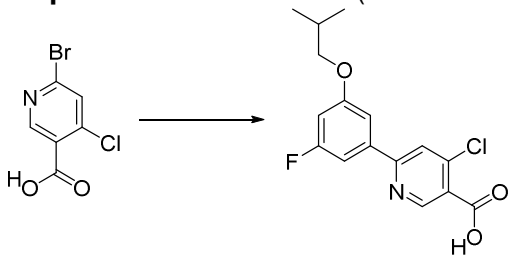


A una solución de N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–5–cloro–3–[(4S)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]pirazin–2–carboxamida (*S*)–*N*–((6–aminopiridin–2–il)sulfonil)–3–cloro–5–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)pirazin–2–carboxamida (60 mg, 0,14 mmol) y

ácido (3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)borónico (60 mg, 0,28 mmol) en dioxano (3,0 mL) se añadieronH_2O (1,0 mL),K_2CO_3 (78 mg, 0,56 mmol) y bis(2–difenilfosfanilciclopenta–2,4–dien–1–il)hierro; dicloropaladio [$Cl_2Pd(dppf).CH_2Cl_2$] (8 mg, 0,011 mmol). Se burbujeó nitrógeno durante 5 min y la mezcla de reacciónse selló y se agitó a 120 °C bajo radiación de microondas durante 30 min. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente, se filtró y se purificó por medio de reverse fase HPLC–MS (usando una columna Luna C_18 (2) (75 × 30 mm, 5 µm de tamaño de partícula) y un gradiente dual corrido de 30–99% de fase móvil B durante 30,0 minutos;fase móvil A = H_2O (5 mM de HCl), fase móvil B = CH_3CN) para obtener *N*–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–3–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)–5–[(*4S)*–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]pirazin–2–carboxamida (Compuesto 2673)(5,7 mg, 6%) en forma de sólido blanquecino. 1H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ 11,58 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,62 – 7,53 (m, 1H), 7,11 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 6,88 – 6,79 (m, 2H), 6,75 – 6,69 (m, 1H), 6,66 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,52 (s, 2H), 3,83 (t, J = 9,1 Hz, 1H), 3,74 (d, J = 6,5 Hz, 2H), 3,12 (t, J = 10,4 Hz, 1H), 2,47 – 2,35 (m, 1H), 2,02 (dd, J = 12,8, 6,3 Hz, 2H), 1,61 (d, J = 12,2 Hz, 1H), 1,56 (s, 3H), 1,45 (s, 3H), 1,10 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 0,96 (d, J = 6,8 Hz, 6H).ESI–MS m/z calc. 556,2268, experimental 557,4 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 2,15 minutos.

PREPARACIÓN 145: *N*–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(3–fluoro–5–*iso*butoxi–fenil)–4–[(4*S*)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (Compuesto 2679)

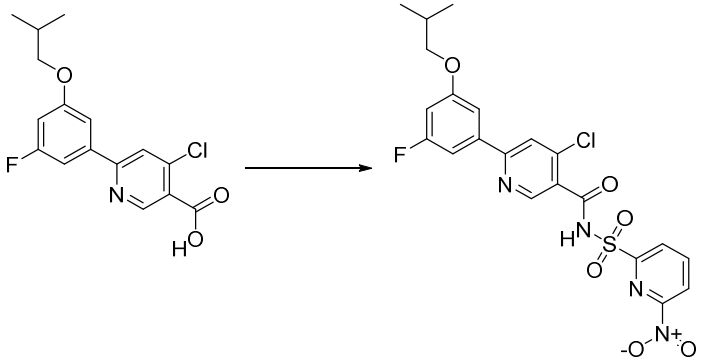
Etapa 1: ácido 4–cloro–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)piridin–3–carboxílico



A ácido 6–bromo–4–cloro–piridin–3–carboxílico (205 mg, 0,865 mmol),(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)borónico (184 mg, 0,865 mmol) y paladio;trifenilfosfano (30,0 mg, 0,0260 mmol) en dioxano (4 mL) se añadiósolución de carbonato de potasio (1,73 mL de 2 M, 3,46 mmol) bajo una atmósfera de nitrógeno y la mezcla de reacciónse agitó a

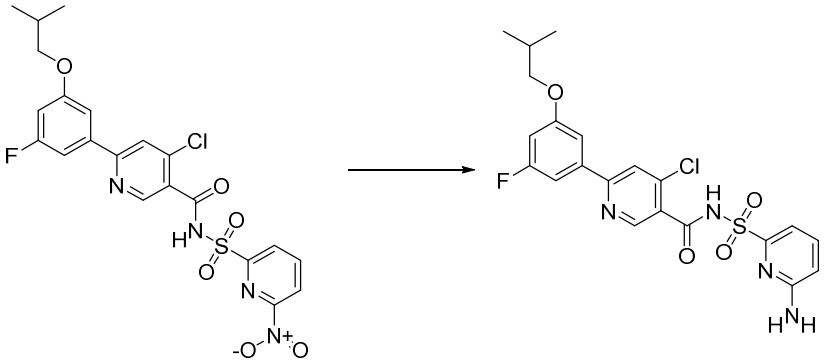
80 °C durante 10 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se dividió en agua (15 mL) y EtOAc (15 mL).La capa acuosa se acidificó con HCly se lavó con EtOAc (3 x 15 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavó con salmuera (1× 25 mL), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida. El sólido obtenidose lavó con hexanospara dar ácido 4–cloro–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)piridin–3–carboxílico (232 mg, 83%) en forma de un sólido marrón.ESI–MS m/z calc. 323,07245, experimental 324,1 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 0,74 minutos.

Etapa 2: 4–cloro–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)–N–[(6–nitro–2–piridil)sulfonil]piridin–3–carboxamida



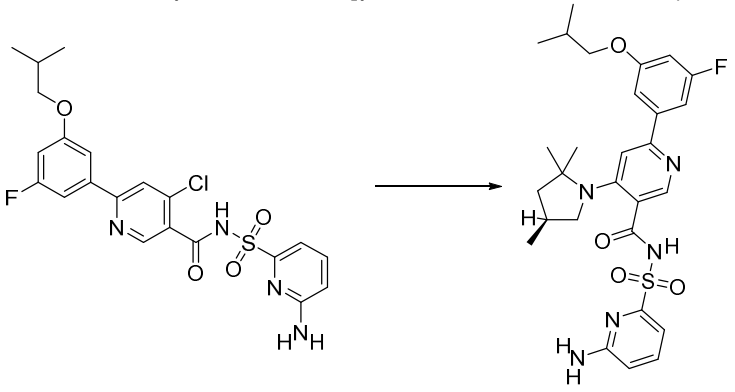
El ácido 4–cloro–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)piridin–3–carboxílico (104 mg, 0,32 mmol) y $SOCl_2$ (190 mg, 116 µL, 1,60 mmol) con una gota de DMF se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Las sustancias volátilesse removierona presión reducida. En otro recipiente,6–nitropiridin–2–sulfonamida (65 mg, 0,32 mmol) y TEA (97 mg, 134 µL, 0,96 mmol) en DCM (1,2 mL) se enfrió en un baño de agua helada. Una solución del cloruro de ácidogenerara en DCM se añadiólentamente. La mezcla de reacción se agitó en baño de aguahelada y se dejó llegar a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con DCM, se lavó con HCl 1 N, NaHCO3 saturado y salmuera. Las capas orgánicas se separarony se secó sobre sulfato de sodioy se evaporóa presión reducidapara dar 4–cloro–6–(3–fluoro–5–*iso*butoxi–fenil)–*N*–[(6–nitro–2–piridil)sulfonil]piridin–3–carboxamida (157 mg, 97%)ESI–MS m/z calc. 508,06195, experimental 509,1 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 0,74 minutos.

Etapa 3: *N*–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–4–cloro–6–(3–fluoro–5–*iso*butoxi–fenil)piridin–3–carboxamida



4–cloro–6–(3–fluoro–5–*iso*butoxi–fenil)–*N*–[(6–nitro–2–piridil)sulfonil]piridin–3–carboxamida (123 mg, 0,242 mmol) se disolvió en THF (615 µL) y EtOH (615 µL). Fe en polvo (135 mg, 2,42 mmol) con HCl (80,6 µL de 6 M, 0,483 mmol) se añadió. La mezcla de reacción se calentó a 65 °C durante 10 min. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacciónse filtró, el filtrado se diluyó con EtOAcy se lavó con NaOH (4 mL, 1 N).Las capas se filtraron otra vez y la capa acuosa se acidificó hasta pH 2 con la adición de HCl acuoso y se extrajo con EtOAc (1× 8 mL).La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducidapara dar *N*–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–4–cloro–6–(3–fluoro–5–*iso*butoxi–fenil)piridin–3–carboxamida (61 mg, 53%) en forma de un polvo amarillo. ESI–MS m/z calc. 478,08777, experimental 479,1 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 0,69 minutos.

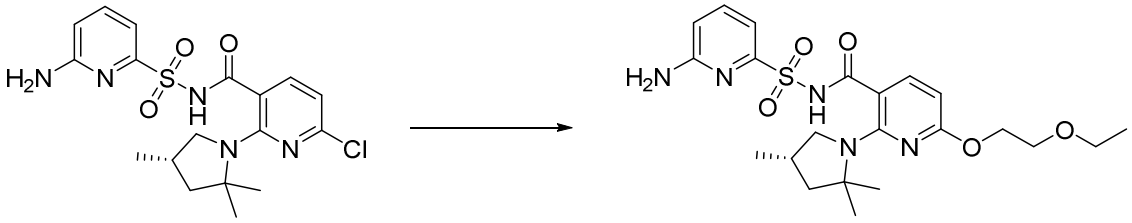
Etapa 4: *N*–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(3–fluoro–5–*iso*butoxi–fenil)–4–[(4*S*)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (Compuesto 2679)



A una solución de *N*–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–4–cloro–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)piridin–3–carboxamida (24 mg, 0,050 mmol) en DMSO (0,1 mL) se añadióCsF (23 mg, 0,15 mmol) y (4*S*)–2,2,4–trimetilpirrolidina (27 mg, 0,15 mmol). La mezcla de

reacción se selló y se agitó a 120 °C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió, se diluyó con DMSOy se purificó por medio de HPLC/MS utilizando un gradiente de 1–99% de acetonitrilo en 5 mM de HCl acuoso para obtener *N*–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(3–fluoro–5–*iso*butoxi–fenil)–4–[(4*S*)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (Compuesto 2679) (5 mg, 19%). ESI–MS m/z calc. 555,23157, experimental 556,4 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1,47 minutos.

PREPARACIÓN 146: *N*–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(2–etoxietoxi)–2–[(4*S*)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (Compuesto 2678)



N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–cloro–2–[(4*S*)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (25 mg, 0,059 mmol), 2–etoxietanol (53 mg, 57 µL, 0,59 mmol),NaH (7,0 mg, 0,29 mmol) y trifluorometansulfonatode escandio (3+) (2,9 mg, 0,0058 mmol) se disolvieron en DMSO (0,5 mL)y se calentaron a 120 °C durante 8 h. La mezcla de reacción se dividió entre acetato de etilo y una solución 1N acuosa de HCl. Las capas orgánicas se separaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se evaporaron a presión reducida. El material crudo se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con 0–100% de acetato de etilo en hexanospara dar *N*–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(2–etoxietoxi)–2–[(4*S*)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (Compuesto 2678) (7 mg, 25%) ESI–MS *m/z* calc. 477,2046, experimental 478,4 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1,25 minutos.

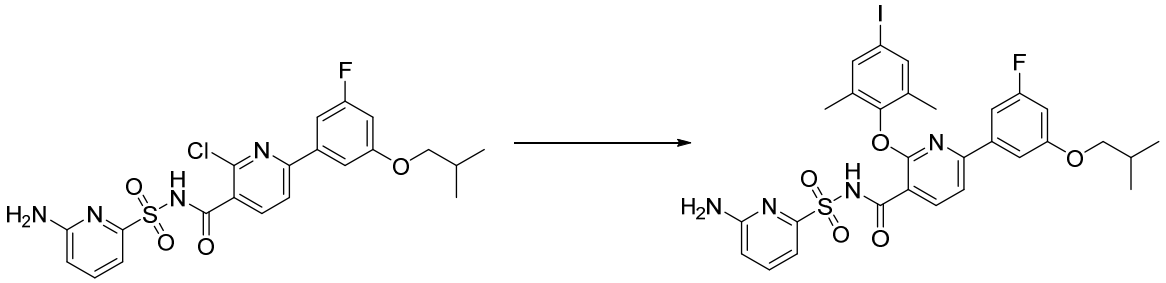
Los siguientes compuestos se pueden sintetizar usando los procedimientos descritos en la presente:

N–[(2–amino–3–piridil)sulfonil]–6–metoxi–2–[(4*S*)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (Compuesto 2704),

N–[(2–amino–3–piridil)sulfonil]–6–(2–etoxietoxi)–2–[(4*S*)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (Compuesto 2705) y

N–[(2–amino–3–piridil)sulfonil]–6–[2–(2–etoxietoxi)etoxi]–2–[(4*S*)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (Compuesto 2706).

PREPARACIÓN AM: *N*–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(3–fluoro–5–*iso*butoxi–fenil)–2–(4–yodo–2,6–dimetil–fenoxi)piridin–3–carboxamida (Compuesto 2671)



A *N*–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–2–cloro–6–(3–fluoro–5–*iso*butoxi–fenil)piridin–3–carboxamida (69 mg, 0,14 mmol) y 4–yodo–2,6–dimetil–fenol (71 mg, 0,29 mmol) en NMP (4 mL) se añadió NaH (17 mg, 0,43 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 5 min a temperatura ambiente. luego se agitó a 150 ºC durante 2 h. La mezcla de reacción se neutralizó con solución de NH_4Cl, la mezcla cruda se purificópor cromatografía en fase inversa en columna de gel de sílice usando 10–100% de ACN en Agua (modificador de TFA) como eluyente para dar *N*–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(3–fluoro–5–*iso*butoxi–fenil)–2–(4–yodo–2,6–dimetil–fenoxi)piridin–3–carboxamida (Compuesto 2671) (8 mg, 7%). 1H RMN (300 MHz, CDCl3) δ 8,47 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,76 – 7,68 (m, 1H), 7,64 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,47 (s, 2H), 7,04 – 6,95 (m, 3H), 6,76 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,63 (dt, J = 10,3, 2,2 Hz, 1H), 3,56 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 2,13 – 2,06 (m, 6H), 1,01 (t, J = 6,6 Hz, 6H), 0,85 (t, J = 6,7 Hz, 3H), 0,47 (s, 1H). ESI–MS m/z experimental 691,4 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 0,83 minutos

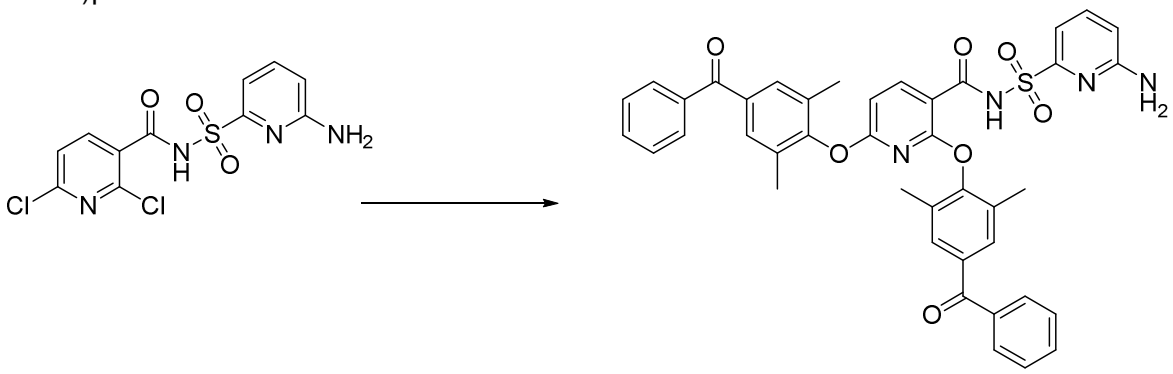
Los siguientes compuestos se pueden sintetizar usando los procedimientos descritos en la presente:

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–2–(4–benzoil–2,6–dimetil–fenoxi)–6–(6–*iso*propoxi–3–piridil)piridin–3–carboxamida (Compuesto 2715) y

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–2–(4–benzoil–2,6–dimetil–fenoxi)–6–(3–fluoro–5–*iso*butoxi–fenil)piridin–3–carboxamida (Compuesto 2669).

PREPARACIÓN AN: *N*–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–2,6–bis(4–benzoil–2,6–dimetil–

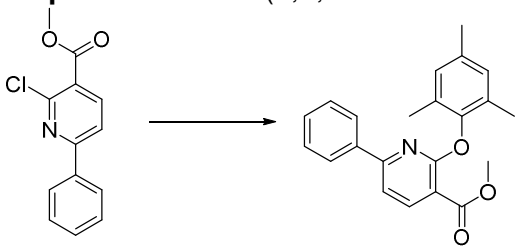
fenoxi)piridin–3–carboxamida



A *N*–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–2,6–dicloro–piridin–3–carboxamida (487 mg, 1,40 mmol) en DMF (4 mL) se añadió (4–hidroxi–3,5–dimetil–fenil)–fenil–metanona (390 mg, 1,57 mmol) y NaH (140,3 mg, 3,508 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 min, luego 150 ºC durante 1 hr. La mezcla crudase purificó por cromatografía en fase inversa en columna de gel de sílice usando 0–80% ACN en Agua (modificador de TFA) como eluyente, luego se purificó por cromatografía en columna de gel de síliceeluyendo con 30–100% de EtOAc en heptano para dar *N*–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–2,6–bis(4–benzoil–2,6–dimetil–fenoxi)piridin–3–carboxamida (51 mg, 4%). 1H RMN (300 MHz, DMSO) δ 8,24 (dd, J = 15,6, 8,2 Hz, 1H), 7,80 – 7,66 (m, 1H), 7,66 – 7,39 (m, 10H), 7,31 – 7,22 (m, 4H), 7,11 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 6,74 (t, J = 10,3 Hz, 1H), 6,55 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 6,27 (s, 2H), 1,92 (d, J = 1,9 Hz, 12H); ESI–MS m/z experimental 727,5 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 0,68 minutos (4 min de corrida).

PREPARACIÓN 147: *N*–[(6–fluoro–2–piridil)sulfonil]–6–fenil–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida

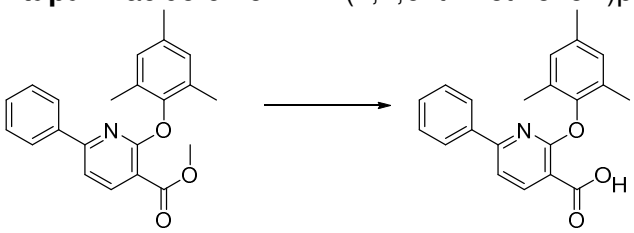
Etapa 1: 6–fenil–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxilatode metilo



Una mezcla de 2–cloro–6–fenil–piridin–3–carboxilatode metilo (224 mg, 0,904

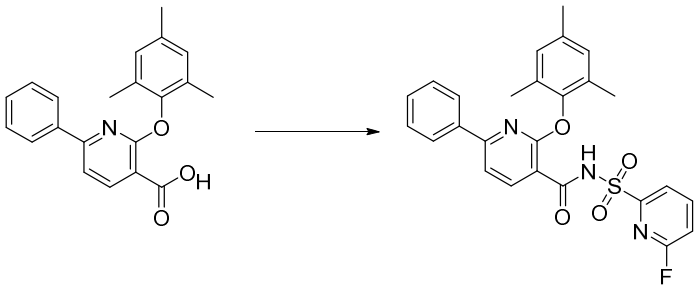
mmol),2,4,6–trimetilfenol (123 mg, 0,904 mmol),carbonato de cesio (295 mg, 0,904 mmol) y DMF (3,14 mL) se calentó a 80 ºC durante la noche.La mezcla de reacción se enfrióhasta temperatura ambienteantes de dividir en acetato de etilo y HCl 1 N.Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajocon acetato de etilo (2x).Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentrarona presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía en columna (0–25% de acetato de etilo/hexanos) para dar 6–fenil–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxilatode metilo (250 mg, 71%).ESI–MS m/z calc. 347,15213, experimental 348,4 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 2,28 minutos (3 min de corrida).

Etapa 2: ácido 6–fenil–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxílico



6–fenil–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxilatode metilo (562 mg, 1,62 mmol) se disolvió en metanol (8 mL): THF (3 mL) y NaOH (8,09 mL de 1 M, 8,09 mmol) se añadió. La mezcla de reacción se calentó a 65 ºC durante 3 h. La mezcla de reacción se vertió en hielo y se acidificócon HCl 6 M. El sólido blanco resultante se recolectó y luego se disolvió en metanoly se evaporóa presión reducidapara dar ácido 6–fenil–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxílico (466 mg, 86%)ESI–MS m/z calc. 333,1365, experimental 334,2 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 0,74 minutos.

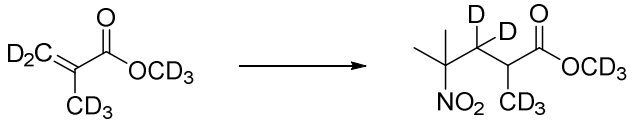
Etapa 3: *N*–[(6–fluoro–2–piridil)sulfonil]–6–fenil–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida



A ácido 6–fenil–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxílico (150 mg, 0,450 mmol),HATU (171 mg, 0,450 mmol),DMF (1,5 mL) y trietilamina (137 mg, 188 µL, 1,35 mmol) se añadió6–fluoropiridin–2–sulfonamida (79,3 mg, 0,450 mmol) se añadió y la mezcla de reacciónse dejó agitar a 65 °C durante 1 h.La mezcla de reacción se filtróy se purificó por medio de HPLC (1%–99%) ACN:H_2O con a 0,1% de modificador de HClpara dar *N*–[(6–fluoro–2–piridil)sulfonil]–6–fenil–2–(2,4,6–trimetilfenoxi)piridin–3–carboxamida (79 mg, 36%)1H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ 8,37 (q, J = 7,8 Hz, 1H), 8,16 (dd, J = 7,5, 2,1 Hz, 1H), 8,12 (d, J =7,8 Hz, 1H), 7,80 – 7,73 (m, 3H), 7,59 (dd, J = 8,3, 2,2 Hz, 1H), 7,41 (ddt, J = 5,5, 3,8, 2,2 Hz, 3H), 6,94 (s, 2H), 2,28 (s, 3H), 2,01 (s, 6H). ESI–MS m/z calc. 491,1315, experimental 492,4 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 2,19 minutos.

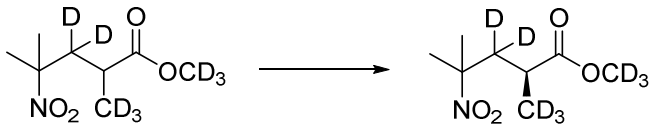
PREPARACIÓN 148: (*S*)–2,2–dimetil–4–(metil–d_3)pirrolidin–3,3–d_2

Etapa 1: etil–d_3 4–metil–2–(metil–d_3)–4–nitropentanoato–3,3–$d_2$de metilo



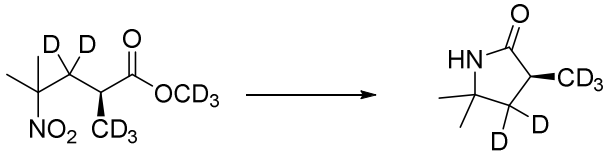
Un recipiente de base redonda de tres bocas de 500mL equipado con una barra de agitación magnética, un tubo de nitrógeno y una termocupla J–Kem con camisa de calentamiento se cargó con 2–nitropropano (34,3 g, 385 mmol) y d_8–metacrilato de metilo (50 g, 462 mmol) se agitó a temperatura ambiente cuando 1,8–diazabiciclo[5,4,0]undec–7–ene (1,47 g, 9,63 mmol) se añadió en una porción. La reacción de la solución mostró exotermia de 20 a ~40 °C y se dejó agitar sin calentar o enfriar durante 16 h. La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 4 h. La mezcla de reacción se diluyó con MTBE (170 mL), se lavó con 1 M HCl (15 mL), se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró a presión reducidapara obtener metil–d_3 4–metil–2–(metil–d_3)–4–nitropentanoato–3,3–$d_2$en forma de un aceite amarillo claro (75 g, 99%), que se usó en la siguiente etapasin ulterior purificación.

Etapa 2: Metil–d_3 (*S*)–4–metil–2–(metil–d_3)–4–nitropentanoato–3,3–d_2



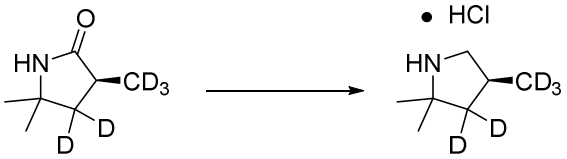
Un recipiente de base redonda de tres bocas de 5L equipado con un agitador mecánico superior, un tubo de nitrógeno y una termocupla J–Kem con camisa de calentamiento se cargó con metil–d_3 4–metil–2–(metil–d_3)–4–nitropentanoato–3,3–d_2 (75 g, 380 mmol) y pH 7,5tampón de fosfatode sodio a 0,8 M (2000 mL) . A ello se añadió lipasade Rhizomucor miehei (sigma L4277, palatasade Novozymes) (37,5 mL)y se agitó a 30 ºC durante 25 h. La mezcla de reacción se extrajodos veces con MTBE (1 L cada vez). Las capas orgánicas combinadas se lavaroncon $NaHCO_3$ (5 vol) dos veces, salmuera (5 vol), se secaron sobre sulfato de sodioy se concentraronal vacíopara obtener metil–d_3 (*S*)–4–metil–2–(metil–d_3)–4–nitropentanoato–3,3–$d_2$en forma de un aceite amarillo pálido (32,5 g, 43% de rendimiento).

Etapa 3: (*S*)–5,5–dimetil–3–(metil–d_3)pirrolidin–2–ona–4,4–d_2



Un recipiente a alta presión (botella de agitación Parr, 500 mL) se purgó y se mantuvo bajo N_2. El recipiente se cargó secuencialmente con (3x) damp Raney®2800 Ni enjuagada con agua desionizada (6,1 g), metil–d3 (*S*)–4–metil–2–(metil–d3)–4–nitropentanoato–3,3–d2 (32,5 g, 165 mmol) y EtOH (290 mL). El recipiente se selló y se evacuó/rellenó con N_2 (3 x). Sin agitación, el recipiente luego se evacuó y se rellenó con H_2 (30 psi). La botella Parr se agitó mientras se calentaba la mezcla de reacción a 60 ℃ y la presión de H_2se mantuvo a 30 psi durante 8 horas. El recipiente se evacuó/rellenó con N_2 (3 x) y el catalizador/Celite se removieronpor filtración al vacío(taco de Celite; camisa de N_2). El recipiente/taco filtrante se lavó con EtOH (3 x 50 mL). El filtrado y los lavados se combinaron y se concentraron al vacíopara obtener (*S*)–5,5–dimetil–3–(metil–d_3)pirrolidin–2–ona–4,4–d_2 (20 g, 92%) en forma de un sólido blanco.

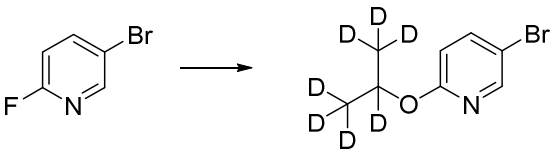
Etapa 4: (*S*)–2,2–dimetil–4–(metil–d_3)pirrolidin–3,3–d_2



Un recipiente de base redonda de tres bocas de 1L equipado con un agitador mecánico superior, un tubo de nitrógeno y una termocupla J–Kem se cargó con pellets de LAH (7,6 g, 202 mmol) en THF (80 mL). Una solución de (*S*)–5,5–dimetil–3–(metil–d_3)pirrolidin–2–on–4,4–d_2 (20 g, 151 mmol) en THF (120 mL) se añadió a la suspensión durante 30 minutosmientras se dejaba subir la temperatura de reacción a ~60 °C. La temperatura de la reacción se incrementó a casi reflujo (~68 °C) y se mantuvo durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta por debajo de 40 °Cy se diluyó con MTBE (200 mL). La mezcla de reacción se neutralizó cuidadosamentecon adición gota a gota de una solución acuosa saturada de Na_2SO_4 (1 vol) durante 2 h. Después de completar la adición, la mezcla de reacciónse enfrió hasta temperatura ambiente. El sólido se removió por filtración (taco de Celite)y se lavó con EtOAc (4 vol). Con enfriamiento externo y camisa de N_2, el filtrado y los lavados se combinaron y se trataroncon adición gota a gota de 4 M HClanhidro en dioxano (1 equiv.) mientras se mantenía la temperatura a menos de 20 °C. Después de completar la adición (20 min), la suspensión resultante se concentró a presión reducida a 45 ºC. La suspensión se rellenó con heptanos (4 vol) dos veces durante la concentración. La suspensión se enfrió hasta por debajo de 30 °C cuando el sólido se colectó por filtraciónbajo una camisa de N_2. El sólido se secó a alto vacío a 45 °C para obtener (*S*)–2,2–dimetil–4–(metil–d_3)pirrolidin–3,3–d_2 (17,5 g, 75%) en forma de un sólido cristalino bñanco.

PREPARACIÓN 149: ácido (6–((propan–2–il–d7)oxi)piridin–3–il)borónico

Etapa 1: 5–bromo–2–((propan–2–il–d7)oxi)piridina



A NaH (245 g, 10,2 mmol) suspendido en DMF (7 mL) se añadió d7–IPA (610 mg,

9,09 mmol) y la mezcla de reacciónse agitó durante 30 min a temperatura ambiente. 5–bromo–2–fluoropiridina (1,00g, 5,68 mmol) se añadió y la mezcla de reacciónse calentó hasta 120 ºC durante 2,5 h, luego una alícuota adicional de NaH (40 mg) y d7–IPA (0,07 mL) se añadió. Después de otras 2 h de calentamiento, la mezcla de reacciónse dejó enfriar hasta temperatura ambiente. Agua (21 mL), seguido por MTBE (14 mL) se añadió y después de agitar, las capas se separaron. La capa orgánica se lavó con agua (14 mL), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró para dar 5–bromo–2–((propan–2–il–d7)oxi)piridina. 1H RMN (400 mHz) δ 8,17 (m, 1H), 7,60 (dd, J =8,8, 2,6 Hz, 1H), 6,58 (dd, J =8,8, 0,7 Hz, 1H).

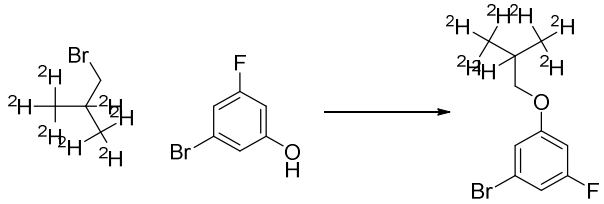
Etapa 2: ácido (6–((propan–2–il–d7)oxi)piridin–3–il)borónico



Una mezcla de 5–bromo–2–[1,2,2,2–tetradeuterio–1–(trideuteriometil)etoxi]piridina (1,24g, 5,00 mmol), bis(pinacolato)diboro (1,52 g, 6,00 mmol), KOAc (1,47 g, 15,0 mmol), $Pd(OAc)_2$ (44,9 mg, 0,20 mmol), X–Phos (119 mg, 0,25 mmol) en 2–MeTHF (11 mL) se calentó hasta 80 ºC durante 2,5 h bajo una atmósfera de nitrógeno.La mezcla de reacción se dejó enfriar, luego agua (8 mL) se añadió y la mezcla de reacciónse filtró a través de un taco de Celite lavando con 2–MeTHF (2 x 5 mL). Las capas se separaron y la capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida. El material crudo se disolvió en 2–MeTHF (12 mL), 10% p/v NaOH acuoso se añadió y la mezcla de reacciónse agitó. Las capas se separaron, la capa acuosa se acidificó hasta pH 5 con HClconc y se agitó con 2–MeTHF (12 mL), luego se separóla capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducidapara dar ácido (6–((propan–2–il–d7)oxi)piridin–3–il)borónico.

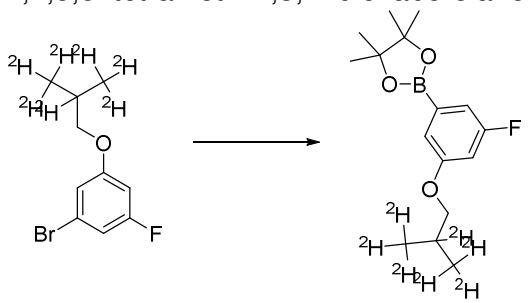
PREPARACIÓN 150: *N*–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–[3–fluoro–5–[2,3,3,3–tetradeuterio–2–(trideuteriometil)propoxi]fenil]–2–[(4*S*)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (Compuesto 2708)

Etapa 1: 1–bromo–3–fluoro–5–[2,3,3,3–tetradeuterio–2–(trideuteriometil)propoxi]benceno



A 3–bromo–5–fluoro–fenol (6,00 g, 31,41 mmol) en DMF (60 mL) se añadió lentamente NaH (1,38 g, 34,55 mmol) y la mezcla de reacciónse agitó a temperatura ambiente durante 15 min. A la mezcla se añadió NaI (1,18 g, 7,85 mmol), followed2–(bromometil)–1,1,1,2,3,3,3–heptadeuterio–propano (5,05 g, 34,55 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 80 ºC durante 6 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y lentamente se neutralizó con agua (120 mL). La mezcla de reacción se extrajocon EtOAc (240 mL) y la fase orgánica se separó. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró al vacío. El aceite amarillo claro crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de síliceeluyendo con 0–100% de EtOAc/hexanospara dar 1–bromo–3–fluoro–5–[2,3,3,3–tetradeuterio–2–(trideuteriometil)propoxi]benceno (6,8 g, 85%). 1H RMN (400 MHz, cloroformo–d) δ 6,90 – 6,77 (m, 2H), 6,55 (dt, J = 10,7, 2,2 Hz, 1H), 3,75 – 3,61 (m, 2H).

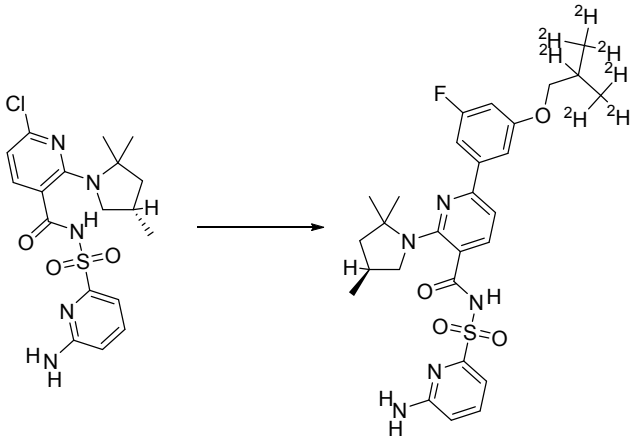
Etapa 2: 2–[3–fluoro–5–[2,3,3,3–tetradeuterio–2–(trideuteriometil)propoxi]fenil]–4,4,5,5–tetrametil–1,3,2–dioxaborolano



Al1–bromo–3–fluoro–5–[2,3,3,3–tetradeuterio–2–(trideuteriometil)propoxi]benceno (10,8 g, 42,50 mmol) en dioxano (162 mL) se añadióbis(dipinacolato)diboro (16,2 g, 63,75 mmol) y KOAc (12,5 g, 127,5 mmol) y la mezcla de reacciónse purgó con N_2durante 20 min. A la mezcla de reacciónse añadió$PdCl_2(dppf)_2.CH_2Cl_2$ (1,74 g, 2,13

mmol) y la mezcla de reacciónse calentó hasta 100 ºC durante 3 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se filtróa través de celitey se concentró al vacíopara dar un aceite oscuro.El material se purificó usando cromatografía en columna de gel de síliceeluyendo con 0–100% de EtOAc/hexanospara dar 2–[3–fluoro–5–[2,3,3,3–tetradeuterio–2–(trideuteriometil)propoxi]fenil]–4,4,5,5–tetrametil–1,3,2–dioxaborolano (8,92 g, 70%). 1H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ 6,99 (dd, J = 2,4, 0,8 Hz, 1H), 6,96 – 6,87 (m, 2H), 3,76 (s, 2H), 1,29 (s, 12H).

Etapa 3:*N*–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–[3–fluoro–5–[2,3,3,3–tetradeuterio–2–(trideuteriometil)propoxi]fenil]–2–[(4*S*)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (Compuesto 2708)



A *N*–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–cloro–2–[(4*S*)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (1,4 g, 3,3 mmol) en 1–propanol (14 mL) y agua (4,2 mL) se añadió lentamente K_2CO_3 (1,4 g, 9,9 mmol), seguido por 1,3–bis(2,6–diisopropilfenil)imidazolidin–2–ida;3–cloropiridina;paladio(2+);dicloruro (45 mg, 0,06 mmol) y la mezcla de reacciónse calentó hasta 80ºC. A la mezcla de reacciónse añadió lentamente 2–[3–fluoro–5–[2,3,3,3–tetradeuterio–2–(trideuteriometil)propoxi]fenil]–4,4,5,5–tetrametil–1,3,2–dioxaborolano (1,2 g, 4,1 mmol) en 1–propanol (2,8 mL). La mezcla de reacción se agitó a 80ºC durante 19 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y lentamente se añadió al agua (80 mL) que contenía HCl (20 mL de 1 M, 19,8 mmol). La mezcla de reacción

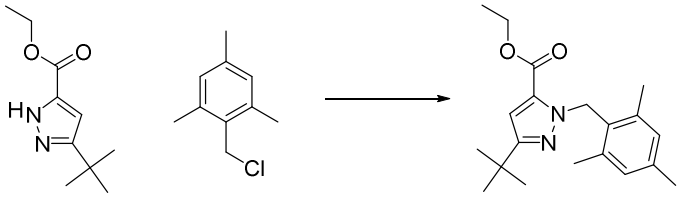
se diluyó con EtOAc (100 mL) y la fase orgánica se separó. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO4, se filtró sobre celitey se concentró al vacío. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de síliceeluyendo con 0–10% MeOH/DCM, luego por cromatografía en fase inversa en columna eluyendo con 5–100% ACN/Agua para dar *N*–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–[3–fluoro–5–[2,3,3,3–tetradeuterio–2–(trideuteriometil)propoxi]fenil]–2–[(4*S*)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (Compuesto 2708) (495 mg, 27%). 1H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ 12,46 (s, 1H), 7,78 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,63 (dd, J = 8,4, 7,3 Hz, 1H), 7,53 – 7,45 (m, 1H), 7,40 (dt, J = 10,0, 2,0 Hz, 1H), 7,26 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,20 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 6,89 (dt, J = 10,7, 2,3 Hz, 1H), 6,68 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,49 (s, 2H), 3,83 (s, 2H), 2,76 – 2,54 (m, 3H), 2,22 (s, 1H), 1,88 (dd, J = 11,9, 5,7 Hz, 1H), 1,60 (d, J = 5,7 Hz, 6H), 1,42 (t, J = 12,1 Hz, 1H), 0,88 (d, J = 6,2 Hz, 3H).ESI–MS m/z calc. 562,2755, experimental 563,36 (M+1)+; tiempo de retención: 2,73 minutos.

El siguiente compuesto se puede sintetizar usando los procedimientos descritos en la presente:

N–(bencensulfonil)–6–[3–fluoro–5–[2,3,3,3–tetradeuterio–2–(trideuteriometil)propoxi]fenil]–2–[(4*S*)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (Compuesto 2713).

PREPARACIÓN 151: 5–*ter*–butil–*N*–(2–cianofenil)sulfonil–2–[(2,4,6–trimetilfenil)metil]pirazol–3–carboxamida

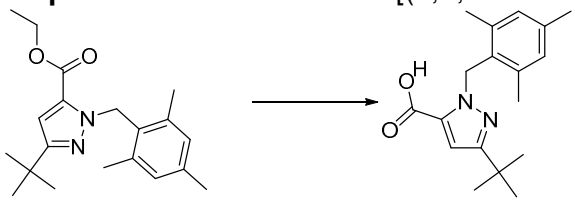
Etapa 1: 3–(*ter*–butil)–1–(2,4,6–trimetilbencil)–1*H*–pirazol–5–carboxilato de etilo. Rendimiento de la reacción: 98,30%



Una mezcla de 5–*ter*–butil–4*H*–pirazol–3–carboxilatode etilo (0,5 g, 2,5 mmol), 2–(bromometil)–1,3,5–trimetil–benceno (0,5 g, 2,5 mmol) y K_2CO_3 (0,7 g, 5,1mmol) en DMF (5 mL) se calentó hasta 80 ºC durante la noche.Otra alícuota de 2–(bromometil)–

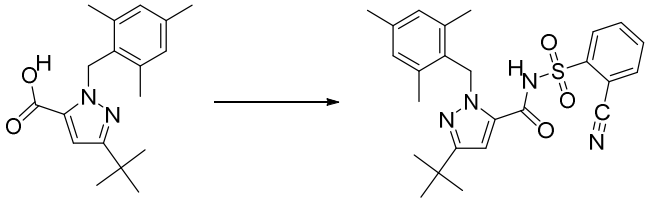
1,3,5–trimetil–benceno (200 mg) y K_2CO_3 (0,7 g, 5,1 mmol) se añadieron y la temperatura se incrementó hasta 85 ºC.La mezcla de reacción se calentó durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió, agua (20 ml) se añadióy se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml).Las capas orgánicas se secaron sobre Na_2SO_4, se concentraronal vacíoy se purificaron por cromatografía en columna de gel de sílice.

Etapa 2: ácido 5–*ter*–butil–2–[(2,4,6–trimetilfenil)metil]pirazol–3–carboxílico



Una solución de 5–*ter*–butil–2–[(2,4,6–trimetilfenil)metil]pirazol–3–carboxilatode etilo (2,0 g, 6,0 mmol)e hidróxido de sodio (1,9 g, 48 mmol) en THF (10 mL) y agua (10 mL) se agitó a 60 ℃ durante 17 horas. La mezcla de reacción se enfrióhasta temperatura ambiente y se acidificócon 1 M ácido clorhídrico. El precipitado blanco se filtró, se lavó con agua y se secó al vacíopara dar ácido 5–*ter*–butil–2–[(2,4,6–trimetilfenil)metil]pirazol–3–carboxílico (1,7 g, 96%) en forma de un polvo blanco. 1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 6,92 – 6,77 (m, 2H), 6,67 (s, 1H), 5,63 (s, 2H), 2,25 (dd, J = 23,8, 13,5 Hz, 9H), 1,13 (d, J = 10,4 Hz, 9H). ESI–MS m/z calc. 300,18378, experimental 301,0 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 2,06 minutos.

Etapa 3: 5–*ter*–butil–*N*–(2–cianofenil)sulfonil–2–[(2,4,6–trimetilfenil)metil]pirazol–3–carboxamida



Ácido 5–*ter*–butil–2–[(2,4,6–trimetilfenil)metil]pirazol–3–carboxílico (30mg, 0,1 mmol),2–cianobencensulfonamida (18 mg, 0,1 mmol),HATU (38 mg, 0,1 mmol)y DIEA (39 mg, 52 µL, 0,3 mmol) se combinaron en DMF (1,5 mL)y se calentó a 60 ℃ durante 16 h. La mezcla de reacción se filtróy se purificó por HPLC/MS utilizando un gradiente de 1–99% de acetonitrilo en 5 mM de HCl acuoso para obtener 5–*ter*–butil–*N*–(2–

cianofenil)sulfonil–2–[(2,4,6–trimetilfenil)metil]pirazol–3–carboxamida (11 mg, 24%)1H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ 8,22 (dd, J = 7,9, 1,3 Hz, 1H), 8,12 (dd, J = 7,6, 1,4 Hz, 1H), 7,97 (td, J = 7,8, 1,5 Hz, 1H), 7,90 (td, J = 7,6, 1,3 Hz, 1H), 7,00 (s, 1H), 6,74 (s, 2H), 5,43 (s, 2H), 2,17 (s, 3H), 2,06 (s, 6H), 1,16 (s, 9H).ESI–MS m/z calc. 464,1882, experimental 465,4 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 2,29 minutos.

Los siguientes compuestos se pueden sintetizar usando los procedimientos descritos en la presente:

N–(bencensulfonil)–5–*ter*–butil–2–[1–(2,4,6–trimetilfenil)etil]pirazol–3–carboxamida,

N–(bencensulfonil)–5–*ter*–butil–2–[[2–fluoro–5–(trifluorometil)fenil]metil]pirazol–3–carboxamida,

5–*ter*–butil–*N*–[3–(dimetilamino)fenil]sulfonil–2–[(2,4,6–trimetilfenil)metil]pirazol–3–carboxamida,

N–(3–aminofenil)sulfonil–5–*ter*–butil–2–[(2,4,6–triclorofenil)metil]pirazol–3–carboxamida,

N–(3–aminofenil)sulfonil–5–*ter*–butil–2–[(4–*ter*–butil–2,6–dimetil–fenil)metil]pirazol–3–carboxamida,

N–(bencensulfonil)–5–[4–(difluorometil)fenil]–2–[(2,6–dimetilfenil)metil]pirazol–3–carboxamida,

N–(3–aminofenil)sulfonil–5–*ter*–butil–2–[[2–cloro–6–(trifluorometil)fenil]metil]pirazol–3–carboxamida,

5–*ter*–butil–*N*–[3–(dimetilamino)–2–metil–fenil]sulfonil–2–[(2,4,6–trimetilfenil)metil]pirazol–3–carboxamida,

N–(3–amino–2–metil–fenil)sulfonil–5–*ter*–butil–2–[(2,4,6–trimetilfenil)metil]pirazol–3–carboxamida,

5–*ter*–butil–*N*–(1–metilindol–7–il)sulfonil–2–[[2–metil–3–(trifluorometil)fenil]metil]pirazol–3–carboxamida,

5–*ter*–butil–*N*–(m–tolilsulfonil)–2–[(2,4,6–trimetilfenil)metil]pirazol–3–carboxamida,

5–*ter*–butil–*N*–(5–quinolilsulfonil)–2–[(2,4,6–trimetilfenil)metil]pirazol–3–carboxamida,

N–(3–aminofenil)sulfonil–5–*ter*–butil–2–[(2,3,5,6–tetrametilfenil)metil]pirazol–3–carboxamida,

5–*ter*–butil–2–[(2,6–dimetilfenil)metil]–*N*–(2–tienilsulfonil)pirazol–3–carboxamida,

N–(bencensulfonil)–5–*ter*–butil–2–[(2,4,6–triclorofenil)metil]pirazol–3–carboxamida,

5–*ter*–butil–2–[(2,6–dimetilfenil)metil]–*N*–(2–metoxi–3–metil–fenil)sulfonil–pirazol–3–carboxamida,

N–(bencensulfonil)–5–*ter*–butil–2–(1–naftilmetil)pirazol–3–carboxamida,

5–*ter*–butil–*N*–[3–(metilamino)fenil]sulfonil–2–[(2,4,6–trimetilfenil)metil]pirazol–3–carboxamida,

5–*ter*–butil–*N*–[1–(2–hidroxietil)indol–4–il]sulfonil–2–[(2,4,6–trimetilfenil)metil]pirazol–3–carboxamida,

N–(3–aminofenil)sulfonil–5–*ter*–butil–4–metil–2–[(2,4,6–trimetilfenil)metil]pirazol–3–carboxamida,

5–*ter*–butil–*N*–(3–hidroxifenil)sulfonil–2–[(2,4,6–trimetilfenil)metil]pirazol–3–carboxamida,

5–*ter*–butil–*N*–(1–metilimidazol–4–il)sulfonil–2–[(2,4,6–trimetilfenil)metil]pirazol–3–carboxamida,

N–(bencensulfonil)–5–*ter*–butil–2–[(3–pirrol–1–ilfenil)metil]pirazol–3–carboxamida,

5–*ter*–butil–*N*–(1H–indol–4–ilsulfonil)–2–[[2–metil–3–(trifluorometil)fenil]metil]pirazol–3–carboxamida,

N–(3–acetilfenil)sulfonil–5–*ter*–butil–2–[(2,4,6–trimetilfenil)metil]pirazol–3–carboxamida,

N–(bencensulfonil)–5–*ter*–butil–2–[[5–metil–2–(trifluorometil)fenil]metil]pirazol–3–carboxamida,

N–(3–aminofenil)sulfonil–5–*ter*–butil–2–[[2–fluoro–6–(trifluorometil)fenil]metil]pirazol–3–carboxamida,

N–(3–aminofenil)sulfonil–5–*ter*–butil–2–[1–(o–tolil)etil]pirazol–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–5–*ter*–butil–4–metil–2–[(2,4,6–trimetilfenil)metil]pirazol–3–carboxamida,

N–(3–aminofenil)sulfonil–5–*ter*–butil–2–(1–ciclohexiletil)pirazol–3–carboxamida,
N–(3–aminofenil)sulfonil–5–*ter*–butil–2–(1–fenilpropil)pirazol–3–carboxamida,
5–*ter*–butil–*N*–(4–hidroxifenil)sulfonil–2–[(2,4,6–trimetilfenil)metil]pirazol–3–carboxamida,
N–(3–aminofenil)sulfonil–5–(1–metilciclopropil)–2–[(2,4,6–trimetilfenil)metil]pirazol–3–carboxamida,
N–(bencensulfonil)–5–*ter*–butil–2–[[2–metil–3–(trifluorometil)fenil]metil]pirazol–3–carboxamida,
N–(3–aminofenil)sulfonil–5–*ter*–butil–2–[(2,6–dimetilfenil)metil]pirazol–3–carboxamida,
N–(3–aminofenil)sulfonil–5–isobutil–2–[(2,4,6–trimetilfenil)metil]pirazol–3–carboxamida,
N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–5–*ter*–butil–2–[(2,4,6–trimetilfenil)metil]pirazol–3–carboxamida,
N–(bencensulfonil)–5–*ter*–butil–2–[2–(2–metoxifenil)etil]pirazol–3–carboxamida,
5–*ter*–butil–*N*–[(3–metoxi–2–piridil)sulfonil]–2–[(2,4,6–trimetilfenil)metil]pirazol–3–carboxamida,
N–(3–aminofenil)sulfonil–5–*ter*–butil–2–(1–naftilmetil)pirazol–3–carboxamida,
5–*ter*–butil–2–[(2,6–dimetilfenil)metil]–*N*–(2–fluorofenil)sulfonil–pirazol–3–carboxamida,
N–(4–aminofenil)sulfonil–5–*ter*–butil–2–[(2,6–dimetilfenil)metil]pirazol–3–carboxamida,
5–*ter*–butil–2–[(2,6–dimetilfenil)metil]–*N*–(1H–indazol–4–ilsulfonil)pirazol–3–carboxamida,
N–(3–amino–4–fluoro–fenil)sulfonil–5–*ter*–butil–2–[(2,6–dimetilfenil)metil]pirazol–3–carboxamida,
5–*ter*–butil–*N*–(2,6–difluorofenil)sulfonil–2–[(2,6–dimetilfenil)metil]pirazol–3–carboxamida,
5–*ter*–butil–2–[(2,6–dimetilfenil)metil]–*N*–(1–metilindol–4–il)sulfonil–pirazol–3–carboxamida,

5–*ter*–butil–*N*–(2,3–dihidrobenzofuran–7–ilsulfonil)–2–[(2,6–dimetilfenil)metil]pirazol–3–carboxamida,

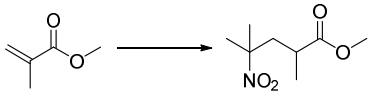
N–(bencensulfonil)–5–*ter*–butil–2–[(2,6–dimetilfenil)metil]pirazol–3–carboxamida,

N–(3–amino–4–metil–fenil)sulfonil–5–*ter*–butil–2–[(2,6–dimetilfenil)metil]pirazol–3–carboxamida y

N–(3–aminofenil)sulfonil–1–[(2,4,6–trimetilfenil)metil]bencimidazol–2–carboxamida.

PREPARACIÓN 152: (3*S*)–3,5,5–trimetilpirrolidin–2–ona

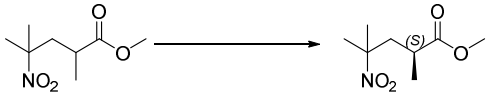
Etapa 1:2,4–dimetil–4–nitro–pentanoato de metilo



THF (4,5 L) se añadió a un reactor de vidrio de 20 L y se agitó bajo una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente. 2–Nitropropano (1,5 kg) y DBU (1,282 kg, 0,5 equiv.) se cargaron luego en el reactor (color amarillo inmediato observado) y la temperatura de la camisa se incrementó hasta 50 °C. Una vez que los contenidos del reactor estaban cerca de los 50 °C, se añadió metacrilato de metilo (1,854 kg, 1,1 equiv.) lentamente durante 100 minutos. La temperatura de la reacción se mantuvo a o cerca de 50 °C con terminación de la reacción alcanzada a 21 h. Durante el curso de la reacción, se observó un cambio de color amarillo o verde profundo. La mezcla de reacción se concentró al vacío, luego se volvió a transferir al reactory se diluyó con MTBE (14 L). 2 M HCl (7,5 L) se añadió y esto se agitó durante 5 minutos, luego se dejó reposar. Dos capas claras eran visibles – una fase acuosa amarilla inferior y una fase orgánica verde superior. La capa acuosa se removió y la capa orgánica se agitó otra vez con 2 M HCl (3 L). Después de la separación, los lavados de HCl se recombinaron y se agitaroncon MTBE (3 L) durante 5 minutos. La capa acuosa se removió y todas las capas orgánicas se combinaron en el reactory se agitaroncon agua (3 L) durante 5 minutos. Después de separar, las capas orgánicas se concentraronal vacíopara obtener un aceite móvil verde turbio que se secó con $MgSO_4$y se filtrópara obtener2,4–dimetil–4–nitro–pentanoatode

metilo racémico(3,16 kg) en forma de un aceite móvil verde transparente (99% de rendimiento).^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo–*d*) δ 3,68 (s, 3H), 2,56 – 2,35 (m, 2H), 2,11 – 2,00 (m, 1H), 1,56 (d, *J* = 20,2 Hz, 6H), 1,19 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H).

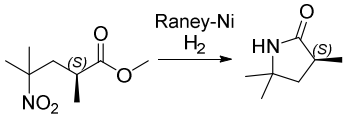
Etapa 2: (2*S*)–2,4–dimetil–4–nitro–pentanoatode metilo



Un recipiente de reacción se llenó con 2,4–dimetil–4–nitro–pentanoatode metilo (7 kg, 105,7 mmol)y se agitó con 70 L de tampón fosfato pH 6,5 K a 0,1 M.

A ello se añadió 3,5 L de lipasa (palatasa de Novozymes)y se agitó a 34 ºC durante ~43 h. El pH de la reacción se mantuvo a pH 6,5por pH Stat dosificando K_2CO_3 (solución ac.). La mezcla de reacción se extrajocon MTBE (2 x 5 vol, 1 x 2 vol). Las capas combinadas de MTBE luego se lavaroncon $Na_2CO_3$2 M (4 x 2,5 vol), agua (3 vol) y salmuera (3 vol). El producto se concentró hasta ~10 L en el reactor por destilación de MTBE y se transfirió a un evaporador rotativo grande para la concentración final para obtener (2*S*)–2,4–dimetil–4–nitro–pentanoatode metilo en forma de un aceite amarillo móvil (3072,2 g, 44% de rendimiento).

Etapa 3: (3*S*)–3,5,5–trimetilpirrolidin–2–ona

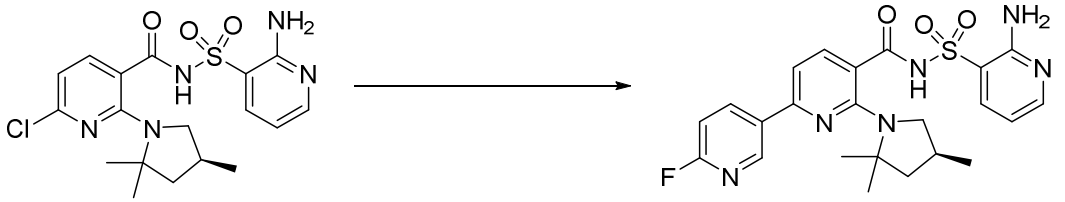


Un recipiente de reactor de 20 L de Hastelloy, se purgó y se mantuvo bajo N_2. El recipiente se cargó secuencialmente con damp Raney® Ni enjuagado con agua desionizada (grado 2800, 250 g), (2*S*)–2,4–dimetil–4–nitro–pentanoatode metilo (1741g, 9,2 mol) y etanol (13,9 L, 8 vol). La agitación se comenzó a 900 rpm y el reactor se inundó con H_2 y se mantuvo a ~2,5 bar. Después de 5 horas, la mezcla de reacciónse filtrópara remover el níquel Raneyy la torta sólida se enjuagó con etanol (3,5 L, 2 vol). La solución etanólica del producto se concentró al vacío*para* reducir a un volumen mínimo de etanol (~1,5volúmenes), luego el heptano (2,5 L) se añadió y la suspensión se concentró otra vez a ~1,5volúmenes. Esto se repitió otras 3 veces,

luego la suspensión resultante se enfrió hasta 0–5 °Cy se filtróbajo succión y se lavó con heptano (2,5 L). El producto se secó en el filtro al vacíodurante 20 minutos, luego se transfirió a bandejas de secado y se secó en un horno de vacío a 40 °C durante la noche (con purga de N2). Esto dio como resultado (3*S*)–3,5,5–trimetilpirrolidin–2–ona**en** forma de sólido cristalino blanco (2,042 kg, 87 %). ^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo–*d*) δ 6,39 (s, 1H), 2,62 (ddq, J = 9,9, 8,6, 7,1 Hz, 1H), 2,17 (ddd, J = 12,4, 8,6, 0,8 Hz, 1H), 1,56 (dd, J = 12,5, 9,9 Hz, 1H), 1,31 (s, 3H), 1,25 (s, 3H), 1,20 (d, J = 7,1 Hz, 3H).

PREPARACIÓN 153: *N*–((2–aminopiridin–3–il)sulfonil)–6'–(((*S*)–1–hidroxipropan–2–il)oxi)–6–((*S*)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)–[2,3'–bipiridin]–5–carboxamida (Compuesto 2690)

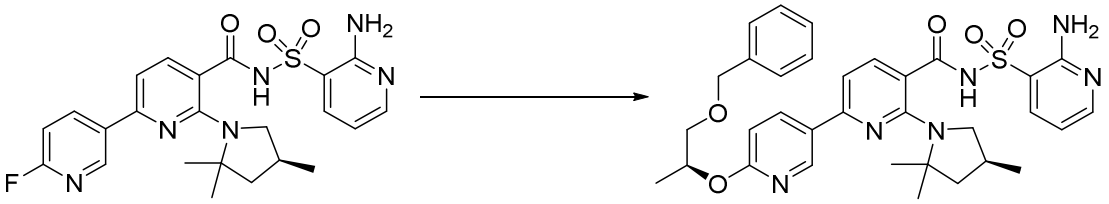
Etapa 1: *N*–[(2–amino–3–piridil)sulfonil]–6–(6–fluoro–2–piridil)–2–[(4*S*)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida



Una mezcla de *N*–[(2–amino–3–piridil)sulfonil]–6–cloro–2–[(4*S*)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (3,8 g, 8,96 mmol), ácido (6–fluoro–2–piridil)borónico (2,00 g, 14,2 mmol), [1,1′–bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) complejo con diclorometano (1,40 g, 2,32 mmol) y Na_2CO_3 (4,00 g, 37,7 mmol) en dimetilformamida (80 mL) y agua (20 mL) se desgasificó bajo una corriente de nitrógeno y se agitó a 100 °C durante 18 horas. Ácido (6–Fluoro–2–piridil)borónico (0,90 g, 6,4 mmol), [1,1′–Bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) complejo con diclorometano (0,40 g, 0,55 mmol) se añadieron y la mezcla de reacciónse agitó a 100 °C durante otro día.La mezcla de reacción se filtró a través de un taco de Celite y el filtrado se diluyó con agua (300 mL), se ajustó a pH ~7y se extrajo con acetato de etilo (5x300 mL).El extracto se lavó con salmuera (2x200 mL), se secó sobre Na_2SO_4y se concentró.El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice, se eluyó con 0–

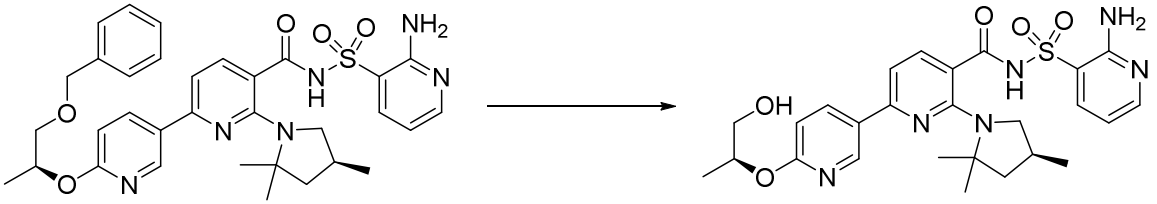
100% de acetato de etilo en hexanos, para dar producto espumado amarillo (2,2 g, ~85% de pureza) y el material de partida (**3**) (560 mg).

Etapa 2: *N*–((2–aminopiridin–3–il)sulfonil)–6'–(((*S*)–1–(benciloxi)propan–2–il)oxi)–6–((*S*)–2,2,4–trimetil–pirrolidin–1–il)–[2,3'–bipiridin]–5–carboxamida



Hidruro de sodio (44 mg, 1,1 mmol) (60%en peso en aceite mineral) se añadió a una solución de (*R*)–1–benciloxi–propan–2–ol (117 mg, 0,7 mmol) en dimetilformamida (2,0 mL).Después de 5 minutos de agitar a temperatura ambiente, la *N*–[(2–amino–3–piridil)sulfonil]–6–(6–fluoro–2–piridil)–2–[(4*S*)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (108 mg, 0,18 mmol) se añadió.La mezcla de reacción se calentó bajo irradiación a microondas a 75 °C durante 30 minutos.La mezcla de reacción se neutralizó con agua (10 mL), se ajustó a pH 3–4y se extrajo con acetato de etilo (2x10 mL).El extracto combinado se lavó con salmuera (2x5 mL), se secó sobre Na_2SO_4y se concentró a presión reducidapara dar *N*–((2–aminopiridin–3–il)sulfonil)–6'–(((*S*)–1–(benciloxi)propan–2–il)oxi)–6–((*S*)–2,2,4–trimetil–pirrolidin–1–il)–[2,3'–bipiridin]–5–carboxamida. ESI–MS m/z 631 $(M+1)^+$.

Etapa 3: *N*–((2–aminopiridin–3–il)sulfonil)–6'–(((*S*)–1–hidroxipropan–2–il)oxi)–6–((*S*)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)–[2,3'–bipiridin]–5–carboxamida (Compuesto 2690)

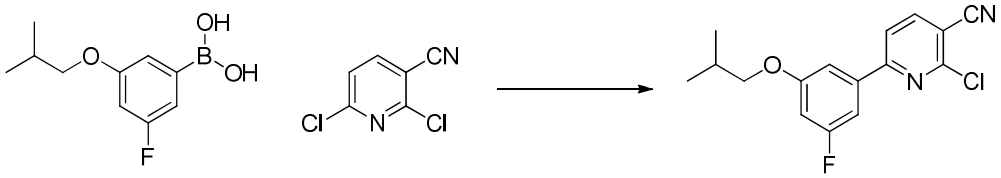


N–((2–aminopiridin–3–il)sulfonil)–6'–(((*S*)–1–(benciloxi)propan–2–il)oxi)–6–((*S*)–2,2,4–trimetil–pirrolidin–1–il)–[2,3'–bipiridin]–5–carboxamidase hidrogenó bajo una atmósfera de hidrógeno con Pd/C (10%, 260 mg) en metanol (25 mL) a temperatura ambiente.Después de 4 horas, el catalizador se removió por filtración, se evaporó a presión reduciday se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice(0–10% de

metanol en diclorometano), seguido por ulterior purificación por cromatografía en columna de gel de síliceeluidocon 0–8% de metanol en una mezcla de solventes de acetato de etilo y hexanos en una relación de 50/50 para dar *N*–((2–aminopiridin–3–il)sulfonil)–6'–(((*S*)–1–hidroxipropan–2–il)oxi)–6–((*S*)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)–[2,3'–bipiridin]–5–carboxamida (Compuesto 2690) (9 mg). ESI–MS m/z 541 $(M+1)^+$.

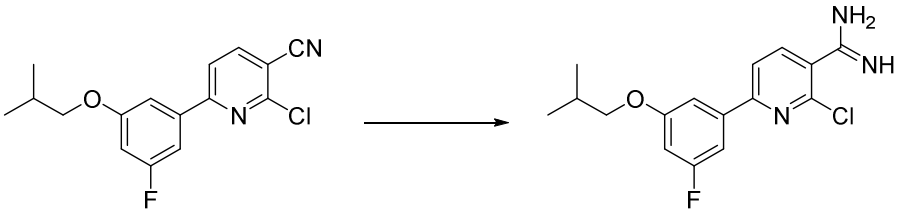
PREPARACIÓN 154: *N*–(bencensulfonil)–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)–2–[(4*S*)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamidina (Compuesto 2691)

Etapa 1: 2–cloro–6–[3–fluoro–5–(2–metilpropoxi)fenil]piridin–3–carbonitrilo



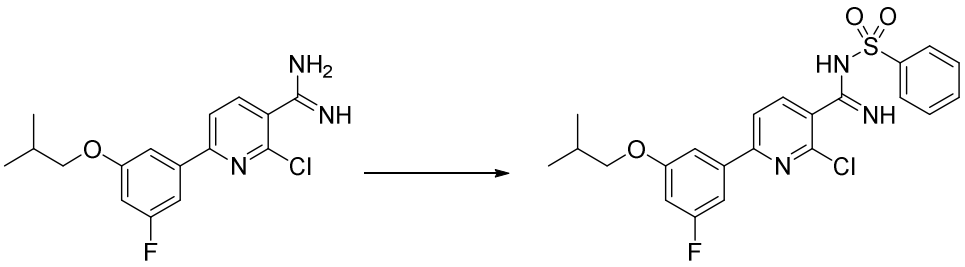
A un vial de microondas se añadieronácido [3–fluoro–5–(2–metilpropoxi)fenil]borónico (538 mg, 2,54 mmol), 2,6–dicloropiridin–3–carbonitrilo (400 mg, 2,32 mmol), carbonato de sodio (738 mg, 6,96 mmol), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (134 mg, 0,116 mmol), dioxano (12 mL) y agua (4 mL). El vial se tapó y la mezcla de reacciónse calentó en el microondas a 100 ºC durante dos horas. Esta mezcla de reacción cruda se combinó con otra mezcla de reacción cruda realizada en la misma escala y siguiendo exactamente este procedimiento. Los sólidos se filtrarony se lavaroncon EtOAc. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con 5% a 20% de acetato de etilo en heptanospara obtener 2–cloro–6–[3–fluoro–5–(2–metilpropoxi)fenil]piridin–3–carbonitrilo (1,08 g, 76% de rendimiento) en forma de un sólido blanco. ^{1}H RMN(300 MHz, $CDCl_3$) ppm 1,05 (d, *J* = 6,7 Hz, 6 H), 2,13 (td, *J* = 13,3, 4,7 Hz, 1 H), 3,79 (d, *J* = 6,5 Hz, 2 H), 6,75 (td, *J* = 10,3, 2,3 Hz, 1 H), 7,29 – 7,34 (m, 1 H), 7,38 – 7,40 (m, 1 H), 7,74 (d, *J* = 8,1 Hz, 1 H), 8,03 (d, *J* = 8,1 Hz, 1 H). ESI–MS m/z 305,1 $(M+H)^+$.

Etapa 2: 2–cloro–6–[3–fluoro–5–(2–metilpropoxi)fenil]piridin–3–carboximidamida



Una solución de 2–cloro–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)piridin–3–carbonitrilo (609 mg, 2,00 mmol) en THF (24 mL) se trató con LiHMDS (4,0 mL de una solución 1,0 M en THF, 4,0 mmol). El recipiente se selló y se calentó en un baño de aceite a 60 ºC durante 17 horas. Una vez enfriado hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacciónse trató con 1,0 N HCl (25 mL)y se agitó vigorosamente a temperatura ambiente durante 30 minutos. El pH de la solución acuosa se ajustó a aproximadamente 8–9 usando pellets sólidos de NaOH, luego se transfirió a un embudo de separación de 500mL con agua (aproximadamente 50 mL). La capa acuosa se extrajocon DCM (3 x 75 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentrarona presión reducidapara obtener 2–cloro–6–[3–fluoro–5–(2–metilpropoxi)fenil]piridin–3–carboximidamidacruda (752 mg, 117% de rendimiento) en forma de un semisólido negro oscuro que se usó en la siguiente etapa sin ulterior purificación. ESI–MS m/z 322,1 $(M+H)^+$.

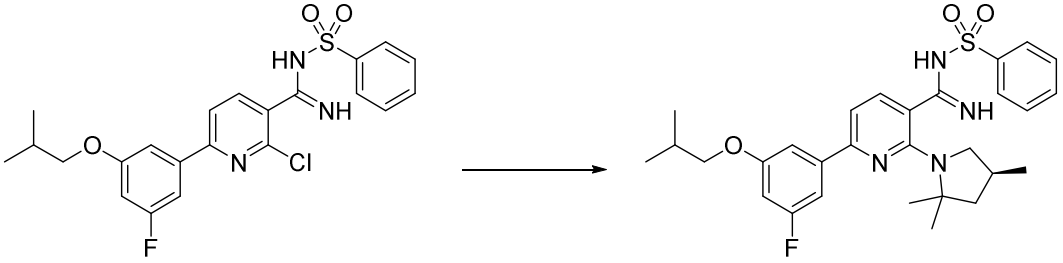
Etapa 3: *N*–(bencensulfonil)–2–cloro–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)piridin–3–carboxamidina



Una solución de 2–cloro–6–[3–fluoro–5–(2–metilpropoxi)fenil]piridin–3–carboximidamidacruda (2,00 mmol de crudo de la etapa previa) y DIPEA (0,70 mL, 4,0 mmol) en diclorometanose enfrió en un baño de hieloy se trató gota a gotacon clorurode bencensulfonilo (0,28 mL, 2,2 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar gradualmentehasta temperatura ambientey se agitó durante 20 horas. La mezcla de

reacción se concentró a presión reducida, se dividió en EtOAc (75 mL) y 5% de $NaHCO_3$ (50 mL) y un poco de salmuera. La capa acuosa se extrajoluego con EtOAc (50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentrarona presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo de 0% a 50% de EtOAc en heptanospara obtener *N*–(bencensulfonil)–2–cloro–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)piridin–3–carboxamidina (182 mg, 20% de rendimientoen dos etapas) en forma de un aceite negro amarronado oscuro.ESI–MS m/z 462,0 $(M+H)^+$.

Etapa 4: *N*–(bencensulfonil)–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)–2–[(4*S*)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamidina (Compuesto 2691)

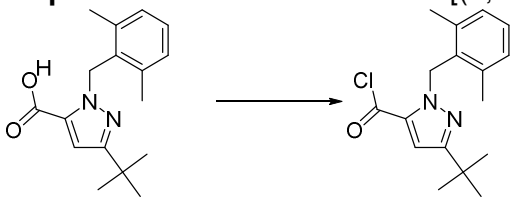


Una solución de *N*–(bencensulfonil)–2–cloro–6–(3–fluoro–5–isobutoxi–fenil)piridin–3–carboxamidina (182 mg, 0,394 mmol) y (4*S*)–2,2,4–trimetilpirrolidina clorhidrato (118 mg, 0,788 mmol) en DMSO (2,0 mL) se trató con fluoruro de cesio (120 mg, 0,788 mmol) y carbonato de potasio (109 mg, 0,788 mmol). El vial se tapó y la mezcla de reacciónse calentó en un baño de aceite a 130 ℃ durante 18 horas. Una vez enfriado la mezcla se transfirió a un embudo de separación de 125mL con agua (40 mL) y un poco de salmuera (10 mL)y se extrajo con EtOAc (3 x 30 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaroncon agua (2 x 25 mL), salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentrarona presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo de 0% a 40% de EtOAc en heptanospara proporcionar 147 mg de un residuo oleoso marrón oscuro. Una mezcla de EtOAc en heptanos (1:9, 10 mL) se añadió; y un sólido flojo blanquecino comenzó a romperse. Esta suspensión se agitódurante la nochea temperatura ambiente, luego se filtró, se lavó con una mezcla de EtOAc en heptanos (1:9, 10 mL)y se secó a alto

vacíopara obtener *N*–(bencensulfonil)–6–[3–fluoro–5–(2–metilpropoxi)fenil]–2–[(4*S*)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboximidamida (104 mg, 49% de rendimiento) en forma de un sólido beige. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO–d_6) ppm 0,75 (d, *J* = 6,3 Hz, 3 H), 0,97 (d, *J* = 6,8 Hz, 6 H), 1,29 (t, *J* = 12,2 Hz, 1 H), 1,56 (s, 3 H), 1,62 (s, 3 H), 1,82 (dd, *J* = 11,9, 5,1Hz, 1 H), 1,97 – 2,09 (m, 1 H), 2,17 (br. s., 1 H), 2,98 (t, *J* = 9,9 Hz, 1 H), 3,06 – 3,17 (m, 1 H), 3,81 (d, *J* = 6,6 Hz, 2 H), 6,86 (dt, *J* = 10,7, 2,2 Hz, 1 H), 7,21 (d, *J* = 7,8 Hz, 1 H), 7,38 (d, *J* = 10,3 Hz, 1 H), 7,45 (d, *J* = 7,8 Hz, 2 H), 7,50 – 7,64 (m, 3 H), 7,80 – 7,86 (m, 2 H), 8,39 (s, 1 H), 8,80 (br. s., 1 H). ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO–d_6) ppm –111,4 (t, *J* = 10,7 Hz, 1 F). ESI–MS m/z 539,1 $(M+H)^+$.

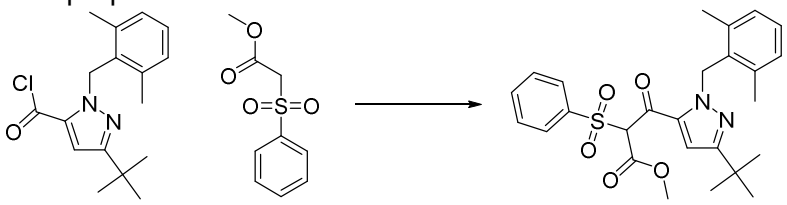
PREPARACIÓN 154: 2–(bencensulfonil)–3–[5–*ter*–butil–2–[(2,6–dimetilfenil)metil]pirazol–3–il]–3–oxo–propanoato de metilo

Etapa1: cloruro de 5–*ter*–butil–2–[(2,6–dimetilfenil)metil]pirazol–3–carbonilo



Ácido 5–*ter*–butil–2–[(2,6–dimetilfenil)metil]pirazol–3–carboxílico (100 mg, 0,3492 mmol) se disolvió en cloruro de tionilo (41,54 mg, 25,47 µL, 0,3492 mmol) y una gota de DMF se añadió. La reacción se agitó durante 1hy se evaporópara dar el cloruro de ácido que se usó sin ulterior purificación.

Etapa 2: 2–(bencensulfonil)–3–[5–*ter*–butil–2–[(2,6–dimetilfenil)metil]pirazol–3–il]–3–oxo–propanoatode metilo

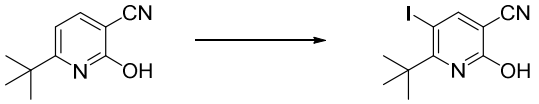


A cloruro de 5–*ter*–butil–2–[(2,6–dimetilfenil)metil]pirazol–3–carbonilo (40 mg, 0,13 mmol),2–(bencensulfonil)acetatode metilo (28 mg, 22 uL, 0,13 mmol) yNaH (5 mg, 0,13 mmol) en DMF se agitaron a temperatura ambiente durante 15 minutos.Las reacciones se filtrarony se purificaron por LC–MS en fase inversa (10–99% de

CH_3CN/H_2O, modificador de HCl) para dar 2–(bencensulfonil)–3–[5–*ter*–butil–2–[(2,6–dimetilfenil)metil]pirazol–3–il]–3–oxo–propanoatode metilo (18 mg, 28%). ESI–MS m/z 483,4 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 2,41 minutos.

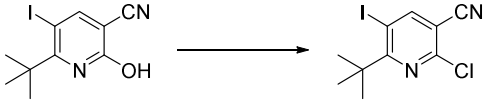
PREPARACIÓN 155: *N*–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–*ter*–butil–5–[(*E*)–2–(4–metoxifenil)vinil]–2–[(4*S*)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida

Etapa 1: 5–yodo–6–*ter*–butil–2–hidroxipiridin–3–carbonitrilo



N–yodosuccinimida (31,9 g, 142 mmol) se añadió a una solución de 6–*ter*–butil–2–hidroxipiridin–3–carbonitrilo (10,0 g, 56,8 mmol) en una mezcla de 1,2–dicloroetano (120 mL) y ácido trifluoroacético (40 mL) y la mezcla de reacciónse calentó a 50 ºC durante la noche. La solución se concentró a presión reducida y acetato de etilo (300 mL) se añadió. La capa orgánica se lavó con solución al 10% de tiosulfatode sodio (300 mL), agua (2 x 200 mL) y salmuera (150 mL), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía flash, eluyendo de 30% de EtOAc en heptanosal 60% de EtOAc en heptanos, para proporcionar 5–yodo–6–*ter*–butil–2–hidroxipiridin–3–carbonitrilo (15,85 g, 92% de rendimiento) en forma de un sólido blanco. ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) ppm 1,57 (s, 9 H), 8,17 (s, 1 H). $[M+H]^+$ = 303,0.

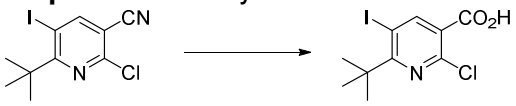
Etapa 2: 5–Yodo–6–*ter*–butil–2–cloropiridin–3–carbonitrilo



Oxiclorurode fósforo (67,0 mL, 718 mmol) y pentacloruro de fósforo (44,9 g, 216 mmol) se añadieron a 5–yodo–6–*ter*–butil–2–hidroxipiridin–3–carbonitrilo (21,7 g, 71,8 mmol) y la mezcla de reacciónse calentó a reflujodurante la noche. La mezcla de reacción se enfrióhasta temperatura ambientey se concentró a presión reducidapara remover la mayor parte del oxicloruro de fósforo restante. Agua (precaución: exotermia) seguido por 50% de solución de NaOH se añadieronhasta alcanzar un pH ~9 y la capa acuosa se extrajocon acetato de etilo (3 x 100 mL). Las capas orgánicas combinadas se

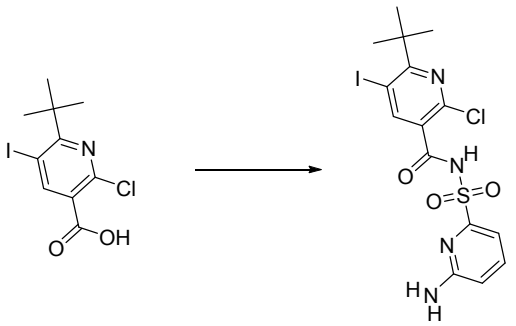
lavaroncon salmuera (100 mL), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentrarona presión reducidapara proporcionar 5–yodo–6–*ter*–butil–2–cloroxipiridin–3–carbonitrilo (17,35 g, 75% de rendimiento) en forma de un sólido amarillo. ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) ppm 1,55 (s, 9 H), 8,38 (s, 1 H). $[M+H]^+$ = 320,9.

Etapa 3: ácido 5–yodo–6–*ter*–butil–2–cloropiridin–3–carboxílico



Hidróxido de potasio(18,2 g, 325 mmol) en agua (60 mL) se añadió a 5–yodo–6–*ter*–butil–2–cloroxipiridin–3–carbonitrilo (17,35 g, 54,1 mmol) en 2–propanol (60 mL) y la mezcla de reacciónse calentó a 90 ºC durante la noche. Acetato de etilo (50 mL) se añadió y la capa orgánica se extrajocon 1 N NaOH (3 x 50 mL). Las capas acuosas básicas se combinaron y se concentraron a presión reducidapara remover la mayor parte del 2–propanol. La capa acuosa restante se acidificó hasta pH 1–2 con HCl concentrado y se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 mL). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (100 mL), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por reverse–fase cromatografía (metanol/agua, 0% a 100%) para obtener ácido 5–yodo–6–*ter*–butil–2–cloropiridin–3–carboxílico (8,2 g, 45% de rendimiento) en forma de un sólido blanquecino. ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) ppm 1,57 (s, 9 H), 8,77 (s, 1 H). $[M+H]^+$ = 339,9.

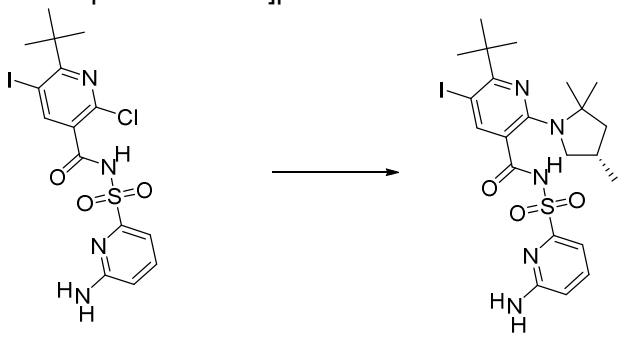
Etapa 4: *N*–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–*ter*–butil–2–cloro–5–yodo–piridin–3–carboxamida



A una solución agitada de ácido 6–ter–butil–2–cloro–5–yodo–piridin–3–carboxílico (1,57 g, 4,62 mmol) en DMF seca (11,0 mL) se añadió CDI (0,94 g, 5,78 mmol) en una

porción bajo nitrógeno a temperatura ambiente. La reacción se calentó hasta 45 ºCy se agitó durante 1,5 h. En un recipiente separado, 6–aminopiridin–2–sulfonamida (1,00 g, 5,78 mmol) se disolvió en DMF seca (9,0 mL) bajo nitrógeno e hidruro de sodio (60 % en aceite mineral) (231 mg, 5,78 mmol) se añadióen porcionespara mitigar la producción de gas a temperatura ambiente. La mezcla heterogénea se calentó hasta 40 ºCy se agitó durante 1 hora. Esta mezcla de reacciónse añadió a la mezcla de ácidos activada agitada en una porción a 45 ºC. El calor se retiró y la reacción se agitó durante una hora más. La mezcla de reacción se añadió lentamente aagua helada (160 mL), luego se añadió AcOH (1,43 g, 1,35 mL, 23,81 mmol) y la mezcla de reacciónse agitóvigorosamente durante 10 y los sólidos se filtrarony se lavaroncon agua (3 x 20 mL). Los sólidos se suspendieron en hexanos (50 mL)y se filtraron.El sólido luego se secó para obtener *N*–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–*ter*–butil–2–cloro–5–yodo–piridin–3–carboxamida (2,11 g, 92%) en forma de un sólido blanco.

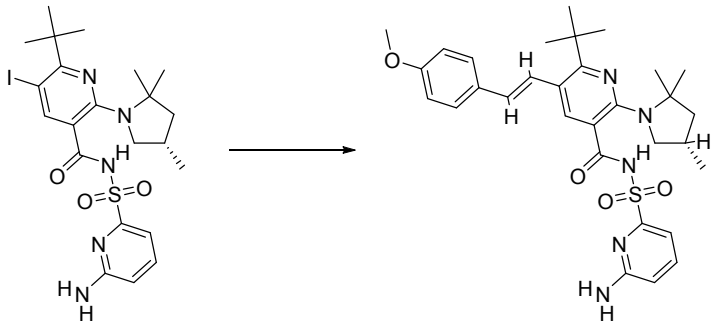
Etapa 5: N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–ter–butil–5–yodo–2–[(4S)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida



A una solución de *N*–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–*ter*–butil–2–cloro–5–yodo–piridin–3–carboxamida (2,11 g, 4,27 mmol) en DMSO anhidro (10 mL), (4S)–2,2,4–trimetilpirrolidina (1,01 g, 8,96 mmol) y K_2CO_3 (2,95 g, 21,32 mmol) se añadieron en ese orden.La mezcla de reacción se calentó a 150 ºC durante 18 h bajo una atmósfera de nitrógeno.La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente, luego se vertió en agua helada (125 mL) con agitación. El pH se ajustó a aproximadamente

6,0 a 7,0con la adición de 1 M HCl, el sólido se filtró, se lavó con agua (4 x 20 mL)y se secó al vacíopara obtener N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–ter–butil–5–yodo–2–[(4S)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (2,15 g, 88%) as sólido blanquecino.

Etapa 6: *N*–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–*ter*–butil–5–[(*E*)–2–(4–metoxifenil)vinil]–2–[(4*S*)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida



DMF (0,5 mL) y H_2O (0,1 mL) se añadieron a *N*–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–*ter*–butil–5–yodo–2–(2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il)piridin–3–carboxamida (30 mg, 0,05 mmol) y ácido [(*E*)–2–(4–metoxifenil)vinil]borónico (19 mg, 0,11 mmol), seguido por K_2CO_3 (29 mg, 0,21 mmol) bajo una atmósfera de nitrógeno.Luego se añadió tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (6 mg, 0,005 mmol), la mezcla de reacciónse selló bajo una atmósfera de nitrógeno y se calentó a 130 ºC durante 13 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y el producto se purificó usando un método de HPLC–MS en fase inversa usando una columna Luna C_18 (2) (75 × 30 mm, 5 µm de tamaño de partícula) y un gradiente dual corrido de 10–99% de fase móvil B durante 30,0 minutos (fase móvil A = H_2O (5 mM de HCl), fase móvil B = CH_3CN) para dar *N*–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–*ter*–butil–5–[(*E*)–2–(4–metoxifenil)vinil]–2–[(4*S*)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida (5 mg, 16%). ESI–MS m/z 578,6 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1,78 minutos; 1H RMN (400 MHz, Metanol–d4) δ 8,26 (s, 1H), 7,68 (dd,J = 8,5, 3,4 Hz 1H), 7,48 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,43 (d,J = 15,9 Hz 1H), 7,37 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 6,94 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,87 (d, J = 15,9Hz, 1H), 6,77 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,48 (dd, J = 10,9, 8,2 Hz, 1H),

3,17 (dd, J = 11,1, 9,3 Hz, 1H), 2,69 – 2,52 (m, 1H), 2,11 (dd, J = 12,4, 6,8 Hz, 1H), 1,74 (t, J = 11,8 Hz, 1H), 1,54 (s, 3H), 1,49 (s, 9H), 1,46 (s, 3H), 1,13 (d, J = 6,5 Hz, 3H).

Los siguientes compuestos se pueden sintetizar usando los procedimientos descritos en la presente:

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–5–(3–biciclo[2,2,1]hept–2–enil)–6–*ter*–butil–2–[(4*S*)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–*ter*–butil–5–[(*E*)–pent–1–enil]–2–[(4*S*)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–*ter*–butil–5–[(*E*)–2–ciclopropilvinil]–2–[(4*S*)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida,

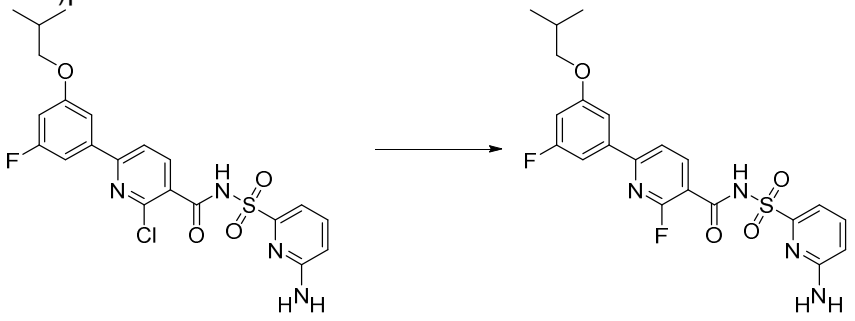
(*E*)–3–[5–[(6–amino–2–piridil)sulfonilcarbamoil]–2–*ter*–butil–6–[(4*S*)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]–3–piridil]prop–2–enoato de etilo,

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–*ter*–butil–2–[(4*S*)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]–5–vinil–piridin–3–carboxamida y

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–*ter*–butil–5–[(*E*)–2–etoxivinil]–2–[(4*S*)–2,2,4–trimetilpirrolidin–1–il]piridin–3–carboxamida

PREPARACIÓN 156: *N*–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(3–fluoro–5–*iso*butoxi–fenil)–2–(4–fenilbutoxi)piridin–3–carboxamida (Compuesto 1686)

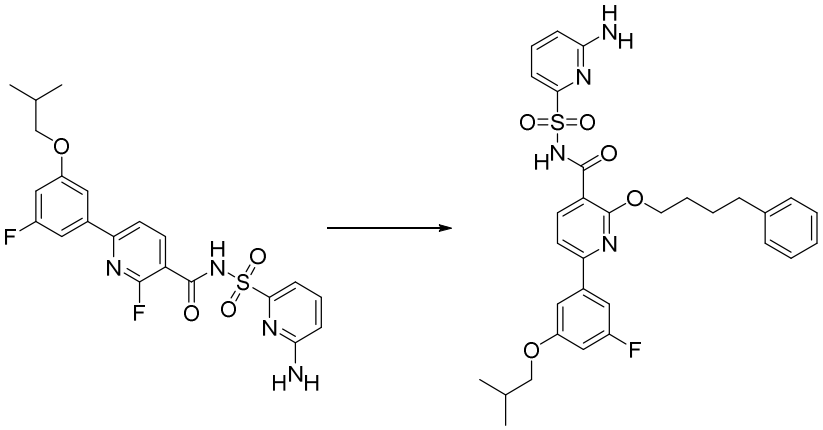
Etapa 1: N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–2–fluoro–6–(3–fluoro–5–*iso*butoxi–fenil)piridin–3–carboxamida



N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–2–cloro–6–(3–fluoro–5–*iso*butoxi–fenil)piridin–3–

carboxamida (300 mg, 0,63 mmol) se disolvió en DMSO (1,2 mL).Fluoruro de cesio (476 mg, 3,13 mmol) se añadió.La mezcla de reacción se selló y se agitó durante la noche a 150 °C.Más fluoruro de cesio (100 mg) se añadió y la mezcla de reacciónse agitódurante la noche a 150 °C.Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con EtOAc (75 mL)y se lavó con solución acuosa diluida de HCl (0,1 N, 1× 75 mL).La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida.El producto se usó en la siguiente etapasin ulterior purificación.ESI–MS m/z 463,2 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1,83 minutos.

Etapa 2: *N*–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(3–fluoro–5–*iso*butoxi–fenil)–2–(4–fenilbutoxi)piridin–3–carboxamida (Compuesto 1686)



4–fenilbutan–1–ol (23 mg, 0,15 mmol) se disolvió en dioxano (250 µL).Hidruro de sodio (6 mg, 0,15 mmol)se añadió y la mezcla de reacciónse agitóa temperatura ambiente durante 5 minutos.Una solución de *N*–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–2–fluoro–6–(3–fluoro–5–*iso*butoxi–fenil)piridin–3–carboxamida (35 mg, 0,08 mmol) en DMSO (250 µL)se añadió.Después de otros 5 minutos de agitación, la mezcla de reacciónse calentó bajo irradiación a microondas a 100 °C durante 30 minutos, luego se concentró a presión reduciday se purificó por método de HPLC–MS en fase inversa usando una columna Luna $C_{1}8$ (2) (75 × 30 mm, 5 µm de tamaño de partícula) y un gradiente dual corrido de 1–99% de fase móvil B durante 15,0 minutos, (fase móvil A = agua (5 mM de HCl), fase móvil B = acetonitrilo)para dar *N*–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(3–fluoro–5–*iso*butoxi–fenil)–2–(4–fenilbutoxi)piridin–3–carboxamida

(Compuesto 1686) (30 mg, 64%). ESI–MS m/z 593,4 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 2,47 minutos.

Los siguientes compuestos se pueden sintetizar usando los procedimientos descritos en la presente:

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(3–fluoro–5–*iso*butoxi–fenil)–2–(3–fenilbutoxi)piridin–3–carboxamida (Compuesto 1689),

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(3–fluoro–5–*iso*butoxi–fenil)–2–(3–fenilpropoxi)piridin–3–carboxamida (Compuesto 1694),

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(3–fluoro–5–*iso*butoxi–fenil)–2–[4–(3–piridil)butoxi]piridin–3–carboxamida (Compuesto 1690),

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(3–fluoro–5–*iso*butoxi–fenil)–2–[4–(4–piridil)butoxi]piridin–3–carboxamida (Compuesto 1687),

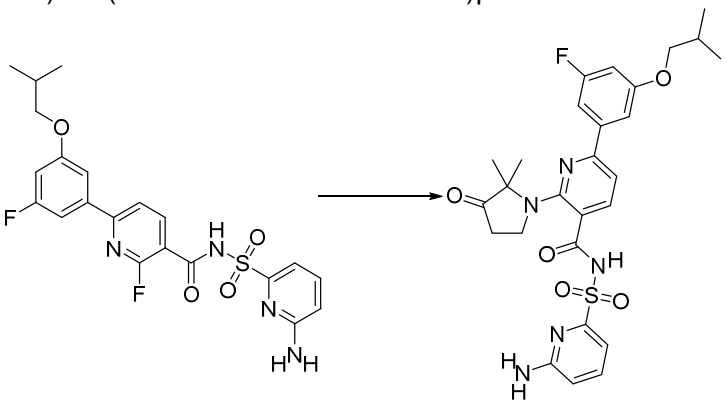
N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(3–fluoro–5–*iso*butoxi–fenil)–2–[4–(2–piridil)butoxi]piridin–3–carboxamida (Compuesto 1688),

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(3–fluoro–5–*iso*butoxi–fenil)–2–[3–(2–piridil)propoxi]piridin–3–carboxamida (Compuesto 1693),

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(3–fluoro–5–*iso*butoxi–fenil)–2–[3–(3–piridil)propoxi]piridin–3–carboxamida (Compuesto 1691) y

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–6–(3–fluoro–5–*iso*butoxi–fenil)–2–(3–pirazol–1–ilpropoxi)piridin–3–carboxamida (Compuesto 1692).

PREPARACIÓN 157: *N*–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–2–(2,2–dimetil–3–oxo–pirrolidin–1–il)–6–(3–fluoro–5–*iso*butoxi–fenil)piridin–3–carboxamida

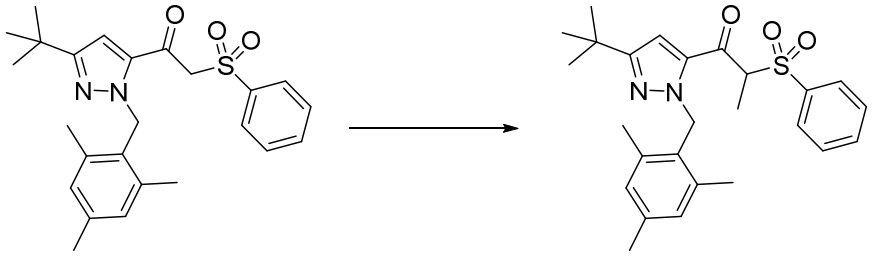


Carbonato de potasiosólido (90 mg, 0,65 mmol) se añadió a una suspensión de 2,2–dimetilpirrolidin–3–ona (49 mg, 0,32 mmol) en DMSO (250 µL), seguido por *N*–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–2–fluoro–6–(3–fluoro–5–*iso*butoxi–fenil)piridin–3–carboxamida (sal de HCl) (50 mg, 0,11 mmol).La mezcla de reacción se agitó a 150 °C durante 3 horas.La mezcla de reacción se purificó usando un método de HPLC en fase inversa usando una columna Luna $C_{1}8$ (2) (50 × 21,2 mm, 5 µm de tamaño de partícula) y un gradiente dual corrido de 10–99% de fase móvil B durante 15,0 minutos (fase móvil A = agua (5 mM de HCl), fase móvil B = acetonitrilo). ESI–MS m/z 556,4 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 2,01 minutos.

El siguiente compuesto se puede sintetizar usando los procedimientos descritos en la presente:

N–[(6–amino–2–piridil)sulfonil]–2–(2,2–dimetil–4–oxo–pirrolidin–1–il)–6–(3–fluoro–5–*iso*butoxi–fenil)piridin–3–carboxamida.

PREPARACIÓN 158: 2–(bencensulfonil)–1–[5–*ter*–butil–2–[(2,4,6–trimetilfenil)metil]pirazol–3–il]propan–1–ona



A una solución de 2–(bencensulfonil)–1–{3–*ter*–butil–1–[(2,4,6–trimetilfenil)metil]–1*H*–pirazol–5–il}etan–1–ona (50 mg, 0,11 mmol) en THF (3,0 mL) y DMF (1,0 mL) se añadió DBU (52 mg, 0,34 mmol) y la mezcla se agitóa temperatura ambiente durante 30 minutos. Yodometano (40 mg, 0,28 mmol) luego se añadió y la reacción se agitódurante la nochea temperatura ambiente. El análisis de una alícuota por LCMS indicó que sólo se había producido una monometilación (no bis–metilación). La mezcla de reacción cruda se transfirió a un embudo de separación con aguay se extrajo dos veces con éter dietílico. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducidapara dar el producto crudo. En

un experimento separado, una solución de 2–(bencensulfonil)–1–{3–*ter*–butil–1–[(2,4,6–trimetilfenil)metil]–1*H*–pirazol–5–il}etan–1–ona (50 mg, 0,11 mmol) en THF (3,0 mL) y DMF (1,0 mL) se añadió DBU (52 mg, 0,34 mmol) y la mezcla se calentó en un baño de aceitea 80 ºC durante 10 minutos. Yodometano (40 mg, 0,28 mmol) luego se añadió, el vial se tapó y la reacción se calentó en un baño de aceitea 80 ºC durante la noche. El análisis de una alícuota por LCMS indicó que sólo se había producido una mono–metilación (no bis–metilación). La mezcla de reacción cruda se transfirió a un embudo de separación con aguay se extrajo dos veces con éter dietílico. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducidapara dar el producto crudo. Ambas mezclas de reacciónc rudas se combinaron y se purificaron por cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con 5% a 20% de EtOAc en heptanos, para obtener *rac* 2–(bencensulfonil)–1–{3–*ter*–butil–1–[(2,4,6–trimetilfenil)metil]–1*H*–pirazol–5–ilpropan–1–ona (64 mg, 60% de rendimiento) en forma de un sólido blanco.^{1}H RMN (300 MHz, DMSO–d_6) ppm 1,10 (s, 9 H), 1,46 (d, J = 6,8 Hz, 3 H), 2,16 (s, 6 H), 2,21 (s, 3 H), 5,40 – 5,53 (m, 3 H), 6,83 (s, 2 H), 7,15 (s, 1 H), 7,55 – 7,62 (m, 2 H), 7,68 – 7,76 (m, 3 H). ESI–MS m/z 453,2 $(M+1)^{+}$.

La Tabla 2 siguiente menciona los datos analíticos para los compuestos de la Tabla 1.

Tabla 2.

Comp. N.º	LC/MS M+1	LC/RT min	RMN
1	503,00	1,96	
2	419,00	2,04	
3	484,05	2,00	
4	483,40	2,41	
5	438,40	1,74	
6	435,20	1,50	
7	469,40	2,06	1H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ 12,19 (s, 1H),

Comp. N.º	LC/MS M+1	LC/RT min	RMN
			7,24 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,17 (t, J = 2,1 Hz, 1H), 7,09 – 7,03 (m, 2H), 6,83 (ddd, J = 8,1, 2,3, 1,0 Hz, 1H), 6,72 (s, 2H), 5,68 (s, 2H), 4,42 – 4,35 (m, 2H), 2,84 – 2,76 (m, 2H), 2,15 (s, 3H), 2,08 (s, 6H), 1,23 (s, 9H).
8	561,40	2,30	
9	482,10	1,98	
10	467,10	2,18	
11	468,00	2,14	1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 11,65 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,63 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,11 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,91 (s, 2H), 6,62 (d, J = 11,3 Hz, 2H), 6,17 (s, 2H), 2,26 (s, 3H), 1,95 (s, 6H), 1,04 (s, 9H).
12	447,20	2,14	
13	426,40	1,80	
14	561,14	2,91	
15	481,00	2,15	1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 12,05 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,19 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,05 (d, J = 26,9 Hz, 3H), 6,69 (d, J = 8,4Hz, 1H), 6,50 (s, 2H), 2,69 (s, 2H), 2,29 (s, 3H), 2,04 (d, J = 25,4 Hz, 3H), 1,67 (d, J = 28,9 Hz, 4H), 0,98 (s, 6H).
16	465,30	1,52	
17	519,00	1,93	1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8,10 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,33 (s, 2H), 7,20 (s, 3H), 7,07 (s, 2H), 6,94 (s, 4H), 6,71 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,52 (s, 2H).

Comp. N.º	LC/MS M+1	LC/RT min	RMN
18	464,00	1,97	1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 12,71 (s, 1H), 8,47 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 8,28 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,15 (s, 1H), 7,07 (s, 1H), 7,01 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 5,62 (s, 2H), 3,92 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 1,84 (s, 6H).
19	467,20	2,83	1H RMN (400 MHz, cloroformo–d) δ 8,27 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,49 – 7,33 (m, 2H), 7,23 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 6,92 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 6,88 – 6,74 (m, 3H), 3,89 (s, 2H), 2,29 (s, 3H), 2,02 (s, 6H), 1,06 (s, 9H).
20	469,40	2,04	
21	532,30	2,08	
22	451,00	2,44	
23	449,00	1,54	1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8,02 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,18 (s, 1H), 6,98 (s, 2H), 6,78 (s, 4H), 2,17 (s, 3H), 1,97 (s, 6H).
24	468,20	1,92	
25	448,20	1,91	
26	452,50	1,81	
27	494,07	2,08	
28	480,30	2,20	
29	490,00	2,16	
30	478,34	1,45	
31	425,40	1,64	
32	451,00	0,90	1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,99 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 7,44 – 7,26 (m, 4H),

Comp. N.º	LC/MS M+1	LC/RT min	RMN
			6,92 (s, 2H), 6,86 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 5,36 (s, 1H), 4,69 (d, J = 20,6 Hz, 3H), 2,44 (s, 6H), 2,25 (s, 3H).
33	451,20	2,07	
34	484,00	2,30	1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 12,52 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,98 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,15 (dd, J = 12,9, 8,1 Hz, 2H), 6,90 (s, 2H), 3,85 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 1,94 (s, 6H), 1,05 (s, 9H).
35	484,05	1,97	
36	464,20	1,82	
37	510,00	2,13	
38	448,30	1,90	
39	470,00	2,12	1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 12,51 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,87 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,63 (dt, J = 15,3, 7,7 Hz, 2H), 7,01 (s, 1H), 6,75 (s, 2H), 5,42 (s, 2H), 4,63 (s, 2H), 2,16 (s, 3H), 2,07 (d, J = 6,4 Hz, 6H), 1,14 (s, 9H).
40	477,25	1,86	
41	472,28	2,06	
42	505,40	1,92	
43	494,07	2,02	
44	471,30	2,28	
45	440,40	2,25	1H RMN (400 MHz, cloroformo–d) δ 8,33 (s, 1H), 8,17 – 8,11 (m, 2H), 7,72 – 7,65 (m, 1H), 7,58 (dd, J = 8,5, 7,1 Hz, 2H), 6,74 (s, 2H), 6,45 (s, 1H),

Comp. N.º	LC/MS M+1	LC/RT min	RMN
			5,51 (s, 2H), 2,22 (s, 3H), 2,12 (s, 6H), 1,17 (s, 9H).
46	428,17	1,77	
47	469,00	2,16	1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 12,16 (s, 1H), 10,19 (s, 1H), 7,94 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,42 (d, J = 4,7 Hz, 3H), 7,14 – 7,04 (m, 2H), 6,89 (s, 2H), 2,25 (s, 3H), 1,93 (s, 6H), 1,04 (s, 9H).
48	436,00	1,20	1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 10,14 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 7,97 (s, 2H), 7,56 (d, J = 23,1 Hz, 2H), 7,32 (d, J = 21,5 Hz, 3H), 6,89 (s, 2H), 5,27 (s, 1H), 4,49 (d, J = 13,2 Hz, 1H), 4,31 (s, 3H), 2,35 (s, 6H), 2,23 (s, 3H).
49	476,30	2,05	
50	437,40	2,11	
51	470,00	1,94	1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 12,58 (s, 1H), 11,83 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,16 (s, 1H), 6,92 (s, 1H), 6,46 (s, 1H), 2,26 (s, 3H), 1,98 (s, 6H), 1,04 (s, 9H).
52	438,22	1,88	
53	467,30	2,84	1H RMN (400 MHz, cloroformo–d) δ 8,27 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,49 – 7,36 (m, 2H), 7,22 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 6,92 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,87 – 6,75 (m, 3H), 3,89 (s, 2H), 2,29 (s, 3H), 2,02 (s, 6H), 1,06 (s, 9H).
54	521,00	1,81	
55	456,40	1,91	1H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ 12,55 (s, 1H),

Comp. N.º	LC/MS M+1	LC/RT min	RMN
			12,03 (s, 1H), 8,25 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,99 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,16 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,10 (s, 1H), 7,04 (s, 2H), 6,45 (t, J = 6,8 Hz, 1H), 2,30 (s, 3H), 2,02 (s, 3H), 1,09 (s, 9H).
56	483,00	2,34	1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 12,23 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,54 (d, J = 36,2 Hz, 3H), 7,30 (s, 1H), 7,12 (s, 1H), 6,90 (s, 2H), 3,80 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 1,92 (s, 6H), 1,04 (s, 9H).
57	444,38	3,14	
58	425,40	1,63	
59	470,30	2,27	
60	519,00	1,98	1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 12,51 (s, 1H), 11,67 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,28 (d, J = 21,0 Hz, 3H), 6,86 (s, 1H), 6,55 (s, 1H), 5,51 (s, 2H), 2,20 (s, 3H), 2,07 (s, 2H), 1,24 (s, 9H).
61	533,22	3,09	
62	462,40	1,91	
63	440,00	2,11	1H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ 11,90 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,05 – 7,96 (m, 2H), 7,77 – 7,70 (m, 1H), 7,70 – 7,61 (m, 2H), 6,73 (s, 2H), 3,98 (s, 2H), 2,17 (s, 3H), 2,07 (s, 6H), 1,38 (s, 9H).
64	533,22	2,85	1H RMN (400 MHz, DMSO) δ12,52 (s, 1H), 9,02 (s, 2H), 8,22 – 8,19 (d, 1H), 7,89 – 7,86 (d, 1H), 7,66 (t, J = 7,91, 1H), 7,25 – 7,22 (d, 1H), 6,96 (s, 2H), 6,74 – 7,61 (d, 1H), 6,59 (s, 2H), 3,22 – 3,08

Comp. N.º	LC/MS M+1	LC/RT min	RMN
			(m, 1H), 2,2 9 (s, 3H), 2,03 (s, 6H), 1,27 – 1,24 (d, 6H)
65	468,20	1,93	
66	533,22	2,90	
67	474,50	1,70	1H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ 7,61 (dd, J = 8,4, 7,3 Hz, 1H), 7,48 (s, 2H), 7,38 (s, 2H), 7,11 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,02 (dd, J = 8,9, 1,7 Hz, 1H), 6,88 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 6,69 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,46 (s, 2H), 3,18 (s, 1H), 2,34 (s, 3H), 1,97 (d, J = 15,9 Hz, 6H).
68	469,40	2,04	1H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ 12,39 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 7,30 – 7,21 (m, 2H), 7,12 (dd, J = 7,4, 1,8 Hz, 1H), 6,93 (s, 2H), 6,86 (dd, J = 7,9, 2,2 Hz, 1H), 2,26 (s, 3H), 1,94 (s, 6H), 1,11 (s, 9H); NH2 not observed.
69	533,22	2,89	
70	477,40	2,03	
71	449,20	1,41	
72	582,20	2,26	
73	451,00	1,07	1H RMN (400 MHz, CD3CN) δ 7,70 (s, 1H), 7,37 (d, J = 26,5 Hz, 4H), 7,18 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 6,94 (s, 2H), 6,84 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 5,06 (s, 1H), 4,62 (d, J = 14,0 Hz, 1H), 4,45 (s, 2H), 4,37 (d, J = 14,0 Hz, 1H), 2,43 (s, 6H), 2,27 (s, 3H).
74	409,30	1,93	
75	440,40	1,91	

Comp. N.º	LC/MS M+1	LC/RT min	RMN
76	489,40	1,58	
77	432,04	2,04	
78	478,00	2,26	1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8,27 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 8,14 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 8,00 (s, 2H), 7,91 (s, 1H), 7,14 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,89 (s, 2H), 2,25 (s, 3H), 1,92 (s, 6H), 1,04 (s, 9H).
79	465,00	1,57	1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 7,84 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,33 (s, 4H), 7,16 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,07 (s, 1H), 6,87 (s, 2H), 5,14 (s, 1H), 4,25 (d, J = 39,6 Hz, 4H), 3,86 (s, 3H), 2,31 (s, 6H), 2,22 (s, 3H).
80	454,00	2,31	1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 7,69 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,17 (s, 1H), 7,04 (s, 1H), 6,68 (s, 2H), 5,40 (s, 2H), 2,35 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 2,02 (s, 6H), 1,07 (s, 9H).
81	441,38	2,84	1H RMN (400 MHz, DMSO) δ12,09 (s, 1H), 7,63 – 7,60 (d, 2H), 7,07 – 6,92 (m, 4H), 6,64 – 6,61 (d, 2H), 6,21 (s, 2H), 5,48 (s, 2H), 2,13 (s, 6H), 1,12 (s, 9H)
82	468,20	1,91	
83	480,30	2,19	
84	456,40	2,06	1H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ 12,47 (s, 1H), 10,23 (s, 1H), 7,50 – 7,39 (m, 3H), 7,12 (dt, J = 8,0, 1,8 Hz, 1H), 7,01 (s, 1H), 6,77 (s, 2H), 5,46 (s, 2H), 2,19 (s, 3H), 2,10 (s, 6H), 1,16 (s, 9H).
85	439,30	1,85	

Comp. N.º	LC/MS M+1	LC/RT min	RMN
86	466,30	2,93	1H RMN (400 MHz, DMSO) δ8,43 (s, 1H), 7,99 – 7,96 (d, 1H), 7,87 – 7,84 (d, 1H), 7,60 (t, J = 7,8, 1H), 7,04 – 6,94 (m, 2H), 6,86 – 6,83 (m, 2H), 5,35 (s, 2H), 1,92 (s, 6H), 1,14 (s, 9H)
87	451,20	2,09	
88	441,08	3,03	
89	470,40	2,27	
90	450,20	1,19	
91	463,00	1,76	1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 12,66 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,08 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,67 (d, J = 20,4 Hz, 2H), 7,54 (d, J = 14,6 Hz, 2H), 7,23 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 6,94 (s, 2H), 6,72 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,59 (s, 2H), 2,28 (s, 3H), 2,01 (s, 6H).
92	484,00	2,12	1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 12,15 (s, 1H), 8,22 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 8,04 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,16 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,92 (s, 2H), 3,95 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 1,99 (s, 6H), 1,06 (s, 9H).
93	507,00	1,98	1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 12,29 (s, 1H), 8,14 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,82 (s, 2H), 7,73 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,25 (s, 3H), 6,95 (s, 2H), 6,71 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,53 (s, 2H), 2,28 (s, 3H), 2,03 (s, 6H).
94	436,20	1,06	
95	479,50	1,20	
96	480,30	1,88	1H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ 12,64 (s, 1H),

Comp. N.º	LC/MS M+1	LC/RT min	RMN
			8,20 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,63 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,25 – 7,16 (m, 2H), 7,10 – 7,05 (m, 1H), 6,91 (s, 2H), 6,81 (ddd, J = 8,1, 2,3, 1,0 Hz, 1H), 5,68 (s, 2H), 2,26 (s, 3H), 1,94 (s, 6H).
97	517,00	2,03	1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 12,42 (s, 1H), 8,11 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,16 (dd, J = 53,1, 23,0 Hz, 6H), 6,83 (s, 2H), 6,71 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,54 (s, 2H), 2,18 (s, 3H), 1,98 (s, 6H), 1,88 (s, 6H).
98	480,09	2,06	1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 7,91 (s, 2H), 7,69 (s, 1H), 7,58 (s, 2H), 7,45 (s, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,21 (s, 1H), 6,60 (s, 1H), 5,60 (s, 2H), 2,31 (s, 3H), 1,25 (s, 9H).
99	471,30	1,95	
100	506,09	2,02	
101	441,40	2,07	
102	468,40	2,11	1H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ 11,83 (s, 1H), 7,69 – 7,54 (m, 2H), 7,21 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,12 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,00 (s, 2H), 6,70 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,49 (s, 2H), 6,38 – 6,30 (m, 1H), 2,28 (s, 3H), 2,02 (s, 6H), 1,10 (s, 9H).
103	494,30	1,44	
104	497,00	2,15	1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 12,59 (s, 1H), 7,78 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,43 (s, 2H), 7,06 (s, 1H), 6,75 (s, 2H), 5,40 (s, 2H), 2,66 (s, 6H), 2,56 (s, 3H), 2,17 (s, 3H), 2,06 (s, 6H), 1,15 (s, 9H).

Comp. N.º	LC/MS M+1	LC/RT min	RMN
105	453,00	1,95	1H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ 12,34 (s, 1H), 7,25 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,21 (t, J = 2,1 Hz, 1H), 7,11 – 7,03 (m, 2H), 7,01 – 6,94 (m, 3H), 6,85 (dd, J = 7,8, 2,2 Hz, 1H), 5,49 (s, 2H), 2,90 (p, J = 7,6 Hz, 1H), 2,13 (s, 6H), 1,92 – 1,80 (m, 2H), 1,68 – 1,44 (m, 6H).
106	468,20	2,07	
107	470,00	1,87	1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 12,19 (s, 1H), 11,76 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,16 (s, 1H), 6,92 (s, 2H), 6,34 (s, 1H), 2,26 (s, 3H), 1,98 (s, 6H), 1,04 (s, 9H).
108	463,00	2,19	
109	464,30	2,08	
110	455,40	4,15	1H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ 7,26 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,21 (t, J = 2,0 Hz, 1H), 7,12 – 7,06 (m, 1H), 7,01 (s, 1H), 6,89 – 6,83 (m, 1H), 6,77 (s, 2H), 5,45 (s, 2H), 2,17 (s, 3H), 2,11 (s, 6H), 1,14 (s, 9H).
111	479,40	1,91	1H RMN (400 MHz, CDCl3) δ 10,13 (s, 1H), 8,42 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,45 (s, 2H), 7,34 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,15 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,00 (s, 1H), 2,11 (d, J = 8,2 Hz, 7H), 1,05 (s, 9H).
112	449,00	1,92	
113	470,00	1,95	1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 12,23 (s, 1H), 8,01 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,63 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 7,12

Comp. N.º	LC/MS M+1	LC/RT min	RMN
			(d, J = 7,3 Hz, 2H), 6,90 (s, 3H), 6,85 (s, 1H), 6,57 (s, 1H), 2,25 (s, 3H), 1,95 (s, 6H), 1,04 (s, 10H).
114	539,30	1,83	
115	483,00	2,27	1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 12,11 (s, 1H), 8,03 (s, 2H), 7,78 (s, 1H), 7,35 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,30 – 7,19 (m, 2H), 7,00 (s, 2H), 3,95 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 2,04 (s, 6H), 1,13 (s, 9H).
116	464,09	1,69	
117	454,00	2,15	1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8,90 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 7,99 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,93 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 7,11 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,89 (s, 2H), 2,25 (s, 3H), 1,92 (s, 6H), 1,04 (s, 9H).
118	462,20	1,85	
119	496,21	2,08	
120	478,20	1,85	
121	450,00	1,36	1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 7,55 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,33 (s, 3H), 7,21 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 6,83 (s, 2H), 6,61 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 5,21 (s, 1H), 4,40 (s, 2H), 4,22 (s, 2H), 2,30 (s, 6H), 2,22 (s, 3H).
122	506,30	1,92	1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8,14 (dd, J = 4,9, 1,9 Hz, 1H), 7,98 (dd, J = 7,5, 1,9 Hz, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,47 – 7,38 (m, 2H), 7,33 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,13 – 7,01 (m, 2H), 6,80 (s, 3H), 5,60 (s, 2H), 4,01 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 2,14 (d, J = 2,9 Hz, 6H).
123	469,30	2,39	

Comp. N.º	LC/MS M+1	LC/RT min	RMN
124	451,00	1,68	1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 12,38 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 7,19 (s, 3H), 7,08 (s, 1H), 6,90 (s, 2H), 6,82 (s, 1H), 5,69 (s, 2H), 2,42 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 1,92 (s, 9H).
125	562,20	2,23	
126	450,40	1,20	
127	467,30	2,15	
128	489,00	1,45	
129	478,40	1,90	
130	425,40	2,23	
131	469,00	2,16	1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 11,66 (s, 1H), 11,04 (s, 1H), 8,05 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,83 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,16 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,02 (s, 2H), 6,93 (s, 2H), 2,26 (s, 3H), 1,98 (s, 6H), 1,04 (s, 9H).
132	558,14	2,91	
133	504,23	2,17	
134	448,00	1,82	1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 7,63 (dd, J = 19,9, 8,3 Hz, 3H), 7,38 (s, 1H), 7,07 (d, J = 25,7 Hz, 2H), 6,91 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,62 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,15 (s, 2H), 5,66 (s, 2H), 2,16 (s, 3H), 1,90 (s, 6H).
135	506,09	2,04	
136	596,20	2,37	
137	467,10	2,19	
138	427,50	1,84	

Comp. N.º	LC/MS M+1	LC/RT min	RMN
139	453,20	6,23	1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 1,10 (s, 9 H), 1,46 (d, J = 6,8 Hz, 3 H), 2,16 (s, 6 H), 2,21 (s, 3 H), 5,40 – 5,53 (m, 3 H), 6,83 (s, 2 H), 7,15 (s, 1 H), 7,55 – 7,62 (m, 2 H), 7,68 – 7,76 (m, 3 H)
140	493,00	1,49	1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 12,49 (s, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,19 (s, 3H), 7,14 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 6,80 (s, 2H), 6,67 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,43 (s, 1H), 4,64 (s, 1H), 2,95 (d, J = 11,1 Hz, 1H), 2,20 (s, 9H), 2,00 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 1,05 (s, 3H), 0,91 (s, 3H).
141	469,40	2,02	
142	466,40	1,87	
143	447,20	2,14	
144	462,40	1,93	
145	502,20	2,34	
146	506,00	2,31	1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 12,22 (s, 1H), 7,84 (s, 2H), 7,76 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,09 (s, 1H), 6,87 (s, 3H), 3,84 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 1,84 (s, 6H), 1,02 (s, 9H).
147	453,40	2,34	
148	448,90	1,85	1H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ 12,35 (s, 1H), 7,67 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,25 – 7,18 (m, 2H), 7,13 – 7,09 (m, 1H), 7,08 – 7,02 (m, 2H), 6,91 – 6,87 (m, 1H), 6,84 – 6,80 (m, 1H), 6,74 (s, 2H), 5,68 (s, 2H), 2,17 (s, 3H), 1,92 (s, 6H).
149	530,30	2,18	1H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ 8,07 – 8,01 (m,

Comp. N.º	LC/MS M+1	LC/RT min	RMN
			2H), 7,81 – 7,74 (m, 1H), 7,73 – 7,65 (m, 3H), 7,49 (s, 1H), 7,48 – 7,39 (m, 3H), 7,10 – 7,03 (m, 1H), 6,99 – 6,95 (m, 2H), 5,63 (s, 2H), 2,13 (s, 6H).
150	459,39	3,00	
151	534,19	2,03	
152	490,00	2,17	
153	466,20	1,88	
154	426,40	1,66	
155	494,07	2,09	
156	497,00	2,23	1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 7,25 (s, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,09 (s, 1H), 7,01 (s, 1H), 6,97 (s, 2H), 6,86 (s, 1H), 5,46 (s, 2H), 2,16 (s, 6H), 2,08 (s, 1H), 1,23 (s, 9H), 1,15 (s, 9H).
157	442,06	1,81	
158	453,50	2,06	1H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ 7,26 – 7,16 (m, 2H), 7,05 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,88 – 6,78 (m, 2H), 6,76 (s, 2H), 5,44 (s, 2H), 2,17 (s, 3H), 2,10 (s, 6H), 1,27 (s, 3H), 0,75 – 0,69 (m, 2H), 0,67 – 0,62 (m, 2H).
159	530,30	2,27	
160	423,15	1,93	
161	551,20	2,11	
162	517,39	1,70	
163	469,00	1,94	1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8,27 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,97 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,12

Comp. N.º	LC/MS M+1	LC/RT min	RMN
			(d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,90 (s, 2H), 2,25 (s, 3H), 1,94 (s, 6H), 1,04 (s, 9H).
164	531,20	2,34	1H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ 12,24 (s, 1H), 8,12 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,73 – 7,60 (m, 4H), 7,31 – 7,19 (m, 3H), 6,95 (s, 2H), 6,71 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,52 (s, 2H), 2,88 (p, J = 6,9 Hz, 1H), 2,28 (s, 3H), 2,03 (s, 6H), 1,18 (d, J = 6,9 Hz, 6H).
165	441,40	2,04	
166	464,30	2,10	
167	455,00	1,92	1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 7,26 (d, J = 12,4 Hz, 2H), 7,13 (s, 1H), 6,93 (s, 1H), 6,90 (s, 1H), 6,77 (s, 2H), 5,44 (s, 2H), 3,18 (s, 1H), 2,30 (s, 2H), 2,18 (s, 3H), 2,07 (s, 6H), 1,75 (s, 1H), 0,83 (d, J = 6,6 Hz, 6H).
168	464,09	1,73	
169	580,30	2,24	
170	462,39	3,09	
171	542,60	1,70	
172	509,20	2,32	
173	456,50	1,92	
174	466,00	1,41	1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 10,10 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,60 (s, 2H), 7,31 (d, J = 12,3 Hz, 3H), 7,00 – 6,85 (m, 3H), 5,22 (s, 1H), 4,46 (d, J = 13,2 Hz, 1H), 4,38 – 4,17 (m, 3H), 3,78 (s, 3H), 2,36 (s, 6H), 2,23 (s, 3H).
175	481,00	1,76	1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 12,76 (s, 1H), 8,28

Comp. N.º	LC/MS M+1	LC/RT min	RMN
			(s, 1H), 7,66 (s, 2H), 7,20 (s, 1H), 6,92 (s, 2H), 6,65 (d, J = 46,8 Hz, 3H), 2,25 (s, 3H), 1,97 (s, 6H).
176	476,30	2,05	
177	442,17	1,85	
178	489,50	1,72	
179	477,20	2,01	1H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ 12,39 (s, 1H), 7,63 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,52 – 7,44 (m, 2H), 7,17 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 6,97 (dd, J = 8,8, 1,7Hz, 1H), 6,74 (d, J = 6,0 Hz, 3H), 6,69 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,46 (s, 2H), 5,66 (s, 2H), 2,61 (q, J = 7,6 Hz, 2H), 2,18 (s, 3H), 1,95 (s, 6H), 1,17 (t, J = 7,5 Hz, 3H).
180	479,30	2,09	
181	466,40	1,88	
182	495,00	2,18	1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 11,98 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,21 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 6,90 (s, 2H), 6,70 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,51 (s, 2H), 2,68 (s, 2H), 2,26 (s, 3H), 1,97 (s, 6H), 1,66 (d, J = 27,0 Hz, 4H), 0,92 (s, 6H).
183	463,00	2,02	1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 12,45 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,67 (s, 2H), 7,57 (s, 1H), 7,13 (d, J = 48,8 Hz, 4H), 6,90 (s, 1H), 6,72 (s, 2H), 5,64 (s, 2H), 3,84 (s, 3H), 2,17 (s, 3H), 1,88 (s, 6H).
184	449,20	1,64	1H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ 8,39 (dd, J = 4,6, 1,6 Hz, 1H), 8,15 (dd, J = 8,0, 1,6 Hz, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,28 – 7,21 (m, 2H), 7,18 (dd, J =

Comp. N.º	LC/MS M+1	LC/RT min	RMN
			8,0, 4,6 Hz, 1H), 7,06 – 7,01 (m, 1H), 6,96 – 6,90 (m, 1H), 6,58 (s, 2H), 5,65 (s, 2H), 2,10 (s, 3H), 1,88 (s, 6H).
185	441,00	1,91	1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 7,34 (s, 2H), 7,23 (s, 1H), 7,03 (s, 2H), 7,00 (s, 1H), 6,96 (s, 2H), 5,50 (s, 2H), 2,14 (s, 6H), 1,14 (s, 9H).
186	438,17	1,72	
187	422,17	0,93	
188	523,00	2,02	1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,89 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,34 (s, 1H), 6,99 (s, 1H), 6,75 (s, 1H), 6,66 (s, 2H), 5,36 (s, 2H), 4,38 (s, 2H), 3,90 (s, 2H), 2,15 (s, 3H), 1,93 (s, 6H), 1,17 (s, 10H).
189	515,00	1,94	1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 7,80 (s, 2H), 7,61 (s, 1H), 7,25 (s, 2H), 7,14 (s, 1H), 7,10 (s, 1H), 6,85 (s, 1H), 5,68 (s, 2H), 2,08 (s, 1H), 1,06 (s, 9H).
190	507,00	1,97	1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 13,75 (s, 1H), 12,32 (s, 1H), 8,04 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,71 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,64 (s, 1H), 6,94 (s, 4H), 6,86 (s, 1H), 4,03 (s, 2H), 2,28 (s, 3H), 2,02 (s, 6H), 1,31 (s, 3H).
191	484,00	2,28	1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 12,43 (s, 1H), 8,49 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 8,34 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 7,95 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,14 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,90 (s, 2H), 3,94 (s, 3H), 2,25 (s, 3H),

Comp. N.º	LC/MS M+1	LC/RT min	RMN
			1,93 (s, 6H), 1,05 (s, 9H).
192	424,17	1,65	
193	453,30	1,90	
194	462,30	1,88	
195	454,00	2,07	
196	579,30	2,39	1H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ 12,37 (s, 1H), 8,13 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,65 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,27 – 7,14 (m, 3H), 6,95 (s, 2H), 6,85 (dt, J = 10,7, 2,3 Hz, 1H), 6,71 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,53 (s, 2H), 3,65 (d, J = 6,6 Hz, 2H), 2,27 (s, 3H), 2,02 (s, 6H), 1,97 (dt, J = 13,3, 6,6 Hz, 1H), 0,97 (d, J = 6,8 Hz, 6H).
197	459,32	1,67	
198	493,20	1,91	
199	460,20	2,12	
200	466,60	1,40	
201	454,14	2,22	
202	460,50	2,23	
203	489,40	2,82	1H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ 12,30 (s, 1H), 8,14 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,81 – 7,70 (m, 3H), 7,64 (s, 1H), 7,44 – 7,38 (m, 3H), 7,23 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 6,95 (s, 2H), 6,69 (s, 1H), 6,52 (s, 2H), 2,28 (s, 3H), 2,04 (s, 6H).
204	455,40	2,04	1H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ 12,14 (s, 1H), 7,97 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,63 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,20 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,15 (d, J = 7,8 Hz, 1H),

Comp. N.º	LC/MS M+1	LC/RT min	RMN
			7,09 (s, 1H), 7,08 – 7,00 (m, 2H), 6,70 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,50 (s, 2H), 2,30 (s, 3H), 2,01 (s, 3H), 1,09 (s, 9H).
205	497,00	2,13	1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8,13 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,26 (s, 1H), 6,63 (d, J = 28,8 Hz, 3H), 1,98 (s, 3H), 1,68 (s, 6H), 0,76 (s, 9H).
206	439,30	1,95	
207	541,10	2,20	
208	519,30	2,08	
209	503,30	2,07	1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 7,26 (dd, J = 14,6, 6,7 Hz, 2H), 7,12 (dd, J = 14,0, 7,3 Hz, 3H), 7,04 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 6,86 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,77 (s, 2H), 5,74 (s, 1H), 5,56 (s, 2H), 2,17 (s, 3H), 2,08 (d, J = 2,2 Hz, 6H), 1,97 (s, 6H).
210	479,20	3,14	
211	468,39	3,11	1H RMN (400 MHz, DMSO) δ7,65 – 7,62 (d, 1H), 7,59 – 7,56 (d, 1H), 7,06 – 6,94 (m, 5H), 5,47 (s, 2H), 4,68 (t, J = 8,68, 2H), 3,29 (t, J = 9,01, 2H), 2,13 – 2,09 (m, 6H), 1,16 (s, 9H)
212	451,20	2,08	
213	464,30	1,20	
214	443,50	2,86	
215	447,30	2,07	
216	514,31	2,79	
217	484,00	2,33	1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8,46 (d, J = 5,3 Hz,

Comp. N.º	LC/MS M+1	LC/RT min	RMN
			1H), 8,00 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,12 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,90 (s, 2H), 3,91 (s, 3H), 2,25 (s, 4H), 1,93 (s, 6H), 1,05 (s, 9H).
218	466,00	1,38	1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 10,21 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,18 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,34 (s, 2H), 7,28 (s, 1H), 7,10 (s, 1H), 6,89 (s, 2H), 5,21 (s, 1H), 4,42 (s, 1H), 4,22 (s, 5H), 3,89 (s, 3H), 2,36 (s, 6H), 2,23 (s, 3H).
219	454,00	2,07	1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,07 (s, 1H), 7,40 (s, 2H), 7,33 (s, 3H), 7,27 (s, 3H), 7,06 (s, 1H), 6,94 (s, 1H), 6,34 (s, 1H), 1,73 (s, 3H), 1,22 (s, 9H).
220	514,03	2,17	
221	479,40	1,93	
222	454,00	2,19	1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 12,54 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,18 (s, 2H), 7,96 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,13 (s, 1H), 6,90 (s, 2H), 2,25 (s, 3H), 1,95 (s, 6H), 1,05 (s, 9H).
223	444,10	1,81	
224	467,40	2,20	
225	530,20	2,22	
226	487,27	2,15	
227	434,20	1,80	
228	469,00	2,07	1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8,02 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,21 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,12 (d,

Comp. N.º	LC/MS M+1	LC/RT min	RMN
			J = 7,8 Hz, 1H), 6,91 (s, 2H), 6,70 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,51 (s, 2H), 2,26 (s, 3H), 1,97 (s, 6H), 1,05 (s, 9H).
229	466,25	2,06	
230	450,00	1,40	1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 10,81 (s, 1H), 7,56 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 7,23 (d, J = 22,0 Hz, 4H), 6,85 (s, 2H), 6,74 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,56 (s, 1H), 4,97 (s, 1H), 4,19 (d, J = 35,8 Hz, 5H), 2,31 (s, 6H), 2,22 (s, 3H).
231	488,40	2,08	
232	447,20	2,06	
233	573,30	1,97	
234	523,20	2,15	
235	469,00	2,05	1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8,23 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 8,05 (dd, J = 7,9, 1,0 Hz, 1H), 8,00 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,13 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,90 (s, 2H), 6,82 (s, 1H), 6,75 (s, 1H), 2,25 (s, 3H), 1,95 (s, 6H), 1,04 (s, 10H).
236	479,00	1,41	1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,84 (s, 1H), 7,33 (s, 7H), 6,99 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 6,90 (s, 2H), 4,60 (d, J = 35,7 Hz, 2H), 4,41 (s, 1H), 3,98 (s, 1H), 3,76 (s, 1H), 3,67 – 3,55 (m, 1H), 2,90 (dt, J = 12,8, 6,3 Hz, 1H), 2,41 (d, J = 14,1 Hz, 7H), 2,24 (s, 4H).
237	442,21	1,87	
238	595,20	2,43	1H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ 8,09 (d, J = 7,7

Comp. N.º	LC/MS M+1	LC/RT min	RMN
			Hz, 1H), 7,61 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,50 – 7,32 (m, 4H), 7,07 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,90 (s, 2H), 6,45 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,09 (s, 2H), 3,60 (d, J = 6,5 Hz, 2H), 2,26 (s, 3H), 2,02 (s, 7H), 1,01 (d, J = 6,7 Hz, 6H).
239	499,00	1,89	1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 7,57 (d, J = 19,8 Hz, 3H), 7,28 (s, 2H), 7,16 (d, J = 18,2 Hz, 2H), 6,94 (s, 1H), 5,67 (s, 2H), 1,09 (s, 9H).
240	448,30	1,82	
241	463,20	2,04	
242	439,00	2,28	1H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ 11,87 (s, 1H), 8,03 – 7,97 (m, 2H), 7,75 – 7,69 (m, 1H), 7,68 – 7,62 (m, 2H), 7,24 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,88 (s, 2H), 6,15 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 5,27 (s, 2H), 2,23 (s, 3H), 2,05 (s, 6H), 1,07 (s, 9H).
243	466,00	1,70	1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8,23 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,24 (d, J = 11,1 Hz, 2H), 7,12 (s, 4H), 6,85 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 1,98 (s, 6H).
244	465,30	2,06	
245	451,40	1,94	1H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ 12,42 (s, 1H), 7,98 – 7,89 (m, 2H), 7,75 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 7,63 (t, J = 7,7 Hz, 2H), 7,27 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 7,05 (s, 1H), 6,87 (dd, J = 8,2, 7,2 Hz, 1H), 6,44 – 6,36 (m, 2H), 5,72 (s, 2H), 3,73 (s, 3H), 1,23 (s, 9H).

Comp. N.º	LC/MS M+1	LC/RT min	RMN
246	467,00	1,64	1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8,28 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,64 (s, 2H), 7,21 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,10 (s, 4H), 6,71 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,59 (s, 2H), 2,01 (s, 6H).
247	434,00	1,88	1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8,60 (s, 1H), 8,03 (s, 2H), 7,61 (s, 2H), 7,01 (s, 3H), 6,83 (s, 1H), 6,72 (s, 2H), 5,79 (s, 2H), 2,17 (s, 3H), 1,92 (s, 6H).
248	447,20	2,15	
249	469,40	2,19	
250	533,22	3,09	
251	454,00	2,04	1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 12,01 (s, 1H), 7,91 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,21 (s, 2H), 7,14 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,07 (d, J = 14,6 Hz, 4H), 6,81 (s, 1H), 5,66 (s, 2H), 2,30 (s, 3H), 1,99 (s, 3H), 1,09 (s, 9H).
252	466,50	2,04	
253	464,00	2,02	1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 12,78 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,70 (s, 2H), 7,57 (s, 1H), 7,15 (s, 2H), 7,07 (s, 1H), 7,00 (s, 1H), 6,69 (s, 2H), 5,63 (s, 2H), 3,79 (s, 3H), 2,16 (s, 3H), 1,85 (s, 6H).
254	451,30	1,32	1H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ 10,51 (s, 1H), 9,87 (s, 1H), 7,39 – 7,34 (m, 1H), 7,32 – 7,21 (m, 6H), 6,91 (ddd, J = 7,7, 2,5, 1,5 Hz, 1H), 6,85 (s, 2H), 4,98 (s, 1H), 4,33 – 4,08 (m, 4H), 2,33 (s, 6H), 2,22 (s, 3H).

Comp. N.º	LC/MS M+1	LC/RT min	RMN
255	455,00	1,49	
256	458,00	1,77	1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 11,45 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,18 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 6,86 (s, 2H), 6,69 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,47 (s, 2H), 2,22 (s, 3H), 1,99 (s, 6H), 1,35 (s, 9H).
257	426,07	3,16	
258	464,00	1,80	1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 12,46 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,70 (s, 2H), 7,60 (s, 1H), 7,09 (d, J = 15,2 Hz, 2H), 6,90 (s, 1H), 6,76 (s, 2H), 5,69 (s, 2H), 3,91 (s, 3H), 2,19 (s, 3H), 1,96 (s, 6H).
259	462,20	1,95	
260	462,30	1,87	
261	456,09	1,84	
262	483,40	3,30	
263	499,04	2,06	
264	433,20	2,06	
265	475,50	2,11	1H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ 11,96 (s, 1H), 9,07 (s, 1H), 8,00 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,13 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,91 (s, 2H), 6,81 (s, 2H), 2,25 (s, 3H), 1,96 (s, 6H), 1,04 (s, 9H).
266	465,40	2,29	1H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ 8,22 (dd, J = 7,9, 1,3 Hz, 1H), 8,12 (dd, J = 7,6, 1,4 Hz, 1H), 7,97 (td, J = 7,8, 1,5 Hz, 1H), 7,90 (td, J = 7,6, 1,3 Hz, 1H), 7,00 (s, 1H), 6,74 (s, 2H), 5,43 (s, 2H), 2,17 (s, 3H), 2,06 (s, 6H), 1,16 (s, 9H).

Comp. N.º	LC/MS M+1	LC/RT min	RMN
267	478,30	2,09	
268	517,00	2,08	1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 12,16 (s, 1H), 7,91 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,18 (s, 3H), 7,11 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 6,96 (dd, J = 17,7, 9,9 Hz, 5H), 6,69 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,50 (s, 2H), 2,85 (s, 2H), 2,75 (s, 2H), 2,26 (s, 3H), 1,97 (s, 6H).
269	456,40	2,04	1H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ 12,28 (s, 1H), 10,62 (s, 1H), 7,85 – 7,80 (m, 2H), 6,99 – 6,93 (m, 3H), 6,75 (s, 2H), 5,43 (s, 2H), 2,17 (s, 3H), 2,07 (s, 6H), 1,14 (s, 9H).
270	483,40	2,28	1H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ 12,35 (s, 1H), 7,46 – 7,39 (m, 1H), 7,27 – 7,20 (m, 2H), 7,07 – 7,01 (m, 1H), 6,98 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 6,75 (s, 2H), 5,44 (s, 2H), 2,98 (s, 6H), 2,17 (s, 3H), 2,08 (s, 6H), 1,14 (s, 9H).
271	438,30	1,95	
272	426,00	1,84	1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 7,92 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,43 (s, 2H), 7,24 (d, J = 37,6 Hz, 7H), 6,93 (s, 1H), 3,17 (s, 2H), 1,12 (s, 9H).
273	484,30	2,95	
274	438,22	1,86	
275	492,00	2,36	1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 12,28 (s, 1H), 8,01 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,13 (s, 2H), 6,89 (s, 2H), 2,25 (s, 3H), 1,94 (s, 6H), 1,04 (s, 9H).

Comp. N.º	LC/MS M+1	LC/RT min	RMN
276	533,00	2,07	
277	504,40	2,28	
278	519,30	1,98	
279	580,20	2,25	
280	490,16	2,12	
281	581,30	2,29	
282	424,40	1,74	
283	469,00	1,79	1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8,10 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,10 (s, 1H), 7,00 (s, 1H), 6,89 (s, 2H), 2,25 (s, 3H), 1,94 (s, 6H), 1,04 (s, 9H).
284	478,90	2,81	
285	467,00	1,89	
286	454,00	2,02	1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 12,04 (s, 1H), 7,96 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,22 (s, 2H), 7,09 (s, 5H), 6,82 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 5,66 (s, 2H), 1,99 (s, 6H), 1,03 (s, 9H).
287	433,30	2,08	
288	434,60	1,86	
289	482,00	2,26	1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 12,04 (s, 1H), 7,94 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,13 (s, 3H), 6,90 (s, 2H), 6,81 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 6,28 (s, 1H), 2,68 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 1,94 (s, 6H), 1,04 (s, 9H).
290	449,00	2,03	
291	473,20	1,74	1H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ 8,31 – 8,30 (m,

Comp. N.º	LC/MS M+1	LC/RT min	RMN
			1H), 7,52 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 7,49 (dd, J = 8,8, 1,6 Hz, 1H), 7,23 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,19 (t, J = 2,0 Hz, 1H), 7,11 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,05 – 7,01 (m, 1H), 6,84 (ddd, J = 8,0, 2,3, 1,0 Hz, 1H), 6,73 (s, 2H), 5,69 (s, 2H), 2,16 (s, 3H), 1,89 (s, 6H).
292	467,20	5,47	1H RMN (300 MHz, DMSO) δ 1,01 (s, 9H), 1,92 (s, 6H), 2,22 (s, 3H), 5,57 (br. s, 2H), 6,73 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,85 (s, 2H), 6,97–7,07 (m, 2H),7,11–7,20 (m, 2H), 7,56 (br. s, 2H), 8,09 (d, J = 7,8 Hz, 1H)
293	507,30	2,11	
294	468,20	2,16	1H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ 12,00 (s, 1H), 7,94 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,25 – 7,19 (m, 2H), 7,12 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,09 (dd, J = 1,8, 0,9 Hz, 1H), 6,90 (s, 2H), 6,83 (s, 1H), 5,66 (s, 2H), 2,26 (s, 3H), 1,95 (s, 6H), 1,04 (s, 9H).
295	463,40	1,90	
296	440,00	1,94	1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 12,07 (s, 1H), 7,93 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,29 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,27 – 7,12 (m, 6H), 7,08 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,83 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 5,68 (s, 2H), 2,03 (s, 3H), 1,08 (s, 9H).
297	424,30	1,73	
298	452,20	1,82	
299	492,38	1,55	
300	477,00	1,99	

Comp. N.º	LC/MS M+1	LC/RT min	RMN
301	424,40	1,74	
302	545,50	1,66	
303	517,20	2,13	
304	480,22	2,09	
305	470,00	2,05	1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 12,29 (s, 1H), 11,71 (s, 1H), 8,01 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,13 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,05 – 6,85 (m, 3H), 2,25 (s, 3H), 1,96 (s, 6H), 1,05 (s, 9H).
306	473,29	1,84	
307	543,36	1,74	1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8,25 (dd, J = 7,3, 2,1 Hz, 1H), 7,90 – 7,81 (m, J = 6,1 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,45 (d, J = 10,1 Hz, 1H), 7,34 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 6,98 – 6,84 (m, J = 10,7 Hz, 1H), 6,54 – 6,40 (m, J = 6,7 Hz, 1H), 4,17 – 4,01 (m, 2H), 3,84 (d, J = 6,5 Hz, 2H), 2,15 – 2,01 (m, 1H), 2,01 – 1,90 (m, J = 22,2 Hz, 2H), 1,80 – 1,61 (m, 2H), 1,13 (d, J = 6,2 Hz, 6H), 0,99 (d, J = 6,7 Hz, 6H).
308	450,40	1,87	
309	464,30	1,26	
310	450,40	1,20	
311	496,00	2,38	1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 12,08 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,22 (s, 2H), 7,12 (s, 1H), 7,00 (s, 1H), 6,90 (s, 2H), 2,92 (s, 6H), 2,25 (s, 3H), 1,93 (s, 6H), 1,04 (s, 9H).
312	455,18	2,91	

Comp. N.º	LC/MS M+1	LC/RT min	RMN
313	466,20	2,22	
314	452,40	1,95	
315	496,08	2,07	
316	514,09	2,20	
317	469,00	2,09	1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 7,26 (s, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,09 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,04 (s, 1H), 6,89 (s, 1H), 6,85 (d, J = 10,3 Hz, 1H), 2,14 (s, 6H), 2,04 (s, 6H), 1,13 (s, 9H).
318	553,00	2,24	1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 13,80 (s, 1H), 12,51 (s, 1H), 8,08 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,82 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 7,18 (s, 1H), 6,95 (s, 2H), 6,89 (s, 1H), 6,84 (d, J = 12,9 Hz, 1H), 3,65 (d, J = 6,5 Hz, 2H), 2,27 (s, 3H), 2,07 (s, 1H), 2,01 (s, 7H), 0,97 (d, J = 6,7 Hz, 6H).
319	452,00	1,11	1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 9,99 (s, 1H), 7,64 (d, J = 28,4 Hz, 3H), 7,33 (d, J = 17,6 Hz, 4H), 6,89 (s, 2H), 6,65 (s, 1H), 5,30 (s, 1H), 4,50 (s, 1H), 4,30 (s, 3H), 2,38 (s, 6H), 2,22 (s, 3H).
320	561,30	2,31	1H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ 12,15 (s, 1H), 8,10 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,75 – 7,61 (m, 4H), 7,23 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 6,99 – 6,88 (m, 4H), 6,71 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,56 – 6,46 (m, 2H), 3,77 (d, J = 6,6 Hz, 2H), 2,28 (s, 3H), 2,03 (s, 7H), 0,95 (d, J = 6,7 Hz, 6H).
321	511,30	1,58	

Comp. N.º	LC/MS M+1	LC/RT min	RMN
322	468,00	2,25	1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8,06 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,20 (s, 1H), 6,99 (s, 2H), 6,87 (s, 1H), 6,72 (s, 1H), 2,34 (s, 3H), 2,04 (s, 6H), 1,33 (s, 2H), 1,13 (s, 9H).
323	469,00	2,11	
324	455,00	1,88	
325	457,30	1,87	
326	464,40	2,14	
327	439,30	1,98	
328	448,10	2,17	
329	530,34	1,70	
330	454,00	2,16	1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 12,52 (s, 1H), 9,15 (s, 1H), 8,90 (s, 1H), 8,41 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,99 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,11 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,89 (s, 2H), 2,25 (s, 3H), 1,91 (s, 6H), 1,04 (s, 9H).
331	434,05	1,71	
332	482,00	2,18	1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8,40 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 6,89 (s, 1H), 6,64 (s, 2H), 5,34 (s, 2H), 2,60 (s, 3H), 2,08 (s, 3H), 1,95 (s, 6H), 1,07 (s, 9H).
333	464,30	3,03	
334	411,30	1,54	
335	463,00	2,07	1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 12,56 (s, 1H), 7,68 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,53 (s, 2H), 7,44 (s, 2H), 7,30 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,14 (s, 1H), 7,06 (s, 1H), 6,98

Comp. N.º	LC/MS M+1	LC/RT min	RMN
			(d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,68 (s, 2H), 5,64 (s, 2H), 3,84 (s, 3H), 2,14 (s, 3H), 1,87 (s, 6H).
336	478,20	1,83	
337	511,30	1,41	
338	468,40	1,58	
339	480,30	2,11	
340	475,40	2,70	1H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ 12,32 (s, 1H), 8,10 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,82 (dd, J = 6,8, 2,9 Hz, 2H), 7,75 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,64 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,46 – 7,39 (m, 3H), 7,22 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,14 (t, J = 4,2 Hz, 2H), 7,12 – 7,05 (m, 1H), 6,71 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,52 (s, 2H), 2,33 (s, 3H), 2,07 (s, 3H).
341	453,00	2,38	
342	441,00	1,95	1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 7,19 (s, 1H), 7,13 (s, 1H), 7,06 (d, J = 8,0 Hz, 4H), 6,96 (s, 2H), 6,83 (s, 1H), 6,39 (s, 1H), 5,67 (s, 1H), 2,17 (s, 3H), 1,67 (s, 3H), 1,28 (s, 9H).
343	489,50	1,76	
344	482,10	1,99	
345	551,20	2,06	
346	466,00	2,00	
347	476,30	2,08	
348	463,20	2,06	
349	442,17	1,88	
350	453,00	2,28	

Comp. N.º	LC/MS M+1	LC/RT min	RMN
351	579,30	2,33	
352	491,30	2,06	1H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ 9,12 – 9,10 (m, 1H), 9,10 – 9,08 (m, 1H), 8,49 (dd, J = 7,4, 1,2 Hz, 1H), 8,44 – 8,40 (m, 1H), 8,02 (dd, J = 8,5, 7,4 Hz, 1H), 7,81 – 7,76 (m, 1H), 6,97 (s, 1H), 6,59 (s, 2H), 5,26 (s, 2H), 2,10 (s, 3H), 1,78 (s, 6H), 1,15 (s, 9H).
353	525,50	1,49	
354	447,20	2,08	1H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ 7,72 – 7,67 (m, 2H), 7,41 – 7,30 (m, 4H), 6,94 (s, 1H), 6,84 (dd, J = 7,8, 7,0 Hz, 1H), 6,76 (dt, J = 7,0, 1,2 Hz, 1H), 6,68 (s, 2H), 6,11 (s, 2H), 2,28 (s, 3H), 2,16 (s, 3H), 1,70 (s, 6H).
355	502,15	1,71	
356	470,60	1,91	
357	452,18	2,00	
358	458,00	192,00	1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8,49 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,91 (s, 2H), 7,74 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,16 (d, J = 38,6 Hz, 3H), 6,81 (s, 2H), 5,80 (s, 2H), 2,10 (d, J = 38,6 Hz, 9H).
359	438,22	1,93	
360	456,09	1,94	
361	542,40	1,84	1H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ 12,48 (s, 1H), 7,74 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,63 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,50 – 7,47 (m, 1H), 7,41 (dt, J = 10,0, 1,8 Hz, 1H), 7,26 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,20 (d, J = 7,3 Hz,

Comp. N.º	LC/MS M+1	LC/RT min	RMN
			1H), 6,89 (dt, J = 10,8, 2,3 Hz, 1H), 6,70 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,46 (s, 2H), 3,84 (d, J = 6,6 Hz, 2H), 2,81 – 2,72 (m, 2H), 2,05 (dt, J = 13,4, 6,7 Hz, 1H), 1,82 – 1,71 (m, 4H), 1,59 (s, 6H), 0,99 (d, J = 6,7 Hz, 6H).
362	482,40	1,97	
363	499,10	2,04	
364	545,00	2,13	1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 12,42 (s, 1H), 8,08 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,44 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,26 – 7,16 (m, 2H), 7,11 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,92 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 6,81 (s, 2H), 6,72 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,54 (s, 2H), 2,17 (s, 3H), 1,98 (s, 6H), 0,97 (s, 10H).
365	482,00	2,18	1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 12,29 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,09 (s, 1H), 6,89 (s, 2H), 3,93 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 1,90 (s, 6H), 1,32 (s, 3H), 0,67 (d, J = 15,3 Hz, 4H).
366	475,20	4,99	1H RMN (300 MHz, DMSO–d6): δ 2,16 (s, 6 H), 2,17 (s, 3 H), 5,55 (s, 2 H), 6,80 (s, 2 H), 6,83 – 6,90 (m, 1 H), 7,08 – 7,15 (m, 1 H), 7,21 – 7,34 (m, 3 H), 7,35 – 7,44 (m, 2 H), 7,54 (s, 1 H), 7,60 – 7,67 (m, 2 H).
367	455,00	2,00	
368	556,40	2,77	1H RMN (400 MHz, cloroformo–d) δ 15,49 (s, 1H), 8,49 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,75 – 7,56 (m, 3H),

Comp. N.º	LC/MS M+1	LC/RT min	RMN
			7,34 (t, J = 1,8 Hz, 1H), 7,30 (dt, J = 9,4, 1,9 Hz, 1H), 6,75 – 6,66 (m, 2H), 3,95 (s, 1H), 3,78 (d, J = 6,5 Hz, 2H), 3,42 (s, 1H), 2,88 – 2,74 (m, 1H), 2,23 (dd, J = 12,5, 8,0 Hz, 1H), 2,17 – 2,08 (m, 1H), 1,98 – 1,87 (m, 1H), 1,55 (s, 3H), 1,39 (s, 3H), 1,31 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 1,05 (d, J = 6,7 Hz, 6H).
369	514,03	2,07	
370	479,00	2,05	
371	556,40	2,87	1H RMN (400 MHz, cloroformo–d) δ 13,89 (s, 1H), 8,43 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,72 – 7,59 (m, 3H), 7,39 – 7,32 (m, 2H), 6,75 – 6,65 (m, 2H), 3,78 (d, J = 6,5 Hz, 2H), 3,50 – 3,43 (m, 2H), 2,91 (s, 2H), 2,44 (dq, J = 10,0, 6,3 Hz, 2H), 2,13 (hept, J = 6,6 Hz, 1H), 1,20 (d, J = 6,8 Hz, 6H), 1,06 (d, J = 6,7 Hz, 6H).
372	485,30	1,89	
373	432,70	1,29	
374	511,00	1,89	1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 13,81 (s, 1H), 12,45 (s, 1H), 8,03 (s, 2H), 7,66 (s, 1H), 7,36 (s, 1H), 6,91 (s, 5H), 3,84 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 2,01 (s, 6H).
375	533,20	2,20	
376	537,30	3,07	
377	466,00	1,38	1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 10,52 (s, 1H), 9,72 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,31 (t, J = 20,3

Comp. N.º	LC/MS M+1	LC/RT min	RMN
			Hz, 6H), 6,91 (s, 2H), 4,41 (d, J = 13,3 Hz, 1H), 4,26 (d, J = 15,8 Hz, 2H), 4,14 (d, J = 13,2 Hz, 1H), 2,39 (s, 7H), 2,24 (s, 3H), 1,82 (s, 3H).
378	439,00	1,27	1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 10,20 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,26 (d, J = 18,8 Hz, 3H), 6,90 (s, 2H), 6,60 (s, 1H), 4,13 (s, 4H), 2,40 (s, 7H), 2,24 (s, 3H), 1,73 (s, 3H).
379	528,30	2,28	
380	528,29	1,90	
381	521,50	1,78	1H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ 12,08 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 8,00 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,64 (dd, J = 8,4, 7,3 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,21 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,11 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,06 (dd, J = 8,3, 2,1 Hz, 1H), 6,70 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,65 – 6,34 (m, 2H), 3,90 (d, J = 7,1 Hz, 2H), 2,31 (s, 3H), 2,07 (d, J = 4,0 Hz, 4H), 0,81 (d, J = 6,7 Hz, 6H).
382	488,30	1,47	1H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ 13,77 (s, 1H), 13,34 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,80 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,66 – 7,27 (m, 3H), 7,01 – 6,76 (m, 2H), 4,13 (q, J = 6,9 Hz, 2H), 4,02 (s, 2H), 2,00 (s, 2H), 1,74 – 1,61 (m, 2H), 1,36 (t, J = 6,9 Hz, 3H), 1,07 (d, J = 6,2 Hz, 6H).
383	554,40	3,03	
384	567,40	2,73	1H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ 12,50 (s, 1H), 8,24 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,58 (s, 1H),

Comp. N.º	LC/MS M+1	LC/RT min	RMN
			7,51 (dd, J = 5,4, 1,5 Hz, 1H), 7,28 (s, 2H), 7,16 (s, 1H), 6,62 (s, 1H), 6,42 (s, 1H), 5,30 (p, J = 6,2 Hz, 1H), 2,19 (td, J = 12,8, 11,1, 6,8 Hz, 1H), 1,86 (dd, J = 11,8, 5,6 Hz, 1H), 1,78 – 1,62 (m, 2H), 1,61 (s, 3H), 1,58 (s, 3H), 1,45 – 1,35 (m, 2H), 1,27 (d, J = 6,1 Hz, 3H), 1,17 (t, J = 7,1 Hz, 1H), 0,89 (dd, J = 12,8, 6,3 Hz, 9H).
385	572,25	1,99	
386	542,23	2,97	
387	538,20	2,03	
388	528,12	2,75	
389	525,33	1,12	
390	589,00	2,25	1H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ 12,80 (s, 1H), 8,52 (dd, J = 2,5, 0,7 Hz, 1H), 8,02 (dd, J = 8,7, 2,5 Hz, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,64 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,23 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 6,83 (dd, J = 8,6, 0,7 Hz, 1H), 6,72 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,51 (s, 2H), 5,32 (p, J = 6,2 Hz, 1H), 3,95 (s, 2H), 1,97 – 1,82 (m, 2H), 1,64 (dd, J = 8,9, 5,3 Hz, 2H), 1,33 (d, J = 6,2 Hz, 6H), 1,04 (d, J = 6,1 Hz, 6H).
391	534,00	2,00	1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 13,80 (s, 1H), 12,63 (s, 1H), 8,14 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,71 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,45 (s, 1H), 6,94 (s, 2H), 6,88 (s, 1H), 3,48 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 1,99 (s, 6H).
392	467,20	1,28	1H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ 13,20 (s, 1H), 12,55 (s, 1H), 8,25 (dd, J = 7,2, 2,2 Hz, 1H), 8,02

Comp. N.º	LC/MS M+1	LC/RT min	RMN
			– 7,96 (m, 2H), 7,82 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 7,30 (dd, J = 8,1, 6,6 Hz, 3H), 6,44 (t, J = 6,8 Hz, 1H), 4,13 – 4,02 (m, 2H), 2,36 (s, 3H), 2,03 – 1,92 (m, 2H), 1,76 – 1,61 (m, 2H), 1,14 (d, J = 6,2 Hz, 6H).
393	538,25	2,14	
394	481,00	1,20	1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 9,77 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,14 (s, 2H), 6,90 (s, 2H), 6,69 (s, 3H), 4,37 (d, J = 12,8 Hz, 1H), 4,25 (s, 2H), 3,96 (d, J = 12,9 Hz, 1H), 2,39 (s, 6H), 2,24 (s, 3H), 1,85 (s, 3H).
395	556,34	2,90	
396	537,50	1,93	
397	539,50	1,72	
398	582,28	2,12	
399	517,20	2,18	
400	511,32	1,04	
401	443,40	2,08	1H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ 13,72 (s, 1H), 12,02 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 7,96 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 7,11 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,90 (s, 2H), 2,25 (s, 3H), 1,94 (s, 6H), 1,04 (s, 9H).
402	525,30	2,16	1H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ 8,21 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 7,71 – 7,57 (m, 1H), 7,55 – 7,43 (m, 2H), 7,29 – 7,23 (m, 1H), 7,17 (s, 1H), 7,00 (s, 1H), 6,54 (s, 1H), 6,32 (s, 2H), 5,27 (p, J = 6,1 Hz, 1H), 2,87 (s, 2H), 2,16 – 2,07 (m, 1H), 1,82 (dd, J = 11,7, 5,6 Hz, 1H), 1,62 (s, 3H), 1,55 (s, 3H), 1,37

Comp. N.º	LC/MS M+1	LC/RT min	RMN
			(t, J = 12,0 Hz, 1H), 1,31 (d, J = 6,2 Hz, 6H), 0,79 (d, J = 6,3 Hz, 3H).
403	526,20	1,56	
404	491,00	2,06	1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 12,38 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,49 (d, J = 6,2 Hz, 2H), 7,18 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,02 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 6,75 (d, J = 9,0 Hz, 3H), 6,69 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,46 (s, 2H), 5,66 (s, 2H), 2,90 (s, 1H), 2,18 (s, 3H), 1,96 (s, 6H), 1,19 (d, J = 6,9 Hz, 6H).
405	511,00	2,00	
406	495,00	1,27	1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 9,74 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,43 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,17 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 6,91 (s, 6H), 4,39 – 4,21 (m, 3H), 4,08 (d, J = 13,2 Hz, 1H), 3,71 (s, 5H), 3,17 (s, 1H), 2,40 (s, 6H), 2,24 (s, 3H), 1,81 (s, 3H).
407	410,30	1,76	
408	542,40	1,98	
409	489,00	1,67	1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 12,66 (s, 1H), 8,14 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,95 (dd, J = 22,2, 8,2 Hz, 2H), 7,64 (s, 1H), 7,47 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,15 (d, J = 3,9 Hz, 3H), 7,06 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 6,81 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,11 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 2,33 (s, 3H), 1,38 (s, 3H).
410	510,00	1,37	1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 12,27 (s, 1H), 10,44 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,17 (s, 1H), 6,89 (s, 2H), 6,81 (s, 2H), 6,35 (s, 1H), 4,01 (d, J

Comp. N.º	LC/MS M+1	LC/RT min	RMN
			= 16,8 Hz, 4H), 3,76 (s, 2H), 3,17 (s, 4H), 2,39 (s, 6H), 2,24 (s, 3H), 2,07 (s, 1H), 1,62 (s, 3H), 1,24 (s, 3H).
411	417,00	1,90	1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,21 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,48 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,07 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 3,16 (s, 1H), 1,74 (d, J = 21,2 Hz, 7H), 1,46 (s, 9H), 1,26 (s, 3H).
412	552,60	1,08	
413	519,42	2,97	
414	468,30	1,62	
415	516,22	1,63	1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 13,77 (s, 1H), 13,32 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,80 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,53 – 7,40 (m, 3H), 6,90 (dt, J = 10,8, 2,3 Hz, 1H), 6,86 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 4,01 (d, J = 5,0 Hz, 2H), 3,84 (d, J = 6,6 Hz, 2H), 3,31 (s, 3H), 2,51 (dq, J = 7,3, 1,8 Hz, 1H), 2,07 – 1,94 (m, 4H), 1,67 (d, J = 3,6 Hz, 2H), 1,06 (d, J = 6,2 Hz, 6H), 0,99 (d, J = 6,7 Hz, 7H).
416	557,36	2,41	
417	429,40	1,61	
418	542,40	2,80	
419	572,32	2,03	
420	540,40	2,17	1H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ 12,45 (s, 1H), 7,76 – 7,59 (m, 2H), 7,50 – 7,40 (m, 3H), 7,24 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 6,91 (dt, J = 10,7, 2,3 Hz, 1H), 6,72 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,48 (s, 2H), 4,23 (p, J =

Comp. N.º	LC/MS M+1	LC/RT min	RMN
			2,3 Hz, 2H), 3,85 (d, J = 6,5 Hz, 2H), 2,12 – 1,97 (m, 1H), 1,68 – 1,57 (m, 4H), 1,47 – 1,36 (m, 4H), 1,00 (d, J = 6,7 Hz, 6H).
421	528,50	1,90	
422	543,36	1,95	
423	510,00	2,38	1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 12,31 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,33 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,26 (s, 1H), 6,89 (s, 2H), 3,94 (s, 3H), 2,66 (s, 2H), 2,25 (s, 3H), 1,92 (s, 6H), 1,65 (d, J = 35,1 Hz, 4H), 0,91 (s, 6H).
424	570,40	2,66	
425	542,30	2,54	
426	570,12	1,98	
427	542,00	1,74	1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,27 (s, 1H), 8,21 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 7,40 (s, 9H), 7,05 (s, 1H), 6,89 (s, 2H), 5,12 (s, 1H), 4,52 (s, 4H), 3,81 (s, 3H), 2,39 (s, 6H), 2,25 (s, 4H).
428	523,30	2,01	1H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ 8,77 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,27 (dd, J = 8,7, 2,5 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,46 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,01 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 6,82 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 6,49 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,15 (s, 2H), 5,24 – 5,11 (m, 1H), 4,25 (s, 2H), 2,42 (dddd, J = 10,5, 9,4, 5,2, 2,4 Hz, 2H), 2,07 (qdd, J = 9,8, 7,8, 2,7 Hz, 2H), 1,96 – 1,74 (m, 3H), 1,62 (dddd, J = 29,1, 15,5, 11,3, 8,4 Hz, 3H), 1,06 (d, J = 6,1 Hz, 6H).

Comp. N.º	LC/MS M+1	LC/RT min	RMN
429	531,00	2,09	1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 12,49 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,37 – 7,20 (m, 5H), 6,91 (s, 2H), 6,69 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,49 (s, 2H), 2,52 (s, 2H), 2,25 (s, 3H), 2,00 (s, 6H), 1,39 (s, 2H), 0,73 (s, 3H).
430	439,20	1,85	
431	526,13	1,91	
432	525,33	1,70	
433	531,18	1,95	
434	520,50	2,00	1H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ 8,31 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,03 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,89 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,78 – 7,73 (m, 2H), 7,66 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,16 – 7,04 (m, 4H), 6,97 – 6,91 (m, 2H), 4,05 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 2,32 (s, 3H), 2,04 (s, 3H), 1,31 (t, J = 6,9 Hz, 3H).
435	539,30	1,81	
436	547,30	2,20	
437	524,50	0,90	
438	557,26	2,42	
439	525,20	2,04	
440	538,24	1,97	
441	511,40	1,59	1H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ 12,47 (s, 1H),8,85 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,31 (dd, J = 8,8, 2,5 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,64 (dd, J = 8,4, 7,3 Hz, 1H), 7,19 (dd, J = 9,7, 7,6 Hz, 2H), 6,84 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 6,71 (d, J = 8,3 Hz, 1H),

Comp. N.º	LC/MS M+1	LC/RT min	RMN
			5,31 (p, J = 6,2 Hz, 1H), 4,41 (t, J = 6,6 Hz, 1H), 3,12 – 2,97 (m, 1H), 2,86 – 2,72 (m, 1H), 2,26 – 2,11 (m, 1H), 1,89 (s, 1H), 1,70 – 1,52 (m, 1H), 1,32 (d, J = 6,1 Hz, 6H), 1,04 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 0,95 (d, J = 6,8 Hz, 3H).
442	516,21	1,67	
443	482,00	2,41	1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8,01 (s, 2H), 7,70 (d, J = 34,2 Hz, 3H), 6,96 (d, J = 10,2 Hz, 3H), 5,43 (s, 2H), 2,09 (s, 6H), 1,21 (s, 9H), 1,15 (s, 9H).
444	451,40	1,63	
445	470,35	1,60	1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8,11 – 8,02 (m, J = 8,9 Hz, 2H), 7,97 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,07 – 6,99 (m, J = 8,9 Hz, 2H), 6,85 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 4,09 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 3,70 – 3,55 (m, J = 12,7 Hz, 2H), 2,97 – 2,81 (m, J = 11,6 Hz, 2H), 1,72 – 1,62 (m, J = 13,0 Hz, 2H), 1,62 – 1,50 (m, 1H), 1,35 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 1,32 –1,16 (m, 2H), 0,94 (d, J = 6,4 Hz, 3H).
446	499,60	1,76	
447	590,33	2,18	
448	492,00	1,59	1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 11,09 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,33 (s, 4H), 7,20 (s, 1H), 7,11 (s, 1H), 6,72 (s, 2H), 4,58 (s, 1H), 4,16 (s, 2H), 3,91 (s, 2H), 2,22 (s, 3H), 2,19 (s, 3H), 2,12 (s, 6H), 1,60

Comp. N.º	LC/MS M+1	LC/RT min	RMN
			(s, 3H), 1,48 (s, 3H).
449	521,22	2,59	
450	519,30	2,01	
451	543,43	2,65	
452	543,29	2,35	
453	512,40	2,02	
454	537,30	2,16	1H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ 8,77 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,27 (dd, J = 8,6, 2,5 Hz, 1H), 7,60 – 7,42 (m, 2H), 7,00 (t, J = 6,7 Hz, 2H), 6,88 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,56 – 6,46 (m, 1H), 6,25 (s, 2H), 4,23 (bs, 2H), 4,10 (s, 2H), 1,86 (s, 2H), 1,56 (bs, 2H), 1,17 (bs, 3H), 1,03 (d, J = 6,1 Hz, 6H), 0,58 – 0,49 (m, 2H), 0,43 – 0,34 (m, 2H).
455	524,30	1,51	
456	480,24	1,75	
457	561,14	2,97	
458	542,30	1,92	1H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ 12,59 (s, 1H), 7,75 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,69 – 7,60 (m, 1H), 7,52 – 7,45 (m, 1H), 7,42 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,23 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 6,93 – 6,84 (m, 1H), 6,72 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,49 (s, 2H), 4,13 (s, 2H), 3,84 (d, J = 6,5 Hz, 2H), 2,11 – 1,99 (m, 3H), 1,52 – 1,45 (m, 2H), 1,04 – 0,95 (m, 12H).
459	486,20	1,43	
460	456,21	1,17	

Comp. N.º	LC/MS M+1	LC/RT min	RMN
461	608,00	2,23	1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 13,78 (s, 1H), 13,05 (s, 1H), 8,36 (d, J = 28,4 Hz, 3H), 8,16 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,82 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,28 – 7,16 (m, 2H), 6,93 (s, 2H), 6,84 (d, J = 10,7 Hz, 1H), 3,65 (d, J = 6,5 Hz, 2H), 2,26 (s, 3H), 2,02 (d, J = 42,5 Hz, 9H), 0,97 (d, J = 6,7 Hz, 6H).
462	451,50	1,72	
463	507,41	3,02	
464	525,30	1,57	
465	588,50	1,31	1H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ 8,10 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,61 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,45 – 7,40 (m, 1H), 7,35 – 7,22 (m, 2H), 7,11 – 7,05 (m, 1H), 6,91 (s, 2H), 6,48 – 6,43 (m, 1H), 6,08 (s, 2H), 3,55 (t, J = 4,6 Hz, 4H), 3,42 (s, 2H), 2,55 (s, 1H), 2,32 – 2,27 (m, 5H), 2,27 (s, 3H), 2,03 (s, 6H).
466	547,30	1,87	1H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ 8,27 (d, J = 19,3 Hz, 1H), 7,94 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,43 (d, J = 10,1Hz, 1H), 7,28 (dd, J = 14,4, 8,0 Hz, 1H), 6,90 (dt, J = 10,6, 2,3 Hz, 1H), 4,61 – 4,44 (m, 1H), 3,84 (d, J = 6,7 Hz, 2H), 3,40 – 2,86 (m, 4H), 2,16 – 1,91 (m, 2H), 1,71 – 1,60 (m, 7H), 1,60 – 1,49 (m, 1H), 1,16 (s, 1H), 1,06 – 0,96 (m, 10H).
467	479,32	1,20	
468	497,51	3,50	

Comp. N.º	LC/MS M+1	LC/RT min	RMN
469	521,52	2,73	
470	510,50	1,42	
471	539,50	1,66	
472	474,00	2,36	1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 7,88 (dd, J = 10,8, 4,8 Hz, 2H), 7,77 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,63 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 6,88 (s, 1H), 6,67 (s, 2H), 5,37 (s, 2H), 3,11 (s, 1H), 2,09 (s, 3H), 2,00 (d, J = 6,5 Hz, 6H), 1,08 (s, 9H).
473	604,40	3,25	
474	495,00	1,18	1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 9,96 (s, 1H), 9,61 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,44 – 6,61 (m, 7H), 4,39 (s, 3H), 4,16 (s, 2H), 3,74 (s, 3H), 2,41 (s, 5H), 2,24 (s, 3H), 1,97 (d, J = 80,3 Hz, 3H).
475	574,34	3,13	
476	509,60	1,54	1H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ 12,39 (s, 1H), 8,85 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,31 (dd, J = 8,7, 2,5 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,64 (dd, J = 8,4, 7,2 Hz, 1H), 7,19 (dd, J = 14,2, 7,6 Hz, 2H), 6,83 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 6,71 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,45 (s, 1H), 5,30 (h, J = 6,2 Hz, 1H), 4,56 (s, 1H), 2,98 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 2,44 (s, 1H), 2,35 – 2,26 (m, 1H), 1,71 – 1,13 (m, 7H)1,32 (d, J = 96,2 Hz, 6H).
477	533,20	2,06	
478	415,00	1,48	1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,56 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,98 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,43 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,03 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 6,08 (s,

Comp. N.º	LC/MS M+1	LC/RT min	RMN
			1H), 2,31 (s, 2H), 2,20 (s, 2H), 1,69 (d, J = 17,3 Hz, 4H), 1,53 (s, 9H).
479	528,31	1,99	
480	466,00	1,26	
481	605,40	2,21	
482	469,27	2,05	
483	556,30	1,76	1H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ 13,97 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,65 – 7,60 (m, 1H), 7,23 – 7,18 (m, 1H), 6,99 – 6,94 (m, 2H), 6,89 (d, J = 11,3 Hz, 1H), 6,72 – 6,67 (m, 1H), 6,42 (s, 2H), 3,92 – 3,87 (m, 2H), 3,81 (d, J = 6,5 Hz, 2H), 2,30 (s, 3H), 2,09 – 1,98 (m, 1H), 1,65 – 1,60 (m, 2H), 1,07 (d, J = 6,2 Hz, 6H), 0,98 (d, J = 6,7 Hz, 6H).
484	610,40	2,10	1H RMN (400 MHz, Metanol–d4) δ 8,25 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,88 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,69 (dd, J = 8,7, 7,2 Hz, 1H), 7,31 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 6,98 (dd, J = 8,5, 6,5 Hz, 2H), 5,99 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 3,90 (s, 2H), 3,63 (q, J = 6,1, 5,3 Hz, 4H), 2,80 – 2,66 (m, 2H), 2,26 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 1,90 (dd, J = 11,9, 5,6 Hz, 1H), 1,68 (q, J = 5,1, 4,7 Hz, 2H), 1,61 (d, J = 5,3 Hz, 10H), 1,47 (t, J = 12,2 Hz, 1H), 1,04 (s, 9H), 0,88 (d, J = 6,3 Hz, 3H).
485	549,43	2,85	
486	525,30	1,41	1H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ 14,19 (s, 1H), 8,46 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,98 (dd, J = 8,6, 2,5 Hz, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,62 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,20 (d,

Comp. N.º	LC/MS M+1	LC/RT min	RMN
			J = 7,2 Hz, 1H), 6,84 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,69 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,40 (s, 2H), 5,32 (p, J = 6,2 Hz, 1H), 3,97 – 3,85 (m, 2H), 2,36 (s, 3H), 2,11 – 2,00 (m, 2H), 1,71 – 1,57 (m, 2H), 1,33 (d, J = 6,2 Hz, 6H), 1,08 (d, J = 6,3 Hz, 6H).
487	529,18	1,44	
488	604,40	323,20	
489	574,33	1,33	
490	594,30	3,20	1H RMN (400 MHz, Metanol–d4) δ 8,16 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,74 – 7,62 (m, 2H), 7,49 (t, J = 1,9 Hz, 1H), 7,45 – 7,36 (m, 2H), 6,79 (ddd, J = 8,5, 4,5, 1,9 Hz, 2H), 5,45 (p, J = 6,1 Hz, 1H), 3,89 – 3,77 (m, 2H), 3,62 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 3,16 (dd, J = 9,2, 4,8 Hz, 1H), 2,16 – 1,95 (m, 2H), 1,89 (tt, J = 8,1, 4,3 Hz, 1H), 1,15 (s, 1H), 1,06 (dd, J = 6,8, 2,3 Hz, 6H), 0,85 (td, J = 8,1, 5,8 Hz, 1H).
491	525,30	2,23	1H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ 8,20 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,56 – 7,43 (m, 2H), 7,32 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,17 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,99 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 6,53 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,32 (s, 2H), 4,24 (t, J = 6,7 Hz, 2H), 2,89 (dd, J = 15,6, 8,8 Hz, 2H), 2,09 (d, J = 13,2 Hz, 1H), 1,87 – 1,67 (m, 3H), 1,62 (s, 3H), 1,55 (s, 3H), 1,36 (t, J = 11,9 Hz, 1H), 0,97 (t, J = 7,4 Hz, 3H), 0,78 (d, J = 6,3 Hz, 3H).
492	557,50	1,89	

Comp. N.º	LC/MS M+1	LC/RT min	RMN
493	584,40	3,12	1H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ 12,44 (s, 1H), 7,84 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,64 (dd, J = 8,4, 7,3 Hz, 1H), 7,53 (t, J = 1,8 Hz, 1H), 7,45 (dt, J = 10,0, 2,0 Hz, 1H), 7,36 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,21 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 6,88 (dt, J = 10,6, 2,3 Hz, 1H), 6,70 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,44 (s, 2H), 5,12 (dd, J = 8,5, 3,7 Hz, 1H), 3,83 (qd, J = 9,2, 6,6 Hz, 2H), 2,81 (dt, J = 14,0, 7,2 Hz, 1H), 2,67 (t, J = 9,3 Hz, 1H), 2,10 – 1,97 (m, 1H), 1,87 – 1,63 (m, 4H), 1,26 (dp, J = 21,5, 7,3 Hz, 2H), 0,99 (dd, J = 6,6, 1,3 Hz, 6H), 0,83 (t, J = 7,5 Hz, 3H), 0,74 (d, J = 12,5 Hz, 6H).
494	548,20	2,08	
495	537,34	1,23	
496	556,40	2,54	1H RMN (400 MHz, Metanol–d4) δ 8,60 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,08 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,70 (dd, J = 8,6, 7,3 Hz, 1H), 7,50 (t, J = 1,9 Hz, 1H), 7,48 – 7,41 (m, 1H), 7,36 (dd, J = 7,4, 0,8 Hz, 1H), 6,85 (dt, J = 10,5, 2,3 Hz, 1H), 6,80 (dd, J = 8,5, 0,8 Hz, 1H), 4,59 (h, J = 7,2 Hz, 1H), 3,84 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 2,61 – 2,47 (m, 1H), 2,30 – 2,19 (m, 2H), 2,17 – 1,92 (m, 2H), 1,53 (s, 3H), 1,37 (s, 3H), 1,33 (d, J = 6,5 Hz, 3H), 1,06 (d, J = 6,7 Hz, 6H).
497	526,50	1,50	
498	544,22	1,94	
499	551,53	2,74	
500	525,25	1,49	

Comp. N.º	LC/MS M+1	LC/RT min	RMN
501	504,20	2,33	1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 12,83 (s, 1H), 8,44 – 8,28 (m, 2H), 8,04 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 7,95 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,11 (dd, J = 31,1, 23,3 Hz, 2H), 6,89 (d, J = 3,4 Hz, 2H), 2,24 (s, 3H), 1,92 (s, 6H), 1,04 (s, 9H).
502	573,30	1,97	
503	557,26	2,39	
504	558,07	2,02	
505	523,32	2,65	1H RMN (400 MHz, DMSO) δ12,43 (s, 1H), 10,17 (s, 1H), 8,14 – 8,11 (d, 1H), 7,70 – 7,63 (m, 2H), 7,25 – 7,22 (d, 1H), 7,02 – 6,96 (m, 4H), 6,73 – 7,60 (d, 1H), 6,64 – 6,58 (m, 2H), 2,28 (s, 3H), 2,03 (s, 6H)
506	606,15	2,02	
507	497,31	1,64	1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8,31 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,12 – 8,04 (m, J = 8,9 Hz, 2H), 7,94 – 7,86 (m, J = 5,1, 2,9 Hz, 2H), 7,51 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,03 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 4,10 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 3,67 – 3,61 (m, J = 12,5 Hz, 2H), 3,03 – 2,89 (m, J = 11,6 Hz, 2H), 1,73 – 1,51 (m, J = 22,5, 9,5 Hz, 3H), 1,35 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 1,33 – 1,18 (m, 2H), 0,94 (d, J = 6,4 Hz, 3H).
508	528,00	1,45	
509	559,20	1,87	
510	570,44	3,43	1H RMN (400 MHz, DMSO) δ7,82 – 7,79 (d, 1H), 7,63 – 7,57 (m, 2H), 7,52 – 7,46 (m, 3H), 7,35 –

Comp. N.º	LC/MS M+1	LC/RT min	RMN
			7,32 (d, 1H), 6,95 – 6,91 (d, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,85 – 3,83 (d, 2H), 3,17 (m, 4H), 2,10 – 2,00 (m, 1H), 1,30 (m, 4H),1,01 – 0,98 (d, 6H), 0,94 (s, 6H).
511	525,40	1,62	
512	440,40	1,93	
513	504,41	1,87	
514	508,31	2,51	
515	468,10	5,33	0,96 (s, 9H), 1,90 (s, 6H), 2,17 (s, 3H), 5,78 (br. s., 2H), 6,59 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,71 (s, 2H), 6,82 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,19–7,31 (m, 3H), 7,36–7,47 (m, 1H),8,15 (d, J = 7,8 Hz, 1H).
516	542,30	2,58	
517	520,40	1,83	1H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ 12,56 (s, 1H), 12,06 (s, 1H), 8,26 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 8,08 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,79 – 7,73 (m, 2H), 7,69 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,16 – 7,04 (m, 3H), 6,97 – 6,91 (m, 2H), 6,46 (t, J = 6,7 Hz, 1H), 4,05 (q, J = 6,9 Hz, 2H), 2,32 (s, 3H), 2,07 (s, 3H), 1,31 (t, J = 7,0 Hz, 3H).
518	481,00	1,90	1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 13,82 (s, 1H), 12,52 (s, 1H), 8,08 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,81 (s, 2H), 7,74 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,26 (s, 2H), 6,95 (s, 2H), 6,89 (s, 1H), 2,28 (s, 3H), 2,01 (s, 6H).
519	544,19	1,75	
520	539,30	1,85	

Comp. N.º	LC/MS M+1	LC/RT min	RMN
521	509,18	1,34	
522	539,23	1,77	
523	538,30	1,58	1H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ 8,00 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 7,72 – 7,57 (m, 1H), 7,54 – 7,36 (m, 1H), 7,13 – 6,91 (m, 4H), 6,60 (s, 1H), 6,49 (s, 1H), 6,15 (s, 1H), 3,06 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 3,00 – 2,86 (m, 1H), 2,25 – 2,07 (m, 0H), 1,85 (ddd, J = 16,9, 12,2, 6,0 Hz, 2H), 1,61 (s, 3H), 1,57 (s, 3H), 1,39 (t, J = 11,8 Hz, 1H), 1,26 – 1,12 (m, 2H), 0,91 (d, J = 6,7 Hz, 6H), 0,86 (d, J = 6,2 Hz, 3H).
524	474,00	1,85	1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 13,10 (s, 1H), 8,56 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 8,25 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 8,08 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 8,00 – 7,92 (m, 2H), 7,35 (d, J = 4,4 Hz, 4H), 7,24 (s, 1H), 7,04 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 4,04 (s, 3H), 2,38 (s, 3H), 2,31 (s, 3H).
525	534,20	1,90	
526	497,50	1,25	
527	540,30	2,99	
528	530,22	1,86	
529	401,00	1,40	1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,48 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,99 – 7,82 (m, 2H), 7,44 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,07 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,30 (s, 1H), 2,71 (s, 2H), 2,54 (s, 2H), 2,01 (s, 2H).
530	570,50	2,12	1H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ 7,78 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,65 (dd, J = 8,4, 7,3 Hz, 1H), 7,48 (t, J = 1,8 Hz, 1H), 7,43 (dt, J = 10,0, 1,9 Hz, 1H), 7,38

Comp. N.º	LC/MS M+1	LC/RT min	RMN
			(d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 6,90 (dt, J = 10,6, 2,3 Hz, 1H), 6,71 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,46 (s, 1H), 3,84 (d, J = 6,6 Hz, 2H), 3,29 – 3,15 (m, 2H), 3,15 – 2,96 (m, 2H), 2,05 (hept, J = 6,7 Hz, 1H), 1,43 (s, 2H), 1,38 – 1,16 (m, 4H), 0,99 (d, J = 6,7 Hz, 6H), 0,80 (s, 3H), 0,76 (t, J = 7,4 Hz, 3H).
531	520,32	2,85	
532	452,20	2,05	
533	520,50	1,89	1H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ 8,32 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,08 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,92 (dd, J = 2,3, 1,0 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,43 (dd, J = 8,2, 7,3 Hz, 1H), 7,10 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,08 – 7,00 (m, 2H), 6,94 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,46 (dd, J = 8,3, 0,9 Hz, 1H), 6,12 (s, 2H), 3,87 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 2,12 (s, 3H), 2,04 (s, 3H).
534	485,60	1,63	
535	581,30	2,34	1H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ 12,32 (s, 1H), 8,15 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,65 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,52 – 7,41 (m, 2H), 7,40 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,23 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 6,95 (s, 2H), 6,71 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,53 (s, 2H), 3,80 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 2,27 (s, 3H), 2,02 (s, 6H), 1,73 (h, J = 7,1 Hz, 2H), 1,00 (t, J = 7,4 Hz, 3H).
536	524,50	1,50	
537	416,00	1,96	1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,87 (d, J = 8,8 Hz,

Comp. N.º	LC/MS M+1	LC/RT min	RMN
			3H), 7,49 (s, 1H), 6,93 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 2,82 (s, 1H), 1,62 (s, 8H), 1,39 (s, 9H), 1,18 (s, 3H).
538	523,30	2,38	
539	480,19	1,46	
540	427,50	1,84	
541	541,36	1,58	
542	410,40	1,64	
543	592,35	2,77	
544	525,40	1,57	
545	526,10	1,89	
546	526,20	1,92	
547	556,40	2,66	1H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ 7,53 – 7,41 (m, 3H), 7,35 (ddd, J = 10,4, 2,3, 1,2 Hz, 1H), 7,08 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,98 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 6,79 (dt, J = 10,8, 2,3 Hz, 1H), 6,49 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,14 (s, 2H), 3,82 (d, J = 6,6 Hz, 2H), 3,29 – 3,21 (m, 1H), 2,88 (t, J = 9,5 Hz, 1H), 2,05 (hept, J = 6,6 Hz, 1H), 1,80 (dp, J = 13,3, 6,8 Hz, 1H), 1,66 (q, J = 6,5, 5,3 Hz, 1H), 1,59 (s, 3H), 1,48 – 1,36 (m, 1H), 1,33 (s, 3H), 0,99 (d, J = 6,7 Hz, 6H), 0,94 (d, J = 6,8 Hz, 3H).
548	557,10	2,21	1H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ 8,10 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,90 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,73 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,66 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,42 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,08 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 6,91 (s, 2H), 6,46 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,06 (s, 2H), 3,42 (s,

Comp. N.º	LC/MS M+1	LC/RT min	RMN
			13H), 2,27 (s, 3H), 2,03 (s, 6H).
549	579,45	3,38	1H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ12,74 (s, 1H), 12,19 (s, 1H), 7,77 – 7,69 (m, 2H), 7,56 – 7,53 (d, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,43 – 7,39 (d, 1H), 7,34 – 7,23 (m, 3H), 7,12 (t, J = 7,47, 1H), 6,92 – 6,88 (d, 1H), 3,84 – 3,81 (d,2H), 2,09 – 1,98 (m, 2H), 1,81 – 1,73 (m, 1H), 1,58 (s, 3H), 1,53 (s, 3H), 1,30 (t, J = 12,41, 1H), 1,00 – 0,97 (d, 6H), 0,30 – 0,27 (d, 3H)
550	440,40	1,63	
551	514,30	1,48	
552	566,20	2,15	
553	544,34	2,20	
554	527,00	1,41	
555	556,50	1,95	1H RMN (400 MHz, Metanol–d4) δ 7,93 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,49 (t, J = 1,8 Hz, 1H), 7,42 – 7,30 (m, 2H), 7,26 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,79 – 6,66 (m, 2H), 3,81 (d, J = 6,5 Hz, 2H), 2,91 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 2,85 (d, J = 10,1 Hz, 1H), 2,37 (s, 1H), 1,64 (s, 6H), 1,58 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 1,05 (d, J = 6,7 Hz, 6H), 1,00 (d, J = 6,4 Hz, 3H).
556	541,18	1,73	
557	525,30	1,50	
558	609,20	2,06	
559	552,50	2,11	
560	570,30	3,05	

Comp. N.º	LC/MS M+1	LC/RT min	RMN
561	508,20	1,88	
562	583,22	2,25	
563	524,40	1,67	
564	479,20	0,69	
565	524,17	1,83	
566	441,00	1,94	1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 7,28 (d, J = 9,7 Hz, 2H), 7,15 (s, 1H), 7,00 (s, 1H), 6,92 (s, 1H), 6,77 (s, 2H), 5,45 (s, 2H), 2,75 (s, 1H), 2,18 (s, 3H), 2,09 (s, 6H), 1,10 (d, J = 6,9 Hz, 6H).
567	497,26	1,45	
568	481,20	5,67	1H RMN (300 MHz, CDCl3) δ 1,06 (s, 9H), 2,04 (s, 6H), 2,29 (s, 3H), 2,71 (s, 3H), 6,80–6,86 (m, 3H), 6,90 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,23–7,31 (m,1H), 7,32–7,41 (m, 3H), 8,25 (d, J = 7,8 Hz, 1H).
569	538,60	0,99	
570	507,20	2,01	
571	418,50	1,26	
572	557,40	1,86	
573	522,30	2,25	
574	541,29	1,45	
575	570,40	3,00	
576	617,20	1,69	
577	509,00	1,87	
578	523,30	1,65	1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8,90 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,37 (dd, J = 8,7, 2,4 Hz, 1H), 7,89 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,73 – 7,63 (m, 1H), 7,50 (d, J = 8,0 Hz,

Comp. N.º	LC/MS M+1	LC/RT min	RMN
			1H), 7,22 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 6,87 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 6,73 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 5,32 (dt, J = 12,3, 6,1 Hz, 1H), 3,43 – 3,28 (m, 4H), 2,60 – 2,44 (m, 7H), 1,44 (d, J = 4,5 Hz, 4H), 1,32 (d, J = 6,2 Hz, 6H).
579	524,10	2,03	1H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ 11,75 (s, 1H), 8,10 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 8,05 – 7,93 (m, 2H), 7,76 – 7,68 (m, 2H), 7,68 – 7,53 (m, 2H), 7,47 – 7,39 (m, 2H), 6,91 (s, 2H), 6,23 (s, 1H), 2,27 (s, 3H), 2,01 (s, 6H).
580	553,50	1,82	
581	554,30	2,69	
582	547,20	1,65	
583	540,43	3,43	1H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ12,89 (s, 1H), 8,02 – 7,99 (d, 2H), 7,80 – 7,64 (m, 4H), 7,51 – 7,44 (m, 3H), 6,94 – 6,90 (d, 1H), 3,85 – 3,82 (d, 2H), 3,16 (m, 4H), 2,09 – 1,99 (m, 1H), 1,29 (m, 4H), 1,01 – 0,98 (d, 6H),0,93 (s, 6H)
584	507,20	1,64	
585	525,00	2,03	1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 13,81 (s, 1H), 12,52 (s, 1H), 8,08 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,81 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,24 – 7,14 (m, 2H), 6,96 (s, 2H), 6,92 – 6,80 (m, 2H), 5,75 (s, 1H), 3,93 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 2,27 (s, 3H), 2,00 (s, 6H), 1,29 (s, 3H).
586	580,00	2,23	1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 12,65 (s, 1H), 8,31

Comp. N.º	LC/MS M+1	LC/RT min	RMN
			(s, 1H), 8,13 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 7,81 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,18 (dd, J = 29,3, 16,8 Hz, 4H), 6,94 (s, 2H), 6,84 (d, J = 10,7 Hz, 1H), 3,65 (d, J = 6,5 Hz, 2H), 2,27 (s, 3H), 2,00 (s, 7H), 0,96 (s, 7H).
587	542,31	2,09	
588	531,20	1,82	
589	495,18	1,46	
590	565,40	3,28	
591	516,27	2,05	
592	514,30	2,78	
593	554,40	2,70	
594	467,27	2,00	
595	533,50	1,90	
596	523,23	1,80	
597	539,30	1,76	1H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ 12,41 (s, 1H), 8,87 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,33 (dd, J = 8,8, 2,5 Hz, 1H), 7,83 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,65 (dd, J = 8,4, 7,3 Hz, 1H), 7,27 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,21 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 6,86 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 6,71 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,45 (s, 2H), 5,32 (p, J = 6,2 Hz, 1H), 5,06 – 4,95 (m, 1H), 2,89 – 2,76 (m, 1H), 2,75 – 2,60 (m, 1H), 1,88 – 1,63 (m, 4H), 1,32 (d, J = 6,2 Hz, 6H), 0,82 (s, 9H).
598	508,20	1,68	
599	551,53	3,14	
600	528,37	1,82	1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 7,83 (d, J = 7,9 Hz,

Comp. N.º	LC/MS M+1	LC/RT min	RMN
			1H), 7,65 (dd, J = 8,4, 7,3 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,47 – 7,40 (m, J = 11,0, 1,7 Hz, 2H), 7,21 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 6,91 (dt, J = 10,9, 2,2 Hz, 1H), 6,72 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 4,73 (hept, 1H), 3,78 – 3,63 (m, J = 13,0 Hz, 2H), 2,94 – 2,78 (m, J = 11,6 Hz, 2H), 1,69 – 1,59 (m, J = 12,8 Hz, 2H), 1,58 – 1,49 (m, 1H), 1,30 (d, J = 6,0 Hz, 6H), 1,24 – 1,07 (m, 2H), 0,91 (d, J = 6,4 Hz, 3H).
601	587,50	1,78	
602	551,50	2,05	
603	432,04	2,02	
604	463,50	2,09	
605	557,50	1,89	
606	541,36	1,49	
607	490,50	2,01	1H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ 8,33 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,05 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,91 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,71 (dd, J = 8,1, 1,8 Hz, 3H), 7,22 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,17 – 7,04 (m, 5H), 2,31 (d, J = 5,4 Hz, 6H), 2,04 (s, 3H).
608	538,20	1,88	
609	554,50	2,23	
610	463,50	1,92	1H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ 13,79 (s, 1H), 12,40 (s, 1H), 8,03 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,74 – 7,68 (m, 3H), 7,22 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,13 (dd, J = 5,2, 3,0 Hz, 2H), 7,07 (dd, J = 8,3, 2,1 Hz, 1H), 6,86 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 2,32 (s, 3H),

Comp. N.º	LC/MS M+1	LC/RT min	RMN
			2,30 (s, 3H), 2,05 (s, 3H).
611	570,40	3,23	1H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ 12,48 (s, 1H), 7,76 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,64 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,51 – 7,41 (m, 2H), 7,29 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 6,89 (d, J = 10,9 Hz, 1H), 6,69 (dd, J = 8,3, 4,0 Hz, 1H), 6,48 (s, 2H), 3,84 (d, J = 6,2 Hz, 2H), 3,25 – 3,06 (m, 5H), 2,10 – 1,90 (m, 2H), 1,88 – 1,75 (m, 1H), 1,68 – 1,52 (m, 1H), 0,99 (d, J = 7,1 Hz, 6H), 0,88 (s, 9H).
612	538,50	1,90	1H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ 8,30 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 8,08 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,93 (dd, J = 11,9, 2,0 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,42 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,07 (dd, J = 7,3, 0,8 Hz, 1H), 6,93 (s, 2H), 6,44 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,08 (s, 2H), 3,94 (s, 3H), 2,39 (s, 1H), 2,28 (s, 3H), 2,01 (s, 6H).
613	570,38	2,17	
614	494,30	1,58	
615	556,60	2,02	
616	553,40	2,39	1H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ 7,67 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,47 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 6,98 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 6,69 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,55 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,49 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,22 (s, 2H), 4,04 (d, J = 6,7 Hz, 2H), 3,03 – 2,84 (m, 2H), 2,42 (s, 3H), 2,04 (tq, J = 12,4, 5,7 Hz, 2H), 1,76 (dd, J = 11,8, 5,7 Hz, 1H),

Comp. N.º	LC/MS M+1	LC/RT min	RMN
			1,49 (s, 3H), 1,45 (s, 3H), 1,33 (t, J = 12,0 Hz, 1H), 0,98 (d, J = 6,7 Hz, 6H), 0,80 (d, J = 6,3 Hz, 3H).
617	446,50	1,57	
618	559,28	2,08	
619	525,30	1,70	
620	540,43	2,73	1H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ12,60 (s, 1H), 8,03 – 8,00 (d, 2H), 7,75 – 7,34 (m, 4H), 7,48 (s, 1H), 7,43 – 7,39 (d, 1H), 7,29 – 7,26 (d, 1H), 6,92 – 6,89 (d, 1H), 3,84 – 3,81 (d, 2H), 2,51 – 2,29 (m, 2H), 2,11 – 1,99 (m, 2H), 1,87 – 1,80 (m, 1H), 1,59 (s, 3H), 1,55 (s, 3H), 1,38 (t, J = 11,76, 1H), 1,00 – 0,97 (d, 6H), 0,67 – 0,64 (d, 3H)
621	521,30	2,06	1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 12,34 (s, 1H), 8,08 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,63 (dd, J = 8,3, 7,4 Hz, 1H), 7,26 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 7,20 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 6,90 (s, 2H), 6,70 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,53 (s, 2H), 2,25 (s, 3H), 1,94 (s, 6H), 1,29 (q, J = 4,5 Hz, 2H), 0,97 (s, 2H).
622	523,20	1,91	
623	434,30	1,79	
624	538,20	1,92	
625	573,32	1,90	
626	494,50	1,85	
627	449,00	1,45	1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8,27 (s, 1H), 8,10 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 7,67 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,39

Comp. N.º	LC/MS M+1	LC/RT min	RMN
			(d, J = 32,1 Hz, 2H), 7,12 (d, J = 29,1 Hz, 3H), 6,97 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 6,68 (s, 2H), 5,71 (s, 2H), 2,16 (s, 3H), 1,89 (s, 6H).
628	453,30	1,25	1H RMN (400 MHz, Metanol–d4) δ 7,78 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 7,29 – 7,10 (m, 4H), 6,99 (s, 2H), 6,84 (s, 1H), 4,37 (s, 2H), 4,26 – 4,12 (m, 1H), 3,65 (s, 1H), 3,51 – 3,33 (m, 3H), 3,27 – 3,09 (m, 2H), 2,32 (s, 6H), 2,28 (s, 3H).
629	563,24	2,89	
630	508,00	2,49	1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 12,41 (s, 11H), 7,97 (d, J = 8,3 Hz, 23H), 7,77 (d, J = 8,0 Hz, 11H), 7,63 (dd, J = 8,2, 7,5 Hz, 12H), 7,36 (d, J = 8,3 Hz, 23H), 7,18 (dd, J = 16,2, 7,6 Hz, 23H), 6,68 (d, J = 8,3 Hz, 11H), 6,48 (s, 22H), 2,92 (dd, J = 13,8, 6,9 Hz, 11H), 2,61 (d, J = 8,8 Hz, 23H), 2,30 (d, J = 22,9 Hz, 1H), 2,27 – 2,09 (m, 11H), 1,87 (dd, J = 11,8, 5,6 Hz, 11H), 1,61 (d, J = 3,5 Hz, 67H), 1,42 (t, J = 12,1 Hz, 13H), 1,23 (d, J = 6,9 Hz, 70H), 0,88 (d, J = 6,3 Hz, 36H).
631	512,30	1,85	1H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ 8,05 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,50 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,44 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 6,97 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 6,69 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,46 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,15 (d, J = 4,6 Hz, 2H), 3,93 (d, J = 7,1 Hz, 2H), 2,95 (t, J = 10,6 Hz, 1H), 2,85 (dd, J = 10,8, 7,4 Hz, 1H), 2,18 – 2,02 (m, 2H), 1,78 (dd, J = 11,7, 5,7 Hz, 1H),

Comp. N.º	LC/MS M+1	LC/RT min	RMN
			1,59 (s, 3H), 1,54 (s, 3H), 1,34 (t, J = 12,0 Hz, 1H), 0,85 (d, J = 6,7 Hz, 6H), 0,81 (d, J = 6,3 Hz, 3H).
632	399,40	1,63	1H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ 13,90 (s, 1H), 12,73 (s, 1H), 8,01 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,82 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,42 – 7,34 (m, 2H), 7,11 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 6,79 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 2,34 (s, 3H), 1,35 (s, 9H).
633	561,20	0,81	
634	482,00	1,95	1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 12,56 (s, 1H), 11,91 (s, 1H), 8,24 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,09 (s, 1H), 7,01 (s, 2H), 6,45 (s, 1H), 2,67 (s, 2H), 2,29 (s, 3H), 2,02 (s, 3H), 1,70 (s, 2H), 1,61 (s, 2H), 0,97 (s, 6H).
635	451,40	1,29	
636	425,40	1,29	
637	457,30	2,84	
638	528,12	2,71	
639	565,60	2,28	1H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ 12,40 (s, 1H), 8,15 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,66 (dd, J = 8,4, 7,3 Hz, 1H), 7,29 – 7,06 (m, 6H), 6,84 (dt, J = 10,8, 2,3 Hz, 1H), 6,72 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,54 (s, 2H), 3,61 (d, J = 6,7 Hz, 2H), 2,06 (s, 6H), 1,98 (dt, J = 13,4, 6,7 Hz, 1H), 0,97 (d, J = 6,7 Hz, 6H).
640	531,18	1,97	

Comp. N.º	LC/MS M+1	LC/RT min	RMN
641	519,50	1,96	1H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ 12,19 (s, 1H), 8,11 – 8,01 (m, 1H), 7,83 – 7,73 (m, 2H), 7,66 (p, J = 8,3 Hz, 2H), 7,28 – 7,04 (m, 4H), 7,00 – 6,90 (m, 2H), 6,71 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 6,51 (s, 2H), 4,05 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 2,32 (s, 3H), 2,06 (s, 3H), 1,33 (d, J = 7,0 Hz, 3H).
642	530,23	1,88	
643	467,30	1,16	1H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ 12,63 (s, 1H), 9,00 – 8,86 (m, 2H), 8,42 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 7,91 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,65 (dd, J = 8,4, 7,3 Hz, 1H), 7,54 (dd, J = 8,1, 1,5 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 6,70 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,51 (s, 1H), 2,71 – 2,53 (m, 2H), 2,23 (dt, J = 12,5, 5,7 Hz, 1H), 1,91 (dd, J = 11,9, 5,5 Hz, 1H), 1,63 (s, 3H), 1,59 (s, 3H), 1,45 (t, J = 12,1 Hz, 1H), 0,88 (d, J = 6,3 Hz, 3H).
644	558,07	2,09	
645	566,30	2,10	1H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ 8,10 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,98 (dd, J = 7,3, 1,9 Hz, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,62 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,16 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 7,10 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 6,92 (s, 2H), 6,70 (dd, J = 10,8, 2,4 Hz, 1H), 6,20 (s, 1H), 4,39 (p, J = 6,1 Hz, 1H), 2,90 (s, 1H), 2,27 (s, 3H), 2,01 (s, 6H), 1,22 (d, J = 6,0 Hz, 6H).
646	441,26	1,88	
647	573,32	1,90	

Comp. N.º	LC/MS M+1	LC/RT min	RMN
648	524,00	1,64	1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 10,00 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,07 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 6,92 (s, 3H), 4,28 – 3,92 (m, 7H), 3,81 (s, 3H), 2,40 (s, 6H), 2,24 (s, 3H), 2,07 (s, 1H), 1,74 (s, 3H), 1,24 (s, 3H).
649	433,25	2,10	
650	470,50	2,71	
651	604,38	2,31	
652	538,20	1,91	
653	421,26	1,73	
654	490,30	1,87	
655	568,40	2,98	
656	579,24	1,81	
657	556,30	2,67	1H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ 7,51 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,47 – 7,42 (m, 2H), 7,37 – 7,33 (m, 1H), 7,08 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 6,99 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 6,79 (dt, J = 10,8, 2,3 Hz, 1H), 6,48 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,11 (s, 2H), 3,82 (d, J = 6,6 Hz, 2H), 3,27 (d, J = 10,2 Hz, 1H), 2,95 – 2,84 (m, 1H), 2,09 – 1,99 (m, 1H), 1,79 (dq, J = 13,2, 6,6 Hz, 1H), 1,68 (t, J = 6,3 Hz, 1H), 1,59 (s, 3H), 1,45 – 1,38 (m, 1H), 1,33 (s, 3H), 0,99 (d, J = 6,7 Hz, 6H), 0,95 (d, J = 6,7 Hz, 3H).
658	587,30	1,91	
659	591,29	1,53	
660	453,23	1,17	

Comp. N.º	LC/MS M+1	LC/RT min	RMN
661	537,43	2,87	1H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ8,16 – 8,13 (d, 1H), 7,65 – 7,46 (m, 2H), 7,22 – 7,10 (m, 3H), 7,04 – 6,91 (m, 3H), 6,69 – 6,66 (d, 1H), 6,51 (s, 2H), 3,85 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 2,02 (s, 6H)
662	480,30	1,25	
663	618,36	2,27	
664	541,33	1,78	
665	495,50	2,06	
666	437,00	1,04	1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 7,83 (s, 1H), 7,61 (s, 2H), 7,26 (dd, J = 41,7, 19,3 Hz, 7H), 6,96 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 4,68 (d, J = 12,3 Hz, 1H), 4,46 (d, J = 12,6 Hz, 1H), 4,23 (d, J = 12,9 Hz, 2H), 2,43 (s, 3H), 1,81 (s, 3H).
667	484,30	2,13	
668	516,21	1,81	
669	549,40	1,73	1H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ 7,80 – 7,70 (m, 1H), 7,24 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 7,08 (dt, J = 14,8, 6,6 Hz, 5H), 6,85 (s, 2H), 3,95 – 3,72 (m, 3H), 3,47 – 3,34 (m, 7H), 3,24 (dd, J = 14,0, 7,4Hz, 3H), 3,16 – 3,01 (m, 1H), 2,99 – 2,66 (m, 3H), 2,22 (s, 3H), 2,16 (s, 6H).
670	401,30	1,67	
671	539,20	2,26	
672	503,21	3,11	
673	547,33	2,94	
674	463,30	1,59	

Comp. N.º	LC/MS M+1	LC/RT min	RMN
675	551,27	1,53	
676	547,20	2,10	1H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ 12,54 (s, 1H), 8,32 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,85 (dd, J = 2,6, 1,1 Hz, 1H), 7,69 – 7,62 (m, 2H), 7,22 (dd, J = 7,4, 0,8 Hz, 1H), 6,99 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 6,97 (s, 2H), 6,72 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,56 (s, 2H), 2,28 (s, 3H), 2,03 (s, 6H).
677	579,30	1,65	
678	528,30	2,93	
679	511,20	2,09	
680	540,30	2,86	
681	516,30	1,71	1H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ 13,78 (s, 1H), 13,22 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,79 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,53 (dd, J = 6,4, 3,3 Hz, 1H), 7,28 – 7,17 (m, 2H), 7,03 (dt, J = 9,0, 3,6 Hz, 1H), 6,87 (s, 1H), 4,00 (s, 2H), 3,78 (d, J = 6,6 Hz, 2H), 2,11 – 1,96 (m, 1H), 1,98 (s, 2H), 1,66 (s, 2H), 1,06 (d, J = 6,2 Hz, 6H), 0,98 (d, J = 6,7 Hz, 6H).
682	537,43	3,01	
683	528,30	2,64	
684	604,32	2,30	
685	436,40	1,72	
686	586,35	2,21	
687	511,30	1,53	
688	557,40	1,85	
689	511,40	1,66	1H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ 12,41 (s, 1H),

Comp. N.º	LC/MS M+1	LC/RT min	RMN
			8,86 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,31 (dd, J = 8,7, 2,5 Hz, 1H), 7,83 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,64 (dd, J = 8,4, 7,3 Hz, 1H), 7,31 – 7,16 (m, 2H), 6,84 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 6,70 (t, J = 8,6 Hz, 1H), 6,48 (s, 2H), 5,31 (p, J = 6,1 Hz, 1H), 4,36 – 4,20 (m, 1H), 2,57 (m, obsucured multiplet), 2,29 – 2,14 (m, 1H), 1,31 (d, J = 6,2 Hz, 6H), 1,27 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 1,14 (q, J = 11,5 Hz, 1H), 0,92 (d, J = 6,3 Hz, 2H).
690	479,00	1,25	1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 10,18 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,30 – 7,09 (m, 4H), 6,90 (d, J = 30,5 Hz, 3H), 6,77 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,40 (s, 1H), 4,15 (s, 3H), 3,96 (s, 2H), 2,96 (s, 2H), 2,23 (s, 3H), 2,15 (s, 6H).
691	547,20	0,77	
692	544,30	1,91	
693	508,26	1,94	
694	528,50	1,89	
695	538,26	2,00	
696	479,30	1,25	
697	588,15	3,05	
698	492,40	2,19	
699	529,39	1,85	1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8,33 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,91 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,86 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,48 – 7,40 (m, J = 8,7, 1,8 Hz, 2H), 6,92 (dt, J = 11,0, 2,3 Hz, 1H), 4,74 (hept, J = 6,0 Hz, 1H), 3,73 – 3,60 (m, J =

Comp. N.º	LC/MS M+1	LC/RT min	RMN
			12,9 Hz, 2H), 2,98 – 2,82 (m, J = 11,7 Hz, 2H), 1,69 – 1,49 (m, J = 11,6 Hz, 3H), 1,30 (d, J = 6,0 Hz, 6H), 1,27 – 1,11 (m, J = 23,3, 11,6 Hz, 2H), 0,92 (d, J = 6,1 Hz, 3H).
700	537,43	2,95	
701	518,50	1,65	1H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ 13,78 (s, 1H), 13,21 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,87 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,64 (dd, J = 8,4, 1,9 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 6,86 (s, 1H), 4,77 (p, J = 6,1 Hz, 1H), 4,02 (s, 2H), 2,06 – 1,94 (m, 3H), 1,75 – 1,63 (m, 2H), 1,35 (d, J = 6,1 Hz, 6H), 1,07 (d, J = 6,2 Hz, 6H).
702	425,40	1,31	
703	523,23	1,51	
704	458,30	1,47	
705	534,50	1,99	1H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ 8,26 (s, 1H), 8,08 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,51 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,42 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,08 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 6,92 (s, 2H), 6,44 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,05 (s, 2H), 3,87 (s, 3H), 2,90 (s, 1H), 2,28 (s, 3H), 2,12 (s, 3H), 2,02 (s, 6H).
706	545,21	2,10	
707	452,00	1,48	1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 12,94 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,31 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,06 (d, J = 14,8 Hz, 4H), 2,81 (s, 2H),

Comp. N.º	LC/MS M+1	LC/RT min	RMN
			2,31 (s, 3H), 1,77 (s, 4H), 1,29 (s, 6H).
708	525,50	1,60	
709	557,20	2,18	1H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ 12,41 (s, 1H), 8,18 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 8,12 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,89 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,79 – 7,72 (m, 1H), 7,70 – 7,61 (m, 2H), 7,24 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 6,95 (s, 2H), 6,72 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,54 (s, 2H), 2,27 (s, 3H), 2,02 (s, 6H).
710	498,40	1,67	
711	618,36	2,11	
712	484,20	1,47	
713	522,50	1,83	
714	497,20	2,75	1H RMN (400 MHz, cloroformo–d) δ 10,71 – 10,46 (m, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,64 (d, J = 3,6 Hz, 2H), 6,90 (s, 2H), 6,65 (s, 1H), 4,70 (s, 2H), 3,60 (s, 2H), 2,33 (s, 3H), 2,08 (s, 6H), 0,99 (s, 6H).
715	468,00	2,20	1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 13,78 (s, 1H), 12,16 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 6,90 (s, 2H), 6,86 (s, 1H), 2,67 (s, 2H), 2,25 (s, 3H), 1,95 (s, 6H), 1,68 (s, 2H), 1,60 (s, 2H), 0,92 (s, 6H).
716	564,29	2,14	1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 13,81 (s, 1H), 12,70 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,74 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,29 – 7,19 (m, 5H), 7,17 – 7,06 (m, 3H), 6,93 (s, 1H), 6,77 (dt, J = 10,7, 2,3 Hz, 1H), 5,31 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 3,72 (ddd, J = 31,5, 9,2, 6,4 Hz, 2H), 3,17 (dd, J = 16,6, 9,7 Hz, 1H), 2,81 (t, J = 7,5 Hz, 1H),

Comp. N.º	LC/MS M+1	LC/RT min	RMN
			2,38 (dd, J = 10,9, 5,0 Hz, 1H), 2,07 – 1,98 (m, 1H), 1,93 – 1,72 (m, 2H), 1,64 (dd, J = 18,4, 8,3 Hz, 1H), 1,01 (dd, J = 6,7, 2,1 Hz, 6H).
717	539,60	1,71	
718	534,20	2,01	
719	558,30	2,00	1H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ 12,52 (s, 1H), 7,94 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,64 (dd, J = 8,4, 7,3 Hz, 1H), 7,51 (dt, J = 7,0, 1,8 Hz, 2H), 7,48 – 7,42 (m, 2H), 7,35 (dd, J = 7,9, 5,5 Hz, 2H), 7,21 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 6,89 (dt, J = 10,6, 2,3 Hz, 2H), 6,71 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,59 (dd, J = 7,2, 3,3 Hz, 1H), 4,55 – 4,46 (m, 1H), 3,85 (d, J = 3,2 Hz, 2H), 3,83 (d, J = 3,1 Hz, 2H), 3,81 (dd, J = 9,1, 3,3 Hz, 1H), 3,74 (dd, J = 9,1, 3,3 Hz, 1H), 3,59 – 3,52 (m, 2H), 3,35 (dd, J = 9,1, 7,5 Hz, 2H), 3,32 (s, 3H), 3,27 (s, 3H), 2,94 (dd, J = 9,7, 6,7 Hz, 1H), 2,89 – 2,78 (m, 1H), 2,14 – 1,94 (m, 5H), 1,86 – 1,68 (m, 5H), 1,00 (d, J = 2,3 Hz, 6H), 0,99 (d, J = 2,2 Hz, 6H). Two rotámeros en aproximadamente 1:1 ratio. Thus dos sets de peaks.
720	542,34	2,02	
721	543,30	1,66	
722	521,00	1,85	1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 12,95 (s, 1H), 8,04 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,64 (s, 1H), 7,56 (s, 2H), 7,47 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 7,17 (d, J = 8,2 Hz, 3H), 6,96

Comp. N.º	LC/MS M+1	LC/RT min	RMN
			(d, J = 10,8 Hz, 1H), 6,81 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,76 (s, 1H), 2,33 (s, 3H), 1,32 (s, 6H).
723	555,10	1,25	
724	525,25	1,76	
725	525,42	3,01	
726	483,20	1,17	1H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ 13,13 (s, 1H), 8,90 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,36 (dd, J = 8,7, 2,5 Hz, 1H), 7,83 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,65 (dd, J = 8,4, 7,3 Hz, 1H), 7,36 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 6,94 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 6,76 – 6,69 (m, 1H), 4,06 – 4,00 (m, 2H), 3,92 (s, 3H), 2,05 – 1,93 (m, 2H), 1,73 – 1,60 (m, 2H), 1,09 (d, J = 6,3 Hz, 6H).
727	537,43	2,51	
728	520,21	1,83	
729	539,30	1,68	
730	504,30	1,65	
731	573,25	1,70	
732	523,23	1,69	
733	537,30	1,75	
734	516,21	1,82	
735	542,31	2,00	
736	511,30	1,56	
737	529,32	1,77	1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8,25 (dd, J = 7,3, 2,1 Hz, 1H), 7,91 – 7,80 (m, J = 7,9 Hz, 2H), 7,51 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,44 (dd, J = 9,9, 1,7 Hz, 2H),

Comp. N.º	LC/MS M+1	LC/RT min	RMN
			6,91 (dt, J = 10,9, 2,2 Hz, 1H), 6,46 (dd, J = 7,1, 6,5 Hz, 1H), 4,73 (hept, J = 6,0 Hz, 1H), 3,78 – 3,66 (m, J = 12,8 Hz, 2H), 2,95 – 2,80 (m, J = 11,6 Hz, 2H), 1,69 – 1,49 (m, J = 20,3, 9,3 Hz, 3H), 1,30 (d, J = 6,0 Hz, 6H), 1,27 – 1,12 (m, J = 12,0 Hz, 2H), 0,92 (d, J = 6,3 Hz, 3H).
738	525,20	2,16	
739	536,16	1,92	
740	497,21	1,37	
741	547,60	1,97	
742	573,32	1,90	1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8,92 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,38 (dd, J = 8,7, 2,4 Hz, 1H), 7,89 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,64 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,26 (tt, J = 12,8, 6,5 Hz, 6H), 6,87 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 6,69 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 5,33 (dd, J = 12,3, 6,2 Hz, 1H), 3,87 (d, J = 12,4 Hz, 2H), 3,02 (t, J = 11,9 Hz, 2H), 2,75 (s, 1H), 2,59 – 2,46 (m, 3H), 1,93 – 1,63 (m, 4H), 1,32 (d, J = 6,2 Hz, 6H).
743	510,30	2,20	
744	518,12	2,21	
745	515,25	1,65	
746	482,50	2,86	10,67 (s, 1H), 7,92 – 7,89 (d, 1H), 7,63 (t, J = 7,80, 1H), 7,23 – 7,20 (d, 1H), 6,94 (s, 2H), 6,70 – 6,67 (d, 1H), 6,49 (s, 2H), 6,22 – 6,19 (d, 1H), 2,27 (s, 3H), 2,06 (s, 6H), 1,81 (s, 4H)

Comp. N.º	LC/MS M+1	LC/RT min	RMN
747	493,20	1,72	
748	497,51	2,65	1H RMN (400 MHz, DMSO) δ7,95 – 7,92 (d, 1H), 7,46 (t, J = 7,03, 1H), 7,09 – 7,06 (d, 1H), 6,89 – 6,87 (m, 3H), 6,52 – 6,49 (d, 1H), 6,20 (s, 2H), 3,80 – 3,76 (m, 2H), 2,67– 2,59 (m, 1H), 2,25 (s, 3H), 1,96 (s, 6H), 1,56 – 1,34 (m, 4H)
749	532,20	1,80	
750	458,38	1,59	
751	542,40	1,95	1H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ 12,58 (s, 1H), 7,76 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,65 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,48 – 7,45 (m, 1H), 7,42 (dt, J = 10,2, 1,8Hz, 1H), 7,32 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,23 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 6,89 (dt, J = 10,8, 2,3 Hz, 1H), 6,72 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,13 (s, 2H), 3,84 (d, J = 6,6 Hz, 2H), 2,12 – 1,98 (m, 3H), 1,49 (dd, J = 9,8, 7,4 Hz, 2H), 0,99 (dd, J = 6,7, 3,9 Hz, 12H).
752	461,40	1,73	
753	417,30	1,75	
754	550,20	2,11	
755	466,50	1,79	
756	516,22	1,82	
757	511,30	1,66	
758	525,20	2,17	
759	471,50	3,24	1H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ 12,77 (s, 1H), 8,50 (dd, J = 4,9, 1,9 Hz, 1H), 8,33 (dd, J = 7,7, 1,9 Hz, 1H), 7,27 (dd, J = 7,7, 4,9 Hz, 1H), 7,06

Comp. N.º	LC/MS M+1	LC/RT min	RMN
			(s, 1H), 6,74 (s, 2H), 5,40 (s, 2H), 3,96 (s, 3H), 2,17 (s, 3H), 2,05 (s, 6H), 1,16 (s, 9H).
760	487,11	1,32	
761	480,30	1,47	
762	538,20	1,91	
763	498,30	1,45	
764	511,40	1,64	1H RMN (400 MHz, Etanol–d6) δ 8,85 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,31 (dd, J = 8,7, 2,5 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,64 (dd, J = 8,4, 7,3 Hz, 1H), 7,22 (dd, J = 13,7, 7,5 Hz, 2H), 6,85 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 6,71 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 5,31 (p, J = 6,2 Hz, 2H), 3,70 (dd, J = 8,1, 5,9 Hz, 1H), 2,93 – 2,77 (m, 1H), 2,72 – 2,61 (m, 1H), 1,96 – 1,67 (m, 2H), 1,32 (s, 6H) 1,32 (obsucured m, 1H), 1,26 (d, J = 5,9 Hz, 3H), 1,05 (d, J = 6,3 Hz, 3H).
765	480,00	1,51	1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 9,89 (s, 1H), 8,20 (d, J = 24,9 Hz, 2H), 7,55 (s, 1H), 7,29 (d, J = 41,2 Hz, 3H), 7,08 (s, 1H), 6,91 (s, 2H), 4,37 – 4,01 (m, 4H), 3,82 (s, 3H), 2,41 (s, 6H), 2,24 (s, 3H), 1,78 (s, 3H).
766	533,31	1,88	
767	480,30	1,86	
768	535,32	2,59	
769	551,13	2,13	
770	512,20	1,25	
771	589,00	2,38	1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8,49 (d, J = 7,9 Hz,

Comp. N.º	LC/MS M+1	LC/RT min	RMN
			1H), 8,44 (s, 1H), 8,36 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 8,13 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 11,5 Hz, 1H), 7,18 (s, 1H), 6,94 (s, 2H), 6,84 (d, J = 10,7 Hz, 1H), 3,65 (d, J = 6,5 Hz, 2H), 2,26 (s, 3H), 2,07 (s, 3H), 1,99 (s, 7H), 0,97 (d, J = 6,7 Hz, 6H).
772	604,50	2,25	
773	544,30	1,70	1H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ 12,98 (s, 1H), 7,83 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,70 – 7,61 (m, 2H), 7,52 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,37 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,23 (dd, J = 7,3, 0,8 Hz, 1H), 6,72 (d, 1H), 6,48 (s, 2H), 4,13 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 4,09 – 3,97 (m, 2H), 2,05 – 1,91 (m, 2H), 1,81 (h, J = 7,2 Hz, 2H), 1,74 – 1,61 (m, 2H), 1,10 (d, J = 6,2 Hz, 6H), 1,03 (t, J = 7,4 Hz, 3H).
774	546,21	1,75	
775	557,24	2,72	1H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ7,95 (t, J = 7,80, 1H), 8,86 – 8,83 (d, 1H), 7,62 – 7,59 (d, 1H), 7,52 – 7,48 (m, 3H), 6,99 – 6,90 (m, 2H), 3,86 – 3,83 (d, 2H), 3,26 (m, 4H), 2,10 – 1,97 (m, 1H), 1,33 (m, 4H), 1,01 – 0,98(d, 6H), 0,94 (s, 6H)
776	547,60	1,97	1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 13,74 (s, 1H), 12,85 (s, 1H), 8,86 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,32 (dd, J = 8,7, 2,5 Hz, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,80 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,38 – 7,30 (m, 4H), 7,27 – 7,20 (m, 1H), 6,84 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 5,37 –

Comp. N.º	LC/MS M+1	LC/RT min	RMN
			5,23 (m, 1H), 3,93 (d, J = 11,4 Hz, 1H), 3,59 (d, J = 12,7 Hz, 1H), 3,02 – 2,83 (m, 3H), 1,91 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 1,70 (t, J = 11,4 Hz, 3H), 1,31 (d, J = 6,2 Hz, 6H).
777	524,30	1,89	
778	551,40	2,22	
779	554,60	1,79	
780	610,38	2,24	
781	484,30	1,20	
782	579,27	2,29	
783	531,30	1,98	
784	463,30	1,96	1H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ 13,80 (s, 1H), 12,46 (s, 1H), 8,09 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,82 – 7,71 (m, 3H), 7,41 (dp, J = 3,5, 1,9 Hz, 3H), 6,95 (s, 2H), 6,88 (s, 1H), 2,28 (s, 3H), 2,03 (s, 6H).
785	496,60	2,96	
786	519,42	2,53	1H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ12,35 (s, 1H), 8,17 – 8,14 (d, 1H), 7,76 – 7,56 (m, 4H), 7,37 – 7,35 (m, 2H), 7,26 – 7,23 (d, 1H), 6,95 (s, 2H), 6,74 – 7,61 (d, 1H), 6,56 (s, 2H), 4,48 (s, 2H), 2,28 (s, 3H), 2,04 (s, 6H)
787	533,22	2,05	
788	544,30	1,65	
789	523,30	1,96	1H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ 8,78 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,28 (dd, J = 8,7, 2,5 Hz, 1H), 7,60 –

Comp. N.º	LC/MS M+1	LC/RT min	RMN
			7,42 (m, 2H), 7,01 (bs, 2H), 6,87 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 6,51 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,23 (bs, 2H), 4,23 (s, 2H), 4,13 (d, J = 7,1 Hz, 2H), 1,86 (bs, 2H), 1,56 (bs, 2H), 1,25 (dddd, J = 11,9, 7,3, 5,4, 2,6 Hz, 1H), 1,04 (d, J = 6,1 Hz, 6H), 0,59 – 0,49 (m, 2H), 0,36 – 0,26 (m, 2H).
790	451,00	1,10	1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 10,04 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,42 – 7,07 (m, 7H), 6,82 (s, 1H), 4,36 – 4,09 (m, 5H), 2,44 (s, 5H), 1,82 (s, 3H).
791	485,50	2,71	
792	470,32	1,38	
793	519,20	1,87	
794	432,40	1,50	
795	571,34	3,04	1H RMN (400 MHz, DMSO) δ12,89 (s, 1H), 8,04 (t, J = 8,04, 1H), 7,83 – 7,75 (m, 2H), 7,49 (s, 1H), 7,44 – 7,40 (d, 1H), 7,32 – 7,29 (d, 1H), 7,18 – 7,15 (d, 1H), 6,93 – 6,89 (d, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,85 – 3,82 (d, 2 H), 2,10 (m, 1H), 2,07 – 1,99 (m, 1H), 1,88 – 1,83 (m, 1H), 1,59 (s, 6H), 1,39 (t, J = 12,41, 1H), 1,00 – 0,97 (d, 6H), 0,78 – 0,75 (d, 3H)
796	538,60	0,97	
797	481,00	2,01	1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 7,60 (s, 1H), 7,29 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,21 (d, J = 14,5 Hz, 2H), 7,13 (s, 1H), 6,99 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 6,81 (d, J = 10,1

Comp. N.º	LC/MS M+1	LC/RT min	RMN
			Hz, 1H), 6,43 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 5,59 (s, 2H), 1,25 (s, 9H).
798	536,00	201,00	1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 13,12 (s, 1H), 8,56 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 8,25 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 8,07 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,98 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 10,1 Hz, 2H), 7,37 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,24 (s, 1H), 7,04 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 6,95 (d, J = 13,1 Hz, 1H), 4,75 (s, 1H), 4,03 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 1,30 (d, J = 6,0 Hz, 6H).
799	427,30	1,90	
800	432,36	1,60	
801	518,22	2,05	
802	466,33	1,61	
803	525,42	2,97	
804	580,20	2,19	
805	452,30	1,24	
806	443,18	2,74	
807	542,30	1,70	
808	521,20	1,81	
809	425,30	1,72	
810	588,15	2,07	
811	525,30	1,57	1H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ 12,42 (s, 1H), 8,82 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,27 (dd, J = 8,8, 2,6 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,16 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 6,85 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 6,63 (s, 1H), 6,41 (s, 2H), 5,32 (h, J = 6,3 Hz, 1H), 2,83 –

Comp. N.º	LC/MS M+1	LC/RT min	RMN
			2,56 (m, 2H), 2,27 – 2,13 (m, 1H), 1,86 (dd, J = 11,9, 5,7 Hz, 1H), 1,59 (d, J = 4,8 Hz, 6H), 1,41 (t, J = 12,0 Hz, 1H), 1,31 (d, J = 6,2 Hz, 6H), 0,88 (d, J = 6,3 Hz, 3H).
812	561,50	1,75	
813	493,20	1,96	1H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ 13,78 (s, 1H), 12,33 (s, 1H), 8,01 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,98 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,79 – 7,73 (m, 2H), 7,66 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,13 (dd, J = 5,0, 3,0 Hz, 2H), 7,10 – 7,04 (m, 1H), 6,97 – 6,91 (m, 2H), 6,86 (s, 1H), 4,05 (q, J = 6,9 Hz, 2H), 2,32 (s, 3H), 2,05 (s, 3H), 1,31 (t, J = 7,0 Hz, 3H).
814	539,50	1,44	
815	526,10	1,98	
816	478,50	1,78	1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8,25 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,95 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,61 (dd, J = 8,3, 7,4 Hz, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,08 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 6,70 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,60 (s, 2H), 5,63 (s, 2H), 4,81 (br s, 2H), 2,68 (q, J = 7,5 Hz, 2H), 2,12 (s, 3H), 1,91 (s, 6H), 1,21 (t, J = 7,6 Hz, 3H).
817	503,00	1,94	1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 12,47 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,31 (d, J = 11,3 Hz, 4H), 7,22 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 6,91 (s, 2H), 6,69 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,50 (s, 2H), 2,24 (d, J = 4,4 Hz, 6H), 2,00 (s, 6H).
818	601,31	1,90	

Comp. N.º	LC/MS M+1	LC/RT min	RMN
819	490,00	1,68	1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 13,14 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,14 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 8,06 (s, 1H), 7,96 (s, 2H), 7,41 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 7,09 (dd, J = 21,2, 8,3 Hz, 4H), 4,10 (s, 2H), 2,34 (s, 3H), 1,36 (s, 3H).
820	460,00	1,68	1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 13,12 (s, 1H), 8,42 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,07 (dd, J = 12,6, 5,2 Hz, 3H), 7,99 (s, 2H), 7,42 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,34 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,10 (t, J = 15,8 Hz, 4H), 2,36 (d, J = 14,8 Hz, 6H).
821	456,10	2,19	1H RMN (400 MHz, DMSO) δ8,01 – 7,99 (d, 1H), 7,46 (s, 2H), 7,06 – 6,77 (m, 6H), 6,41 (s, 1H), 5,67 (s, 2H), 2,80 (s, 3H), 2,23 (s, 6H), 1,12 (s, 9H)
822	498,50	1,46	
823	468,40	2,39	1H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ 12,47 (s, 1H), 7,85 – 7,80 (m, 2H), 7,63 – 7,54 (m, 2H), 6,99 (s, 1H), 6,74 (s, 2H), 5,43 (s, 2H), 2,75 (q, J = 7,6 Hz, 2H), 2,16 (s, 3H), 2,05 (s, 6H), 1,23 (t, J = 7,6 Hz, 3H), 1,14 (s, 9H).
824	545,28	2,00	
825	480,00	1,33	
826	466,00	2,04	1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 11,95 (s, 1H), 7,92 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,23 (s, 2H), 7,10 (s, 2H), 6,94 – 6,81 (m, 3H), 3,51 (s, 2H), 2,25 (s, 3H), 1,92 (s, 6H), 1,31 (s, 3H), 0,67 (d, J = 14,3 Hz, 4H).

Comp. N.º	LC/MS M+1	LC/RT min	RMN
827	566,30	1,11	
828	549,43	2,97	
829	463,17	1,86	
830	537,43	2,98	
831	518,20	2,12	
832	518,20	1,71	
833	510,30	1,41	
834	511,20	1,48	1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 12,44 (s, 1H), 8,84 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,28 (dd, J = 8,8, 2,5 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,69 – 7,60 (m, 1H), 7,18 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 6,86 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 6,70 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 5,32 (dt, J = 12,1, 6,1 Hz, 1H), 2,76 (s, 2H), 1,76 (s, 4H), 1,56 (d, J = 14,3 Hz, 6H), 1,32 (d, J = 6,2 Hz, 6H).
835	552,20	2,04	1H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ 11,83 (s, 1H), 8,10 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 8,01 (dd, J = 7,0, 2,0 Hz, 1H), 7,63 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,20 – 7,08 (m, 2H), 6,92 (s, 2H), 6,75 (dt, J = 10,7, 2,3 Hz, 1H), 6,27 (s, 1H), 3,91 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 2,26 (s, 3H), 2,00 (s, 6H), 1,29 (t, J = 7,0 Hz, 3H).
836	511,30	1,66	
837	556,50	1,90	
838	523,40	1,50	
839	538,20	1,89	
840	492,00	1,29	1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 11,11 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,31 (s, 4H), 7,19 (s, 1H), 7,10 (s, 1H),

Comp. N.º	LC/MS M+1	LC/RT min	RMN
			6,72 (s, 2H), 4,58 (s, 1H), 4,15 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 3,90 (d, J = 12,5 Hz, 1H), 2,22 (s, 3H), 2,19 (s, 3H), 2,12 (s, 6H), 1,60 (s, 3H), 1,48 (s, 3H).
841	441,40	1,82	
842	562,34	3,06	1H RMN (400 MHz, DMSO) δ12,44 (s, 1H), 9,10 (s, 1H), 7,72 – 7,69 (d, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,44 – 7,40 (d, 1H), 7,30 – 7,27 (d, 1H), 6,92 – 6,88 (d, 1H), 3,85 – 3,82 (d, 2H), 2,67 – 2,59 (m, 2H), 2,20 (m, 1H), 2,10 –2,00 (m, 1H), 1,92 – 1,85 (m, 1H), 1,64 (s, 3H), 1,59 (s, 3H), 1,45 (t, J = 12,09, 1H), 1,00 – 0,97 (d, 6H), 0,84 – 0,81 (d, 3H)
843	546,20	1,86	
844	526,30	2,00	1H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ 9,13 (s, 2H), 7,65 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,09 (d, J = 31,1 Hz, 2H), 6,57 (s, 1H), 6,34 (s, 2H), 5,26 (h, J = 6,2 Hz, 1H), 2,80 (s, 1H), 2,13 (s, 1H), 1,84 (dd, J = 11,7, 5,6 Hz, 1H), 1,59 (s, 3H), 1,55 (s, 3H), 1,34 (d, J = 6,2 Hz, 6H), 0,82 (d, J = 6,2 Hz, 3H).
845	554,50	1,94	
846	553,60	1,81	
847	494,30	1,81	
848	553,50	1,79	
849	495,00	1,81	1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 13,93 (s, 1H), 12,89 (s, 1H), 8,02 (d, J = 24,9 Hz, 3H), 7,57 (s, 2H), 7,45 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,15 (d, J = 7,9Hz, 2H), 6,96 (d, J = 12,7 Hz, 1H), 6,81 (s, 1H), 4,76 (s,

Comp. N.º	LC/MS M+1	LC/RT min	RMN
			1H), 2,36 (s, 3H), 1,32 (s, 6H).
850	570,30	2,05	1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 12,52 (s, 1H), 7,75 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,64 (dd, J = 8,4, 7,3 Hz, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,38 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 7,27 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,21 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 6,89 (dt, J = 10,7, 2,3 Hz, 1H), 6,70 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,51 (s, 2H), 3,83 (d, J = 6,6 Hz, 2H), 2,59 (s, 2H), 2,05 (dd, J = 11,6, 5,0 Hz, 1H), 1,76 (s, 2H), 1,65 (s, 6H), 1,03 – 0,95 (m, 12H).
851	553,60	1,64	
852	424,19	2,24	1H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ 12,47 (s, 1H), 7,70 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,62 (dd, J = 8,4, 7,3 Hz, 1H), 7,18 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 6,68 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,61 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 6,51 (s, 2H), 2,60 – 2,52 (m, 2H), 2,20 (dq, J = 16,9, 6,4 Hz, 1H), 1,85 (dd, J = 12,0, 5,6 Hz, 1H), 1,48 (d, J = 9,8 Hz, 6H), 1,39 (t, J = 12,2 Hz, 1H), 0,86 (d, J = 6,2 Hz, 3H).
853	531,30	1,96	1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 12,72 (s, 1H), 8,29 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,68 – 7,59 (m, 2H), 7,20 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 6,90 (s, 2H), 6,71 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,59 (s, 2H), 2,25 (s, 3H), 1,94 (s, 6H).
854	467,00	1,92	1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 12,31 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,22 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 6,87 (s, 2H), 6,71 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,50 (s, 2H), 2,24 (s, 3H), 1,94 (s, 6H), 1,37 (s,

Comp. N.º	LC/MS M+1	LC/RT min	RMN
			3H), 0,89 (s, 2H), 0,75 (s, 2H).
855	480,00	1,32	1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 12,60 (s, 1H), 8,20 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,12 (d, J = 28,2 Hz, 3H), 6,93 (s, 1H), 6,82 (s, 2H), 6,43 (s, 1H), 4,41 (s, 1H), 2,83 (s, 2H), 2,21 (s, 3H), 2,14 (s, 6H), 2,07 (s, 2H).
856	529,02	2,55	
857	554,50	2,13	
858	567,27	1,72	
859	590,30	2,21	
860	563,30	1,99	
861	505,00	1,80	1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 13,12 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,56 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,25 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,97 (s, 2H), 7,37 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,25 (s, 1H), 7,04 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 4,04 (s, 3H), 3,96 (s, 3H), 2,28 (d, J = 30,8 Hz, 6H).
862	483,40	3,22	
863	497,31	1,53	
864	573,28	1,92	
865	531,00	2,10	1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8,07 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,42 (d, J = 17,4 Hz, 2H), 7,21 (s, 3H), 6,91 (s, 2H), 6,68 (s, 1H), 6,47 (s, 2H), 2,90 (s, 1H), 2,25 (s, 3H), 2,00 (s, 6H), 1,12 (d, J = 6,8 Hz, 6H).
866	523,20	1,83	

Comp. N.º	LC/MS M+1	LC/RT min	RMN
867	583,22	2,27	
868	545,00	2,13	1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 12,52 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,71 – 7,55 (m, 2H), 7,37 (s, 1H), 7,23 (d, J = 6,7 Hz, 2H), 7,00 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 6,90 (s, 2H), 6,69 (d, J = 11,3 Hz, 1H), 6,48 (s, 1H), 2,24 (s, 3H), 2,00 (s, 6H), 1,12 (s, 9H).
869	517,50	2,19	
870	479,32	1,22	
871	593,00	1,81	1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 12,76 (s, 1H), 8,49 (s, 2H), 8,25 – 8,09 (m, 3H), 7,76 (s, 2H), 7,25 – 7,13 (m, 2H), 6,94 (s, 2H), 6,82 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 4,25 (s, 2H), 3,64 (d, J = 6,5 Hz, 2H), 2,27 (s, 3H), 2,02 (s, 7H), 0,97 (d, J = 6,7 Hz, 6H).
872	517,18	1,89	
873	449,50	1,57	
874	565,20	2,24	
875	521,20	2,14	
876	494,30	1,53	
877	524,10	2,66	
878	520,21	1,84	
879	470,50	1,46	1H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ 13,72 (s, 1H), 8,24 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 8,03 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,95 (s, 1H), 7,31 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,17 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,85 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 3,63 (dt, J = 11,9, 4,6 Hz, 2H), 3,55 (s, 2H), 3,49 (ddd, J = 11,8, 9,1, 3,0 Hz, 2H), 2,36 (s, 3H), 1,45 (ddd, J =

Comp. N.º	LC/MS M+1	LC/RT min	RMN
			13,4, 9,1, 4,1 Hz, 2H), 1,27 – 1,19 (m, 2H), 0,97 (s, 3H).
880	414,00	1,65	1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 11,97 (s, 1H), 7,61 (s, 3H), 7,31 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,69 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 5,77 (s, 10H), 5,57 (s, 1H), 2,33 (s, 2H), 1,79 (s, 2H), 1,57 (s, 2H), 1,48 (s, 2H), 1,28 (s, 9H).
881	556,50	1,87	
882	494,30	2,08	
883	497,31	1,93	
884	567,33	1,72	
885	481,00	1,07	1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 9,61 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,22 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,05 (s, 2H), 6,91 (s, 3H), 6,72 (d, J = 10,1 Hz, 1H), 4,39 – 4,01 (m, 4H), 2,39 (s, 6H), 2,24 (s, 3H), 1,82 (s, 3H).
886	514,31	2,83	
887	556,50	2,03	
888	550,30	1,84	
889	533,28	1,82	
890	508,00	2,50	1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 12,40 (s, 1H), 7,97 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,77 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,63 (dd, J = 8,3, 7,4 Hz, 1H), 7,36 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,24 – 7,11 (m, 2H), 6,68 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,49 (s, 2H), 2,93 (dd, J = 13,7, 6,9 Hz, 1H), 2,61 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 2,28 – 2,12 (m, 1H), 1,95 – 1,76 (m, 1H), 1,61 (d, J = 3,2 Hz, 6H), 1,42 (t, J = 12,1

Comp. N.º	LC/MS M+1	LC/RT min	RMN
			Hz, 1H), 1,23 (d, J = 6,9 Hz, 6H), 0,88 (d, J = 6,3 Hz, 3H).
891	525,23	1,52	
892	494,50	1,85	1H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ 13,20 (s, 1H), 12,91 (s, 1H), 8,36 – 8,29 (m, 1H), 8,06 (dd, J = 21,6, 7,8 Hz, 1H), 7,92 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,66 (s, 0,5H), 7,40 (s, 0,5H), 7,54 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,10 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,03 (dd, J = 8,1, 2,2 Hz, 1H), 6,95 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,51 (s, 1H), 3,87 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 2,15 – 2,09 (m, 3H), 2,04 (s, 3H).
893	521,50	1,95	1H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ 8,40 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,32 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,07 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,98 (dd, J = 2,3, 1,0 Hz, 1H), 7,92 – 7,89 (m, 1H), 7,71 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,18 – 7,05 (m, 4H), 3,89 (s, 3H), 2,33 (s, 3H), 2,13 (s, 3H), 2,04 (s, 3H).
894	543,22	2,35	
895	465,30	1,23	
896	509,30	1,50	1H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ 9,11 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,23 (dd, J = 8,3, 2,4 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,49 (t, J = 6,9 Hz, 1H), 7,36 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,04 (dd, J = 25,8, 6,0 Hz, 2H), 6,50 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 6,23 (s, 2H), 3,05 (p, J = 6,9 Hz, 1H), 2,99 – 2,82 (m, 2H), 2,19 – 2,05 (m, 1H), 1,83 (dd, J = 11,8, 5,6 Hz, 1H), 1,62 (s, 3H), 1,57

Comp. N.º	LC/MS M+1	LC/RT min	RMN
			(s, 3H), 1,37 (t, J = 12,0 Hz, 1H), 1,26 (d, J = 6,9 Hz, 6H), 0,82 (d, J = 6,2 Hz, 3H).
897	553,20	2,16	
898	552,30	1,68	1H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ 8,10 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,13 – 6,95 (m, 3H), 6,47 (s, 1H), 3,35 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 3,06 (s, 3H), 2,98 (s, 1H), 2,22 – 2,01 (m, 2H), 1,83 (dd, J = 11,8, 5,6 Hz, 1H), 1,63 (s, 3H), 1,58 (s, 3H), 1,38 (t, J = 12,0 Hz, 1H), 0,86 (dd, J = 11,1, 6,7 Hz, 9H).
899	496,00	2,06	1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 12,58 (s, 1H), 11,71 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,83 (s, 2H), 6,92 (s, 2H), 6,45 (s, 1H), 2,67 (s, 2H), 2,26 (s, 3H), 1,98 (s, 6H), 1,65 (d, J = 27,5 Hz, 4H), 0,92 (s, 6H).
900	517,20	2,25	
901	552,20	1,97	
902	559,08	1,65	
903	509,40	1,78	
904	530,40	1,97	
905	539,60	1,47	
906	526,30	2,85	
907	570,11	2,03	
908	505,31	2,55	
909	548,30	2,13	
910	496,30	1,60	
911	457,40	2,29	1H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ 7,98 (d, J = 7,8

Comp. N.º	LC/MS M+1	LC/RT min	RMN
			Hz, 1H), 7,60 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,12 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,99 – 6,94 (m, 1H), 6,90 (s, 2H), 4,07 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 1,93 (s, 6H), 1,05 (s, 9H).
912	578,16	2,04	
913	515,25	1,64	
914	539,50	2,11	1H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ 13,80 (s, 1H), 12,51 (s, 1H), 8,08 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,80 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,25 – 7,18 (m, 1H), 7,13 (t, J = 1,8 Hz, 1H), 6,96 (s, 2H), 6,88 (s, 1H), 6,79 (dt, J = 10,9, 2,4 Hz, 1H), 4,41 (p, J = 6,0 Hz, 1H), 2,27 (s, 3H), 2,00 (s, 6H), 1,21 (d, J = 6,0 Hz, 6H).
915	539,30	1,71	
916	513,41	3,01	
917	552,30	1,99	
918	435,50	1,96	
919	537,43	2,98	
920	537,43	2,79	
921	509,60	1,54	1H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ 8,85 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,31 (dd, J = 8,7, 2,5 Hz, 1H), 7,84 (s, 0H), 7,71 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,65 (dd, J = 8,4 Hz, 1H), 7,19 (dd, J = 15,2, 7,6 Hz, 2H), 6,83 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 6,72 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 5,31 (hept, J = 6,1 Hz, 1H), 4,56 (s, 1H), 2,98 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 2,44 (s, 1H), 2,31 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 1,68 – 1,19 (m, 7H), 1,32 (d, J = 6,2 Hz, 6H).

Comp. N.º	LC/MS M+1	LC/RT min	RMN
922	555,37	1,78	
923	544,33	2,84	
924	540,30	1,98	1H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ 12,44 (s, 1H), 7,72 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,65 (dd, J = 8,4, 7,3 Hz, 1H), 7,47 – 7,39 (m, 2H), 7,30 – 7,17 (m, 2H), 6,89 (dt, J = 10,8, 2,3 Hz, 1H), 6,72 (dd, J = 8,4, 0,8 Hz, 1H), 6,49 (s, 2H), 4,54 (s, 1H), 3,84 (d, J = 6,5 Hz, 2H), 2,99 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 2,44 (s, 1H), 2,37 – 2,27 (m, 1H), 2,09 – 2,00 (m, 1H), 1,70 – 1,48 (m, 4H), 1,45 – 1,35 (m, 1H), 1,32 – 1,21 (m, 1H), 0,99 (d, J = 6,7 Hz, 6H).
925	525,30	1,45	1H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ 13,04 (s, 1H), 8,87 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,32 (dd, J = 8,7, 2,5 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,65 (dd, J = 8,4, 7,3 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,22 (dd, J = 7,3, 0,8 Hz, 1H), 6,85 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 6,72 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 5,30 (h, J = 6,1 Hz, 1H), 4,24 – 3,70 (m, 2H), 2,27 – 2,16 (m, 1H), 2,16 – 2,04 (m, 1H), 1,48 – 1,34 (m, 1H), 1,32 (d, J = 6,2 Hz, 6H), 1,08 (d, J = 6,1 Hz, 3H), 0,97 (d, J = 6,5 Hz, 6H).
926	568,40	2,68	1H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ 12,51 (s, 1H), 7,75 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,64 (dd, J = 8,4, 7,3 Hz, 1H), 7,38 (t, J = 1,8 Hz, 1H), 7,35 – 7,29 (m, 1H), 7,20 (dd, J = 7,6, 4,1 Hz, 2H), 6,89 (dt, J = 10,9, 2,3 Hz, 1H), 6,71 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,47 (s, 1H), 3,83 (d, J = 6,5 Hz, 2H), 2,83 (t, J = 13,4 Hz, 2H),

Comp. N.º	LC/MS M+1	LC/RT min	RMN
			2,74 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 2,04 (dt, J = 13,3, 7,0 Hz, 1H), 1,96 – 1,85 (m, 2H), 1,76 (dq, J = 12,5, 6,2 Hz, 4H), 1,69 – 1,57 (m, 2H), 1,34 – 1,23 (m, 2H), 1,17 – 1,13 (m, 1H), 0,99 (d, J = 6,6 Hz, 6H).
927	466,40	1,75	
928	523,23	1,56	
929	485,50	2,73	
930	535,20	1,97	1H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ 8,25 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,05 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,85 (dd, J = 2,4, 1,1 Hz, 1H), 7,72 (dd, J = 4,8, 2,4 Hz, 1H), 7,65 (dd, J = 7,1, 2,5 Hz, 1H), 7,42 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 6,91 (s, 2H), 5,88 (dd, J = 7,1, 4,8 Hz, 1H), 3,86 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 2,11 (s, 3H), 2,02 (s, 6H).
931	542,30	3,60	
932	535,20	1,88	1H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ 11,81 (s, 1H), 8,04 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 8,00 – 7,93 (m, 2H), 7,60 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,19 – 7,02 (m, 3H), 6,89 (s, 2H), 6,21 (s, 1H), 3,80 (s, 3H), 2,74 (s, 2H), 2,24 (s, 3H), 2,01 (s, 6H).
933	559,21	2,09	
934	554,30	1,96	1H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ 12,54 (s, 1H), 7,72 – 7,61 (m, 2H), 7,48 – 7,38 (m, 2H), 7,33 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 6,89 (dt, J = 10,8, 2,4 Hz, 1H), 6,71 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,46 (s, 2H), 4,23 (d, J = 3,9 Hz, 2H), 3,84 (d, J =

Comp. N.º	LC/MS M+1	LC/RT min	RMN
			6,5 Hz, 2H), 2,03 (dt, J = 13,4, 6,6 Hz, 1H), 1,78 (dd, J = 8,3, 4,2 Hz, 2H), 1,69 (q, J = 9,9, 7,2 Hz, 5H), 1,41 (s, 1H), 1,33 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 0,99 (d, J = 6,7 Hz, 6H).
935	545,28	1,97	
936	543,20	1,93	
937	495,20	1,97	
938	507,11	2,63	
939	504,30	2,21	
940	511,20	1,62	
941	559,30	2,00	1H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ 13,25 (s, 1H), 12,51 (s, 1H), 8,25 (dd, J = 7,2, 2,1 Hz, 1H), 7,90 – 7,81 (m, 2H), 7,77 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,69 (dd, J = 8,3, 1,9 Hz, 1H), 7,53 (dd, J = 8,1, 4,6 Hz, 2H), 6,46 (t, J = 6,8 Hz, 1H), 3,96 (d, J = 6,5 Hz, 2H), 3,72 (d, J = 12,7 Hz, 2H), 2,88 (t, J = 12,1 Hz, 2H), 2,17 – 2,02 (m, 1H), 1,70 – 1,47 (m, 3H), 1,30 – 1,13 (m, 2H), 1,03 (d, J = 6,7 Hz, 6H), 0,92 (d, J = 6,2 Hz, 3H).
942	530,22	1,93	
943	479,40	1,94	1H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ 12,36 (s, 1H), 7,67 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,22 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,20 – 7,16 (m, 1H), 7,06 – 7,00 (m, 1H), 6,82 (dd, J = 7,8, 2,4 Hz, 1H), 6,76 (s, 2H), 6,41 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 5,79 – 5,52 (m, 4H), 3,97 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 1,93 (s, 6H).

Comp. N.º	LC/MS M+1	LC/RT min	RMN
944	542,13	1,92	
945	517,00	2,02	1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 12,61 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,39 (d, J = 50,3 Hz, 5H), 7,00 (s, 2H), 6,79 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,59 (s, 2H), 2,65 (s, 2H), 2,34 (s, 3H), 2,10 (s, 6H), 1,13 (s, 3H).
946	390,00	1,15	1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 12,41 (s, 1H), 8,22 – 8,03 (m, 1H), 7,74 – 7,54 (m, 2H), 7,18 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 6,66 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,57 (dd, J = 7,5, 4,6 Hz, 1H), 6,46 (s, 2H), 2,57 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 2,18 (s, 1H), 1,83 (dd, J = 11,8, 5,6 Hz, 1H), 1,50 (d, J = 9,2 Hz, 6H), 1,38 (t, J = 12,0 Hz, 1H), 0,86 (d, J = 6,3 Hz, 3H).
947	540,43	2,73	
948	494,30	1,56	
949	525,30	1,56	1H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ 12,42 (s, 1H), 8,83 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,27 (dd, J = 8,8, 2,5 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,61 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,17 (dd, J = 12,3, 7,6 Hz, 2H), 6,85 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 6,65 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,45 (s, 2H), 5,31 (hept, J = 6,3 Hz, 1H), 2,63 (s, 2H), 2,22 (dd, J = 13,1, 7,4 Hz, 1H), 1,87 (dd, J = 11,9, 5,7 Hz, 1H), 1,59 (d, J = 3,4 Hz, 6H), 1,41 (t, J = 12,0 Hz, 1H), 1,31 (d, J = 6,2 Hz, 6H), 0,88 (d, J = 6,2 Hz, 3H).
950	549,20	1,98	

Comp. N.º	LC/MS M+1	LC/RT min	RMN
951	524,50	1,09	
952	530,30	2,05	
953	554,40	1,93	
954	521,40	1,81	
955	582,29	2,05	
956	537,43	2,97	1H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ12,35 (s, 1H), 8,09 – 8,06 (d, 1H), 7,62 – 7,56 (d, 2H), 7,33 (t, J = 7,91, 1H), 7,20 – 7,17 (d, 1H), 7,06 – 7,01 (d, 1H), 6,91 (s, 2H), 6,83 – 6,76 (m, 1H), 6,66 – 6,63 (d, 1H), 6,45 (s, 2 H), 3,84 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 2,02 (s, 6H)
957	524,30	1,67	
958	525,40	1,82	1H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ 13,42 (s, 1H), 12,50 (s, 1H), 8,25 (dd, J = 7,3, 2,1 Hz, 1H), 7,92 – 7,80 (m, 2H), 7,70 – 7,58 (m, 2H), 7,52 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,39 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,07 – 6,99 (m, 1H), 6,46 (dd, J = 7,3, 6,3 Hz, 1H), 3,83 (d, J = 6,5 Hz, 2H), 3,70 (d, J = 12,1 Hz, 2H), 2,96 – 2,85 (m, 2H), 2,13 – 1,99 (m, 2H), 1,69 – 1,60 (m, 2H), 1,33 – 1,18 (m, 2H), 1,00 (d, J = 6,7 Hz, 6H), 0,93 (d, J = 6,2 Hz, 3H).
959	498,30	2,03	1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 12,23 (s, 1H), 7,20 (dd, J = 9,7, 6,1 Hz, 2H), 7,07 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,88 – 6,80 (m, 3H), 6,71 (s, 1H), 3,84 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 1,93 (s, 6H), 1,04 (s, 9H).
960	541,50	1,60	

Comp. N.º	LC/MS M+1	LC/RT min	RMN
961	579,23	2,23	
962	546,50	1,27	
963	441,20	1,89	
964	596,34	2,15	
965	526,30	2,13	1H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ 8,90 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 8,25 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,48 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,31 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 6,99 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 6,50 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,25 (s, 2H), 5,28 (h, J = 6,2 Hz, 1H), 2,93 (d, J = 23,0 Hz, 2H), 2,07 (s, 1H), 1,83 (dd, J = 11,8, 5,6 Hz, 1H), 1,63 (s, 3H), 1,58 (s, 3H), 1,35 (d, J = 1,6 Hz, 3H), 1,34 (d, J = 1,7 Hz, 3H), 0,80 (d, J = 6,3 Hz, 3H).
966	498,40	2,55	
967	579,20	2,38	
968	471,69	3,25	
969	618,40	3,26	
970	727,50	0,68	1H RMN (300 MHz, DMSO) δ 8,24 (dd, J = 15,6, 8,2 Hz, 1H), 7,80 – 7,66 (m, 1H), 7,66 – 7,39 (m, 10H), 7,31 – 7,22 (m, 4H), 7,11 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 6,74 (t, J = 10,3 Hz, 1H), 6,55 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 6,27 (s, 2H), 1,92 (d, J = 1,9 Hz, 12H).
971	553,28	1,80	
972	542,30	1,77	
973	554,50	2,03	
974	533,20	1,99	

Comp. N.º	LC/MS M+1	LC/RT min	RMN
975	546,20	1,72	
976	495,30	1,76	1H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ 7,98 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,41 (dd, J = 8,2, 7,4 Hz, 1H), 7,09 – 7,01 (m, 2H), 6,88 – 6,81 (m, 2H), 6,44 (dd, J = 8,2, 0,9 Hz, 1H), 6,35 (dt, J = 3,2, 1,6 Hz, 1H), 6,07 (s, 2H), 4,12 (q, J = 2,8 Hz, 2H), 3,68 (t, J = 5,5 Hz, 2H), 2,23 (d, J = 5,4 Hz, 5H), 1,98 (s, 6H).
977	528,12	2,75	1H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ12,23 (s, 1H), 11,19 (s, 1H), 8,17 – 8,14 (d, 1H), 7,79 – 7,76 (d, 1H), 7,65 (t, J = 8,02, 1H) 7,53 – 7,50 (d, 1H), 7,47 – 7,44 (d, 1H), 7,26 – 7,23 (d, 1H), 7,15 – 7,09 (m, 2H), 6,97 (s, 2 H), 6,72 – 6,69 (d, 1H), 6,54 (s, 2H), 6,22 (s, 1H), 2,31 (s, 3H), 2,04 (s, 6H)
978	571,32	2,42	
979	525,25	1,66	
980	520,20	1,85	
981	536,17	1,94	
982	484,29	1,41	
983	442,58	2,86	
984	555,13	2,98	
985	446,00	1,35	
986	462,50	1,32	
987	523,30	1,58	1H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ 12,50 (s, 1H), 8,87 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,33 (dd, J = 8,8, 2,5 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,63 (dd, J = 8,4, 7,3

Comp. N.º	LC/MS M+1	LC/RT min	RMN
			Hz, 1H), 7,24 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,19 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,89 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 6,71 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 5,32 (p, J = 6,2 Hz, 1H), 3,50 (q, J = 10,2, 9,6 Hz, 2H), 2,69 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 2,02 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 1,98 – 1,86 (m, 1H), 1,86 – 1,75 (m, 1H), 1,68 (q, J = 7,9, 6,0 Hz, 4H), 1,32 (d, J = 6,2 Hz, 6H)(NH2 under H2O peak).
988	540,50	1,69	
989	566,50	2,20	1H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ 8,32 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,12 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,91 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,23 (dt, J = 9,8, 2,0 Hz, 1H), 7,13 (t, J = 1,8 Hz, 3H), 6,95 (s, 2H), 6,79 (dt, J = 10,7, 2,3 Hz, 1H), 4,41 (p, J = 6,1 Hz, 1H), 2,27 (s, 3H), 2,00 (s, 6H), 1,21 (d, J = 6,0 Hz, 6H).
990	499,70	1,83	
991	542,40	1,96	1H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ 12,82 (s, 1H), 7,83 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,65 (dd, J = 8,4, 7,3 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,46 (dd, J = 8,6, 2,2 Hz, 2H), 7,21 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 6,92 (dd, J = 10,8, 2,3 Hz, 1H), 6,71 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,44 (s, 2H), 3,85 (d, J = 6,5 Hz, 2H), 3,71 (d, J = 12,8 Hz, 2H), 2,85 (t, J = 12,1 Hz, 2H), 2,05 (dt, J = 13,3, 6,7 Hz, 1H), 1,62 (d, J = 13,3 Hz, 2H), 1,58 – 1,48 (m, 1H), 1,15 (q, J = 10,8, 10,2 Hz, 2H), 1,00 (d, J = 6,7 Hz, 6H), 0,91 (d, J = 6,3 Hz, 3H).

Comp. N.º	LC/MS M+1	LC/RT min	RMN
992	525,40	1,50	
993	554,10	2,16	
994	573,30	1,93	
995	539,30	1,53	
996	547,20	2,25	1H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ 8,05 (s, 1H), 7,64 (s, 2H), 7,44 (s, 2H), 7,07 (s, 1H), 6,90 (s, 4H), 6,45 (s, 1H), 6,07 (s, 2H), 3,93 (s, 2H), 2,27 (s, 2H), 2,02 (s, 5H), 1,71 (s, 2H).
997	530,27	2,03	
998	527,20	1,42	1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 13,12 (s, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,32 (dd, J = 8,8, 2,3 Hz, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,21 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 6,86 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 6,70 (s, 1H), 6,47 (d, J = 22,7 Hz, 2H), 5,21 (dd, J = 11,2, 5,9 Hz, 1H), 4,82 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 4,02 (s, 2H), 3,59 (dt, J = 11,3, 5,7 Hz, 1H), 3,56 – 3,46 (m, 1H), 1,96 (s, 2H), 1,65 (s, 2H), 1,26 (d, J = 6,3 Hz, 3H), 1,08 (t, J = 8,4 Hz, 6H).
999	582,20	2,20	
1000	521,20	2,16	
1001	545,11	1,50	
1002	532,20	2,21	
1003	401,00	1,90	1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 12,08 (s, 1H), 7,59 (s, 3H), 7,24 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,64 (d, J = 1,6 Hz, 2H), 3,02 (s, 1H), 1,68 (s, 6H), 1,48 (s, 2H), 1,28 (s, 9H).

Comp. N.º	LC/MS M+1	LC/RT min	RMN
1004	556,35	1,83	
1005	530,23	1,86	
1006	538,19	1,91	
1007	560,20	2,07	
1008	432,50	1,41	
1009	542,30	2,75	
1010	528,40	1,78	
1011	525,60	1,62	
1012	603,34	1,87	
1013	556,40	2,10	1H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ 12,76 (s, 1H), 7,81 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,64 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,52 – 7,43 (m, 3H), 7,22 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 6,91 (d, J = 10,7 Hz, 1H), 6,69 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,48 (s, 2H), 3,85 (d, J = 6,6 Hz, 2H), 3,69 (d, J = 12,5 Hz, 2H), 3,36 – 3,34 (m, 2H), 2,56 – 2,53 (m, 1H), 2,42 (t, J = 11,8 Hz, 1H), 2,05 (dt, J = 13,3, 6,7 Hz, 1H), 1,79 – 1,69 (m, 2H), 1,00 (d, J = 6,8 Hz, 6H), 0,83 (d, J = 6,5 Hz, 6H).
1014	555,43	3,03	1H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ7,78 – 7,75 (d, 1H), 7,50 – 7,47 (m, 3H), 7,30 – 7,22 (m, 2H), 7,10 – 7,07 (d, 1H), 6,95 – 6,85 (m, 2H), 3,86 – 3,83 (d, 2H), 3,20 (m, 4H), 2,10 – 2,00 (m, 1H), 1,33 (m, 4H), 1,01 – 0,98 (d, 6H), 0,95 (s, 6H)
1015	489,50	1,95	1H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ 12,25 (s, 1H), 8,07 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 8,1 Hz, 3H), 7,64 (dd, J = 8,4, 7,3 Hz, 1H), 7,25 – 7,19 (m,

Comp. N.º	LC/MS M+1	LC/RT min	RMN
			3H), 7,16 – 7,11 (m, 2H), 7,07 (dd, J = 8,3, 2,1 Hz, 1H), 6,71 (dd, J = 8,5, 0,8 Hz, 1H), 6,52 (s, 2H), 2,32 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 2,06 (s, 3H).
1016	531,30	2,32	
1017	525,30	1,82	
1018	510,34	1,42	
1019	534,50	2,07	
1020	524,24	1,82	
1021	572,16	2,16	
1022	566,20	2,10	
1023	525,18	1,65	
1024	477,25	1,81	
1025	511,30	1,49	
1026	519,28	1,82	
1027	532,50	1,54	
1028	546,22	1,79	
1029	470,30	1,28	
1030	530,22	1,91	
1031	469,23	2,08	
1032	503,50	2,07	
1033	493,00	1,86	1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 13,80 (s, 1H), 12,38 (s, 1H), 8,04 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,73 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,66 (s, 1H), 3,76 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 2,02 (s, 6H).
1034	520,20	2,08	
1035	503,21	3,11	

Comp. N.º	LC/MS M+1	LC/RT min	RMN
1036	424,20	1,63	
1037	431,40	1,90	
1038	476,50	1,21	1H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ 7,82 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,65 (dd, J = 8,4, 7,3 Hz, 1H), 7,19 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 7,01 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 6,72 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 3,70 – 3,60 (m, 3H), 2,81 (t, J = 12,0 Hz, 2H), 1,74 (d, J =2 Hz, 2H), 1,41 – 1,30 (m, 2H), 1,28 (s, 9H), 1,04 (s, 6H). Los tres protones están enterrados en el pico de agua, así, la integración es asimétrica
1039	463,30	1,60	
1040	525,40	1,42	1H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ 8,88 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,34 (dd, J = 8,8, 2,5 Hz, 1H), 8,24 – 8,14 (m, 1H), 7,84 – 7,71 (m, 1H), 7,65 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,19 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 6,87 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,72 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 5,28 (p, J = 6,1 Hz, 1H), 4,20 – 4,03 (m, 1H), 2,29 – 2,16 (m, 1H), 2,00 – 1,88 (m, 2H), 1,80 – 1,65 (m, 1H), 1,46 (s, 3H), 1,30 (s, 6H), 1,29 (s, 3H), 1,09 (d, J = 6,2 Hz, 3H).
1041	530,30	2,00	1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 13,75 (s, 1H), 12,59 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,69 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,40 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 7,26 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,93 – 6,84 (m, 2H), 3,83 (d, J = 6,6 Hz, 2H), 3,17 (s, 0H), 2,58 (d, J = 9,4 Hz, 2H), 2,22 (s, 1H), 2,05 (dt, J = 13,3, 6,7 Hz, 1H), 1,88 (dd, J =

Comp. N.º	LC/MS M+1	LC/RT min	RMN
			11,8, 5,5 Hz, 1H), 1,60 (d, J = 12,9 Hz, 6H), 1,44 (t, J = 12,1 Hz, 1H), 0,99 (d, J = 6,7 Hz, 6H), 0,87 (d, J = 6,3 Hz, 3H).
1042	502,36	1,81	1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 7,98 (s, 1H), 7,80 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,47 – 7,40 (m, J = 10,2, 1,5 Hz, 2H), 6,91 (dt, J = 10,9, 2,3 Hz, 1H), 6,88 – 6,84 (m, 1H), 4,82 – 4,66 (m, 1H), 3,72 – 3,59 (m, J = 12,9 Hz, 2H), 2,93 – 2,78 (m, J = 11,9 Hz, 2H), 1,70 – 1,50 (m, J = 20,8, 9,2 Hz, 3H), 1,30 (d, J = 6,0 Hz, 6H), 1,27 – 1,09 (m, 2H), 0,93 (d, J = 6,3 Hz, 3H).
1043	565,27	1,87	
1044	508,50	1,94	1H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ 13,81 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 12,50 – 12,35 (m, 1H), 8,33 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,07 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 8,03 – 7,93 (m, 2H), 7,70 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,96 (s, 2H), 6,92 – 6,84 (m, 1H), 3,88 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 2,13 (s, 3H), 2,01 (s, 6H).
1045	469,26	2,08	
1046	427,19	1,83	
1047	504,50	2,10	
1048	531,42	2,96	
1049	523,20	1,87	
1050	453,30	1,93	
1051	528,30	2,93	
1052	508,30	2,19	

Comp. N.º	LC/MS M+1	LC/RT min	RMN
1053	549,17	2,00	
1054	512,51	2,61	
1055	479,30	1,17	1H RMN (500 MHz, DMSO–d6) δ 9,38 (s, 1H), 7,67 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,18 – 7,07 (m, 4H), 7,04 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 6,91 (s, 2H), 6,80 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 4,31 (d, J = 13,7 Hz, 1H), 4,16 (dd, J = 17,7, 10,2 Hz, 2H), 3,54 (d, J = 13,0 Hz, 1H), 3,39 – 3,25 (m, 2H), 3,22 – 3,08 (m, 2H), 3,02 (d, J = 16,8 Hz, 1H), 2,22 (d, J = 8,3 Hz, 9H).
1056	542,23	3,03	
1057	493,30	2,57	
1058	450,00	1,17	
1059	538,60	1,19	
1060	564,29	2,14	
1061	540,40	2,98	
1062	553,50	1,82	
1063	541,33	3,03	1H RMN (500 MHz, DMSO–d6) δ12,90 (s, 1H), 8,80 – 8,78 (d, 1H), 8,19 – 8,17 (d, 2H), 7,81 – 7,73 (m, 2H), 7,49 (s, 1H), 7,43 – 7,39 (d, 1H), 7,31 – 7,28 (d, 1H), 6,92 – 6,88 (d, 1H), 3,84 – 3,81 (d, 2H), 2,51 – 2,36 (m, 1H), 2,21 (m, 1H), 2,10 – 1,99 (m, 1H), 1,89 – 1,82 (m, 1H), 1,58 (s, 6H), 1,34 (t, J = 11,87, 1H), 1,00 – 0,97 (d, 6H), 0,82 – 0,79 (d, 3H)
1064	439,40	1,94	
1065	556,60	1,96	

Comp. N.º	LC/MS M+1	LC/RT min	RMN
1066	497,50	1,38	1H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ 8,30 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,24 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 8,02 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 8,01 – 7,98 (m, 1H), 7,94 – 7,91 (m, 0H), 7,88 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,31 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,19 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,09 (d, J = 8,1 Hz, 0H), 3,63 (ddd, J = 16,6, 10,6, 5,6 Hz, 2H), 3,54 (s, 2H), 3,53 – 3,46 (m, 2H), 2,37 (s, (3+1,5)H), 1,51 (ddt, J = 13,5, 9,3, 4,7 Hz, 1H), 1,41 (ddd, J = 13,4, 9,2, 4,2 Hz, 2H), 1,33 – 1,25 (m, 1H), 1,24 – 1,16 (m, 2H), 1,02 (s, 1,5H), 0,93 (s, 3H). Rotámeros en relación 2:1
1067	498,30	1,84	1H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ 7,76 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,47 (dd, J = 8,3, 7,3 Hz, 1H), 7,03 – 6,91 (m, 2H), 6,61 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 6,49 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,25 (s, 2H), 4,52 (hept, J = 6,7 Hz, 1H), 2,92 (t, J = 10,6 Hz, 1H), 2,81 (dd, J = 10,7, 7,4 Hz, 1H), 2,07 (q, J = 6,7, 6,1 Hz, 1H), 1,78 (dd, J = 11,6, 5,6 Hz, 1H), 1,60 (s, 3H), 1,54 (s, 3H), 1,45 (d, J = 6,7 Hz, 6H), 1,34 (t, J = 12,0 Hz, 1H), 0,78 (d, J = 6,2 Hz, 3H).
1068	579,24	2,30	
1069	541,33	3,16	1H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ8,76 – 8,74 (d, 1H), 8,19 (m, 2H), 7,84 – 7,74 (m, 2H), 7,52 – 7,45 (m, 3H), 6,95 – 6,91 (d, 1H), 3,86 – 3,83 (d, 2H), 3,23 (m, 4H), 2,10 – 1,99 (m, 1H), 1,33 (m, 4H), 1,01 – 0,98 (d, 6H),0,94 (s, 6H)

Comp. N.º	LC/MS M+1	LC/RT min	RMN
1070	485,50	3,11	
1071	480,30	1,84	
1072	531,30	1,83	
1073	556,31	2,06	
1074	485,40	1,42	
1075	495,00	1,30	1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 10,31 (s, 1H), 9,76 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,21 (d, J = 27,9 Hz, 2H), 6,91 (d, J = 51,5 Hz, 6H), 3,99 (d, J = 59,4 Hz, 4H), 3,61 (s, 3H), 2,29 (s, 6H), 2,22 (s, 3H), 1,55 (s, 3H).
1076	553,50	1,76	
1077	541,19	2,27	
1078	466,30	1,37	
1079	562,20	2,25	1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 12,60 (s, 1H), 11,92 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,14 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,71 (d, J = 8,8 Hz, 3H), 6,96 (s, 4H), 6,47 (s, 1H), 3,77 (d, J = 6,5 Hz, 2H), 2,29 (s, 3H), 2,01 (d, J = 25,1 Hz, 7H), 0,95 (d, J = 6,7 Hz, 6H).
1080	589,31	1,91	
1081	497,21	1,62	
1082	473,20	1,71	
1083	516,20	2,01	1H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ 13,75 (s, 1H), 12,97 (s, 1H), 8,05 – 7,93 (m, 1H), 7,80 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,55 – 7,42 (m, 3H), 6,92 (dd, J = 10,8, 2,3 Hz, 1H), 6,85 (t, J = 2,2 Hz, 1H), 3,85 (d, J = 6,5 Hz, 2H), 3,67 (d, J = 12,7 Hz, 2H), 2,89 – 2,79

Comp. N.º	LC/MS M+1	LC/RT min	RMN
			(m, 2H), 2,05 (dt, J = 13,3, 6,6 Hz, 1H), 1,67 – 1,57 (m, 2H), 1,27 – 1,22 (m, 1H), 1,21 – 1,13 (m, 2H), 1,00 (d, J = 6,7 Hz, 6H), 0,93 (d, J = 6,2 Hz, 3H).
1084	467,31	1,65	
1085	480,00	1,43	1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 12,40 (s, 1H), 11,29 (s, 1H), 7,97 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,26 (d, J = 3,7 Hz, 2H), 7,15 (t, J = 12,4 Hz, 2H), 6,71 (s, 2H), 6,32 (s, 1H), 4,57 (s, 1H), 4,02 (d, J = 12,6 Hz, 1H), 3,83 (d, J = 12,6 Hz, 1H), 2,20 (d, J = 15,0 Hz, 9H), 1,56 (s, 3H), 1,37 (s, 3H).
1086	478,30	1,96	
1087	511,26	1,62	
1088	572,19	1,89	
1089	480,30	1,89	
1090	571,34	3,21	1H RMN (400 MHz, DMSO) δ8,05 (t, J = 7,91, 1H), 8,88 – 8,85 (d, 1H), 7,78 – 7,75 (d, 1H), 7,54 – 7,47 (m, 3H), 7,21 – 7,18 (d, 1H), 6,95 – 6,91 (d, 1H), 3,86 – 3,83 (m, 5H), 3,23 (m, 4H), 2,10 – 1,99 (m, 1H), 1,31(m, 4H), 1,01 – 0,98 (d, 6H), 0,94 (s, 6H)
1091	524,30	2,32	
1092	575,31	1,84	
1093	464,30	1,36	
1094	524,40	1,86	1H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ 13,03 (s, 1H), 8,09 – 8,00 (m, 2H), 7,85 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,64

Comp. N.º	LC/MS M+1	LC/RT min	RMN
			(dd, J = 8,4, 7,3 Hz, 1H), 7,43 (d, J = 8,0Hz, 1H), 7,20 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,04 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 6,70 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,42 (s, 2H), 3,81 (d, J = 6,5 Hz, 2H), 3,67 (d, J = 12,7 Hz, 2H), 2,88 (t, J = 12,4 Hz, 2H), 2,03 (td, J = 14,0, 13,5, 6,9 Hz, 1H), 1,74 – 1,47 (m, 3H), 1,21 (q, J = 13,7, 12,8 Hz, 2H), 1,00 (d, J = 6,7 Hz, 6H), 0,92 (d, J = 6,4 Hz, 3H).
1095	524,10	2,00	
1096	515,30	1,42	
1097	570,60	2,04	
1098	570,50	2,13	
1099	528,19	1,87	
1100	500,20	1,63	
1101	479,00	1,22	1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 7,56 (s, 1H), 7,26 (d, J = 29,4 Hz, 4H), 6,89 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 6,80 – 6,68 (m, 3H), 4,69 (s, 1H), 4,16 (d, J = 12,9 Hz, 1H), 2,20 (d, J = 25,7 Hz, 9H), 1,63 (s, 3H), 1,45 (s, 3H).
1102	503,00	1,86	1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 12,66 (s, 1H), 7,75 (s, 2H), 7,65 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,46 – 7,36 (m, 3H), 7,24 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 6,93 (s, 2H), 6,73 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,48 (s, 2H), 2,29 (d, J = 13,2 Hz, 6H), 2,05 (s, 6H).
1103	536,50	1,91	
1104	459,18	1,96	

Comp. N.º	LC/MS M+1	LC/RT min	RMN
1105	560,50	2,08	
1106	456,50	2,78	
1107	523,20	1,79	
1108	557,25	2,41	
1109	542,30	1,92	
1110	530,20	2,09	
1111	544,50	1,77	
1112	559,32	1,87	
1113	613,50	2,15	
1114	526,20	2,19	1H RMN (400 MHz, Metanol–d4) δ 8,23 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 8,08 (dd, J = 7,2, 1,7 Hz, 2H), 7,76 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,59 (dd, J = 8,4, 6,7 Hz, 2H), 6,97 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 5,98 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 3,89 (s, 2H), 2,65 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 2,52 (s, 1H), 2,17 (s, 1H), 1,85 (dd, J = 11,7, 5,7 Hz, 1H), 1,59 (d, J = 12,2 Hz, 6H), 1,45 (t, J = 12,1 Hz, 1H), 1,03 (s, 9H), 0,76 (d, J = 6,3 Hz, 3H).
1115	520,20	1,47	
1116	541,33	1,58	
1117	514,30	2,86	
1118	517,20	2,23	
1119	532,20	1,87	
1120	503,21	3,01	
1121	556,50	1,91	
1122	560,50	1,60	1H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ 12,41 (s, 1H),

Comp. N.º	LC/MS M+1	LC/RT min	RMN
			10,03 (s, 1H), 8,12 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,80 –7,68 (m, 4H), 7,57 (s, 1H), 7,44 – 7,37 (m, 3H), 7,32 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 6,95 (s, 2H), 6,84 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 3,62 – 3,53 (m, 2H), 3,23 (q, J = 5,7 Hz, 2H), 2,78 (d, J = 4,6 Hz, 6H), 2,28 (s, 3H), 2,01 (s, 6H).
1123	528,30	1,57	1H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ 13,04 (s, 1H), 7,81 (dd, J = 7,8, 1,6 Hz, 1H), 7,65 (dd, J = 8,4, 7,3 Hz, 1H), 7,52 – 7,46 (m, 1H), 7,46 – 7,35 (m, 2H), 7,23 (dd, J = 7,3, 0,7 Hz, 1H), 6,88 (dt, J = 10,9, 2,3 Hz, 1H), 6,73 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,73 (h, J = 6,1 Hz, 1H), 4,08 – 3,95 (m, 2H), 2,06 – 1,91 (m, 2H), 1,73 – 1,61 (m, 2H), 1,31 (d, J = 6,0 Hz, 6H), 1,09 (d, J = 6,2 Hz, 6H).
1124	439,30	1,90	
1125	509,30	1,66	1H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ 8,89 – 8,78 (m, 1H), 8,30 (dd, J = 8,8, 2,5 Hz, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,48 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,03 (s, 2H), 6,92 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,16 (s, 2H), 4,25 (tt, J = 7,1, 3,7 Hz, 3H), 1,87 (s, 2H), 1,57 (q, J = 8,6, 8,2 Hz, 2H), 1,07 (d, J = 6,1 Hz, 6H), 0,82 – 0,74 (m, 2H), 0,74 – 0,64 (m, 2H).
1126	546,13	2,47	
1127	528,20	1,86	
1128	456,38	2,97	
1129	490,40	1,84	1H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ 12,56 (s, 1H), 12,16 (s, 1H), 8,27 (dd, J = 7,3, 2,1 Hz, 1H), 8,10

Comp. N.º	LC/MS M+1	LC/RT min	RMN
			(d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,75 – 7,68 (m, 3H), 7,22 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,16 – 7,10 (m, 2H), 7,07 (dd, J = 8,2, 2,1 Hz, 1H), 6,46 (dd, J = 7,3, 6,3 Hz, 1H), 2,34 – 2,29 (m, 6H), 2,07 (s, 3H).
1130	535,20	1,82	
1131	495,40	3,25	
1132	537,50	1,76	
1133	534,20	2,19	
1134	525,33	1,67	1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 12,97 (s, 1H), 8,90 (s, 1H), 8,37 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,86 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,46 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 6,86 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 6,74 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 5,32 (s, 1H), 3,29 (s, 4H), 1,40 (s, 4H), 1,32 (d, J = 6,2 Hz, 6H), 0,96 (s, 6H).
1135	553,50	1,83	
1136	525,40	1,73	
1137	427,27	2,61	
1138	565,20	2,26	1H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ 8,08 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,42 (dd, J = 8,2, 7,3 Hz, 1H), 7,15 (ddd, J = 10,1, 2,4, 1,3 Hz, 1H), 7,11 – 7,04 (m, 2H), 6,91 (s, 2H), 6,69 (dt, J = 10,8, 2,3 Hz, 1H), 6,45 (dd, J = 8,2, 0,9 Hz, 1H), 6,08 (s, 2H), 4,38 (p, J = 6,0 Hz, 1H), 2,26 (s, 3H), 2,00 (s, 6H), 1,21 (d, J = 6,0 Hz, 6H).
1139	534,12	2,71	
1140	537,43	2,95	

Comp. N.º	LC/MS M+1	LC/RT min	RMN
1141	483,20	1,28	
1142	502,14	1,78	
1143	548,20	2,12	
1144	556,60	1,96	
1145	525,33	1,64	
1146	549,43	2,81	1H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ12,19 (s, 1H), 8,13 – 8,10 (d, 1H), 7,74 – 7,63 (m, 2H), 7,49 – 7,46 (d, 1H), 7,29 – 7,23 (m, 2H), 7,00 – 6,96 (m, 3H), 6,74 – 6,71 (d, 1H), 6,56 (s, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,61 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 2,04 (s, 6H)
1147	547,33	2,68	
1148	475,20	2,11	1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 12,10 (s, 1H), 8,02 (s, 2H), 7,95 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,12 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,90 (s, 2H), 2,25 (s, 3H), 1,97 (s, 7H), 1,04 (s, 10H).
1149	558,30	2,00	
1150	551,50	2,09	1H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ 12,37 (s, 1H), 8,09 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,81 (dd, J = 7,1, 2,4 Hz, 1H), 7,64 (dd, J = 8,4, 7,3 Hz, 1H), 7,29 – 7,20 (m, 2H), 7,19 – 7,06 (m, 4H), 6,81 (dt, J = 10,8, 2,3 Hz, 1H), 6,71 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,58 – 6,46 (m, 2H), 4,45 (h, J = 6,0 Hz, 1H), 2,32 (d, J = 3,2 Hz, 3H), 2,04 (s, 3H), 1,22 (d, J = 5,9Hz, 6H).
1151	538,20	1,87	
1152	433,00	1,94	1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 12,24 (s, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,16 (s, 1H), 7,04 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,97

Comp. N.º	LC/MS M+1	LC/RT min	RMN
			(s, 1H), 6,81 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 5,68 (s, 1H), 4,21 (s, 2H), 1,30 (d, J = 48,6 Hz, 14H), 1,11 – 0,97 (m, 5H), 0,60 (s, 3H).
1153	498,00	2,34	1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 12,24 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,96 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,11 (dd, J = 25,3, 6,4 Hz, 2H), 6,91 (s, 2H), 3,89 (s, 3H), 2,70 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 1,94 (s, 6H), 1,05 (s, 9H).
1154	405,21	1,94	
1155	546,20	1,81	
1156	556,50	2,03	
1157	556,50	1,82	
1158	491,00	2,08	1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 12,38 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,47 (d, J = 17,9 Hz, 2H), 7,17 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 6,96 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 6,75 (d, J = 8,4 Hz, 3H), 6,69 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,47 (s, 2H), 5,66 (s, 2H), 2,56 (s, 2H), 2,18 (s, 3H), 1,92 (s, 6H), 1,56 (s, 2H), 0,87 (s, 3H).
1159	542,20	1,58	1H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ 13,47 (s, 1H), 8,26 (dd, J = 5,1, 1,8 Hz, 1H), 8,16 (dd, J = 7,8, 1,8 Hz, 1H), 7,95 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,56 – 7,46 (m, 2H), 7,04 (s, 1H), 6,93 (dt, J = 10,7, 2,3 Hz, 1H), 6,84 (dd, J = 7,8, 5,1 Hz, 1H), 4,04 (q, J = 6,0 Hz, 2H), 3,85 (d, J = 6,5 Hz, 2H), 2,06 – 1,98 (m, 2H), 1,77 – 1,62 (m, 2H), 1,05 (d, J = 6,3 Hz, 6H), 0,99 (d, J = 6,7 Hz, 6H).

Comp. N.º	LC/MS M+1	LC/RT min	RMN
1160	567,60	1,74	
1161	495,00	1,38	1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,94 (s, 1H), 7,36 (s, 2H), 7,01 (s, 5H), 4,38 (d, J = 100,8 Hz, 4H), 3,81 (s, 3H), 2,48 (s, 6H), 2,30 (s, 3H), 1,96 (s, 3H).
1162	540,30	3,03	1H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ 12,70 (s, 1H), 7,82 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,66 (dd, J = 8,4, 7,3 Hz, 1H), 7,52 – 7,37 (m, 3H), 7,22 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 6,92 (dt, J = 10,8, 2,3 Hz, 1H), 6,73 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,48 (s, 1H), 4,74 (s, 2H), 3,85 (d, J = 6,5 Hz, 2H), 3,32 (dd, J = 6,9, 4,5 Hz, 4H), 2,21 (t, J = 5,6 Hz, 4H), 2,09 – 1,90 (m, 1H), 1,00 (d, J = 6,7 Hz, 6H).
1163	548,30	2,13	
1164	448,50	1,41	1H RMN (400 MHz, CDCl3) δ 14,47 (s, 1H), 8,43 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,58 – 7,41 (m, 2H), 6,94 (s, 1H), 3,87 (s, 2H), 3,70 (s, 3H), 3,42 (d, J = 6,3 Hz, 3H), 2,48 (s, 2H), 2,26 (d, J = 13,3 Hz, 2H), 1,36 (s, 9H).
1165	529,20	2,31	
1166	556,30	2,49	1H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ 7,64 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,53 – 7,43 (m, 2H), 7,37 (dt, J = 10,1, 2,0 Hz, 1H), 7,15 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,99 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 6,80 (dt, J = 10,8, 2,3 Hz, 1H), 6,50 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,19 (s, 2H), 4,01 – 3,86 (m, 1H), 3,82 (d, J = 6,6 Hz, 2H), 2,10 – 1,98 (m, 1H),

Comp. N.º	LC/MS M+1	LC/RT min	RMN
			1,94 – 1,77 (m, 1H), 1,73 – 1,62 (m, 2H), 1,60 (s, 3H), 1,49 (s, 3H), 1,43 (dd, J = 18,5, 9,9 Hz, 1H), 0,98 (d, J = 6,7 Hz, 6H), 0,77 (d, J = 6,0 Hz, 3H).
1167	455,40	2,18	1H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ 7,68 (dd, J = 8,2, 1,6 Hz, 1H), 7,34 (ddd, J = 8,5, 7,0, 1,6 Hz, 1H), 6,95 (s, 1H), 6,83 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,75 (s, 2H), 6,67 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 5,41 (s, 2H), 2,17 (s, 3H), 2,09 (s, 6H), 1,15 (s, 9H).
1168	562,04	3,03	1H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ9,10 (s, 1H), 7,83 – 7,80 (d, 1H), 7,52 – 7,48 (m, 3H), 6,95 – 6,91 (d, 1H), 3,86 – 3,83 (d, 2H), 3,26 (m, 4H), 2,10 – 2,00 (m, 1H), 1,36 (m, 4H), 1,01 – 0,98 (d, 6H), 0,96 (s, 6H)
1169	530,22	1,76	
1170	570,60	2,04	
1171	570,44	3,29	1H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ12,58 (s, 1H), 7,77 – 7,74 (d, 1H), 7,61 – 7,59 (m, 2H), 7,49 (s, 2H), 7,44 – 7,40 (d, 1H), 7,33 – 7,28 (m, 2H), 6,93 – 6,89 (d, 1H), 3,85 – 3,82 (m, 5H), 2,47 – 2,37 (m, 2H), 2,11 – 2,03 (m, 2H), 1,89 – 1,82 (m, 1H), 1,61 (s, 3H), 1,57 (s, 3H), 1,41 (t, J = 12,52, 1H), 1,01 – 0,98 (d, 6H), 0,71 – 0,68 (d, 3H)
1172	451,30	1,74	
1173	519,20	1,97	
1174	544,23	1,92	
1175	425,30	1,82	

Comp. N.º	LC/MS M+1	LC/RT min	RMN
1176	530,30	1,99	1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 13,76 (s, 1H), 12,59 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,69 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,40 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 7,26 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,93 – 6,84 (m, 2H), 3,83 (d, J = 6,6 Hz, 2H), 3,17 (s, 0H), 2,58 (d, J = 9,7 Hz, 2H), 2,21 (s, 1H), 2,05 (dt, J = 13,3, 6,7 Hz, 1H), 1,88 (dd, J = 11,7, 5,6 Hz, 1H), 1,60 (d, J = 12,8 Hz, 6H), 1,44 (t, J = 12,1 Hz, 1H), 0,99 (d, J = 6,7 Hz, 6H), 0,87 (d, J = 6,3 Hz, 3H).
1177	535,32	2,85	
1178	537,43	3,07	
1179	534,20	1,99	
1180	540,40	1,98	1H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ 12,44 (s, 1H), 7,72 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,65 (dd, J = 8,4, 7,3 Hz, 1H), 7,47 – 7,40 (m, 2H), 7,23 (dd, J = 16,7, 7,6 Hz, 2H), 6,89 (dt, J = 10,7, 2,3 Hz, 1H), 6,72 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,49 (s, 2H), 4,54 (s, 1H), 3,84 (d, J = 6,5 Hz, 2H), 2,99 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 2,44 (s, 1H), 2,33 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 2,10 – 1,98 (m, 1H), 1,69 – 1,48 (m, 4H), 1,44 – 1,37 (m, 1H), 1,33 – 1,22 (m, 1H), 0,99 (d, J = 6,7 Hz, 6H).
1181	553,50	1,77	
1182	511,20	1,47	
1183	519,12	2,47	
1184	555,43	2,90	1H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ12,41 (s, 1H), 7,71 – 7,68 (d, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,43 – 7,39 (d,

Comp. N.º	LC/MS M+1	LC/RT min	RMN
			1H), 7,29 – 7,24 (m, 3H), 7,12 – 7,09 (d, 1H), 6,93 – 9,85 (m, 2H), 3,85 – 3,82 (d, 2H), 2,14 – 2,00 (m, 1H), 1,90 – 1,83 (m, 1H), 1,61 (s, 3H), 1,57 (s, 3H), 1,41 (t, J = 12,42, 1H), 1,00 – 0,97 (d, 6H), 0,78 – 0,75 (d, 3H)
1185	534,12	2,95	1H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ8,49 (s, 1H), 8,12 – 8,09 (d, 1H), 8,04 – 8,01 (d, 1H), 7,64 – 7,53 (m, 2H), 7,15 – 7,12 (d, 1H), 6,94 (s, 2H), 6,83 – 6,80 (d, 1H), 6,58 – 6,56 (d, 1H), 6,32 (s, 2H), 3,30 (q, J = 7,25, 2H), 2,28 (s, 3H), 2,02 (s, 6H), 1,30 (t, J = 7,02, 3H)
1186	465,50	3,00	
1187	580,20	2,21	
1188	548,20	2,08	
1189	556,35	2,01	
1190	436,30	1,73	
1191	498,30	1,56	
1192	539,40	2,42	1H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ 8,20 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,57 – 7,45 (m, 2H), 7,38 – 7,25 (m, 1H), 7,18 (s, 1H), 7,01 (s, 1H), 6,51 (s, 1H), 6,23 (s, 2H), 4,06 (d, J = 6,6 Hz, 2H), 3,00 – 2,86 (m, 2H), 2,19 – 2,00 (m, 2H), 1,83 (dd, J = 11,7, 5,6 Hz, 1H), 1,62 (s, 3H), 1,56 (s, 3H), 1,37 (t, J = 11,9 Hz, 1H), 0,97 (d, J = 6,7 Hz, 6H), 0,81 (d, J = 6,3 Hz, 3H).
1193	542,40	2,00	

Comp. N.º	LC/MS M+1	LC/RT min	RMN
1194	556,19	2,05	
1195	459,36	1,54	1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8,20 (dd, J = 7,2, 2,2 Hz, 1H), 7,76 (dd, J = 6,3, 2,0 Hz, 1H), 7,74 (s, 1H), 6,41 (dd, J = 7,2, 6,4 Hz, 1H), 3,44 – 3,33 (m, J = 12,4 Hz, 2H), 3,05 – 2,91 (m, J = 12,1, 9,9 Hz, 2H), 2,76 – 2,64 (m, J = 5,6 Hz, 2H), 1,79 – 1,66 (m, J = 12,8 Hz, 6H), 1,66 – 1,54 (m, 1H), 1,54 – 1,39 (m, 2H), 1,25 (s, 6H), 0,95 (d, J = 6,3 Hz, 3H).
1196	496,50	1,44	1H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ 8,28 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 8,02 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,67 (dd, J = 8,4, 7,3 Hz, 1H), 7,31 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 7,20 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,17 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,72 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 3,62 (dt, J = 11,7, 4,6 Hz, 2H), 3,54 (s, 2H), 3,48 (ddd, J = 11,9, 9,2, 3,0 Hz, 3H), 2,36 (s, 3H), 1,42 (ddd, J = 13,4, 9,2, 4,3 Hz, 2H), 1,21 (dt, J = 11,3, 2,9 Hz, 2H), 0,94 (s, 3H).
1197	558,30	1,82	1H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ 12,97 (s, 1H), 7,83 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,70 – 7,60 (m, 2H), 7,52 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,38 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,23 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 6,72 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,48 (s, 2H), 4,12 – 3,99 (m, 2H), 3,94 (d, J = 6,6 Hz, 2H), 2,16 – 2,06 (m, 1H), 2,04 – 1,90 (m, 2H), 1,73 – 1,58 (m, 2H), 1,10 (d, J = 6,2 Hz, 6H), 1,03 (d, J = 6,7 Hz, 7H).
1198	511,30	1,55	1H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ 8,83 (d, J = 2,4

Comp. N.º	LC/MS M+1	LC/RT min	RMN
			Hz, 1H), 8,30 (dd, J = 8,8, 2,5 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,65 (dd, J = 8,4, 7,3 Hz, 1H), 7,23 (dd, J = 7,6, 3,3 Hz, 2H), 6,85 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 6,73 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 5,30 (p, J = 6,2 Hz, 1H), 4,30 – 3,96 (m, 2H), 2,22 – 1,94 (m, 2H), 1,62 – 1,36 (m, 2H), 1,31 (d, J = 6,2 Hz, 6H), 0,97 (d, J = 6,2 Hz, 6H).
1199	496,50	1,94	1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 12,76 – 12,41 (m, 1H), 11,80 (bs, 1H), 8,26 (dd, J = 7,3, 2,1 Hz, 1H), 7,86 – 7,72 (m, 2H), 6,89 (s, 2H), 6,49 – 6,38 (m, J = 6,8 Hz, 1H),2,78 – 2,60 (m, 3H), 2,33 – 2,13 (m, 5H), 1,97 (s, 6H), 1,56 – 1,31 (m, 2H), 0,89 (s, 6H).
1200	462,60	1,55	
1201	596,34	2,23	
1202	548,20	2,13	
1203	527,50	1,40	1H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ 8,61 (dd, J = 4,4, 1,5 Hz, 0H), 8,35 (dd, J = 8,3, 1,5 Hz, 0H), 8,05 (d, J = 7,7 Hz, 0H), 8,02 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,47 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,37 (dd, J = 8,3, 4,4 Hz, 0H), 7,06 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,03 – 6,96 (m, 2H), 6,48 (t, J = 6,2 Hz, 1H), 4,08 (q, J = 6,9 Hz, 2H), 3,66 (dt, J = 11,6, 4,5 Hz, 2H), 3,55 – 3,50 (m, 2H), 3,49 (d, J = 6,2 Hz, 2H), 1,51 (ddd, J = 13,6, 9,3, 4,2 Hz, 2H), 1,35 (t, J = 6,9 Hz, 3H), 1,29 – 1,22 (m, 2H), 1,02 (s, 3H). Relación de rotámeros

Comp. N.º	LC/MS M+1	LC/RT min	RMN
			de aproximadamente 5:1
1204	519,12	2,56	
1205	612,32	2,29	
1206	539,23	1,89	
1207	533,20	1,91	
1208	470,28	2,20	
1209	573,30	1,97	1H RMN (400 MHz, CDCl3) δ 14,58 (s, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,80 (s, 2H), 7,38 (dd, J = 64,6, 37,5 Hz, 7H), 6,89 (d, J = 40,0 Hz, 2H), 5,39 (s, 1H), 4,09 (s, 2H), 3,63 (s, 3H), 2,56 (s, 1H), 2,26 (s, 2H), 1,88 (s, 1H), 1,39 (s, 7H).
1210	556,40	2,99	1H RMN (400 MHz, cloroformo–d) δ 14,73 (s, 1H), 8,49 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,75 – 7,67 (m, 2H), 7,63 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,35 (dd, J = 9,0, 2,1 Hz, 2H), 6,76 – 6,68 (m, 2H), 3,79 (d, J = 6,5 Hz, 2H), 3,50 (s, 2H), 2,88 (t, J = 11,7 Hz, 2H), 2,34 (s, 2H), 2,13 (dq, J = 13,4, 6,7 Hz, 1H), 2,00 (t, J = 6,7 Hz, 1H), 1,05 (dd, J = 6,7, 4,7 Hz, 12H), 0,89 (t, J = 12,3 Hz, 1H).
1211	453,30	1,97	
1212	534,20	1,87	
1213	525,50	2,04	1H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ 13,80 (s, 1H), 12,50 (s, 1H), 8,05 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,81 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,27 – 7,21 (m, 1H), 7,19 – 7,06 (m, 4H), 6,87 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 6,81

Comp. N.º	LC/MS M+1	LC/RT min	RMN
			(dt, J = 10,8, 2,3 Hz, 1H), 4,46 (h, J = 6,0 Hz, 1H), 2,32 (s, 3H), 2,03 (s, 3H), 1,22 (d, J = 6,0 Hz, 6H).
1214	541,33	1,59	
1215	482,30	1,24	
1216	555,29	2,40	
1217	446,30	1,77	
1218	542,40	2,93	
1219	403,00	1,70	1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,11 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,45 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 7,04 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 3,47 (s, 1H), 1,91 (s, 4H), 1,77 (s, 2H), 1,64 (s, 2H), 1,43 (s, 9H).
1220	493,20	0,72	
1221	523,10	2,01	
1222	556,40	1,85	
1223	496,00	2,23	1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 12,42 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,10 (s, 2H), 6,89 (s, 2H), 2,69 (s, 2H), 2,25 (s, 3H), 1,95 (s, 6H), 1,65 (d, J = 36,4 Hz, 4H), 0,92 (s, 6H).
1224	525,36	1,23	
1225	549,43	2,95	
1226	468,00	1,94	1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 12,57 (s, 1H), 11,69 (s, 1H), 8,26 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 8,04 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,13 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 6,91 (s, 2H), 6,46 (s, 1H), 2,26 (s, 3H), 1,96 (s, 6H), 1,32 (s, 3H), 0,68 (d, J = 12,5 Hz, 4H).
1227	555,26	2,37	

Comp. N.º	LC/MS M+1	LC/RT min	RMN
1228	518,22	1,99	
1229	515,10	2,25	
1230	551,20	1,82	
1231	450,30	1,78	
1232	455,30	2,04	
1233	503,00	1,88	1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 12,36 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,28 (s, 4H), 7,20 (s, 2H), 6,87 (s, 2H), 6,69 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 6,48 (s, 2H), 3,93 (s, 2H), 2,23 (s, 3H), 1,94 (s, 6H).
1234	532,20	1,84	
1235	493,00	1,74	1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,32 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,12 (dd, J = 130,1, 74,1 Hz, 7H), 4,30 (d, J = 79,9 Hz, 2H), 3,58 (s, 3H), 2,43 (s, 6H), 2,26 (s, 3H), 1,98 (s, 3H), 1,56 (s, 3H).
1236	457,30	1,26	1H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ 13,17 (s, 1H), 12,90 (s, 1H), 7,86 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,79 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,76 – 7,35 (m, 3H), 6,79 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,51 (s, 1H), 4,29 (s, 3H), 3,96 (d, J = 1,2 Hz, 2H), 1,89 (s, 2H), 1,61 (s, 2H), 1,13 (d, J = 6,1 Hz, 6H).
1237	466,00	1,20	1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 12,29 (s, 1H), 10,30 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,24 (s, 3H), 6,90 (s, 2H), 6,34 (s, 1H), 4,12 (s, 2H), 3,96 (s, 2H), 3,17 (s, 1H), 2,41 (s, 6H), 2,24 (s, 3H), 1,73 (s, 3H).

Comp. N.º	LC/MS M+1	LC/RT min	RMN
1238	543,22	2,35	
1239	482,00	2,13	1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 12,54 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,04 (d, J = 30,5 Hz, 5H), 2,67 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 1,99 (s, 3H), 1,66 (d, J = 20,8 Hz, 4H), 0,98 (s, 6H).
1240	525,40	1,38	1H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ 8,82 (s, 1H), 8,33 – 8,19 (m, 2H), 8,13 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,93 – 6,79 (m, 2H), 5,34 – 5,19 (m, 1H), 2,71 – 2,58 (m, 1H), 2,58 – 2,53 (m, 1H, oscurecido por pico de solvente), 2,26 – 2,12 (m, 1H), 1,88 (dd, J = 12,1, 5,8 Hz, 1H), 1,53 (d, J = 4,5 Hz, 6H), 1,41 (t, J = 12,0 Hz, 1H), 1,29 (d, J = 6,1 Hz, 6H), 0,77 (d, J = 6,2 Hz, 3H).
1241	556,30	2,50	1H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ 7,64 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 6,9 Hz, 2H), 7,41 – 7,30 (m, 1H), 7,15 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 6,99 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,85 – 6,75 (m, 1H), 6,50 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,20 (s, 2H), 3,99 – 3,90 (m, 1H), 3,82 (d, J = 6,7 Hz, 2H), 2,05 (tt, J = 11,5, 5,9 Hz, 1H), 1,93 – 1,79 (m, 1H), 1,74 – 1,62 (m, 2H), 1,63 – 1,56 (m, 3H), 1,49 (s, 3H), 1,44 (t, J = 8,3 Hz, 1H), 0,98 (d, J = 6,8 Hz, 6H), 0,76 (d, J = 6,1 Hz, 3H).
1242	498,30	1,77	1H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ 7,58 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,48 – 7,42 (m, 2H), 6,99 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,67 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,47 (d, J = 8,3 Hz,

Comp. N.º	LC/MS M+1	LC/RT min	RMN
			1H), 6,40 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 6,15 (s, 2H), 5,30 (p, J = 6,6 Hz, 1H), 3,08 – 2,92 (m, 2H), 2,18 – 2,03 (m, 1H), 1,80 (dd, J = 11,7, 5,6 Hz, 1H), 1,49 (d, J = 8,4 Hz, 6H), 1,38 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 1,36 – 1,33 (m, 1H), 1,31 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 0,82 (d, J = 6,3 Hz, 3H).
1243	455,23	2,02	
1244	525,42	2,95	
1245	532,20	1,90	
1246	455,00	2,02	1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 13,78 (s, 1H), 12,23 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,08 (s, 1H), 7,01 (s, 2H), 6,83 (s, 1H), 2,67 (s, 2H), 2,29 (s, 3H), 2,00 (s, 3H), 1,66 (d, J = 22,4 Hz, 4H), 0,98 (s, 6H).
1247	525,30	1,61	1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 12,43 (s, 1H), 8,84 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,28 (dd, J = 8,7, 2,5 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,63 (dd, J = 8,4, 7,3 Hz, 1H), 7,19 (dd, J = 10,1, 7,4 Hz, 2H), 6,86 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 6,68 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 5,38 – 5,27 (m, 1H), 2,59 (d, J = 9,1 Hz, 2H), 2,22 (s, 1H), 1,87 (dd, J = 11,9, 5,6 Hz, 1H), 1,59 (d, J = 1,7 Hz, 6H), 1,42 (t, J = 12,1 Hz, 1H), 1,31 (d, J = 6,2 Hz, 6H), 0,88 (d, J = 6,3 Hz, 3H).
1248	551,40	1,81	
1249	535,50	2,04	1H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ 8,33 (dd, J = 3,3, 2,2 Hz, 2H), 8,11 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,96

Comp. N.º	LC/MS M+1	LC/RT min	RMN
			(dd, J = 2,4, 1,1 Hz, 1H), 7,91 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,20 – 7,05 (m, 2H), 6,96 (s, 2H), 3,88 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 2,12 (s, 3H), 2,01 (s, 6H).
1250	455,30	2,04	
1251	535,32	2,59	
1252	512,30	2,05	1H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ 8,92 (s, 1H), 8,27 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 7,67 (bs, 1H), 7,45 (bs, 2H), 7,04 (bs, 1H), 6,50 (bs, 1H), 6,16 (bs, 1H), 4,48 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 2,99 (bs, 1H), 2,15 (bs, 1H), 1,85 (dd, J = 10,7, 5,0 Hz, 1H), 1,64 (s, 3H), 1,59 (s, 3H), 1,40 (t, J = 7,0 Hz, 4H), 0,85 (d, J = 6,2 Hz, 3H).
1253	517,00	1,95	1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 12,34 (s, 1H), 7,95 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,87 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,23 (s, 6H), 6,87 (s, 2H), 6,71 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,54 (s, 2H), 2,86 (s, 4H), 2,23 (s, 3H), 1,94 (s, 6H).
1254	572,40	1,94	1H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ 12,24 (s, 1H), 7,64 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,54 – 7,50 (m, 1H), 7,50 – 7,44 (m, 1H), 7,29 – 7,19 (m, 1H), 6,99 (s, 1H), 6,90 – 6,84 (m, 1H), 6,71 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,51 (s, 2H), 4,10 (s, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,82 (d, J = 6,6 Hz, 2H), 2,10 – 2,00 (m, 1H), 1,97 – 1,85 (m, 2H), 1,69 – 1,55 (m, 2H), 1,08 (d, J = 6,2 Hz, 6H), 0,99 (d, J = 6,7 Hz, 6H).

Comp. N.º	LC/MS M+1	LC/RT min	RMN
1255	551,53	3,15	
1256	452,40	1,77	
1257	578,15	2,02	
1258	556,40	2,20	
1259	524,60	1,51	
1260	590,33	2,18	
1261	494,50	1,86	
1262	509,30	1,51	1H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ 8,54 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,97 – 7,82 (m, 1H), 7,74 (dd, J = 5,2, 1,7 Hz, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,49 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,21 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,03 (s, 1H), 6,57 – 6,43 (m, 1H), 6,24 (s, 2H), 3,06 (h, J = 6,9 Hz, 1H), 2,91 (d, J = 11,8 Hz, 2H), 2,16 – 2,09 (m, 1H), 1,84 (dd, J = 11,8, 5,7 Hz, 1H), 1,64 (s, 3H), 1,58 (s, 3H), 1,38 (t, J = 12,0 Hz, 1H), 1,28 (d, J = 6,8 Hz, 6H), 0,82 (d, J = 6,3 Hz, 3H).
1263	557,22	2,39	
1264	568,90	2,98	
1265	425,30	1,76	
1266	558,30	2,04	
1267	558,30	2,75	
1268	563,30	2,00	
1269	570,30	1,86	1H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ 12,46 (s, 1H), 7,68 – 7,59 (m, 2H), 7,21 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 6,96 – 6,82 (m, 3H), 6,68 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,51 (s, 2H), 3,80 (d, J = 6,5 Hz, 2H), 2,71 – 2,53 (m, 2H),

Comp. N.º	LC/MS M+1	LC/RT min	RMN
			2,27–2,15 (m oscuro, 1H), 2,22 (s, 3H), 2,09 – 1,97 (m, 1H), 1,82 (dd, J = 11,9, 5,7 Hz, 1H), 1,47 (d, J = 11,2 Hz, 6H), 1,38 (t, J = 12,0 Hz, 1H), 0,97 (d, J = 6,7 Hz, 6H), 0,87 (d, J = 6,2 Hz, 3H).
1270	539,37	1,68	1H RMN (400 MHz, cloroformo–d) δ 14,94 (s, 1H), 8,88 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,82 (d, J = 8,3Hz, 1H), 8,34 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,95 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,76 (dd, J = 8,9, 7,0 Hz, 1H), 7,42 (dd, J = 18,0, 8,0 Hz, 2H), 6,95 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 4,27 (s, 2H), 4,10 (s, 2H), 2,55 – 2,47 (m, 2H), 2,38 – 2,32 (m, 2H), 1,44 (d, 6H), 1,33 – 1,22 (m, 2H), 1,07 (d, J = 5,4 Hz, 9H).
1271	497,26	1,52	
1272	504,50	1,47	
1273	464,50	1,25	
1274	565,20	1,98	
1275	560,24	2,67	
1276	543,43	2,75	
1277	538,20	1,94	
1278	490,00	1,57	1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 12,54 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,21 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 8,12 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,65 (s, 2H), 7,43 (s, 1H), 7,23 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 6,97 (s, 2H), 6,72 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,58 (s, 1H), 2,29 (s, 3H), 2,04 (s, 6H).
1279	556,40	2,92	

Comp. N.º	LC/MS M+1	LC/RT min	RMN
1280	481,50	2,07	1H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ 7,95 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,63 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,20 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,00 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 6,89 (s, 2H), 6,69 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,45 (s, 2H), 3,03 – 2,93 (m, 1H), 2,24 (s, 3H), 1,96 (s, 6H), 1,83 – 1,66 (m, 2H), 1,52 – 1,33 (m, 6H).
1281	584,20	2,29	
1282	528,27	1,94	
1283	525,30	1,70	
1284	554,20	1,94	
1285	502,30	157,00	
1286	542,16	1,90	
1287	524,30	1,47	
1288	499,35	1,42	
1289	556,40	2,76	1H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ 12,47 (s, 1H), 7,78 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,69 – 7,57 (m, 1H), 7,56 – 7,46 (m, 1H), 7,41 (dt, J = 10,1, 1,8 Hz, 1H), 7,26 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,21 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 6,89 (dt, J = 10,7, 2,3 Hz, 1H), 6,69 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 3,83 (d, J = 6,7 Hz, 2H), 2,61 (dq, J = 9,7, 4,9 Hz, 2H), 2,24 (d, J = 15,8 Hz, 1H), 2,06 (dq, J = 13,3, 6,7 Hz, 1H), 1,93 – 1,82 (m, 1H), 1,61 (s, 3H), 1,59 (s, 3H), 1,48 – 1,33 (m, 1H), 1,32 – 1,20 (m, 2H), 0,99 (d, J = 6,6 Hz, 6H), 0,88 (d, J = 6,2 Hz, 3H).
1290	504,20	1,70	

Comp. N.º	LC/MS M+1	LC/RT min	RMN
1291	420,40	1,77	
1292	425,00	1,60	1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 13,87 (s, 1H), 12,65 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,34 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,09 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 6,78 (s, 1H), 2,80 (s, 2H), 2,32 (s, 3H), 1,76 (s, 4H), 1,29 (s, 6H).
1293	545,13	1,54	1H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ 12,98 (s, 1H), 12,57 (s, 1H), 8,26 (dd, J = 7,3, 2,1 Hz, 1H), 7,85 (dd, J = 6,7, 2,1 Hz, 2H), 7,79 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,66 (dd, J = 8,3, 1,9 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,34 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 6,45 (t, J = 6,8 Hz, 1H), 4,17 – 4,05 (m, 4H), 2,02 – 1,90 (m, 2H), 1,87 – 1,74 (m, 2H), 1,74 – 1,63 (m, 2H), 1,14 (d, J = 6,2 Hz, 6H), 1,03 (t, J = 7,4 Hz, 3H).
1294	475,20	4,69	1H RMN (300 MHz, CDCl3) δ 1,07 (s, 9H), 2,05 (s, 6H), 2,32 (s, 3H), 5,34 (s, 2H), 6,89 (s, 2H), 7,09 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,68 (s, 1H), 8,39 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 10,50 (s, 1H).
1295	523,20	2,12	
1296	526,20	1,89	
1297	466,00	2,03	1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 11,55 (s, 1H), 7,91 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,07 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,89 (s, 2H), 6,61 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 6,14 (s, 2H), 2,25 (s, 3H), 1,92 (s, 6H), 1,31 (s, 3H), 0,66 (d, J = 16,9 Hz, 4H).
1298	447,40	1,73	

Comp. N.º	LC/MS M+1	LC/RT min	RMN
1299	543,13	2,65	
1300	504,20	2,01	
1301	552,20	2,01	
1302	516,25	1,67	
1303	568,35	2,14	
1304	582,28	2,12	1H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ 12,68 (s, 1H), 7,88 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,66 (dd, J = 8,4, 7,3 Hz, 1H), 7,59 – 7,36 (m, 3H), 7,22 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 6,91 (dt, J = 10,7, 2,3 Hz, 1H), 6,72 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,50 (s, 2H), 5,62 (qd, J = 8,1, 3,9 Hz, 1H), 3,93 – 3,73 (m, 2H), 2,98 (dt, J = 10,0, 6,8 Hz, 1H), 2,84 – 2,73 (m, 1H), 2,21 – 1,79 (m, 5H), 0,99 (d, J = 6,7 Hz, 6H).
1305	485,20	2,18	1H RMN (400 MHz, CDCl3) δ 9,71 (s, 1H), 8,11 – 7,78 (m, 2H), 7,44 (s, 2H), 6,76 (s, 2H), 5,45 (s, 2H), 3,85 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 2,14 (s, 6H), 1,20 (d, J = 8,8 Hz, 10H).1H RMN (400 MHz, DMSO) ? 7,30 (dd, J = 9,0, 6,8 Hz, 2H), 7,18 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 6,94 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,73 (s, 2H), 5,14 (s, 2H), 4,09 (s, 3H), 3,67 (s, 3H), 2,15 (s, 3H), 2,07 (s, 6H), 1,19 (s, 9H).
1306	456,08	2,91	
1307	450,30	1,79	
1308	557,24	2,64	1H RMN (400 MHz, CDCl3) δ8,78 – 8,75 (d, 1H), 7,90 – 7,87 (d, 1H), 7,49 – 7,43 (m, 1H), 7,30 (s, 2H), 6,96 – 6,93 (d, 1H), 6,77 – 6,67 (m, 2H), 4,05

Comp. N.º	LC/MS M+1	LC/RT min	RMN
			(t, J = 9,23, 1H), 3,80 – 3,77 (d, 2H), 3,48 (t, J = 9,45, 1H),2,9 6 – 2,86 (m, 1H), 2,39 – 2,30 (m, 1H), 2,21 – 2,01 (m, 2H), 1,65 (s, 3H), 1,36 – 1,34 (m, 6H), 1,07 – 1,04 (d, 6H)
1309	556,34	3,03	1H RMN (400 MHz, CDCl3) δ8,47 – 8,44 (d, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,67 – 7,62 (m, 2H), 7,41 – 7,34 (m, 3H), 7,11 – 7,08 (d, 1H), 6,74 – 6,70 (d, 1H), 3,79 – 3,76 (d, 2H), 3,27 (m, 4H), 2,18 – 2,08 (m, 1H), 1,79 (m, 4H), 1,1 3 (s, 6H), 1,07 – 1,04 (d, 6H)
1310	467,00	2,08	1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 11,99 (s, 1H), 7,99 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,20 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,10 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 6,89 (s, 2H), 6,69 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,49 (s, 2H), 2,25 (s, 3H), 1,94 (s, 6H), 1,32 (s, 3H), 0,67 (d, J = 17,0 Hz, 4H).
1311	484,00	1,99	1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 12,34 (s, 1H), 11,45 (s, 1H), 8,14 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 7,17 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 6,94 (s, 2H), 6,30 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 2,60 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 2,00 (s, 6H), 1,04 (s, 9H),1H RMN (400 MHz, DMSO) ? 12,34 (s, 1H), 11,45 (s, 1H), 8,14 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 7,17 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 6,94 (s, 2H), 6,30 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 2,60 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 2,00 (s, 6H), 1,04 (s, 9H).
1312	507,50	1,66	

Comp. N.º	LC/MS M+1	LC/RT min	RMN
1313	568,40	2,73	
1314	469,26	2,08	
1315	578,16	2,04	
1316	511,20	1,24	1H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ 13,74 (s, 1H), 8,94 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,39 (dt, J = 8,7, 2,2 Hz, 1H), 8,30 – 8,18 (m, 2H), 8,05 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,25 (s, 2H), 6,98 – 6,82 (m, 2H), 5,41 – 5,26 (m, 1H), 4,21 – 4,04 (m, 2H), 2,23 – 2,06 (m, 2H), 1,83 – 1,67 (m, 2H), 1,32 (d, J = 6,2 Hz, 6H), 1,08 (d, J = 6,4 Hz, 6H).
1317	521,30	1,88	
1318	441,19	1,93	
1319	604,30	3,24	
1320	533,22	3,07	
1321	488,50	2,74	
1322	497,15	1,62	
1323	579,45	3,40	1H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ12,20 (s, 1H), 7,86 – 7,83 (d, 1H), 7,73 – 7,70 (d, 1H), 7,56 – 7,46 (m, 4H), 7,33 (t, J = 8,13, 1H), 7,21 – 7,11 (m, 2H), 6,94 – 6,90 (d, 1H), 3,85 – 3,82 (d, 2H), 3,13 (m, 4H), 2,06 – 1,9 8 (m, 1H), 1,15 (m, 4H), 1,00 – 0,97 (d, 6H), 0,81 (s, 6H)
1324	545,21	2,05	
1325	525,50	2,00	
1326	549,43	2,77	
1327	525,30	1,74	

Comp. N.º	LC/MS M+1	LC/RT min	RMN
1328	539,60	1,73	
1329	532,20	1,85	
1330	479,30	2,16	
1331	442,21	1,80	
1332	554,10	2,14	
1333	540,31	1,96	
1334	466,23	1,66	
1335	498,40	1,68	
1336	549,43	3,01	
1337	533,22	3,10	1H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ8,10 – 8,07 (d, 1H), 7,71 – 7,52 (m, 4H), 7,18 – 7,15 (d, 1H), 7,93 – 7,90 (m, 4H), 6,60 – 6,57 (d, 1H), 6,36 (s, 2H), 4,04 (q, J = 6,92, 2H), 2,28 (s, 3H), 2,03 (s, 6H), 1,31 (t, J = 6,92,3H)
1338	481,00	1,10	1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 9,61 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,13 (s, 1H), 7,06 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 6,90 (s, 2H), 6,86 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 6,68 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 6,56 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,23 (s, 2H), 4,14 (d, J = 12,7 Hz, 1H), 4,01 (d, J = 12,7 Hz, 1H), 3,92 (s, 2H), 2,38 (s, 6H), 2,24 (s, 3H), 1,69 (s, 3H).
1339	607,21	2,04	
1340	557,00	1,91	1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 13,27 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,03 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,83 (dd, J = 12,8, 7,9 Hz, 2H), 7,54 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 6,94 (s, 1H), 4,58 (s, 2H), 3,84

Comp. N.º	LC/MS M+1	LC/RT min	RMN
			(s, 2H), 3,64 (d, J = 12,8 Hz, 2H), 2,87 (t, J = 12,1 Hz, 2H), 2,11 – 1,98 (m, 3H), 1,57 (d, J = 10,1 Hz, 3H), 1,18 (t, J = 10,6 Hz, 2H), 1,00 (d, J = 6,7 Hz, 6H), 0,91 (d, J = 6,0 Hz, 3H).
1341	539,20	1,83	
1342	494,00	1,64	1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8,45 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 8,26 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 8,21 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,19 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,13 (s, 2H), 7,05 (s, 1H), 6,88 (s, 1H), 6,81 (s, 2H), 4,33 (d, J = 15,1 Hz, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,73 (s, 2H), 3,58 (d, J = 13,6 Hz, 2H), 2,79 (s, 2H), 2,20 (s, 3H), 2,11 (s, 6H), 2,00 (s, 2H).
1343	494,40	1,60	
1344	505,31	2,55	
1345	538,60	1,23	
1346	509,00	1,44	1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 9,91 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,15 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 7,04 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,92 (s, 3H), 6,82 (s, 1H), 4,15 (s, 3H), 4,03 (s, 4H), 2,38 (s, 6H), 2,25 (s, 3H), 1,78 (s, 3H), 1,25 (s, 3H).
1347	496,00	2,28	
1348	592,19	1,91	
1349	445,22	2,12	
1350	442,21	1,80	
1351	522,00	1,87	1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 13,07 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,05 (d, J = 15,1 Hz, 3H), 7,56 (s, 2H),

Comp. N.º	LC/MS M+1	LC/RT min	RMN
			7,42 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,05 (dd, J = 67,1, 10,4 Hz, 5H), 4,78 (s, 1H), 2,34 (s, 3H), 1,31 (d, J = 5,9 Hz, 6H).
1352	499,30	1,61	1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 14,22 – 13,30 (m, 1H), 12,56 (s, 1H), 8,83 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,28 (dd, J = 8,7, 2,5 Hz, 1H), 7,96 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,17 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,86 (dd, J = 5,5, 3,1 Hz, 2H), 5,31 (dt, J = 12,3, 6,2 Hz, 1H), 2,58 (dd, J = 17,5, 7,2 Hz, 2H), 2,21 (s, 1H), 1,88 (dd, J = 11,8, 5,7 Hz, 1H), 1,59 (d, J = 8,8 Hz, 6H), 1,43 (t, J = 12,1 Hz, 1H), 1,31 (d, J = 6,2 Hz, 6H), 0,87 (d, J = 6,3 Hz, 3H).
1353	464,00	1,53	1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 13,86 (s, 1H), 12,60 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,12 (d, J = 4,6 Hz, 2H), 7,99 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,63 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,42 (s, 1H), 6,96 (s, 2H), 6,89 (s, 1H), 2,29 (s, 3H), 2,03 (s, 6H).
1354	497,21	1,50	
1355	424,30	1,84	
1356	540,00	3,27	1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 12,36 (s, 1H), 8,13 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,28 – 7,19 (m, 2H), 7,17 (s, 1H), 6,95 (s, 2H), 6,84 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 6,70 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 6,51 (s, 2H), 3,65 (d, J = 6,5 Hz, 2H), 2,27 (s, 3H), 2,11 – 1,92 (m, 7H), 0,97 (d, J = 6,7 Hz, 6H).
1357	496,20	2,09	1H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ 12,56 (s, 1H),

Comp. N.º	LC/MS M+1	LC/RT min	RMN
			11,86 (s, 1H), 8,26 (dd, J = 7,2, 2,1 Hz, 1H), 8,03 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,04 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 6,95 – 6,91 (m, 2H), 6,46 (dd, J = 7,3, 6,3 Hz, 1H), 2,47 – 2,36 (m, 1H), 2,26 (s, 3H), 1,98 (s, 6H), 1,78 – 1,50 (m, 6H), 1,21 (h, J = 10,9, 10,4 Hz, 4H).
1358	465,39	3,36	1H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ11,0 (s, 1H), 7,98 – 7,95 (d, 1H), 7,75 – 7,72 (d, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,24 (t, J = 7,8, 1H), 7,01 – 6,95 (m, 2H), 6,87 – 6,84 (m, 2H), 6,68 (s, 1H), 5,36 (s, 2H), 1,94 (s, 6H), 1,14 (s, 9H)
1359	586,60	2,24	
1360	548,60	1,60	
1361	587,30	2,22	
1362	546,20	2,01	1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 12,63 (s, 1H), 7,77 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,69 – 7,57 (m, 1H), 7,52 – 7,40 (m, 2H), 7,35 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 6,90 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 6,73 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,52 (s, 2H), 5,32 (d, J = 54,8 Hz, 1H), 4,64 (t, J = 6,6 Hz, 1H), 3,84 (d, J = 6,6 Hz, 2H), 3,34 – 3,15 (m, 2H), 2,36 – 2,15 (m, 1H), 2,05 (dt, J = 13,2, 5,3 Hz, 1H), 1,99 – 1,83 (m, 1H), 1,28 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 1,00 (d, J = 6,7 Hz, 6H).
1363	525,50	1,65	
1364	522,30	1,85	1H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ 12,25 (s, 1H),

Comp. N.º	LC/MS M+1	LC/RT min	RMN
			7,62 (dd, J = 8,4, 7,3 Hz, 1H), 7,45 – 7,32 (m, 3H), 7,36 – 7,24 (m, 3H), 7,18 (dd, J = 7,3, 0,7 Hz, 1H), 6,67 (dd, J = 8,4, 0,8 Hz, 1H), 6,45 (s, 2H), 2,60 – 2,51 (m, 2H), 2,21 (ddt, J = 17,6, 11,9, 6,4 Hz, 1H), 1,86 (dd, J = 11,8, 5,6 Hz, 1H), 1,58 (d, J = 8,4 Hz, 6H), 1,46 – 1,35 (m, 1H), 1,13 (s, 9H), 0,90 – 0,79 (m, 3H).
1365	593,20	2,40	
1366	580,50	1,89	
1367	550,40	2,69	1H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ 10,55 (s, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,20 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,05 (q, J = 7,9 Hz, 2H), 6,85 (d, J = 8,2 Hz, 3H), 4,01 (dd, J = 15,5, 9,3 Hz, 3H), 3,79 (q, J = 14,0, 13,4 Hz, 4H), 2,45 (t, J = 7,7 Hz, 2H), 2,31 (s, 6H), 2,23 (s, 3H), 1,61 (s, 3H), 1,52 (p, J = 7,4 Hz, 2H), 1,24 (t, J = 6,9 Hz, 3H), 0,91 (t, J = 7,4 Hz, 3H).
1368	583,20	2,10	1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 12,61 (s, 1H), 7,99 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,89 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,64 (dd, J = 8,3, 7,4 Hz, 1H), 7,58 – 7,49 (m, 2H), 7,21 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 6,95 (dt, J = 10,8, 2,3 Hz, 1H), 6,79 – 6,68 (m, 1H), 6,54 (s, 2H), 5,90 (s, 1H), 3,86 (d, J = 6,6 Hz, 2H), 3,32 (s, 1H), 2,42 (s, 2H), 1,22 (s, 6H), 1,15 (s, 6H), 1,00 (d, J = 6,7 Hz, 6H).
1369	500,30	1,27	
1370	521,50	2,27	

Comp. N.º	LC/MS M+1	LC/RT min	RMN
1371	571,40	1,57	
1372	509,00	1,34	1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,10 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,25 (s, 2H), 6,97 (s, 3H), 6,87 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 6,61 (s, 1H), 4,40 (s, 1H), 4,17 (s, 2H), 4,04 (s, 2H), 2,44 (s, 6H), 2,29 (s, 3H), 1,85 (s, 2H), 1,32 (s, 3H), 1,15 (d, J = 6,1 Hz, 1H).
1373	472,50	1,50	
1374	557,08	2,48	
1375	527,20	1,99	1H RMN (400 MHz, cloroformo–d) δ 8,87 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,54 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 8,22 (dd, J = 8,7, 2,6 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,78 (dd, J = 8,6, 4,5 Hz, 2H), 5,38 (hept, J = 6,2 Hz, 1H), 3,94 (q, J = 6,4 Hz, 2H), 2,34 (ddt, J = 9,8, 7,1, 3,7 Hz, 2H), 2,11 – 1,89 (m, 2H), 1,38 (d, J = 6,1 Hz, 6H), 1,34 – 1,22 (m, 6H).
1376	509,30	2,27	
1377	528,60	1,89	
1378	484,30	1,57	1H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ 12,31 (s, 1H), 7,61 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 7,17 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 6,66 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,58 – 6,37 (m, 3H), 3,23 – 3,11 (m, 1H), 2,62 – 2,53 (m, 2H, oscurecido por pico de solvente), 2,28 (s, 1H), 2,25 – 2,12 (m, 1H), 1,88 – 1,69 (m, 3H), 1,54 (dd, J = 7,9, 4,6 Hz, 7H), 1,47 – 1,03 (m, 7H), 0,87 (d, J = 6,2 Hz, 3H).

Comp. N.º	LC/MS M+1	LC/RT min	RMN
1379	456,20	1,38	
1380	594,50	1,84	
1381	570,45	1,21	
1382	541,40	0,80	
1383	552,50	1,18	
1384	466,30	1,45	
1385	556,30	2,20	
1386	430,30	1,14	
1387	595,30	2,32	1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 12,41 (s, 1H), 8,09 (s, 2H), 7,60 (s, 1H), 7,55 – 7,47 (m, 2H), 7,13 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 6,97 (d, J = 10,3 Hz, 1H), 6,69 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,54 (s, 2H), 6,20 (s, 1H), 3,86 (d, J = 6,5 Hz, 2H), 3,62 (s, 1H), 2,82 – 2,71 (m, 1H), 2,09 – 2,00 (m, 1H), 1,25 (d, J = 6,9 Hz, 6H), 1,16 (d, J = 6,9 Hz, 6H), 1,00 (d, J = 6,7 Hz, 6H).
1388	653,40	1,88	1H RMN (400 MHz, Metanol–d4) δ 7,81 (d, J = 13,5 Hz, 1H), 7,78 – 7,66 (m, 1H), 7,35 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 6,88 (dd, J = 8,6, 5,6 Hz, 1H), 5,93 (dd, J = 12,2, 5,1 Hz, 1H), 4,45 (s, 1H), 4,39 (t, J = 6,3 Hz, 1H), 3,77 – 3,51 (m, 1H), 3,27 – 3,16 (m, 1H), 3,00 (dd, J = 20,5, 12,5 Hz, 1H), 2,67 (s, 1H), 2,28 (s, 1H), 2,17 (td, J = 13,3, 7,0 Hz, 1H), 2,04 (s, 2H), 1,92 (s, 1H), 1,85 – 1,69 (m, 1H), 1,52 (d, J = 5,2 Hz, 3H), 1,49 (s, 9H), 1,45 – 1,35 (m, 12H), 1,23 – 1,12 (m, 3H).
1389	584,40	1,34	

Comp. N.º	LC/MS M+1	LC/RT min	RMN
1390	481,30	2,02	
1391	590,60	2,05	
1392	499,00	1,23	1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,91 (s, 1H), 7,43 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 16,0 Hz, 2H), 7,21 – 7,09 (m, 3H), 7,05 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 6,95 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 4,52 (s, 4H), 4,09 (s, 2H), 2,55 (s, 3H), 1,92 (s, 3H), 1,33 (s, 3H).
1393	532,00	1,84	1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 11,63 (s, 1H), 10,77 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,64 (s, 2H), 7,45 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,15 (s, 1H), 6,83 (s, 3H), 6,67 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 6,55 (s, 1H), 3,97 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 3,73 (s, 1H), 3,57 (s, 3H), 2,23 (d, J = 15,3 Hz, 9H), 2,07 (s, 1H), 1,56 (s, 3H), 1,23 (s, 3H).
1394	526,00	1,67	1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 10,45 (s, 1H), 7,34 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,08 (s, 1H), 6,98 (s, 1H), 6,87 (d, J = 8,4 Hz, 3H), 6,81 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 5,52 (s, 1H), 4,08 (d, J = 12,3 Hz, 1H), 4,01 (s, 2H), 3,83 (d, J = 19,7 Hz, 3H), 2,34 (s, 6H), 2,24 (s, 3H), 2,08 (s, 1H), 1,64 (s, 3H), 1,25 (s, 3H).
1395	557,36	2,50	
1396	540,00	3,26	1H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ 8,09 – 7,95 (m, 2H), 7,79 – 7,70 (m, 2H), 7,70 – 7,61 (m, 2H), 7,48 (dd, J = 2,3, 1,4 Hz, 1H), 7,40 (ddd, J = 10,2, 2,4, 1,4 Hz, 1H), 7,27 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,89 (dt, J = 10,7, 2,3 Hz, 1H), 3,92 – 3,67 (m, 3H), 2,43 (t,

Comp. N.º	LC/MS M+1	LC/RT min	RMN
			J = 10,3 Hz, 1H), 2,36 (dd, J = 10,1, 7,0 Hz, 1H), 2,08 (ddt, J = 32,6, 13,3, 6,3 Hz, 2H), 1,83 (dd, J = 11,9, 5,5 Hz, 1H), 1,57 (d, J = 17,5 Hz, 6H), 1,38 (t, J = 12,1 Hz, 1H), 1,04 (d, J = 6,1 Hz, 5H), 0,98 (d, J = 6,7 Hz, 6H), 0,66 (d, J = 6,3 Hz, 3H).
1397	538,30	1,25	
1398	524,30	1,17	
1399	538,30	1,25	
1400	558,34	2,73	1H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ 12,46 (s, 1H), 7,77 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,62 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,51 – 7,46 (m, 1H), 7,40 (dt, J = 9,9, 1,9 Hz, 1H), 7,22 (dd, J = 22,1, 7,6 Hz, 2H), 6,89 (dt, J = 10,9, 2,3 Hz, 1H), 6,67 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,48 (s, 2H), 3,83 (d, J = 6,6 Hz, 2H), 2,26 – 2,13 (m, 1H), 2,05 (dt, J = 13,3, 6,7 Hz, 1H), 1,94 – 1,83 (m, 1H), 1,60 (d, J = 6,8 Hz, 6H), 1,42 (t, J = 12,1 Hz, 1H), 0,99 (d, J = 6,7 Hz, 6H), 0,88 (d, J = 6,3 Hz, 3H).
1401	430,00	1,49	1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 12,40 (s, 1H), 7,69 – 7,49 (m, 2H), 7,24 – 7,07 (m, 1H), 6,82 – 6,61 (m, 2H), 4,84 (s, 2H), 3,46 (s, 4H), 2,42 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 2,12 – 2,00 (m, 2H), 1,27 (s, 9H), 1,23 (dd, J = 6,7, 2,7 Hz, 2H).
1402	561,40	2,07	
1403	541,00	1,79	1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 7,64 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,16 (s, 1H), 7,07 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,92 (s, 3H), 4,24 – 3,99 (m,

Comp. N.º	LC/MS M+1	LC/RT min	RMN
			6H), 3,84 (s, 3H), 2,40 (s, 6H), 2,25 (s, 4H), 2,07 (s, 1H), 1,75 (s, 3H), 1,24 (s, 3H).
1404	661,40	1,84	1H RMN (400 MHz, Metanol–d4) δ 7,73 (s, 1H), 7,67 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 7,43 – 7,27 (m, 6H), 6,77 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 5,59 (s, 1H), 5,18 (s, 2H), 4,11 (s, 2H), 3,72 (s, 2H), 3,39 (q, J = 16,4, 13,3 Hz, 1H), 3,12 (t, J = 10,2 Hz, 1H), 2,57 (s, 1H), 2,40 (s, 2H), 2,09 (dd, J = 12,5, 6,8 Hz, 1H), 1,72 (t, J = 11,8 Hz, 1H), 1,53 (s, 3H), 1,44 (s, 3H), 1,39 (s, 9H), 1,11 (d, J = 6,5 Hz, 3H).
1405	568,39	1,26	1H RMN (400 MHz, Metanol–d4) δ 7,70 (dd, J = 8,5, 7,3 Hz, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,36 (dd, J = 7,3, 0,8 Hz, 1H), 6,81 (dd, J = 8,6, 0,8 Hz, 1H), 5,93 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 3,10 (t, J = 9,1 Hz, 1H), 2,95 (t, J = 10,3 Hz, 1H), 2,71 – 2,57 (m, 2H), 2,46 (dd, J = 11,1, 6,4 Hz, 1H), 2,36 (d, J = 2,1 Hz, 2H), 2,02 (dd, J = 12,2, 6,2 Hz, 1H), 1,62 (t, J = 12,0 Hz, 1H), 1,57 (s, 3H), 1,53 (s, 3H), 1,40 (s, 9H), 1,17 (d, J = 1,3 Hz, 6H), 1,04 (d, J = 6,5 Hz, 3H).
1406	529,20	2,32	1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 7,90 – 7,84 (m, 1H), 7,54 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,51 – 7,40 (m, 3H), 7,07 (dt, J = 7,3, 2,6 Hz, 1H), 6,85 (dt, J = 10,7, 2,2 Hz, 1H), 6,47 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,13 (s, 2H), 5,07 (dq, J = 119,9, 7,4 Hz, 1H), 3,85 (d, J = 6,6 Hz, 2H), 2,46 – 2,18 (m, 2H), 2,14 – 2,01 (m, 3H), 2,01 – 1,76 (m, 2H), 1,36 – 1,21 (m, 1H), 1,16 (d,

Comp. N.º	LC/MS M+1	LC/RT min	RMN
			J = 6,7 Hz, 2H), 1,05 – 0,91 (m, 7H).
1407	542,50	1,65	1H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ 12,46 (s, 1H), 7,82 (s amplio, 1H), 7,59 (br s, 1H), 7,16 (br s, 1H), 6,89 (br s, 1H), 6,64 (br s, 1H), 6,45 (br s, 2H), 5,80 (s, 1H), 3,89 (d, J = 6,6 Hz, 2H), 2,67 (br s, 2H), 2,20 (br s, 1H), 2,02 (dt, J = 13,3, 6,7 Hz, 1H), 1,86 (dd, J = 12,0, 5,6 Hz, 1H), 1,53 (s, 3H), 1,49 (s, 3H), 1,39 (t, J = 12,0 Hz, 1H), 0,95 (d, J = 6,7 Hz, 6H), 0,87 (d, J = 6,3 Hz, 3H).
1408	481,00	1,15	1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,95 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,34 (s, 5H), 7,14 (d, J = 42,4 Hz, 2H), 6,96 (s, 1H), 4,65 (s, 2H), 4,37 (s, 2H), 4,08 (s, 2H), 2,53 (s, 3H), 2,07 (s, 3H), 1,90 (s, 3H), 1,35 (s, 3H).
1409	556,50	2,19	
1410	547,50	2,33	
1411	512,50	1,78	1H RMN (400 MHz, cloroformo–d) δ 13,85 (br s, 1H),8,35 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,31 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,70 – 7,59 (m, 2H), 6,68 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 6,28 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 3,61 (bra s, 1H), 3,24 (br t, 1H), 2,67 (m, 1H), 2,58 (d, J = 7,1 Hz, 2H), 2,14 (dd, J = 12,4, 7,7 Hz, 1H), 1,97–2,04 (m, 1H), 1,78 (br t, J = 11,0 Hz, 1H), 1,42 (s, 3H), 1,29 – 1,19 (m, 6H), 0,98 (d, J = 6,6 Hz, 6H).
1412	481,40	1,77	1H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ 11,86 (s, 1H),

Comp. N.º	LC/MS M+1	LC/RT min	RMN
			7,97 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,64 (dd, J = 8,4, 7,3 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,13 (t, J = 1,8 Hz, 1H), 7,04 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 6,90 (s, 2H), 6,70 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,53 – 6,45 (m, 2H), 4,43 (t, J = 9,6 Hz, 2H), 2,69 – 2,62 (m, 2H), 2,25 (s, 3H), 2,00 (s, 6H).
1413	509,00	1,17	1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 9,66 (s, 1H), 8,34 (s, 2H), 8,12 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,04 – 6,86 (m, 4H), 4,14 (d, J = 84,4 Hz, 7H), 2,40 (s, 6H), 2,25 (s, 3H), 1,77 (s, 3H), 1,25 (s, 3H).
1414	590,60	1,63	
1415	551,00	1,46	1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,17 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,77 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,12 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,99 (s, 2H), 6,94 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 4,49 (s, 2H), 4,35 (s, 2H), 4,06 (s, 2H), 2,42 (s, 6H), 2,29 (s, 3H), 2,11 (s, 3H), 2,01 (s, 3H), 1,32 (s, 3H).
1416	512,30	3,06	
1417	552,60	1,19	
1418	543,20	2,40	
1419	471,50	1,79	
1420	404,30	1,03	1H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ 12,33 (s, 1H), 7,66 – 7,55 (m, 2H), 7,18 (dd, J = 7,3, 0,7 Hz, 1H), 6,67 (dd, J = 8,4, 0,8 Hz, 1H), 6,46 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 2,55 – 2,50 (m, 2H, oscurecido por pico de solvente), 2,31 (s, 3H), 2,21 – 2,13 (m, 1H),

Comp. N.º	LC/MS M+1	LC/RT min	RMN
			1,82 (dd, J = 11,9, 5,7 Hz, 1H), 1,51 (d, J = 9,4 Hz, 6H), 1,37 (t, J = 12,0 Hz, 1H), 0,86 (d, J = 6,3 Hz, 3H).
1421	515,00	1,27	H RMN (400 MHz, DMSO) δ 10,72 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,11 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,05 (s, 1H), 6,95 (dd, J = 18,9, 8,7 Hz, 2H), 6,84 (dd, J = 19,9, 9,2 Hz, 2H), 6,75 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,14 (dd, J = 49,8, 18,9 Hz, 7H), 3,80 (s, 3H), 1,53 (s, 3H), 1,28 (s, 3H).
1422	534,00	1,72	1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,67 – 7,54 (m, 2H), 7,23 (s, 1H), 6,96 (s, 2H), 6,88 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,75 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 6,59 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 4,30 (d, J = 12,8 Hz, 1H), 4,07 (d, J = 26,0 Hz, 5H), 3,60 (s, 2H), 3,00 (s, 2H), 2,42 (s, 6H), 2,29 (s, 3H), 2,03 (s, 1H), 1,79 (s, 3H), 1,31 (s, 3H).
1423	430,30	1,27	1H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ 7,73 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,66 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 6,92 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,72 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 5,89 (s, 1H), 5,35 (s, 1H), 2,66 – 2,56 (m, 2H), 2,25 – 2,20 (m, 1H), 2,11 (s, 3H), 1,87 (dd, J = 12,1, 5,7 Hz, 1H), 1,53 (d, J = 2,5 Hz, 6H), 1,45 – 1,34 (m, 1H), 0,88 (d, J = 6,3 Hz, 3H).
1424	572,30	1,50	1H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ 12,57 – 12,38 (s, 1H), 7,79 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,64 (dd, J = 8,4, 7,3 Hz, 1H), 7,53 – 7,45 (m, 1H), 7,45 – 7,34 (m, 1H), 7,26 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,21 (d, J = 7,2 Hz,

Comp. N.º	LC/MS M+1	LC/RT min	RMN
			1H), 6,90 (dt, J = 10,6, 2,3 Hz, 1H), 6,69 (d, J = 8,2 Hz, 1H),6,64 – 6,10 (s, 1H), 3,80 (s, 2H), 2,67 – 2,56 (m, 2H), 2,33 – 2,15 (m, 1H), 1,94 – 1,82 (m, 1H), 1,61 (s, 3H), 1,60 (s, 3H), 1,50 – 1,34 (m, 1H), 1,21 (s, 6H), 0,88 (d, J = 6,3 Hz, 3H).
1425	511,00	1,71	1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 9,77 (s, 1H), 7,67 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,30 (d, J = 23,3 Hz, 2H), 7,02 – 6,90 (m, 4H), 4,28 – 4,12 (m, 4H), 4,07 – 4,01 (m, 2H), 2,39 (s, 6H), 2,25 (s, 3H), 1,76 (s, 3H), 1,24 (s, 3H).
1426	565,34	2,30	
1427	537,30	2,11	
1428	518,00	1,43	
1429	662,20	2,07	
1430	558,30	1,84	
1431	512,50	1,56	
1432	565,50	1,94	
1433	485,00	1,12	1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 10,35 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,60 (s, 2H), 7,28 (s, 4H), 7,16 (s, 1H), 7,03 (s, 1H), 6,93 (s, 1H), 6,83 (s, 1H), 4,32 (s, 3H), 4,15 – 4,02 (m, 5H), 1,63 (s, 3H), 1,27 (t, J = 6,9 Hz, 3H).
1434	566,06	1,77	
1435	562,50	1,62	
1436	525,30	1,89	

Comp. N.º	LC/MS M+1	LC/RT min	RMN
1437	551,20	1,81	
1438	472,50	1,31	
1439	516,30	1,40	
1440	557,30	2,44	
1441	526,60	1,33	
1442	538,30	1,25	1H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ 8,49 (d, J = 9,8 Hz, 2H), 7,79 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,64 (dd, J = 8,4, 7,3 Hz, 1H), 7,24 (dd, J = 13,1, 7,6 Hz, 3H), 6,72 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 4,09 – 3,95 (m, 2H), 3,87 (bs, 1H), 1,95 (p, J = 8,0 Hz, 2H), 1,83 (h, J = 6,8 Hz, 1H), 1,67 (dd, J = 9,4, 5,6 Hz, 2H), 1,18 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 1,07 (dd, J = 6,3, 2,3 Hz, 6H), 0,95 (dd, J = 12,0, 6,7 Hz, 6H).
1443	528,40	1,83	1H RMN (400 MHz, cloroformo–d) δ 13,43 (s, 1H), 8,27 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,95 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 7,67 – 7,59 (m, 3H), 7,53 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 6,65 (p, J = 3,8 Hz, 1H), 4,66 (s, 2H), 3,72 (d, J = 6,5 Hz, 2H), 3,50 – 3,37 (m, 1H), 3,15 (dd, J = 10,4, 8,1 Hz, 1H), 2,61 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 2,16 – 2,02 (m, 2H), 1,73 (dd, J = 12,3, 9,9 Hz, 1H), 1,47 (s, 3H), 1,42 (s, 3H), 1,21 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 1,03 (d, J = 6,7 Hz, 6H).
1444	556,30	1,69	1H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ 12,56 (s, 1H), 8,26 (dd, J = 4,8, 1,9 Hz, 1H), 8,05 (dd, J = 7,9, 1,9 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,52 – 7,46 (m, 1H), 7,46 – 7,37 (m, 1H), 7,30 (d, J = 8,0 Hz,

Comp. N.º	LC/MS M+1	LC/RT min	RMN
			1H), 6,90 (dt, J = 10,7, 2,3 Hz, 1H), 6,78 (dd, J = 7,9, 4,7 Hz, 1H), 6,72 (s, 2H), 3,84 (d, J = 6,7 Hz, 2H), 3,39 (s, 6H), 2,15 (s, 1H), 2,05 (dt, J = 13,4, 6,7 Hz, 1H), 1,87 (dd, J = 11,9, 5,5 Hz, 1H), 1,59 (d, J = 14,2 Hz, 6H), 1,40 (t, J = 12,1 Hz, 1H), 0,99 (d, J = 6,7 Hz, 6H), 0,76 (d, J = 6,3 Hz, 3H).
1445	576,60	1,63	
1446	501,20	2,12	
1447	562,60	1,61	
1448	556,60	1,68	
1449	494,00	1,33	1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 9,48 (s, 1H), 8,83 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 7,99 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 7,32 (s, 1H), 7,09 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 6,93 (s, 3H), 4,34 (s, 10H), 4,04 (s, 4H), 2,40 (s, 6H), 2,25 (s, 3H), 1,82 (s, 3H), 1,25 (s, 3H).
1450	542,81	2,48	
1451	529,10	2,41	
1452	570,00	2,19	
1453	509,00	1,64	
1454	508,00	1,44	1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 10,03 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,20 (s, 1H), 6,91 (s, 4H), 4,10 (d, J = 78,6 Hz, 6H), 2,37 (s, 6H), 2,24 (s, 3H), 1,73 (s, 3H), 1,25 (s, 3H).
1455	458,50	1,10	
1456	579,45	3,55	1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8,43 (s, 1H), 7,48

Comp. N.º	LC/MS M+1	LC/RT min	RMN
			(s, 1H), 7,18–7,15 (d, 1H), 6,98 (s, 2H), 6,89–6,85 (m, 3H), 6,71 (s, 1H), 6,52 (s, 1H), 6,27 (s, 1H), 3,80–3,77 (d, 2H), 2,26 (s, 3H), 2,05 (s, 6H), 0,97–0,94 (d, 3H)
1457	508,00	1,66	
1458	551,20	2,14	
1459	584,60	1,54	
1460	523,20	1,89	
1461	568,60	1,54	
1462	512,30	1,36	
1463	552,30	1,42	
1464	531,08	2,14	
1465	571,30	2,55	
1466	525,30	1,84	1H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ 12,14 (s, 1H), 7,99 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,63 (dd, J = 8,4, 7,3 Hz, 1H), 7,20 (dd, J = 7,3, 0,7 Hz, 1H), 7,03 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 6,91 (s, 2H), 6,70 (dd, J = 8,4, 0,8 Hz, 1H), 6,51 (s, 2H), 3,59 – 3,52 (m, 2H), 2,94 – 2,83 (m, 1H), 2,25 (s, 3H), 1,97 (s, 6H), 1,56 – 1,43 (m, 2H), 1,34 – 1,20 (m, 2H), 1,14 (s, 3H), 1,06 (s, 3H).
1467	548,60	1,59	
1468	416,16	2,91	
1469	584,60	1,57	
1470	523,00	1,73	1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,46 (s, 2H), 7,37 (s, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,09 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 6,99

Comp. N.º	LC/MS M+1	LC/RT min	RMN
			(s, 2H), 6,92 (dd, J = 11,5, 8,0 Hz, 2H), 4,41 (s, 2H), 4,27 (d, J = 13,0 Hz, 2H), 4,04 (s, 2H), 3,80 (s, 3H), 2,45 (s, 6H), 2,30 (s, 3H), 2,03 (s, 1H), 1,90 (s, 3H), 1,32 (s, 3H
1471	526,28	1,08	
1472	570,30	1,88	
1473	514,50	1,40	1H RMN (400 MHz, cloroformo–d) δ 15,64 (s, 1H), 8,45 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,83 (d, J = 8,7Hz, 1H), 7,69 – 7,58 (m, 2H), 6,64 (dd, J = 7,0, 2,1 Hz, 1H), 5,71 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 4,67 (br s, 2H), 4,28 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,76 (t, J = 9,3 Hz, 1H), 3,21 (dd, J = 10,1, 7,3 Hz, 1H), 2,68 (s, 3H) superpuesto con 2,65–2,72 (m, 1H), 2,21 (dd, J = 12,5, 8,2 Hz, 1H), 1,79 (dd, J = 12,5, 9,0 Hz, 1H), 1,41 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 1,32 (s, 3H), 1,26 (s, 6H). Ciertas señales de grasa detectadas.
1474	494,00	1,48	1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 9,99 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 7,98 (s, 2H), 7,51 (s, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,04 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,91 (s, 3H), 4,21 (s, 1H), 4,13 (s, 2H), 4,01 (s, 3H), 2,38 (s, 6H), 2,24 (s, 3H), 1,75 (s, 3H), 1,25 (s, 3H).
1475	523,20	2,37	
1476	510,00	1,37	1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,26 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,57 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 7,21 (s, 1H), 6,99 (s, 2H), 6,88 (dd, J = 19,2, 7,9 Hz, 2H), 6,44 (s, 1H), 4,54 (d, J = 12,3 Hz, 1H), 4,33 (dd, J

Comp. N.º	LC/MS M+1	LC/RT min	RMN
			= 33,8, 9,1 Hz, 1H), 4,13 (s, 2H), 4,08 – 3,99 (m, 2H), 2,50 (s, 6H), 2,30 (s, 3H), 1,82 (s, 3H), 1,32 (s, 3H).
1477	542,96	2,48	
1478	504,50	2,19	
1479	605,20	2,43	
1480	508,00	1,65	1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 10,63 (s, 1H), 7,51 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,18 (s, 1H), 6,84 (d, J = 11,3 Hz, 3H), 6,64 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,58 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 3,99 (s, 4H), 3,73 (s, 3H), 2,29 (s, 6H), 2,23 (s, 3H), 2,07 (s, 1H), 1,76 (s, 1H), 1,55 (s, 3H), 1,24 (s, 3H).
1481	468,20	2,80	
1482	585,30	2,29	
1483	571,00	3,17	1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 12,85 (s, 1H), 8,04 (dd, J = 8,4, 7,4 Hz, 1H), 7,82 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,77 (dd, J = 7,3, 0,5 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,42 (dd, J = 9,8, 1,7 Hz, 1H), 7,30 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,16 (dd, J = 8,4, 0,5 Hz, 1H), 6,90 (dt, J = 10,7, 2,3 Hz, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,83 (d, J = 6,6 Hz, 2H), 2,50 – 2,36 (m, 2H), 2,30 – 2,15 (m, 1H), 2,05 (dt, J = 13,3, 6,7 Hz, 1H), 1,87 (dd, J = 11,8, 5,5 Hz, 1H), 1,59 (d, J = 1,3 Hz, 6H), 1,40 (t, J = 12,1 Hz, 1H), 0,99 (d, J = 6,7 Hz, 6H), 0,77 (d, J = 6,3 Hz, 3H).
1484	554,60	2,01	

Comp. N.º	LC/MS M+1	LC/RT min	RMN
1485	528,34	1,30	1H RMN (400 MHz, Metanol–d4) δ 7,94 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,77 – 7,70 (m, 1H), 7,69 – 7,62 (m, 1H), 7,37 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,34 (s, 1H), 6,85 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,76 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,20 – 4,09 (m, 2H), 3,62 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 3,37 (t, J = 10,0 Hz, 1H), 3,15 – 3,02 (m, 2H), 2,90 (dt, J = 17,7, 7,3 Hz, 1H), 2,73 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 2,56 (s, 1H), 2,19 (td, J = 6,4, 4,0 Hz, 2H), 2,09 (dd, J = 12,5, 6,6 Hz, 1H), 2,03 (s, 3H), 1,92 (dq, J = 12,4, 6,3 Hz, 3H), 1,77 (ddd, J = 14,3, 8,9, 5,4 Hz, 2H), 1,72 – 1,64 (m, 2H), 1,63 (s, 3H), 1,56 (s, 3H), 1,54 (s, 3H), 1,45 (s, 3H), 1,43 (s, 8H), 1,35 (s, 9H), 1,10 (d, J = 6,5 Hz, 3H), 0,95 (d, J = 6,2 Hz, 3H). (dos grupos de picos debido a una mezcla 1:1 de olefina y hemiacetal)
1486	483,20	2,14	
1487	528,34	1,21	
1488	524,28	1,21	1H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ 12,41 (s, 1H), 7,77 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,63 (dd, J = 8,4, 7,3 Hz, 1H), 7,42 (d, J = 2,0 Hz, 2H), 7,19 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 6,82 (t, J = 1,9 Hz, 1H), 6,68 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,49 (s, 2H), 4,07 (q, J = 6,9 Hz, 2H), 2,63 – 2,55 (m, 2H), 2,34 (s, 3H), 2,23 (td, J = 13,6, 13,1, 6,9 Hz, 1H), 1,87 (dd, J = 11,9, 5,7 Hz, 1H), 1,61 (d, J = 4,4 Hz, 6H), 1,42 (t, J = 12,1 Hz, 1H), 1,34 (t, J = 6,9 Hz, 3H), 0,88 (d, J = 6,2 Hz, 3H).

Comp. N.º	LC/MS M+1	LC/RT min	RMN
1489	460,30	1,56	
1490	544,60	1,79	
1491	525,30	1,90	
1492	537,30	1,84	
1493	553,50	2,20	
1494	510,30	2,11	1H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ 10,59 (s, 1H), 7,90 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,64 (dd, J = 8,4, 7,3 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 6,94 (s, 2H), 6,69 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,45 (s, 2H), 6,26 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 3,69 (s, 2H), 2,26 (s, 3H), 2,05 (s, 6H), 1,96 – 1,85 (m, 2H), 1,57 (q, J = 9,5, 8,6 Hz, 2H), 0,92 (s, 6H).
1495	528,50	1,43	
1496	518,22	2,99	DMSO(d6) δ8,86 – 8,84 (d, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,54 – 8,51 (d, 1H), 8,17 – 8,14 (d, 1H), 8,01 – 7,99 (d, 1H), 7,84 (t, J = 7,81, 1H), 7,01 – 6,84 (m, 4H), 5,44 (s, 2H), 2,72 (s, 3H), 2,03 (s, 6H), 1,13(s, 9H)
1497	573,10	1,77	1H RMN (400 MHz, Metanol–d4) δ 8,03 (dd, J = 8,3, 1,2 Hz, 1H), 7,68 (dd, J = 8,5, 7,3 Hz, 1H), 7,59 (dd, J = 8,3, 7,1 Hz, 1H), 7,38 (dd, J = 7,4, 0,8 Hz, 1H), 6,93 – 6,82 (m, 2H), 6,82 – 6,74 (m, 2H), 3,92 (t, J = 9,4 Hz, 1H), 3,79 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 2,84 – 2,72 (m, 1H), 2,23 (dd, J = 12,6, 7,3 Hz, 1H), 2,12 – 2,02 (m, 1H), 1,87 (t, J = 11,7 Hz, 1H), 1,38 (s, 3H), 1,24 (d, J = 6,6 Hz, 6H), 1,04 (d, J = 6,7 Hz, 6H).

Comp. N.º	LC/MS M+1	LC/RT min	RMN
1498	495,00	1,23	
1499	545,03	2,16	1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 11,84 (s, 1H), 7,98 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,70 – 7,62 (m, 1H), 7,52 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 7,21 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 6,96 (dd, J = 10,8, 2,1 Hz, 1H), 6,71 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,51 (s, 2H), 4,48 (dd, J = 10,4, 6,5 Hz, 1H), 4,38 (dd, J = 10,4, 7,8 Hz, 1H), 3,86 (d, J = 6,5 Hz, 2H), 3,85 – 3,76 (m, 2H), 3,74 – 3,66 (m, 1H), 3,66 – 3,58 (m, 1H), 2,71 (dt, J = 14,5, 7,4 Hz, 1H), 2,04 (qd, J = 13,5, 7,5 Hz, 2H), 1,76 (dt, J = 14,3, 6,8 Hz, 1H), 1,00 (d, J = 6,7 Hz, 6H).
1500	474,30	1,34	
1501	514,24	2,00	
1502	567,40	2,39	1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,86 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,66 – 7,59 (m, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,39 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 7,36 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 6,78 – 6,72 (m, 2H), 5,64 (s, 1H), 3,82 (d, J = 6,5 Hz, 2H), 2,15 – 2,05 (m, 1H), 1,75 (s, 2H), 1,38 (s, 6H), 1,09 – 1,00 (m, 12H).
1503	475,30	1,27	
1504	553,00	1,76	1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 12,43 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,31 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,20 (s, 2H), 6,96 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 6,70 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 4,02 (s, 2H), 2,60 (d, J = 9,6 Hz, 2H), 2,22 (s, 1H), 1,87 (s, 1H),

Comp. N.º	LC/MS M+1	LC/RT min	RMN
			1,60 (s, 6H), 1,42 (s, 1H), 0,88 (d, J = 6,3 Hz, 3H).
1505	432,30	1,31	
1506	538,30	1,29	1H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ 8,61 – 8,48 (m, 2H), 7,81 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,65 (dd, J = 8,4, 7,3 Hz, 1H), 7,38 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,74 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,01 (h, J = 5,6 Hz, 2H), 3,56 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 3,28 (s, 3H), 2,15 – 2,02 (m, 1H), 1,96 (qq, J = 6,6, 3,2 Hz, 2H), 1,68 (tq, J = 8,5, 5,2, 4,7 Hz, 2H), 1,08 (d, J = 6,2 Hz, 6H), 0,93 (d, J = 6,6 Hz, 6H).
1507	418,30	1,17	
1508	576,60	1,61	
1509	509,00	1,70	
1510	458,30	1,48	
1511	446,20	1,49	
1512	525,30	2,31	1H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ 7,64 – 7,58 (m, 2H), 7,51 – 7,44 (m, 1H), 7,42 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 6,98 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 6,60 (t, J = 1,1 Hz, 1H), 6,49 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,24 (s, 2H), 4,40 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 2,93 (dt, J = 21,0, 10,6 Hz, 2H), 2,31 (s, 3H), 2,09 (bs, 1H), 1,81 (dd, J = 11,6, 5,6 Hz, 1H), 1,64 (s, 3H), 1,58 (s, 3H), 1,35 (t, J = 6,9 Hz, 4H), 0,79 (d, J = 6,3 Hz, 3H).
1513	507,50	2,16	
1514	525,30	1,92	1H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ 8,23 (s, 1H),

Comp. N.º	LC/MS M+1	LC/RT min	RMN
			7,89 (dd, J = 7,8, 2,1 Hz, 1H), 7,70 – 7,55 (m, 1H), 7,22 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,04 (dd, J = 8,0, 2,7 Hz, 1H), 6,71 (d, J = 10,0 Hz, 2H), 5,28 (h, J = 6,2 Hz, 1H), 3,94 (q, J = 6,0 Hz, 2H), 2,36 (s, 3H), 1,99 (p, J = 7,4 Hz, 2H), 1,70 – 1,55 (m, 2H), 1,30 (d, J = 6,1 Hz, 6H), 1,07 (d, J = 6,2 Hz, 6H).
1515	556,50	1,83	
1516	510,30	2,11	1H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ 10,56 (s, 1H), 7,72 – 7,57 (m, 2H), 7,21 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 6,93 (s, 2H), 6,69 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,45 (s, 2H), 3,76 – 3,60 (m, 2H), 3,53 (dt, J = 10,1, 6,8 Hz, 1H), 2,28 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 2,08 (s, 3H), 2,01 (s, 3H), 1,82 (ddd, J = 11,4, 6,6, 3,2 Hz, 2H), 1,74 – 1,59 (m, 1H), 1,37 (td, J = 9,9, 4,0 Hz, 1H), 0,62 (d, J = 6,1 Hz, 3H).
1517	511,20	1,92	
1518	505,20	2,18	
1519	563,20	2,13	
1520	676,60	2,46	
1521	560,50	1,61	
1522	627,44	1,34	
1523	540,00	1,67	1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 12,56 (s, 1H), 8,94 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,88 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,54 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 6,70 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,23 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 2,64 (s, 2H), 2,19 (d, J = 38,0 Hz, 2H),

Comp. N.º	LC/MS M+1	LC/RT min	RMN
			1,89 (s, 1H), 1,62 (s, 6H), 1,44 (s, 1H), 1,03 (d, J = 6,7 Hz, 6H), 0,89 (d, J = 6,2 Hz, 3H).
1524	472,30	1,23	
1525	504,30	2,22	
1526	557,30	2,22	1H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ 12,56 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 7,64 (dd, J = 8,4, 7,3 Hz, 1H), 7,56 – 7,45 (m, 2H), 7,22 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 6,98 (dt, J = 10,9, 2,3 Hz, 1H), 6,69 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,55 (s, 2H), 3,85 (d, J = 6,7 Hz, 2H), 2,72 – 2,63 (m, 1H), 2,59 (t, J = 10,6 Hz, 1H), 2,23 (s, 1H), 2,06 (dt, J = 13,3, 6,6 Hz, 1H), 1,92 (dd, J = 12,0, 5,6 Hz, 1H), 1,62 (s, 3H), 1,55 (s, 3H), 1,47 (t, J = 12,2 Hz, 1H), 0,99 (d, J = 6,7 Hz, 6H), 0,89 (d, J = 6,3 Hz, 3H).
1527	552,30	1,42	
1528	535,50	1,76	
1529	540,30	2,11	1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 12,58 (s, 1H), 7,74 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,64 (dd, J = 8,4, 7,3 Hz, 1H), 7,45 (dd, J = 8,7, 2,3 Hz, 2H), 7,33 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,21 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 6,89 (dt, J = 10,8, 2,3 Hz, 1H), 6,70 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,49 (s, 2H), 3,84 (d, J = 6,5 Hz, 2H), 3,54 (s, 4H), 2,46 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 2,06 (ddd, J = 19,9, 9,8, 4,6 Hz, 3H), 1,26 (dd, J = 6,6, 2,6 Hz, 2H), 0,99 (d, J = 6,7 Hz, 6H).
1530	555,20	2,34	

Comp. N.º	LC/MS M+1	LC/RT min	RMN
1531	569,50	2,01	
1532	542,60	1,89	1H RMN (400 MHz, cloroformo–d) δ 14,55 (br s, 1H), 8,31 (br s, 1H), 7,93 (br s, 1H), 7,57 (br m, 3H), 6,59 (br s, 1H), 4,75 y 5,49(br m, 2H), 4,04 (d, J = 6,7 Hz, 2H), 3,55 (br s, 1H), 3,17 (br s, 1H), 2,66 (br s, 1H), 2,11 (dq, J = 13,4, 6,7 Hz, 2H), 2,00 (s, 3H), 1,82 (br s, 1H), 1,42–1,36 (br m,6H), 1,21 (br s, 3H), 1,02 (d, J = 6,7 Hz, 6H).
1533	604,60	2,10	
1534	460,30	1,03	
1535	578,60	1,78	
1536	420,20	1,09	
1537	539,30	2,17	1H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ 7,92 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,85 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,66 (dd, J = 8,4, 7,3 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 7,07 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,76 (dd, J = 17,4, 8,5 Hz, 2H), 4,08 (d, J = 6,6 Hz, 2H), 3,96 (q, J = 5,9 Hz, 2H), 2,08 – 1,93 (m, 3H), 1,73 – 1,56 (m, 2H), 1,08 (d, J = 6,2 Hz, 6H), 0,98 (d, J = 6,7 Hz, 6H).
1538	484,30	1,65	1H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ 12,58 – 12,52 (s, 1H), 10,09 (s, 1H), 8,38 – 7,93 (m, 2H), 7,78 – 7,69 (m, 2H), 7,69 – 7,62 (m, 2H), 7,29 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,23 (d, J = 10,2 Hz, 1H), 7,14 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 6,90 – 6,36 (m, 1H), 2,48 – 2,26 (m, 2H), 2,18 – 2,08 (m, 1H), 1,91 – 1,70 (m, 1H), 1,58 (s, 3H), 1,55 (s, 3H), 1,38 (t, J = 12,1 Hz, 1H), 0,66

Comp. N.º	LC/MS M+1	LC/RT min	RMN
			(d, J = 6,2 Hz, 3H).
1539	493,00	1,72	1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,93 (s, 2H), 7,50 (d, J = 32,1 Hz, 3H), 7,26 (s, 1H), 6,98 (s, 2H), 6,91 (s, 2H), 4,31 (d, J = 65,9 Hz, 4H), 4,05 (s, 2H), 2,44 (s, 6H), 2,29 (s, 3H), 2,03 (s, 1H), 1,87 (s, 3H), 1,32 (s, 3H).
1540	564,50	1,69	
1541	510,00	1,37	1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,26 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,57 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,21 (s, 1H), 6,99 (s, 2H), 6,88 (dd, J = 19,4, 7,9 Hz, 2H), 6,44 (s, 1H), 4,54 (d, J = 12,7 Hz, 1H), 4,33 (dd, J = 34,0, 9,6 Hz, 1H), 4,13 (s, 2H), 4,08 – 3,99 (m, 2H), 2,50 (s, 6H), 2,31 (s, 3H), 1,82 (s, 3H), 1,32 (s, 3H).
1542	500,00	1,45	1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 9,88 (s, 1H), 9,06 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,07 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,92 (s, 3H), 4,27 – 4,12 (m, 3H), 4,05 – 3,97 (m, 3H), 2,40 (s, 7H), 2,25 (s, 3H), 1,76 (s, 3H), 1,25 (t, J = 6,9 Hz, 3H).
1543			
1544	524,40	1,89	
1545	577,60	2,29	
1546	500,00	1,49	1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 9,50 (s, 1H), 7,86 (d, J = 3,1 Hz, 1H), 7,82 (d, J = 3,1 Hz, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,19 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 6,95 (d, J = 12,8 Hz, 3H), 4,34 (s, 2H), 4,06 (s, 2H), 2,42 (s, 6H),

Comp. N.º	LC/MS M+1	LC/RT min	RMN
			2,25 (s, 3H), 1,84 (s, 3H), 1,23 (s, 3H).
1547	516,50	1,47	
1548	572,20	1,99	1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 15,07 (s, 1H), 8,28 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 8,10 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,65 (dd, J = 8,4, 7,4 Hz, 1H), 7,59 – 7,50 (m, 2H), 7,31 – 7,19 (m, 1H), 6,99 (dt, J = 10,8, 2,3 Hz, 1H), 6,71 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 6,38 (s, 2H), 3,93 (ddd, J = 13,4, 6,0, 2,9 Hz, 1H), 3,87 (d, J = 6,6 Hz, 2H), 3,76 (d, J = 11,4 Hz, 1H), 3,63 (d, J = 11,4 Hz, 1H), 3,39 – 3,27 (m, 1H), 3,02 (dd, J = 12,5, 2,6 Hz, 1H), 2,06 (dq, J = 13,3, 6,6 Hz, 1H), 1,52 (s, 3H), 1,18 (d, J = 6,2 Hz, 3H), 1,07 – 0,95 (m, 9H).
1549	578,55	3,75	7,61–7,58 (d, 1H), 7,46 (t, J = 7,15, 1H), 7,21–7,18 (d, 1H), 7,04–7,01 (d, 1H), 6,94 (s, 1H), 6,80–6,68 (m, 2H), 6,51–6,47 (d, 1H),6,32–6,28 (d,3H),3,76–3,74 (d, 2H), 2,24 (s, 3H), 2,03 (s, 6H), 0,96 –0,93 (d, 6H)
1550	458,30	1,75	1H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ 12,62 (s, 1H), 8,47 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,89 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,64 (dd, J = 8,4, 7,3 Hz, 1H), 7,21 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 6,70 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,52 (s, 2H), 2,65 – 2,52 (m, 2H), 2,22 – 2,17 (m, 1H), 1,92 – 1,82 (m, 1H), 1,52 (s, 6H), 1,42 (t, J = 12,1 Hz, 1H), 0,86 (d, J = 6,3 Hz, 3H).
1551	456,38	3,05	

Comp. N.º	LC/MS M+1	LC/RT min	RMN
1552	569,30	2,40	1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 12,63 (s, 1H), 7,91 (dd, J = 20,4, 8,2 Hz, 2H), 7,66 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,51 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 6,93 (d, J = 10,7 Hz, 1H), 6,73 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,51 (s, 2H), 3,86 (d, J = 6,6 Hz, 2H), 3,58 (dd, J = 12,2, 6,5 Hz, 1H), 2,55 (d, J = 12,3 Hz, 1H), 2,06 (dt, J = 13,2, 6,6 Hz, 1H), 1,63 (dd, J = 12,4, 6,4 Hz, 1H), 1,50 (d, J = 13,0 Hz, 1H), 1,39 (d, J = 12,9 Hz, 1H), 1,15 (s, 3H), 1,08 – 0,93 (m, 9H), 0,80 (s, 3H), 0,69 (s, 3H).
1553	496,50	1,95	
1554	562,60	1,59	
1555	557,00	1,46	1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 12,27 (s, 1H), 9,74 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,05 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 6,93 (s, 3H), 4,22 (dd, J = 26,1, 10,6 Hz, 4H), 4,03 (d, J = 7,4 Hz, 3H), 2,43 (s, 6H), 2,25 (s, 4H), 2,14 (s, 3H), 1,77 (s, 3H), 1,23 (s, 3H).
1556	458,30	1,72	
1557	548,50	1,60	
1558	551,50	1,75	
1559	621,30	2,35	
1560	611,50	2,06	
1561	500,30	1,73	
1562	550,40	2,60	1H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ 10,48 (s, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,26 – 7,07 (m, 3H), 6,86 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 6,78 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 4,09 – 3,94 (m,

Comp. N.º	LC/MS M+1	LC/RT min	RMN
			3H), 3,79 (d, J = 16,5 Hz, 4H), 3,00 (p, J = 6,8 Hz, 1H), 2,31 (s, 6H), 2,23 (s, 3H), 1,63 (s, 3H), 1,24 (t, J = 6,9 Hz, 3H), 1,14 (dd, J = 6,8, 3,0 Hz, 6H).
1563	571,20	2,73	1H RMN (400 MHz, Metanol–d4) δ 7,74 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,46 (t, J = 1,8 Hz, 1H), 7,35 – 7,20 (m, 2H), 7,01 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 6,92 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 6,65 (dt, J = 10,4, 2,3 Hz, 1H), 3,79 (d, J = 6,5 Hz, 2H), 3,02 – 2,90 (m, 1H), 2,18 (dtd, J = 12,0, 9,2, 7,9, 4,3 Hz, 1H), 2,08 (dh, J = 13,4, 6,7 Hz, 1H), 1,83 (dd, J = 11,7, 5,6 Hz, 1H), 1,65 (m, 1H), 1,50 – 1,38 (m, 1H), 1,39 – 1,23 (m, 6H), 1,04 (d, J = 6,7 Hz, 6H),
1564	415,20	1,49	
1565	502,00	1,13	
1566	616,50	1,99	
1567	572,40	1,48	1H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ 12,46 (s, 1H), 7,78 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,63 (dd, J = 8,4, 7,3 Hz, 1H), 7,57 – 7,45 (m, 1H), 7,45 – 7,34 (m, 1H), 7,26 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,21 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 6,93 – 6,80 (m, 1H), 6,69 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,46 (s, 1H), 4,03 (dd, J = 9,4, 6,0 Hz, 1H), 3,90 (dd, J = 9,6, 6,3 Hz, 1H), 3,46 – 3,39 (m, 2H), 2,64 – 2,55 (m, 2H), 2,28 – 2,14 (m, 1H), 2,06 – 1,95 (m, 1H), 1,95 – 1,80 (m, 1H), 1,61 (s, 3H), 1,59 (s, 3H), 1,42 (t, J = 12,1 Hz, 1H), 0,97 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 0,88 (d, J = 6,3 Hz, 3H).

Comp. N.º	LC/MS M+1	LC/RT min	RMN
1568	444,00	1,94	1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8,04 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,03 (s, 1H), 6,78 (s, 2H), 5,48 (s, 2H), 3,75 (s, 3H), 2,16 (d, J = 21,1 Hz, 9H), 1,14 (s, 9H).
1569	578,30	2,63	
1570	558,98	2,36	
1571	456,40	1,44	1H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ 12,39 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,61 (d, J = 13,8 Hz, 2H), 7,19 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 6,67 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,49 (s, 2H), 6,36 (d, J = 15,9 Hz, 1H), 5,68 (dd, J = 15,9, 9,0 Hz, 1H), 2,17 (s, 1H), 1,82 (dd, J = 11,9, 5,7 Hz, 1H), 1,55 (dq, J = 8,8, 4,7, 4,2 Hz, 1H), 1,48 (d, J = 5,3 Hz, 6H), 1,36 (t, J = 12,1 Hz, 1H), 0,85 (d, J = 6,3 Hz, 3H), 0,81 – 0,71 (m, 2H), 0,50 (dq, J = 8,8, 5,5, 3,7 Hz, 2H).
1572	590,20	2,24	1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 12,63 (s, 1H), 7,98 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,74 – 7,61 (m, 2H), 7,41 – 7,33 (m, 2H), 7,27 – 7,20 (m, 1H), 6,90 (s, 1H), 6,86 (dt, J = 10,6, 2,3 Hz, 1H), 6,82 (s, 1H), 6,73 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,52 (s, 2H), 3,70 (d, J = 6,6 Hz, 2H), 3,42 (s, 2H), 3,33 (s, 2H), 2,25 (s, 3H), 2,08 – 1,96 (m, 1H), 1,91 (s, 3H), 0,98 (d, J = 6,7 Hz, 7H).
1573	448,20	1,32	
1574	566,20	1,43	
1575	474,20	1,13	

Comp. N.º	LC/MS M+1	LC/RT min	RMN
1576	509,00	1,41	1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 10,47 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,46 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,30 (d, J = 7,9 Hz, 3H), 7,09 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 6,93 (dd, J = 19,4, 7,9 Hz, 2H), 6,64 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,40 (s, 1H), 4,20 (d, J = 12,5 Hz, 1H), 4,05 (d, J = 24,9 Hz, 4H), 2,93 (s, 1H), 2,07 (s, 1H), 1,57 (s, 3H), 1,26 (s, 9H).
1577	538,40	1,91	
1578	579,52	1,50	
1579	573,35	2,17	
1580	515,02	2,35	
1581	556,50	1,83	1H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ 12,62 – 12,53 (s,1H), 8,17 – 7,93 (m, 2H), 7,78 – 7,71 (m, 2H), 7,71 – 7,61 (m, 2H), 7,52 – 7,44 (m, 1H), 7,43 – 7,35 (m, 1H), 7,27 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,90 (dt, J = 10,6, 2,4 Hz, 1H), 3,80 (s, 2H), 2,48 – 2,26 (m, 2H), 2,26 – 2,10 (m, 1H), 1,84 (dd, J = 11,9, 5,5 Hz, 1H), 1,60 (s, 3H), 1,55 (s, 3H), 1,38 (t, J = 12,0 Hz, 1H), 1,21 (s, 6H), 0,66 (d, J = 6,3 Hz, 3H).
1582	509,00	1,34	1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,52 (s, 1H), 7,24 (s, 2H), 6,97 (s, 3H), 6,87 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 6,61 (s, 1H), 4,39 (s, 1H), 4,16 (s, 2H), 4,03 (s, 2H), 2,44 (s, 6H), 2,29 (s, 3H), 1,85 (s, 3H), 1,32 (s, 4H), 1,15 (d, J = 6,1 Hz, 1H).
1583	488,00	1,31	

Comp. N.º	LC/MS M+1	LC/RT min	RMN
1584	536,40	2,49	1H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ 10,41 (s, 1H), 7,19 (dt, J = 30,9, 7,9 Hz, 3H), 6,85 (d, J = 22,6 Hz, 4H), 4,16 – 3,92 (m, 4H), 3,82 (d, J = 14,9 Hz, 4H), 2,33 (s, 6H), 2,23 (s, 3H), 1,64 (s, 3H), 1,24 (t, J = 6,9 Hz, 3H), 1,13 (td, J = 7,5, 2,5 Hz, 3H).
1585	441,50	2,01	1H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ 8,96 – 8,85 (m, 2H), 7,96 – 7,87 (m, 2H), 6,94 (s, 1H), 6,73 (s, 2H), 5,44 (s, 2H), 2,16 (s, 3H), 2,05 (s, 6H), 1,15 (s, 9H).
1586	604,60	2,09	
1587	542,00	1,75	1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 10,28 (s, 1H), 7,35 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,29 – 7,22 (m, 2H), 6,96 (dd, J = 8,3, 2,2 Hz, 1H), 6,89 (d, J = 7,2 Hz, 4H), 5,70 (s, 2H), 4,13 (d, J = 12,7 Hz, 1H), 3,97 (dd, J = 33,5, 9,7 Hz, 5H), 2,36 (s, 6H), 2,24 (s, 3H), 2,08 (s, 3H), 1,68 (s, 3H), 1,25 (s, 3H).
1588	617,30	2,64	1H RMN (400 MHz, cloroformo–d) δ 8,87 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,55 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,22 (dd, J = 8,7, 2,5 Hz, 1H), 7,68 (dd, J = 8,2, 4,0 Hz, 2H), 7,47 – 7,33 (m, 5H), 7,08 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,78 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 5,39 (hept, J = 6,2 Hz, 1H), 5,12 (s, 2H), 3,96 – 3,68 (m, 2H), 2,29 (ddt, J = 9,6, 6,7, 3,6 Hz, 2H), 2,03 (d, J = 13,7 Hz, 2H), 1,38 (d, J = 6,2 Hz, 6H), 1,27 (dd, J = 6,8, 2,8 Hz, 6H).
1589	524,30	2,17	1H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ 10,54 (s, 1H),

Comp. N.º	LC/MS M+1	LC/RT min	RMN
			7,70 (s, 1H), 7,67 – 7,59 (m, 1H), 7,21 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,93 (s, 2H), 6,69 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 3,99 (p, J = 6,1, 5,7 Hz, 2H), 2,29 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 2,04 (s, 6H), 1,84 (pt, J = 6,6, 3,0 Hz, 2H), 1,61 – 1,48 (m, 2H), 0,88 (d, J = 6,2 Hz, 6H).
1590	458,20	1,54	
1591	509,00	1,20	1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,52 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,05 (d, J = 27,3 Hz, 4H), 6,93 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 4,50 (s, 2H), 4,33 (d, J = 45,1 Hz, 2H), 4,06 (s, 2H), 2,49 (s, 6H), 2,31 (s, 3H), 1,93 (s, 3H), 1,33 (s, 3H).
1592	531,09	2,15	
1593	556,30	1,69	
1594	472,30	1,10	1H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ 12,36 (s, 1H), 7,69 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,62 (dd, J = 8,4, 7,3 Hz, 1H), 7,22 – 7,15 (m, 1H), 6,81 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,75 – 6,69 (m, 1H), 6,67 (d, J = 8,5, 0,8 Hz, 1H), 6,47 (s, 2H), 4,26 (q, J = 2,8 Hz, 2H), 3,81 (dq, J = 14,5, 5,6 Hz, 2H), 2,59 – 2,54 (m, 2H, obscured bi solvent), 2,21 – 2,16 (m, 1H), 1,83 (dd, J = 11,8, 5,6 Hz, 1H), 1,52 (s, 6H), 1,38 (t, J = 12,1 Hz, 1H), 1,22 – 1,11 (m, 1H), 0,86 (d, J = 6,3 Hz, 3H).
1595	474,40	1,12	
1596	543,00	1,48	
1597	544,00	1,64	
1598	535,20	1,92	

Comp. N.º	LC/MS M+1	LC/RT min	RMN
1599	446,40	1,44	1H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ 7,47 – 7,32 (m, 2H), 6,99 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 6,42 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,21 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 6,01 (s, 2H), 3,04 – 2,90 (m, 2H), 2,44 – 2,28 (m, 2H), 2,17 – 2,00 (m, 2H), 1,76 (dd, J = 11,6, 5,7 Hz, 1H), 1,50 (d, J = 5,4 Hz, 6H), 1,34 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 0,92 – 0,79 (m, 9H).
1600	640,60	2,11	
1601	526,60	1,78	1H RMN (400 MHz, Metanol–d4) δ 7,79 (s, 1H), 7,60 (dd, J = 8,4, 7,3 Hz, 1H), 7,33 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,69 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 5,56 (tt, J = 3,6, 1,7 Hz, 1H), 3,60 (dd, J = 11,2, 8,3 Hz, 1H), 3,21 (dd, J = 11,2, 9,0 Hz, 1H), 2,66 (dt, J = 13,8, 8,4 Hz, 1H), 2,30 – 2,22 (m, 2H), 2,20 – 2,15 (m, 2H), 2,15 – 2,10 (m, 1H), 1,83 – 1,75 (m, 3H), 1,75 – 1,67 (m, 2H), 1,52 (s, 3H), 1,42 (s, 9H), 1,40 (s, 3H), 1,15 (d, J = 6,7 Hz, 3H).
1602	468,20	2,80	
1603	424,00	1,75	1H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ 12,54 (s, 1H), 8,27 – 8,00 (m, 1H), 7,72 – 7,54 (m, 2H), 7,18 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 6,66 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,50 (s, 2H), 2,55 (s, 2H), 2,17 (dq, J = 13,0, 7,1, 6,7 Hz, 1H), 1,83 (dd, J = 11,8, 5,6 Hz, 1H), 1,47 (d, J = 7,1 Hz, 6H), 1,37 (t, J = 12,1 Hz, 1H), 0,85 (d, J = 6,3 Hz, 3H).
1604	559,30	2,18	

Comp. N.º	LC/MS M+1	LC/RT min	RMN
1605	566,32	1,68	
1606	500,00	1,47	1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 9,64 (s, 1H), 8,12 (s, 2H), 7,77 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,10 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,92 (s, 3H), 4,27 (s, 3H), 4,04 (s, 3H), 2,39 (s, 6H), 2,24 (s, 3H), 1,79 (s, 3H), 1,24 (s, 3H).
1607	408,20	0,98	
1608	563,60	2,13	
1609	537,20	1,97	
1610	567,50	1,91	
1611	570,30	2,02	
1612	570,30	2,02	
1613	528,60	1,85	
1614	562,60	1,61	
1615	535,50	1,75	
1616	605,00	1,67	1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,16 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,12 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 6,99 (s, 2H), 6,89 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 4,47 (s, 2H), 4,26 (d, J = 33,1 Hz, 2H), 4,05 (s, 2H), 2,43 (s, 6H), 2,30 (s, 3H), 1,93 (s, 3H), 1,31 (s, 3H).
1617	514,30	1,89	
1618	539,00	1,66	1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 12,54 (s, 1H), 8,27 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 7,82 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,58 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,34 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,21 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 6,70

Comp. N.º	LC/MS M+1	LC/RT min	RMN
			(d, J = 8,3 Hz, 1H), 4,09 (d, J = 6,7 Hz, 2H), 2,61 (s, 2H), 2,23 (s, 1H), 2,07 (s, 1H), 1,88 (s, 1H), 1,60 (d, J = 7,4 Hz, 6H), 1,43 (s, 1H), 0,98 (d, J = 6,7 Hz, 6H), 0,88 (d, J = 6,3 Hz, 3H).
1619	533,30	2,40	
1620	528,50	1,77	1H RMN (400 MHz, cloroformo–d) δ 13,87 (s amplio, 1H), 8,29 (d, J = 8,0 Hz, 1H) 8,21 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 7,65 – 7,58 (m, 2H), 7,52 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,65 (p, J = 3,8 Hz, 1H), 5,95 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 4,80 (s amplio, 2H), 4,02 (d, J = 6,6 Hz, 2H), 3,52 – 3,41 (m, 1H), 3,15 (dd, J = 10,5, 8,1 Hz, 1H), 2,69 – 2,50 (m, 1H), 2,18 –2,02 (m, 2H), 1,72 (dd, J = 12,3, 9,7 Hz, 1H), 1,45 (s, 3H), 1,39 (s, 3H), 1,19 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 1,02 (d, J = 6,7 Hz, 6H).
1621	504,23	1,97	
1622	573,14	2,40	
1623	525,30	1,89	1H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ 7,90 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,82 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,64 (dd, J = 8,4, 7,3 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,05 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 6,70 (t, J = 8,6 Hz, 2H), 5,31 (p, J = 6,2 Hz, 1H), 3,95 (q, J = 5,9 Hz, 2H), 2,04 – 1,93 (m, 5H), 1,71 – 1,57 (m, 3H), 1,31 (d, J = 6,2 Hz, 6H), 1,07 (d, J = 6,2 Hz, 6H).
1624	571,40	1,55	
1625	566,32	1,67	

Comp. N.º	LC/MS M+1	LC/RT min	RMN
1626	516,60	1,58	
1627	430,30	1,19	
1628	524,40	1,65	
1629	557,03	2,48	
1630	535,30	2,43	1H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ 12,08 (s, 1H), 8,01 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,63 (dd, J = 8,4, 7,3 Hz, 1H), 7,24 – 7,16 (m, 2H), 6,91 (s, 2H), 6,70 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,57 – 6,44 (m, 3H), 2,38 – 2,30 (m, 1H), 2,25 (s, 3H), 2,19 – 2,05 (m, 2H), 1,99 (s, 6H), 1,88 – 1,76 (m, 2H), 1,44 (h, J = 6,9 Hz, 1H), 1,25 – 1,09 (m, 2H), 0,85 (dd, J = 6,8, 4,7 Hz, 6H).
1631	537,30	1,80	
1632	474,30	1,18	
1633	540,60	1,91	
1634	515,30	0,95	
1635	472,30	1,79	1H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ 12,70 (s, 1H), 7,87 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,64 (dd, J = 8,4, 7,3 Hz, 1H), 7,21 (dd, J = 7,3, 0,7 Hz, 1H), 7,00 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 6,70 (dd, J = 8,5, 0,8 Hz, 1H), 6,56 (s, 2H), 2,60 (s, 2H), 1,75 (s, 2H), 1,55 (s, 6H), 0,97 (s, 6H).
1636	500,20	1,27	1H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ 12,45 (s, 1H), 10,50 – 9,90 (s, 1H), 7,78 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,63 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,26 – 7,17 (m, 2H), 7,14 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,69 (d, J = 8,4 Hz,

Comp. N.º	LC/MS M+1	LC/RT min	RMN
			1H), 6,64 (d, J = 10,5 Hz, 1H), 2,65 – 2,53 (m, 2H), 2,29 – 2,11 (m, 1H), 1,88 (dd, J = 11,9, 5,6 Hz, 1H), 1,60 (s, 3H), 1,59 (s, 3H), 1,42 (t, J = 12,0 Hz, 1H), 0,88 (d, J = 6,2 Hz, 3H).
1637	539,40	2,47	1H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ 7,65 – 7,56 (m, 2H), 7,48 (dd, J = 8,2, 7,3 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 6,98 (dd, J = 7,4, 0,8 Hz, 1H), 6,60 – 6,46 (m, 2H), 6,28 (s, 2H), 5,38 (p, J = 6,2 Hz, 1H), 3,00 – 2,83 (m, 2H), 2,30 (s, 3H), 2,09 (dq, J = 11,6, 6,0 Hz, 1H), 1,81 (dd, J = 12,0, 5,7 Hz, 1H), 1,65 (s, 3H), 1,57 (s, 3H), 1,41 – 1,29 (m, 8H), 0,78 (d, J = 6,3 Hz, 3H).
1638	472,30	1,82	
1639	571,36	2,49	
1640	534,30	2,08	1H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ 12,26 (s, 1H), 7,73 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,53 – 7,48 (m, 1H), 7,43 (dd, J = 9,9, 1,9 Hz, 1H), 7,29 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,91 (dt, J = 10,7, 2,3 Hz, 1H), 4,47 (s, 1H), 4,18 – 3,97 (m, 2H), 3,92 – 3,82 (m, 3H), 3,77 – 3,68 (m, 1H), 3,09 (q, J = 10,6 Hz, 1H), 2,94 – 2,82 (m, 1H), 2,40 – 2,18 (m, 3H), 2,06 (dt, J = 13,3, 6,7 Hz, 1H), 2,01 – 1,93 (m, 1H), 1,68 (d, J = 1,8 Hz, 3H), 1,63 (s, 3H), 1,56 (td, J = 12,3, 3,7 Hz, 1H), 1,05 (dd, J = 6,4, 3,2 Hz, 3H), 0,99 (d, J = 6,7 Hz, 6H).
1641	590,00	3,06	1H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ 12,59 (s, 1H),

Comp. N.º	LC/MS M+1	LC/RT min	RMN
			7,80 (s, 1H), 7,64 (dd, J = 8,4, 7,3 Hz, 1H), 7,27 – 7,18 (m, 1H), 7,10 – 6,99 (m, 2H), 6,93 (dt, J = 11,0, 2,3 Hz, 1H), 6,70 (dd, J = 8,4, 0,8 Hz, 1H), 6,54 (s, 2H), 3,80 (d, J = 6,6 Hz, 2H), 2,65 – 2,53 (m, 2H), 2,22 (dt, J = 11,5, 5,9 Hz, 1H), 2,08 – 1,96 (m, 1H), 1,84 (dd, J = 12,0, 5,6 Hz, 1H), 1,57 – 1,33 (m, 7H), 0,97 (d, J = 6,7 Hz, 6H), 0,86 (d, J = 6,3 Hz, 3H).
1642	510,00	1,52	1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 10,48 (s, 1H), 7,37 (d, J = 4,2 Hz, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,32 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,28 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,05 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,92 (d, J = 7,8 Hz, 3H), 4,24 (s, 3H), 4,02 (s, 3H), 2,39 (s, 6H), 2,24 (s, 3H), 1,78 (s, 3H), 1,24 (s, 3H).
1643	494,60	1,06	
1644	529,20	2,30	1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 7,84 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,50 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 7,47 – 7,36 (m, 3H), 7,06 (dd, J = 7,3, 0,7 Hz, 1H), 6,84 (dt, J = 10,7, 2,2 Hz, 1H), 6,45 (dd, J = 8,2, 0,7 Hz, 1H), 6,07 (s, 2H), 3,84 (d, J = 6,6 Hz, 2H), 2,44 – 2,31 (m, 2H), 2,24 (dd, J = 10,0, 6,9 Hz, 2H), 2,06 (dt, J = 13,3, 6,6 Hz, 1H), 1,83 – 1,71 (m, 2H), 1,68 (s, 3H), 1,01 (t, J = 8,3 Hz, 6H).
1645	567,50	1,78	
1646	552,32	1,39	
1647	584,42	1,36	

Comp. N.º	LC/MS M+1	LC/RT min	RMN
1648	549,60	2,10	
1649	536,50	1,49	
1650	549,30	2,44	
1651	512,30	1,86	
1652	598,00	2,83	1H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ 12,68 (s, 1H), 10,87 (s, 1H), 8,35 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,17 – 8,05 (m, 1H), 7,88 – 7,80 (m, 2H), 7,51 – 7,45 (m, 1H), 7,42 (ddd, J = 10,2, 2,4, 1,3 Hz, 1H), 7,30 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,90 (dt, J = 10,7, 2,3 Hz, 1H), 3,83 (d, J = 6,6 Hz, 2H), 2,60 (dd, J = 10,2, 7,2 Hz, 1H), 2,52 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 2,14 (s, 4H), 2,07 – 2,00 (m, 1H), 1,87 (dd, J = 11,8, 5,6 Hz, 1H), 1,59 (d, J = 6,0 Hz, 6H), 1,41 (t, J = 12,1 Hz, 1H), 0,99 (d, J = 6,7 Hz, 6H), 0,77 (d, J = 6,3 Hz, 3H).
1653	455,40	2,05	1H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ 12,04 (s, 1H), 7,65 – 7,59 (m, 2H), 6,95 (s, 1H), 6,76 (s, 2H), 6,67 – 6,61 (m, 2H), 6,19 (s, 2H), 5,45 (s, 2H), 2,17 (s, 3H), 2,10 (s, 6H), 1,13 (s, 9H).
1654	566,32	1,68	
1655	512,00	1,60	
1656	553,40	2,62	1H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ 12,47 (s, 1H), 7,83 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,69 – 7,59 (m, 2H), 7,54 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,20 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 6,78 – 6,62 (m, 2H), 4,15 (dd, J = 6,6, 1,7 Hz, 2H), 2,70 – 2,56 (m, 2H), 2,34 (s, 3H), 2,29 – 2,16 (m, 1H), 2,07 (hept, J = 6,7 Hz, 1H), 1,88 (dd, J =

Comp. N.º	LC/MS M+1	LC/RT min	RMN
			11,9, 5,6 Hz, 1H), 1,62 (d, J = 5,9 Hz, 6H), 1,43 (t, J = 12,0 Hz, 1H), 1,00 (d, J = 6,7 Hz, 6H), 0,89 (d, J = 6,2 Hz, 3H).
1657	554,20	2,05	1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 12,47 (s, 1H), 7,76 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,65 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,41 (d, J = 12,0 Hz, 2H), 7,27 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 6,89 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 6,71 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,46 (s, 2H), 4,29 (s, 1H), 3,84 (d, J = 6,5 Hz, 2H), 2,86 (s, 2H), 2,03 (dd, J = 13,5, 6,8 Hz, 1H), 1,86 – 1,75 (m, 3H), 1,54 (ddd, J = 36,2, 22,1, 10,7 Hz, 6H), 0,99 (d, J = 6,7 Hz, 6H).
1658	472,20	1,71	
1659	553,50	1,69	
1660	525,30	1,38	
1661	545,09	2,22	1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 11,70 (s, 1H), 8,03 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,69 – 7,61 (m, 1H), 7,53 (t, J = 5,3 Hz, 2H), 7,22 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,02 – 6,93 (m, 1H), 6,71 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,53 (s, 2H), 4,50 (qd, J = 11,1, 4,8 Hz, 2H), 4,26 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 3,93 – 3,78 (m, 3H), 3,68 (dd, J = 13,9, 7,0 Hz, 1H), 2,13 – 1,98 (m, 2H), 1,98 – 1,74 (m, 3H), 1,00 (d, J = 6,7 Hz, 6H).
1662	526,00	1,21	1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,53 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,15 (dd, J = 97,7, 47,9 Hz,

Comp. N.º	LC/MS M+1	LC/RT min	RMN
			7H), 5,31 (s, 1H), 4,50 (d, J = 44,1 Hz, 3H), 4,11 (s, 2H), 1,83 (s, 3H), 1,40 (d, J = 29,2 Hz, 10H).
1663	553,00	1,81	1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 12,45 (s, 1H), 7,91 – 7,78 (m, 3H), 7,64 (s, 1H), 7,57 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,21 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 6,88 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,69 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 4,10 (s, 2H), 2,62 (s, 2H), 2,23 (s, 1H), 1,88 (s, 1H), 1,62 (d, J = 6,0 Hz, 6H), 1,43 (s, 1H), 1,04 (s, 9H), 0,89 (d, J = 6,3 Hz, 3H).
1664	538,30	1,62	
1665	512,60	1,67	
1666	532,00	1,72	
1667	593,20	2,15	1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 12,60 (s, 1H), 8,00 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,91 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,66 (dd, J = 8,4, 7,3 Hz, 1H), 7,54 – 7,47 (m, 2H), 7,26 – 7,16 (m, 1H), 6,95 (dt, J = 10,8, 2,3 Hz, 1H), 6,73 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,56 (s, 2H), 5,81 (s, 1H), 3,86 (d, J = 6,5 Hz, 2H), 3,35 (s, 1H), 2,73 – 2,60 (m, 1H), 2,47 – 2,37 (m, 1H), 2,25 (dt, J = 9,1, 4,0 Hz, 1H), 2,08 – 1,98 (m, 3H), 1,49 (qd, J = 12,2, 5,5 Hz, 1H), 1,00 (d, J = 6,7 Hz, 6H).
1668	529,00	2,40	
1669	494,00	1,38	
1670	469,40	1,60	
1671	538,29	1,27	
1672	540,30	1,58	

Comp. N.º	LC/MS M+1	LC/RT min	RMN
1673	519,30	1,59	1H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ 14,11 (s, 1H), 7,73 – 7,46 (m, 2H), 7,16 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 6,69 (dd, J = 8,5, 2,4 Hz, 1H), 3,79 (dt, J = 11,0, 6,2 Hz, 1H), 3,31 (td, J = 10,8, 3,7 Hz, 2H), 2,96 (t, J = 9,6 Hz, 1H), 2,41 – 2,27 (m, 2H), 1,99 (ddd, J = 23,1, 12,1, 6,4 Hz, 2H), 1,58 – 1,50 (m, 2H), 1,49 (s, 3H), 1,46 (s, 3H), 1,34 (s, 3H), 1,27 (s, 3H), 1,04 (dd, J = 6,5, 1,9 Hz, 6H).
1674	592,30	1,42	
1675	586,20	1,95	1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 13,79 (s, 1H), 8,16 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,01 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,64 (dd, J = 8,4, 7,4 Hz, 1H), 7,58 – 7,46 (m, 2H), 7,24 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 6,98 (dt, J = 10,7, 2,3 Hz, 1H), 6,71 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,44 (s, 2H), 3,87 (d, J = 6,6 Hz, 2H), 3,56 (s, 2H), 3,14 (s, 2H), 2,06 (dq, J = 13,3, 6,6 Hz, 1H), 1,26 (d, J = 19,1 Hz, 12H), 1,00 (d, J = 6,7 Hz, 6H).
1676	498,00	1,43	1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 9,60 (d, J = 113,0 Hz, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,39 – 7,07 (m, 7H), 6,94 (s, 1H), 4,29 (d, J = 27,5 Hz, 3H), 4,04 (s, 3H), 2,44 (s, 6H), 1,81 (s, 3H), 1,26 (s, 3H).
1677	458,30	1,49	1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 12,32 (s, 1H), 7,80 – 7,55 (m, 2H), 7,18 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 6,67 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,47 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,34 – 5,83 (m, 2H), 2,75 – 2,58 (m, 2H), 2,53 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 2,17 (dd, J = 13,5, 7,1 Hz, 1H), 1,82 (dd,

Comp. N.º	LC/MS M+1	LC/RT min	RMN
			J = 11,9, 5,7 Hz, 1H), 1,59 – 1,49 (m, 8H), 1,39 (dd, J = 26,5, 14,4 Hz, 1H), 0,86 (d, J = 6,3 Hz, 3H), 0,69 (ddd, J = 12,8, 7,9, 4,9 Hz, 1H), 0,43 – 0,32 (m, 2H), 0,07 –0,00 (m, 2H).
1678	491,50	1,74	
1679	519,20	1,78	
1680	573,30	2,25	
1681	557,00	1,66	1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 10,84 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,13 – 7,01 (m, 2H), 6,92 (s, 2H), 6,80 (s, 2H), 6,69 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,43 (s, 1H), 4,08 (d, J = 30,9 Hz, 4H), 3,89 (s, 2H), 3,79 (s, 2H), 2,01 (s, 1H), 1,50 (s, 3H), 1,28 (s, 3H), 0,96 (d, J = 6,6 Hz, 6H).
1682	542,60	1,97	
1683	444,30	1,32	
1684	557,40	1,56	
1685	529,29	2,29	
1686	593,37	2,47	
1687	594,20	1,66	
1688	594,20	1,64	
1689	593,33	2,44	
1690	594,20	1,67	
1691	580,35	1,74	
1692	569,33	2,06	
1693	580,32	1,71	
1694	579,34	2,39	

Comp. N.º	LC/MS M+1	LC/RT min	RMN
1695	583,30	1,48	
1696	613,50	1,62	
1697	474,40	1,35	
1698	474,40	1,35	
1699	472,30	1,21	
1700	569,40	1,65	
1701	480,21	1,62	
1702	539,30	1,56	
1703	583,50	1,74	
1704	513,41	2,61	
1705	526,16	1,40	
1706	496,31	1,14	
1707	526,18	1,24	
1708	520,32	2,43	
1709	514,30	1,65	1H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ 12,35 (s, 1H), 8,19 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 7,85 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,61 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,18 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 6,90 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,66 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,49 (s amplio, 2H), 6,07 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 4,86 (hept, J = 6,0 Hz, 1H), 2,57 (br m, 2H), 2,21 (br s, 1H), 1,87 (dd, J = 11,9, 5,7 Hz, 1H), 1,56 (s, 3H), 1,55 (s, 3H), 1,44 – 1,35 (m, 1H), 1,33 (dd, J = 6,1, 3,1 Hz, 6H), 0,87 (d, J = 6,1 Hz, 3H)
1710	541,30	1,64	1H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ 12,47 (d, J = 23,3 Hz, 2H), 8,22 (dd, J = 7,2, 2,1 Hz, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,59 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,44 (dd, J =

Comp. N.º	LC/MS M+1	LC/RT min	RMN
			13,0, 7,1 Hz, 2H), 2,65 (d, J = 9,1 Hz, 2H), 2,58 (d, J = 12,3 Hz, 1H), 2,35 – 2,12 (m, 2H), 1,97 (d, J = 11,7 Hz, 3H), 1,92 – 1,78 (m, 2H), 1,64 – 1,47 (m, 8H), 1,46 – 1,32 (m, 3H), 0,89 (d, J = 6,2 Hz, 3H).
1711	446,18	2,53	
1712	482,24	0,73	
1713	494,57	1,08	
1714	506,20	1,15	
1715	613,50	1,58	1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8,63 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,10 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,43 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 6,99 (dd, J = 10,5, 7,4 Hz, 2H), 6,45 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,09 (d, J = 4,6 Hz, 2H), 4,44 (dd, J = 5,7, 3,9 Hz, 2H), 3,77 (dd, J = 5,8, 4,0 Hz, 2H), 3,59 (dd, J = 5,8, 3,8 Hz, 2H), 3,49 (dd, J = 5,9, 3,7 Hz, 2H), 3,42 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 3,06 – 2,93 (m, 2H), 2,20 (s, 3H), 2,16 – 2,04 (m, 2H), 1,81 (dd, J = 11,5, 5,6 Hz, 1H), 1,61 (s, 3H), 1,57 (s, 3H), 1,37 (t, J = 11,9 Hz, 1H), 1,08 (t, J = 6,9 Hz, 3H), 0,85 (d, J = 6,3 Hz, 4H).
1716	494,31	1,52	
1717	524,52	2,49	
1718	447,08	2,71	
1719	511,31	2,49	1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 12,91 (s, 1H), 8,20 – 8,14 (m, 2H), 7,92 – 7,89 (d, 1H), 7,53 – 7,50 (dd, 1H), 7,33 – 7,30 (d, 1H), 6,68 (s, 1H), 6,59 –

Comp. N.º	LC/MS M+1	LC/RT min	RMN
			6,55 (m, 3H), 3,70(s, 3H), 2,26 (s, 3H), 2,26 – 2,17 (m, 1H), 1,89 – 1,82 (m, 1 H), 1,50 (s, 3H), 1,47 (s, 3H), 1,45 – 1,35 (m, 1H), 0,88 – 0,86 (d, 3H)
1720	492,10	2,12	
1721	534,18	1,98	
1722	508,31	2,64	
1723	586,30	2,00	1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 13,01 – 11,30 (m, 1H), 8,27 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,66 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,56 – 7,42 (m, 2H), 7,22 (t, J = 8,2 Hz, 2H), 6,91 (d, J = 10,6 Hz, 1H), 6,71 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,58 (s, 2H), 3,84 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 3,65 (s, 2H), 2,13 – 1,99 (m, 1H), 1,37 (s, 2H), 1,13 (s, 6H), 1,00 (d, J = 6,6 Hz, 6H), 0,46 (s, 2H), 0,28 (s, 2H).
1724	556,20	2,02	
1725	458,30	1,36	
1726	522,35	1,65	
1727	525,30	2,35	1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8,63 (s, 3H), 8,09 (s, 3H), 7,61 – 7,53 (m, 4H), 7,48 – 7,37 (m, 4H), 6,99 (dq, J = 13,5, 6,1 Hz, 7H), 6,52 – 6,38 (m, 4H), 6,17 – 6,02 (m, 6H), 4,37 (q, J = 7,1 Hz, 6H), 3,07 – 2,88 (m, 7H), 2,19 (s, 8H), 2,17 – 2,04 (m, 1H), 1,81 (q, J = 8,4, 7,7 Hz, 3H), 1,61 (s, 8H), 1,57 (s, 8H), 1,41 – 1,30 (m, 11H), 0,84 (d, J = 6,0 Hz, 9H).
1728			1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8,61 (d, J = 2,3Hz,

Comp. N.º	LC/MS M+1	LC/RT min	RMN
			1H), 8,11 – 8,01 (m, 1H), 7,57 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,46 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 6,97 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 6,48 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,20 (s, 2H), 5,16 (h, J = 6,2 Hz, 1H), 2,98 (t, J = 10,6 Hz, 1H), 2,92 – 2,82 (m, 1H), 2,17 (s, 3H), 2,10 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 1,81 (dd, J = 11,4, 5,6 Hz, 1H), 1,75 – 1,64 (m, 2H), 1,61 (s, 3H), 1,56 (s, 3H), 1,36 (t, J = 11,9 Hz, 1H), 1,28 (d, J = 6,1 Hz, 3H), 0,93 (t, J = 7,4 Hz, 3H), 0,81 (d, J = 6,3 Hz, 3H).
1729	570,20	2,07	
1730	534,30	1,91	
1731	496,30	1,29	1H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ 11,79 (s, 1H), 8,26 (dd, J = 4,9, 1,8 Hz, 1H), 8,08 (dd, J = 7,8, 1,8 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,80 (dd, J = 7,8, 4,8 Hz, 1H), 6,73 (d, J = 7,4 Hz, 2H), 2,70 – 2,53 (m, 2H), 2,27 (s, 3H), 2,23 – 2,12 (m, 1H), 1,89 (dd, J = 12,1, 5,5 Hz, 1H), 1,51 (d, J = 2,0 Hz, 6H), 1,42 (t, J = 12,1 Hz, 1H), 0,77 (d, J = 6,3 Hz, 3H).
1732	513,00	1,12	1H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ 12,80 (s, 1H), 8,30 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 8,26 (dd, J = 4,7, 1,9 Hz, 1H), 8,03 (dd, J = 7,9, 1,9 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,97 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,76 (dd, J = 7,8, 4,8 Hz, 2H), 6,10 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 3,98 (d, J = 6,6 Hz, 2H), 3,92 (d, J = 5,4 Hz, 2H), 2,05 (dq,

Comp. N.º	LC/MS M+1	LC/RT min	RMN
			J = 13,4, 6,8 Hz, 1H), 1,94 – 1,84 (m, 2H), 1,65 – 1,55 (m, 2H), 0,97 (dd, J = 7,9, 6,4 Hz, 12H).
1733	527,22	1,46	
1734	474,09	2,57	
1735	496,20	1,53	
1736	486,33	1,49	
1737	568,20	2,00	
1738	496,31	1,14	
1739	552,40	1,70	1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 12,57 – 12,26 (m, 2H), 7,69 (s, 0H), 7,57 – 7,36 (m, 3H), 7,19 – 7,02 (m, 7H), 6,93 (s, 3H), 6,74 – 5,97 (m, 4H), 3,52 (q, J = 6,9 Hz, 12H), 2,35 (s, 9H), 2,18 (s, 4H), 1,85 (dd, J = 11,6, 5,7 Hz, 3H), 1,62 (s, 9H), 1,59 (s, 8H), 1,40 (t, J = 12,1 Hz, 3H), 1,13 (t, J = 6,9 Hz, 18H), 0,87 (d, J = 6,2 Hz, 9H), 3,05 – 2,58 (m, 6H).
1740	538,22	1,37	
1741	553,40	2,75	1H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ 8,63 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,10 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,02 (s, 2H), 6,51 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 6,23 (s, 2H), 4,10 (d, J = 6,6 Hz, 2H), 2,87 (s, 2H), 2,21 (s, 3H), 2,19 – 1,98 (m, 2H), 1,82 (dd, J = 11,7, 5,6 Hz, 1H), 1,61 (s, 3H), 1,57 (s, 3H), 1,37 (t, J = 12,0 Hz, 1H), 0,99 (d, J = 6,7 Hz, 6H), 0,83 (d, J = 6,4 Hz, 3H).
1742	544,30	1,32	1H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ 12,52 (s, 1H),

Comp. N.º	LC/MS M+1	LC/RT min	RMN
			8,37 (d, J = 2,8 Hz, 0H), 8,26 (dd, J = 4,8, 1,9 Hz, 1H), 8,20 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 8,06 (dd, J = 7,8, 1,8 Hz, 1H), 7,85 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,94 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,79 (dd, J = 7,8, 4,9 Hz, 1H), 6,14 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 4,35 – 4,28 (m, 2H), 3,74 – 3,67 (m, 2H), 3,50 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 2,46 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 2,22 – 2,03 (m, 1H), 1,85 (dd, J = 11,9, 5,6 Hz, 1H), 1,55 (s, 3H), 1,53 (s, 3H), 1,44 – 1,33 (m, 1H), 1,13 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 0,74 (d, J = 6,3 Hz, 3H).
1743	543,30	1,95	1H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ 12,51 (d amplio, 1H), 12,47 (s, 1H), 8,22 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,81 (br t, J = 6,3 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,84 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,44 (t, J = 6,8 Hz, 1H), 4,01 (d, J = 6,7 Hz, 2H), 2,69 (d, J = 9,2 Hz, 2H), 2,21 (br m, 1H), 2,07 (hep, J =6,6 Hz, 1H), 1,95 (s, 3H), 1,88 (dd, J = 11,9, 5,6 Hz, 1H), 1,57 (s, 3H), 1,55 (s, 3H), 1,42 (t, J = 12,1 Hz, 1H), 0,98 (d, J = 6,7 Hz, 5H), 0,89 (d, J = 6,3 Hz, 3H).
1744	539,53	2,10	
1745	526,21	1,18	
1746	568,50	1,99	1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 12,43 (s, 1H), 7,78 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,64 (dd, J = 8,4, 7,3Hz, 1H), 7,50 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,43 (dd, J = 9,7, 1,7 Hz, 1H), 7,29 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,19 (dd, J = 7,3, 0,6

Comp. N.º	LC/MS M+1	LC/RT min	RMN
			Hz, 1H), 6,90 (dt, J = 10,7, 2,3 Hz, 1H), 6,71 (dd, J = 8,4, 0,6 Hz, 1H), 6,49 (s, 2H), 3,84 (d, J = 6,6 Hz, 2H), 2,69 (s, 2H), 2,12 – 1,98 (m, 1H), 1,77 (s, 2H), 1,69 (s, 6H), 0,99 (d, J = 6,7 Hz, 6H), 0,49 (d, J = 12,5 Hz, 4H).
1747	510,16	1,47	
1748	511,20	1,34	1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 7,59 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,44 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,16 (s, 1H), 7,11 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,00 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 6,46 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,13 (s, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,01 (t, J = 9,2 Hz, 2H), 2,44 (s, 3H), 2,12 (s, 1H), 1,82 (dd, J = 11,6, 5,6 Hz, 1H), 1,61 (s, 3H), 1,55 (s, 3H), 1,37 (t, J = 12,0 Hz, 1H), 0,84 (d, J = 6,3 Hz, 3H).
1749	486,40	2,76	
1750	556,00	2,08	1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 12,30 (s, 1H), 10,56 (s, 1H), 7,83 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,67 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,39 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 7,24 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,94 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 6,88 (d, J = 10,7 Hz, 1H), 3,83 (d, J = 6,6 Hz, 2H), 2,45 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 2,36 (s, 1H), 2,07 (s, 3H), 1,83 (s, 1H), 1,57 (d, J = 18,9 Hz, 6H), 1,41 (d, J = 12,1 Hz, 1H), 0,98 (d, J = 6,7 Hz, 6H), 0,71 (d, J = 6,3 Hz, 3H).
1751	517,32	2,45	
1752	527,30	1,38	

Comp. N.º	LC/MS M+1	LC/RT min	RMN
1753	429,07	1,97	
1754	554,20	1,98	1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 12,57 (s, 1H), 7,78 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,64 (dt, J = 12,1, 6,0 Hz, 1H), 7,42 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,35 (t, J = 9,1 Hz, 2H), 7,22 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 6,92 – 6,85 (m, 1H), 6,71 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,50 (s, 2H), 3,84 (d, J = 6,6 Hz, 2H), 2,94 (dd, J = 10,2, 6,9 Hz, 1H), 2,60 (dd, J = 10,3, 7,3 Hz, 1H), 2,26 (dd, J = 14,1, 7,0 Hz, 1H), 2,00 (ddd, J = 14,6, 11,5, 6,1 Hz, 3H), 1,87 (dd, J = 11,9, 6,4 Hz, 1H), 1,66 (dd, J = 11,8, 8,2 Hz, 1H), 0,99 (t, J = 5,2 Hz, 10H), 0,68 – 0,38 (m, 2H).
1755	534,42	2,82	
1756	522,42	2,92	
1757	509,21	1,36	1H RMN (DMSO(d6))δ12,85 (s, 1H), 10,07 (s, 1H), 8,16 – 8,14 (dd, 1H), 8,00 – 7,97 (d, 2H), 7,89 (t, J = 7,80, 1H), 7,75 – 7,72 (dd, 1H), 7,69 – 7,66 (d, 2H), 7,54 – 7,51 (d, 1H), 7,17 – 7,14 (d, 1H), 6,60 –6,57 (dd, 1H), 2,44 – 2,40 (m, 1H), 1,92 – 1,84 (m, 1H), 1,77 – 1,70 (m, 1H), 1,47 (s, 3H), 1,43 (s, 3H), 1,29 (t, J = 11,86, 1H), 0,70 – 0,68 (d, 3H)
1758	542,60	1,63	
1759	590,40	2,09	
1760	529,40	1,68	1H RMN (400 MHz, Metanol–d4) δ 8,38 (dd, J = 7,2, 2,3 Hz, 1H), 7,99 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 7,87 (d,

Comp. N.º	LC/MS M+1	LC/RT min	RMN
			J = 8,2 Hz, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,67 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,06 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,55 – 6,47 (m, 1H), 4,54 (s, 1H), 3,74 – 3,70 (m, 2H), 2,92 (s, 2H), 2,31 (s, 1H), 2,04 (dd, J = 13,2, 6,7 Hz, 1H), 1,92 (dd, J = 11,8, 6,0 Hz, 1H), 1,64 (s, 6H), 1,01 (dd, J = 6,8, 2,0 Hz, 6H), 0,97 (d, J = 6,3 Hz, 3H).
1761	527,22	2,10	
1762	670,00	3,60	1H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ 12,23 (s, 1H), 8,13 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,57 – 7,46 (m, 2H), 7,45 – 7,23 (m, 5H), 7,23 – 7,04 (m, 5H), 6,83 (dt, J = 10,9, 2,3 Hz, 1H), 6,33 (s, 2H), 5,24 (s, 2H), 3,61 (d, J = 6,6 Hz, 2H), 2,05 (s, 6H), 1,98 (dt, J = 13,4, 6,7 Hz, 1H), 0,96 (d, J = 6,6 Hz, 6H).
1763	542,29	1,64	
1764	475,29	1,95	
1765	447,30	1,37	1H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ 12,46 (s, 2H), 8,22 (dd, J = 7,3, 2,3 Hz, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,62 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 6,61 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,43 (t, J = 6,8 Hz, 1H), 2,67 (d, J = 9,6 Hz, 2H), 2,22 (s, 1H), 1,86 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 1,54 (d, J = 11,1 Hz, 6H), 1,27 (d, J = 5,0 Hz, 10H), 0,89 (d, J = 6,2 Hz, 3H).
1766	480,28	1,36	
1767	487,30	2,90	

Comp. N.º	LC/MS M+1	LC/RT min	RMN
1768	549,50	2,14	
1769	447,98	1,58	
1770	516,41	2,28	
1771	494,50	1,71	1H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ 12,41 (s, 1H), 7,77 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,69 – 7,57 (m, 3H), 7,20 (dd, J = 7,3, 0,7 Hz, 1H), 7,16 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,09 – 7,04 (m, 1H), 6,68 (dd, J = 8,4, 0,8 Hz, 3H), 2,60 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 2,33 (s, 6H), 2,22 (s, 1H), 1,87 (dd, J = 11,8, 5,6 Hz, 1H), 1,60 (d, J = 3,6 Hz, 6H), 1,42 (t, J = 12,1 Hz, 1H), 0,88 (d, J = 6,3 Hz, 3H).
1772	466,29	1,96	
1773	559,34	2,56	
1774	525,50	1,68	1H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ 12,52 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 8,24 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,98 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,82 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,10 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,01 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,44 (t, J = 6,8 Hz, 1H), 4,69 (p, J = 6,0 Hz, 1H), 2,72 (d, J = 9,2 Hz, 2H), 2,23 (s, 1H), 1,88 (dd, J = 11,9, 5,6 Hz, 1H), 1,61 (s, 6H), 1,44 (t, J = 12,2 Hz, 1H), 1,29 (d, J = 6,0 Hz, 6H), 0,91 (d, J = 6,3 Hz, 3H).
1775	523,32	1,90	
1776	512,51	3,00	
1777	548,23	2,54	
1778	545,23	2,58	1H RMN DMSO(d6)δ12,76 (s, 1H), 8,18 – 8,16

Comp. N.º	LC/MS M+1	LC/RT min	RMN
			(dd, 1H), 8,06 (t, J = 7,80, 1H), 7,81 – 7,75 (m, 2H), 7,58 – 7,56 (m, 2H), 7,16 – 7,13 (d, 1H), 6,94 – 6,91 (d, 1H), 6,64 – 6,61 (dd, 1H), 5,30 (q, J = 11,76, 2H), 3,64 (s, 3H), 1,89 – 1,81 (m, 2H), 1,75 – 1,69 (m, 1H), 1,49 (s, 3H), 1,43 (s, 3H), 1,24 (t, J = 11,86, 1H), 0,58 – 0,56 (d, 3H)
1779	515,15	1,72	
1780	515,21	1,61	
1781	556,00	1,85	
1782	491,20	2,41	
1783	613,30	1,36	1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8,62 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,94 (dd, J = 4,8, 1,8 Hz, 1H), 7,84 (dd, J = 7,5, 1,8 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 6,97 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 6,55 (dd, J = 7,5, 4,8 Hz, 1H), 6,29 (s, 2H), 4,48 – 4,39 (m, 2H), 3,81 – 3,74 (m, 2H), 3,63 – 3,57 (m, 2H), 3,51 – 3,46 (m, 2H), 3,42 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 2,94 (p, J = 10,5 Hz, 2H), 2,20 (s, 3H), 2,08 (d, J = 10,6 Hz, 1H), 1,80 (dd, J = 11,4, 5,7 Hz, 1H), 1,58 (d, J = 12,5 Hz, 6H), 1,35 (t, J = 12,0 Hz, 1H), 1,08 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 0,78 (d, J = 6,3 Hz, 3H).
1784	501,30	1,48	
1785	550,30	1,71	1H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ 12,45 (s, 1H), 8,19 – 8,11 (m, 2H), 7,81 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,63 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,22 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 6,69 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,50

Comp. N.º	LC/MS M+1	LC/RT min	RMN
			(s, 2H), 2,65 – 2,56 (m, 2H), 2,23 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 1,88 (dd, J = 12,0, 5,6 Hz, 1H), 1,60 (d, J = 4,6 Hz, 6H), 1,43 (t, J = 12,0 Hz, 1H), 0,88 (d, J = 6,2 Hz, 3H).
1786	527,36	0,99	
1787	671,60	1,94	1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8,63 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,10 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,48 – 7,39 (m, 1H), 6,98 (dd, J = 7,5, 3,9 Hz, 2H), 6,47 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,16 (s, 2H), 4,48 – 4,42 (m, 2H), 3,80 – 3,74 (m, 2H), 3,62 – 3,58 (m, 2H), 3,53 (ddd, J = 7,5, 5,3, 2,7 Hz, 3H), 3,48 (dd, J = 5,7, 3,7 Hz, 2H), 3,45 – 3,42 (m, 2H), 3,04 – 2,88 (m, 2H), 2,20 (s, 3H), 2,11 (dd, J = 11,6, 5,8 Hz, 1H), 1,81 (dd, J = 11,5, 5,7 Hz, 1H), 1,61 (s, 3H), 1,56 (s, 3H), 1,36 (t, J = 11,9 Hz, 1H), 1,04 (d, J = 6,1 Hz, 6H), 0,82 (d, J = 6,3 Hz, 3H).
1788	610,30	2,23	
1789	561,60	2,32	
1790	484,27	0,92	
1791	501,40	1,61	1H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ 12,63 (s, 1H), 12,54 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 8,25 (dd, J = 7,3, 2,1 Hz, 1H), 8,08 (t, J = 1,9 Hz, 1H), 8,01 (dt, J = 7,4, 1,7 Hz, 1H), 7,83 (dd, J = 6,7, 4,6 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,57 – 7,47 (m, 2H), 7,25 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,45 (t, J = 6,8 Hz, 1H), 2,82 – 2,64

Comp. N.º	LC/MS M+1	LC/RT min	RMN
			(m, 2H), 2,31 – 2,17 (m, 0H), 1,89 (dd, J = 11,9, 5,6 Hz, 1H), 1,61 (d, J = 1,7 Hz, 6H), 1,45 (t, J = 12,1 Hz, 1H), 0,91 (d, J = 6,3 Hz, 3H).
1792	496,27	1,48	
1793	514,30	1,25	
1794	430,27	1,70	1H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ 8,18 – 8,16 (dd, 1H), 7,73 – 7,70 (dd, 1H), 7,865 (t, J = 7,80, 1H), 7,20 – 7,17 (d, 1H), 6,74 – 6,71 (d, 1H), 6,69 – 6,69 (dd, 1H), 2,94 – 2,84 (m, 21H), 2,72 – 2,65 (m, 1H), 1,99 – 1,92 (m, 1H), 1,82 – 1,75 (m, 1H), 1,67 – 1,54 (m, 1H), 1,46 (s, 3H), 1,26 (s, 3H), 1,21 – 1,06 (m, 2H), 0,74 – 0,65 (m, 1H), 0,51 – 0,34 (m, 2H), 0,09 – 0,03 (m, 2H)
1795	548,20	2,27	
1796	520,32	2,35	
1797	581,20	1,77	1H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ 12,40 (s, 1H), 8,15 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,83 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,66 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,24 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,21 – 7,13 (m, 4H), 7,13 – 7,07 (m, 1H), 6,83 (dt, J = 10,6, 2,3 Hz, 1H), 6,72 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,54 (s, 2H), 4,56 (s, 1H), 3,83 (dd, J = 9,4, 6,2 Hz, 1H), 3,69 (dd, J = 9,5, 6,2 Hz, 1H), 3,46 – 3,35 (m, 3H), 2,06 (s, 6H), 1,95 (dp, J = 12,7, 6,3 Hz, 1H), 0,95 (d, J = 6,7 Hz, 3H).
1798	499,31	2,48	1H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ 12,81 (s, 1H), 8,19 – 8,17 (dd, 1H), 8,06 (t, J = 7,91, 1H), 7,81 –

Comp. N.º	LC/MS M+1	LC/RT min	RMN
			7,73 (m, 3H), 7,53 – 7,50 (dd, 1H), 7,38 – 7,21 (m, 3H), 6,64 – 6,61 (dd, 1H), 5,41 (s, 2H), 2,30 – 2,15 (m, 2H), 2,02 –1,93 (m, 1H), 1,80 – 1,73 (m, 1H), 1,50 (s, 3H), 1,46 (s, 3H), 1,30 (t, J = 11,86, 1H), 0,65 – 0,63 (d, 3H)
1799	535,30	1,72	1H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ 12,66 (s, 1H), 12,54 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 8,29 – 8,19 (m, 3H), 7,91 – 7,74 (m, 4H), 7,27 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,45 (t, J = 6,8 Hz, 1H), 2,83 – 2,64 (m, 2H), 2,31 – 2,18 (m, 1H), 1,90 (dd, J = 12,0, 5,5 Hz, 1H), 1,61 (d, J = 3,9 Hz, 6H), 1,46 (t, J = 12,1 Hz, 1H), 0,92 (d, J = 6,3 Hz, 3H).
1800	501,41	3,06	
1801	533,31	1,16	
1802	529,20	1,58	
1803	517,40	1,64	
1804	524,30	1,69	
1805	502,31	2,38	
1806	535,02	2,67	
1807	485,50	1,53	
1808	528,19	1,48	
1809	508,28	1,78	1H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ 12,46 (s, 1H), 8,50 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,89 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,63 (t, J = 8,3 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,32 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,22 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 6,69 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,49 (s, 2H), 2,92 (p, J =

Comp. N.º	LC/MS M+1	LC/RT min	RMN
			6,9 Hz, 1H), 2,56 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 2,28 – 2,12 (m, 1H), 1,85 (dd, J = 11,8, 5,6 Hz, 1H), 1,55 (s, 3H), 1,53 (s, 3H), 1,40 (t, J = 12,0 Hz, 1H), 1,24 (d, J = 7,0 Hz, 6H), 0,87 (d, J = 6,2 Hz, 3H).
1810	494,60	1,63	1H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ 12,24 (s, 1H), 7,66 – 7,55 (m, 2H), 7,17 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 6,66 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,40 (s, 2H), 5,02 (td, J = 6,1, 3,1 Hz, 1H), 2,56 (d, J = 10,6 Hz, 1H), 2,20 (dt, J = 11,7, 6,0 Hz, 1H), 1,88 (ddt, J = 30,9, 11,8, 6,0 Hz, 2H), 1,51 (d, J = 2,8 Hz, 3H), 1,45 (d, J = 5,1 Hz, 3H), 1,37 (t, J = 12,0 Hz, 1H), 1,22 (dd, J = 19,8, 6,3 Hz, 3H), 0,97 – 0,82 (m, 9H).
1811	531,35	1,24	1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 12,63 (s, 1H), 12,55 (s, 1H), 8,27 (dd, J = 7,3, 2,1 Hz, 1H), 8,09 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,98 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,81 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,58 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,52 – 7,46 (m, 1H), 7,45 (s, 2H), 6,77 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,46 (t, J = 6,8 Hz, 1H), 2,84 – 2,73 (m, 2H), 2,70 (s, 3H), 2,24 (s, 1H), 1,81 (dd, J = 11,7, 5,6 Hz, 1H), 1,53 – 1,37 (m, 7H), 0,92 (d, J = 6,3 Hz, 3H).
1812	613,30	1,47	
1813	485,20	2,18	
1814	524,22	1,97	
1815	592,30	2,02	
1816	536,22	1,85	

Comp. N.º	LC/MS M+1	LC/RT min	RMN
1817	570,20	2,07	1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 12,44 (s, 1H), 7,79 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,63 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,38 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 7,22 (dd, J = 19,7, 7,6 Hz, 2H), 6,88 (d, J = 10,7 Hz, 1H), 6,68 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,49 (s, 2H), 3,82 (d, J = 6,6 Hz, 2H), 2,63 – 2,53 (m, 2H), 2,31 (dt, J = 17,2, 8,5 Hz, 1H), 2,25 – 2,12 (m, 1H), 2,05 (dt, J = 13,3, 6,6 Hz, 1H), 1,86 (td, J = 14,2, 7,1 Hz, 1H), 1,67 (dd, J = 11,7, 6,1 Hz, 1H), 1,61 (s, 3H), 1,52 (t, J = 12,1 Hz, 1H), 0,99 (d, J = 6,7 Hz, 6H), 0,88 (d, J = 6,2 Hz, 3H), 0,69 (t, J = 7,4 Hz, 3H).
1818	514,21	1,42	
1819	490,29	1,52	
1820	482,24	0,76	1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 12,50 (s, 1H), 9,57 (s, 1H), 8,25 (dd, J = 4,8, 1,8 Hz, 1H), 8,05 (dd, J = 7,8, 1,8 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,48 – 7,39 (m, 2H), 7,27 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 7,13 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,86 – 6,81 (m, 1H), 6,78 (dd, J = 7,8, 4,8 Hz, 1H), 2,14 (s, 1H), 1,85 (dd, J = 11,6, 5,6 Hz, 1H), 1,59 (d, J = 12,1 Hz, 6H), 1,40 (t, J = 12,2 Hz, 1H), 0,76 (d, J = 6,2 Hz, 3H).
1821	566,40	2,24	1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 12,40 (s, 1H), 7,77 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,63 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,43 (d, J = 10,1 Hz, 1H), 7,26 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,21 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 6,89 (dt, J = 10,7, 2,1 Hz, 1H), 6,69 (d, J = 8,4 Hz, 1H),

Comp. N.º	LC/MS M+1	LC/RT min	RMN
			6,46 (s, 2H), 4,14 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 3,83 (d, J = 6,6 Hz, 2H), 3,66 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 3,35 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 2,30 (s, 2H), 2,11 (s, 1H), 2,08 – 1,99 (m, 1H), 1,54 (d, J = 10,1 Hz, 1H), 1,39 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 1,12 (d, J = 10,1 Hz, 1H), 1,04 (s, 1H), 0,99 (d, J = 6,7 Hz, 6H), 0,80 (d, J = 10,2 Hz, 1H).
1822	510,53	1,06	
1823	505,31	1,34	
1824	491,30	1,16	
1825	526,13	1,42	
1826	517,32	2,03	
1827	494,20	2,49	
1828	511,31	2,52	1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 12,89 (s, 1H), 8,22 – 8,15 (m, 2H), 7,92 – 7,89 (d, 1H), 7,51 – 7,48 (dd, 1H), 7,37 – 7,30 (m, 2H), 6,85 – 6,82 (dd, 1H), 6,74 – 6,70 (m, 2H), 6,60 – 6,57 (dd, 1H), 3,94 (q, J = 7,04, 2H), 2,26 – 2,17(m, 1H), 1,89 – 1,82 (m, 1H), 1,51 (s, 3H), 1,47 (s, 3H), 1,44 – 1,35 (m, 1H), 1,25 (t, J = 6,92, 3H), 0,88 – 0,86 (d, 3H)
1829	480,28	0,99	
1830	515,20	1,58	
1831	519,12	2,38	
1832	541,30	1,72	1H RMN (400 MHz, Metanol–d4) δ 8,65 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,19 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 8,04 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 7,91 (d, J = 8,0 Hz, 1H),

Comp. N.º	LC/MS M+1	LC/RT min	RMN
			7,60 – 7,54 (m, 1H), 7,47 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 7,21 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 6,72 – 6,65 (m, 1H), 3,80 (d, J = 6,6 Hz, 2H), 3,09 (dd, J = 16,7, 7,0 Hz, 1H), 2,93 (t, J = 10,3 Hz, 1H), 2,36 (s, 1H), 2,16 – 2,01 (m, 1H), 1,92 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 1,63 (s, 6H), 1,55 (t, J = 12,0 Hz, 1H), 1,03 (dd, J = 6,7, 1,9 Hz, 6H), 0,96 (d, J = 6,3 Hz, 3H).
1833	545,23	2,34	
1834	459,39	2,54	
1835	610,20	2,22	1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 12,53 (s, 1H), 7,81 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,66 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,55 – 7,48 (m, 2H), 7,46 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 7,23 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 6,91 (d, J = 10,7 Hz, 1H), 6,72 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,46 (s, 2H), 4,19 (d, J = 13,8 Hz, 1H), 3,83 (d, J = 6,5 Hz, 2H), 3,62 (s, 1H), 3,04 (t, J = 12,4 Hz, 1H), 2,66 (s, 1H), 2,12 – 1,95 (m, 1H), 1,76 (s, 1H), 1,72 – 1,62 (m, 1H), 1,56 (d, J = 17,7 Hz, 2H), 0,97 (dd, J = 13,9, 6,7 Hz, 10H).
1836	556,00	2,13	1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 12,47 (s, 1H), 10,90 (s, 1H), 7,80 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,49 (s, 2H), 7,41 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 7,24 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,00 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 6,88 (d, J = 10,5 Hz, 1H), 3,83 (d, J = 6,6 Hz, 2H), 2,70 (s, 1H), 2,60 (s, 1H), 2,22 (s, 1H), 2,05 (s, 1H), 1,87 (s, 1H), 1,59 (s, 6H), 1,41 (s, 1H), 0,98

Comp. N.º	LC/MS M+1	LC/RT min	RMN
			(d, J = 6,7 Hz, 6H), 0,84 (d, J = 6,2 Hz, 3H).
1837	521,30	1,64	
1838	492,40	2,52	
1839	486,33	1,53	
1840	514,40	2,00	1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 12,44 (s, 1H), 7,80 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,64 (dd, J = 8,4, 7,3 Hz, 1H), 7,50 – 7,47 (m, 1H), 7,47 – 7,40 (m, 1H), 7,35 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,20 (dd, J = 7,3, 0,6 Hz, 1H), 6,90 (dt, J = 10,8, 2,3 Hz, 1H), 6,69 (dd, J = 8,4, 0,6 Hz, 1H), 6,46 (s, 2H), 4,45 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 3,84 (d, J = 6,6 Hz, 2H), 3,61 – 3,53 (m, 1H), 3,32 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 2,38 – 2,26 (m, 1H), 2,05 – 1,95 (m, 1H), 1,87 – 1,80 (m, 1H), 1,38 (d, J = 6,2 Hz, 3H), 1,00 –0,95 (m, 6H).
1841	500,21	2,37	1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 12,81 (s, 1H), 9,83 (s, 1H), 8,15 – 8,13 (dd, 1H), 7,93 – 7,86 (m, 2H), 7,75 – 7,72 (m, 2H), 7,55 – 7,52 (d, 1H), 7,26 (t, J = 8,13, 1H), 7,12 – 7,09 (d, 1H), 6,99 – 6,96 (dd, 1H), 6,55 – 6,52 (dd, 1H), 1,91 (m, 1H), 1,79 – 1,72 (m, 1H), 1,45 (s, 3H), 1,43 (s, 3H), 1,31 (t, J = 12,09, 1H), 0,72 – 0,70 (d, 3H)
1842	495,40	2,60	
1843	524,29	1,74	
1844	514,30	1,39	1H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ 12,44 (s, 1H), 8,24 (dd, J = 4,8, 1,9 Hz, 1H), 8,18 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 8,03 (dd, J = 7,8, 2,0 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 8,2

Comp. N.º	LC/MS M+1	LC/RT min	RMN
			Hz, 1H), 6,92 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,77 (dd, J = 7,8, 4,8 Hz, 1H), 6,68 (s amplio, 2H), 6,08 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 4,95 – 4,77 (m, 1H), 2,44 (m, 2H parcialmente superpuestos con pico de solvente), 2,12 (br s, 1H), 1,85 (dd, J = 11,8, 5,6 Hz, 1H), 1,54 (s, 3H), 1,53 (s, 3H), 1,41–1,38 (m, 1H superpuesto con la siguiente señal), 1,34–1,31 (m, 6H), 0,74 (d, J = 6,2 Hz, 3H).
1845	538,60	1,32	
1846	588,50	1,65	
1847	528,26	1,45	
1848	511,50	1,53	1H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ 12,56 (s, 1H), 12,53 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 8,24 (dd, J = 7,2, 2,2 Hz, 1H), 7,86 – 7,79 (m, 1H), 7,73 – 7,65 (m, 2H), 7,40 – 7,31 (m, 1H), 7,13 (dd, J = 11,0, 8,1 Hz, 2H), 7,04 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 6,45 (t, J = 6,9 Hz, 1H), 4,10 (q, J = 6,9 Hz, 2H), 2,77 – 2,71 (m, 2H), 2,24 (s, 1H), 1,86 (dd, J = 11,8, 5,6 Hz, 1H), 1,55 (s, 7H), 1,43 (t, J = 12,2 Hz, 1H), 1,34 (t, J = 6,9 Hz, 3H), 0,91 (d, J = 6,3 Hz, 3H).
1849	491,23	1,63	
1850	474,30	0,94	1H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ 12,43 (s, 1H), 8,24 (dd, J = 4,8, 1,9 Hz, 1H), 8,03 (dd, J = 7,9, 2,3 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,94–6,58 (m, 2H), 6,77 (dd, J = 7,9, 4,8 Hz, 1H, oscurido por señal previa), 6,54 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 4,00 –

Comp. N.º	LC/MS M+1	LC/RT min	RMN
			3,85 (m, 2H), 3,53 – 3,30 (m, 2H), 2,89 – 2,73 (m, 1H), 2,49 – 2,37 (m, 2H), 2,17 – 2,04 (m, 1H), 1,86 – 1,61 (m, 5H), 1,52 (s, 6H), 1,36 (t, J = 12,0 Hz, 1H), 0,74 (d, J = 6,3 Hz, 3H).
1851	514,22	1,39	1H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ 12,52 (s, 1H), 8,24 (dd, J = 4,9, 1,8 Hz, 1H), 8,04 (dd, J = 7,8, 1,8 Hz, 1H), 7,91 – 7,81 (m, 2H), 7,74 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,29 (t, J = 8,9 Hz, 1H), 7,21 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,77 (dd, J = 7,8, 4,8 Hz, 1H), 3,89 (s, 3H), 2,53 (d, J = 10,6 Hz, 1H), 2,14 (s, 1H), 2,06 (s, 1H), 1,85 (dd, J = 11,9, 5,7 Hz, 1H), 1,58 (d, J = 12,2 Hz, 7H), 1,39 (t, J = 12,1 Hz, 1H), 0,75 (d, J = 6,3 Hz, 3H).
1852	522,20	1,64	1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 12,38 (s, 1H), 7,63 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,61 – 7,53 (m, 1H), 7,34 – 7,26 (m, 2H), 7,21 (dd, J = 7,1, 5,5 Hz, 3H), 7,13 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 6,67 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,61 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,36 (s, 1H), 2,80 (d, J = 11,1 Hz, 2H), 2,62 (dd, J = 17,8, 11,4 Hz, 1H), 2,54 (s, 1H), 2,37 (dd, J = 27,9, 9,4 Hz, 1H), 2,00 (dd, J = 27,6, 18,9 Hz, 1H), 1,57 (s, 5H), 1,48 (s, 3H), 1,28 (s, 9H).
1853	528,14	1,59	
1854	502,52	1,03	
1855	556,20	1,85	1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8,40 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 8,18 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,82 – 7,54 (m, 3H),

Comp. N.º	LC/MS M+1	LC/RT min	RMN
			7,52 – 7,41 (m, 1H), 7,25 – 7,16 (m, 1H), 6,96 (dd, J = 42,8, 10,7 Hz, 1H), 6,70 (t, J = 8,3 Hz, 1H), 6,37 (s, 1H), 3,86 (dd, J = 12,1, 6,6 Hz, 2H), 3,58 (d, J = 9,5 Hz, 2H), 3,26 (d, J = 11,5 Hz, 1H), 2,82 (dt, J = 24,3, 11,1 Hz, 1H), 2,06 – 1,99 (m, 3H), 1,93 – 1,74 (m, 1H), 1,73 – 1,48 (m, 2H), 1,41 – 1,27 (m, 2H), 1,01 – 0,81 (m, 14H).
1856	515,40	1,69	
1857	516,23	1,51	
1858	515,17	1,58	
1859	469,40	1,55	1H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ 13,03 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,31 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,68 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,05 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 4,02 (s, 3H), 2,83 – 2,64 (m, 1H), 2,59 – 2,53 (m, 1H, oscurecido por pico de solvente), 2,43 (s, 3H), 2,28 – 2,13 (m, 1H), 1,84 (dd, J = 11,8, 5,8 Hz, 1H), 1,60 (d, J = 3,7 Hz, 6H), 1,37 (t, J = 12,0 Hz, 1H), 0,78 (d, J = 6,2 Hz, 3H).
1860	524,25	1,63	
1861	497,27	1,58	
1862	495,40	1,68	
1863	556,20	2,01	
1864	556,00	1,85	
1865	487,30	1,88	
1866	511,15	1,33	

Comp. N.º	LC/MS M+1	LC/RT min	RMN
1867	529,36	1,13	
1868	458,40	1,69	
1869	514,15	1,45	
1870	476,19	2,17	
1871	494,60	1,45	
1872	500,21	2,64	1H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ12,70 (s, 1H), 8,93 (s, 1H), 8,25 – 8,22 (d, 1H), 8,15 – 8,13 (dd, 1H), 7,88 (t, J = 7,91, 1H), 7,62 – 7,59 (dd, 1H), 7,53 – 7,48 (m, 2H), 7,35 – 7,32 (d, 1H), 7,27 (t, J = 7,91, 1H), 7,08(t, J = 7,91, 1H), 6,53 – 6,50 (dd, 1H), 2,03 – 1,94 (m, 1H), 1,82 – 1,75 (m, 1H), 1,46 (s, 3H), 1,45 (s, 3H), 1,33 (t, J = 11,91, 1H), 0,79 – 0,77 (d, 3H)
1873	484,27	0,94	
1874	487,30	2,59	
1875	518,22	1,47	1H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ 9,28 – 9,26 (dd, 1H), 9,17 – 9,14 (d, 1H), 8,44 – 8,41 (d, 1H), 8,33 (t, J = 7,80, 1H), 8,23 – 8,22 (d, 1H), 8,14 – 8,12 (dd, 1H), 8,06 – 8,00 (m, 2H), 7,82 – 7,78 (dd, 1H), 6,75 – 6,72 (d, 1H), 7,50– 7,47 (dd, 1H), 6,53 – 6,50 (dd, 1H), 2,33 – 2,22 (m, 1H), 1,88 – 1,81 (m, 1H), 1,48 (s, 3H), 1,45 (s, 3H), 1,39– 1,34 (m, 1H), 0,89 – 0,87 (d, 3H)
1876	570,00	2,23	1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 12,39 (s, 1H), 7,94 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 7,69 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,40 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 7,26 (d, J = 8,0

Comp. N.º	LC/MS M+1	LC/RT min	RMN
			Hz, 1H), 7,17 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 6,89 (d, J = 10,7 Hz, 1H), 3,83 (d, J = 6,7 Hz, 2H), 3,31 (s, 3H), 2,41 (s, 1H), 2,32 (s, 1H), 2,04 (s, 2H), 1,84 (d, J = 11,9 Hz, 1H), 1,57 (d, J = 18,4 Hz, 6H), 1,38 (s, 1H), 0,98 (d, J = 6,7 Hz, 6H), 0,65 (d, J = 6,2 Hz, 3H).
1877	549,43	1,81	
1878	527,20	1,47	
1879	537,43	1,63	
1880	511,14	1,59	
1881	445,28	2,38	
1882	591,60	1,39	1H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ 12,41 (s, 1H), 7,74 – 7,66 (m, 1H), 7,66 – 7,59 (m, 1H), 7,18 (dd, J = 7,2, 2,5 Hz, 1H), 6,88 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,82 (s, 1H), 6,69 (dd, J = 10,1, 8,0 Hz, 1H), 4,19 (q, J = 18,4, 17,6 Hz, 2H), 3,35 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 2,95 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 2,54 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 2,41 (s, 2H), 2,12 (dq, J = 13,4, 6,7 Hz, 1H), 1,85 (dd, J = 11,7, 5,7 Hz, 1H), 1,53 (d,J = 7,3 Hz, 1H), 1,51 (s, 3H), 1,39 – 1,33 (m, 1H), 1,17 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 1,05 (s, 1H), 1,03 (s, 3H), 1,01 (s, 3H), 0,99 – 0,92 (m, 1H), 0,89 (t, J = 3,1 Hz, 1H), 0,86 (d, J = 6,3 Hz, 3H).
1883	562,40	1,54	
1884	473,19	2,73	
1885	556,00	2,04	1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 12,48 (s, 1H), 10,18

Comp. N.º	LC/MS M+1	LC/RT min	RMN
			(s, 1H), 7,71 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 25,5 Hz, 5H), 7,26 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,07 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 6,89 (d, J = 10,6 Hz, 1H), 3,83 (d, J = 6,6 Hz, 2H), 2,39 (s, 1H), 2,08 (d, J = 42,4 Hz, 2H), 1,84 (s, 1H), 1,58 (d, J = 17,2 Hz, 6H), 1,39 (s, 1H), 0,98 (d, J = 6,7 Hz, 6H), 0,72 (d, J = 6,2 Hz, 3H).
1886	497,27	1,36	
1887	535,40	1,59	1H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ 12,45 (s, 1H), 8,23 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 8,19 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 8,02 (dd, J = 7,8, 1,9 Hz, 1H), 7,83 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,93 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,76 (dd, J = 7,8, 4,8 Hz, 1H), 6,68 (s amplio, 2H), 6,12 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 3,97 (s, 2H), 2,46 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 2,20 – 2,02 (br m, 1H), 1,85 (dd, J = 11,9, 5,6 Hz, 1H), 1,55 (s, 3H), 1,53 (s, 3H), 1,38 (t, J = 12,2 Hz, 1H), 0,74 (d, J = 6,3 Hz, 3H).
1888	482,30	1,59	1H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ 8,03 (t, J = 2,5 Hz, 1H), 7,47 (dd, J = 4,0, 2,5 Hz, 1H), 7,40 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,01 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 6,42 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,08 (d, J = 3,1 Hz, 1H), 6,01 (s, 2H), 2,97 (ddd, J = 31,6, 19,5, 11,1 Hz, 3H), 2,09 (d, J = 15,9 Hz, 1H), 1,85 – 1,63 (m, 3H), 1,48 (dt, J = 4,5, 2,5 Hz, 7H), 1,43 – 1,25 (m, 2H), 1,25 – 0,91 (m, 3H), 0,85 (d, J = 6,3 Hz, 3H).
1889	538,34	1,78	1H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ 12,44 (s, 1H),

Comp. N.º	LC/MS M+1	LC/RT min	RMN
			8,50 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,89 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,64 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,00 (d, J = 17,8 Hz, 2H), 6,87 – 6,58 (m, 2H), 6,48 (s, 2H), 4,69 (p, J = 6,1 Hz, 1H), 2,33 (s, 3H), 2,20 (s, 1H), 1,85 (dd, J = 11,9, 5,7 Hz, 1H), 1,54 (d, J = 7,2 Hz, 6H), 1,40 (t, J = 12,0 Hz, 1H), 1,28 (d, J = 6,0 Hz, 6H), 0,86 (d, J = 6,3 Hz, 3H).
1890	581,20	1,76	1H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ 12,39 (s, 1H), 8,16 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,66 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,24 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,21 – 7,14 (m, 4H), 7,14 – 7,07 (m, 1H), 6,84 (dt, J = 10,6, 2,3 Hz, 1H), 6,72 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,54 (s, 2H), 4,61 (s, 1H), 3,61 (s, 2H), 2,07 (s, 1H), 2,06 (s, 6H), 1,19 (s, 6H).
1891	536,50	1,35	1H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ 12,24 (s, 1H), 7,66 – 7,55 (m, 2H), 7,17 (dd, J = 7,3, 0,7 Hz, 1H), 6,66 (dd, J = 8,4, 0,8 Hz, 1H), 6,44 (s, 2H), 5,03 (dt, J = 10,8, 6,2 Hz, 1H), 3,86 (s, 2H), 3,28 (dd, J = 12,8, 10,6 Hz, 2H), 2,63 – 2,51 (m, 1H), 2,43 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 2,19 (dq, J = 11,9, 6,2 Hz, 1H), 1,83 (dd, J = 12,0, 5,9 Hz, 2H), 1,72 – 1,51 (m, 2H), 1,51 (s, 3H), 1,47 – 1,19 (m, 9H), 0,85 (d, J = 6,3 Hz, 3H).
1892	494,20	2,42	
1893	563,60	2,26	
1894	552,39	1,98	

Comp. N.º	LC/MS M+1	LC/RT min	RMN
1895	528,20	1,52	1H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ 12,48 (s, 1H), 8,24 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 8,02 (dd, J = 7,9, 1,9 Hz, 1H), 7,92 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 7,83 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 7,06 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,76 (dd, J = 7,8, 4,8 Hz, 1H), 6,67 (dd, J = 7,7, 4,8 Hz, 1H), 3,74 (d, J = 6,4Hz, 2H), 2,14 (s, 1H), 2,01 (dt, J = 13,3, 6,6 Hz, 1H), 1,86 (dd, J = 11,9, 5,6 Hz, 1H), 1,56 (d, J = 5,3 Hz, 6H), 1,39 (t, J = 12,1 Hz, 1H), 0,96 (d, J = 6,7 Hz, 6H), 0,75 (d, J = 6,3 Hz, 3H).
1896	529,30	1,80	1H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ 12,52 (s, 2H), 8,23 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 8,19 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,87 – 7,72 (m, 2H), 6,88 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,44 (t amplio, 1H), 6,11 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 3,98 (d, J = 6,6 Hz, 2H), 2,72–2,70(m, 2H), 2,22 (br s, 1H), 2,05 (sep, J = 8,0 1H), 1,88 (dd, J = 11,8, 5,5 Hz, 1H), 1,56 (s, 3H), 1,55 (s, 3H), 1,43 (t, J = 12,1 Hz, 1H), 0,98 (d, J = 6,7 Hz, 6H), 0,89 (d, J = 6,3 Hz, 3H).
1897	516,36	1,50	
1898	480,10	2,33	
1899	533,22	2,84	
1900	526,30	1,59	
1901	570,50	2,10	1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 12,55 (s, 1H), 7,71 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,64 (dd, J = 8,3, 7,4 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,47 – 7,38 (m, 1H), 7,30

Comp. N.º	LC/MS M+1	LC/RT min	RMN
			(d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,24 – 7,17 (m, 1H), 6,88 (dt, J = 10,7, 2,3 Hz, 1H), 6,73 – 6,67 (m, 1H), 6,48 (s, 2H), 3,84 (d, J = 6,6 Hz, 2H), 3,60 (s, 2H), 3,16 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 2,09 – 1,99 (m, 1H), 1,55 (d, J = 4,7 Hz, 2H), 1,45 (s, 2H), 1,35 – 1,25 (m, 2H), 0,99 (d, J = 6,7 Hz, 6H), 0,83 (s, 6H).
1902	509,21	2,59	
1903	524,34	1,50	1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 12,51 (s, 1H), 8,25 (dd, J = 4,8, 1,8 Hz, 1H), 8,05 (dd, J = 7,8, 1,7 Hz, 1H), 7,98 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 7,74 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,17 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,02 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 6,78 (dd, J = 7,8, 4,8 Hz, 1H), 4,69 (dt, J = 12,0, 6,0 Hz, 1H), 2,57 – 2,51 (m, 2H), 2,15 (s, 1H), 1,85 (dd, J = 11,8, 5,6 Hz, 1H), 1,60 (s, 3H), 1,58 (s, 3H), 1,40 (t, J = 12,1 Hz, 1H), 1,29 (s, 3H), 1,28 (s, 3H), 0,76 (d, J = 6,3 Hz, 3H).
1904	533,31	1,12	
1905	494,20	2,32	1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 12,41 (s, 1H), 8,19 – 8,15 (m, 1H), 7,80 – 7,77 (d, 1H), 7,63 – 7,54 (m, 1H), 7,45 – 7,42 (d, 2H), 7,33 – 7,06 (m, 4H), 6,75 – 6,53 (m, 2H), 5,14 – 5,12 (d, 1H), 2,21 (t, J = 10,66, 1H), 1. 88 – 1,81 (m, 1H), 1,72 – 1,65 (m, 1H), 1,52 – 1,43 (m, 9H), 1,22 (t, J = 11,65, 1H), 0,85 – 0,83 (d, 1H), 0,56 – 0,54 (d, 2H)
1906	534,12	2,82	
1907	552,50	1,08	

Comp. N.º	LC/MS M+1	LC/RT min	RMN
1908	473,19	2,70	
1909	506,21	2,75	1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 12,71 (s, 1H), 9,45 (s, 1H), 8,15 – 8,13 (dd, 1H), 7,83 – 7,70 (m, 3H), 7,47 – 7,44 (dd, 1H), 7,42 – 7,39 (d, 1H), 7,10 – 7,07 (d, 1H), 7,05 – 7,02 (d, 1H), 6,52 – 6,49 (dd, 1H), 2,80 – 2,6 1 (m, 3H), 1,96 – 1,90 (m, 2H), 1,75 – 1,69 (m, 2H), 1,45 (s, 3H), 1,40 (s, 3H), 1,29 (t, J = 11,91, 1H), 0,72 – 0,70 (d, 3H)
1910	498,23	1,63	
1911	460,40	1,34	
1912	512,40	1,82	1H RMN (400 MHz, DMSO) δ12,49 (s, 1H), 8,02 – 7,97 (m, 2H), 7,92 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,76 – 7,71 (m, 1H), 7,70 – 7,63 (m, 3H), 7,04 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 3,73 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 2,43 (t, J = 10,4 Hz, 1H), 2,34 – 2,25 (m, 1H), 2,10 (dq, J = 12,0, 6,1 Hz, 1H), 2,01 (dq, J = 13,3, 6,7 Hz, 1H), 1,88 – 1,79 (m, 1H), 1,54 (d, J = 8,1 Hz, 6H), 1,38 (t, J = 12,1 Hz, 1H), 0,96 (d, J = 6,7 Hz, 6H), 0,66 (d, J = 6,3 Hz, 3H).
1913	533,31	1,09	1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 12,67 (s, 1H), 12,54 (s, 1H), 8,88 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 8,42 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 8,25 (dd, J = 7,3, 2,2 Hz, 1H), 8,04 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,79 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,34 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,49 – 6,42 (m, 1H), 3,93 (s, 3H), 2,73 (tt, J = 16,6, 8,3 Hz, 2H), 2,25 (d, J = 4,1 Hz, 1H), 1,90 (dd, J = 12,0, 5,5 Hz,

Comp. N.º	LC/MS M+1	LC/RT min	RMN
			1H), 1,61 (d, J = 2,4 Hz, 6H), 1,46 (t, J = 12,1 Hz, 1H), 0,91 (d, J = 6,3 Hz, 3H).
1914	533,31	1,18	
1915	552,30	1,63	1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8,72 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,01 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,43 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 6,98 (dd, J = 13,6, 7,5 Hz, 2H), 6,45 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,11 (s, 2H), 3,23 (q, J = 6,8 Hz, 4H), 3,04 – 2,88 (m, 2H), 2,27 (d, J = 5,1 Hz, 3H), 2,12 (qd, J = 12,2, 11,5, 5,2 Hz, 1H), 1,83 – 1,75 (m, 1H), 1,62 (s, 2H), 1,57 (s, 2H), 1,35 (d, J = 11,9 Hz, 1H), 1,05 (t, J = 6,9 Hz, 6H), 0,84 (d, J = 6,3 Hz, 4H).
1916	472,30	1,70	
1917	495,40	2,60	
1918	550,38	1,88	
1919	501,41	3,02	
1920	500,50	1,44	
1921	534,25	1,75	
1922	498,50	1,67	
1923	510,16	1,36	
1924	511,31	2,48	
1925	485,50	1,56	
1926	523,32	2,90	
1927	497,40	1,40	1H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ 12,59 (s, 1H), 12,53 (s, 1H), 8,25 (dd, J = 7,3, 2,2 Hz, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,75 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,66 –7,57 (m,

Comp. N.º	LC/MS M+1	LC/RT min	RMN
			2H), 7,40 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,20 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,05 – 6,96 (m, 1H), 6,45 (t, J = 6,8 Hz, 1H), 3,82 (s, 3H), 2,79 – 2,65 (m, 2H), 2,30 – 2,17 (m, 1H), 1,89 (dd, J = 11,9, 5,5 Hz, 1H), 1,62 (d, J = 1,7 Hz, 6H), 1,45 (t, J = 12,1 Hz, 1H), 0,91 (d, J = 6,3 Hz, 3H).
1928	528,40	2,25	
1929	549,13	2,85	
1930	498,23	1,65	
1931	538,40	2,65	
1932	472,29	2,49	
1933	517,32	1,70	
1934	551,50	1,82	1H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ 12,64 (s, 1H), 12,56 – 12,50 (m, 1H), 8,28 – 8,21 (m, 1H), 8,10 – 8,02 (m, 2H), 7,83 (t, J = 6,3 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,63 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,43 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,28 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,45 (t, J = 6,7 Hz, 1H), 2,81 – 2,65 (m, 2H), 2,25 (s, 1H), 1,90 (dd, J = 12,2, 5,5 Hz, 1H), 1,60 (d, J = 3,6 Hz, 6H), 1,45 (t, J = 12,2 Hz, 1H), 0,91 (d, J = 6,2 Hz, 3H).
1935	548,60	1,72	
1936	473,19	2,85	
1937	545,23	1,42	
1938	480,10	2,21	
1939	489,10	2,19	

Comp. N.º	LC/MS M+1	LC/RT min	RMN
1940	524,52	2,48	
1941	518,22	2,63	
1942	618,70	1,47	
1943	554,34	1,46	
1944	498,53	1,05	
1945	510,31	1,42	
1946	499,50	1,60	
1947	494,28	1,44	
1948	569,30	1,49	
1949	508,31	2,00	
1950	534,28	1,80	
1951	494,57	1,10	
1952	542,60	1,99	1H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ 12,35 (s, 1H), 8,20 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,86 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,62 (s amplio, 1H), 7,18 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 6,93 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,50 (br s, 2H), 6,13 (s, 1H), 3,89 (s, 2H), 2,59 (br s, 2H), 2,20 (br s, 1H), 1,93 – 1,82 (m, 1H), 1,56 (s, 3H), 1,55 (s, 3H), 1,41 (t, J = 12,1 Hz, 1H), 1,00 (s, 9H), 0,88 (d, J = 6,3 Hz, 3H).
1953	549,43	2,72	
1954	503,30	1,52	
1955	521,22	2,49	
1956	569,50	2,27	
1957	502,31	2,10	
1958	466,28	1,33	

Comp. N.º	LC/MS M+1	LC/RT min	RMN
1959	496,60	2,30	
1960	535,30	1,53	1H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ 12,63 (s, 1H), 12,55 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 8,25 (dd, J = 7,3, 2,1 Hz, 1H), 7,88 – 7,78 (m, 2H), 7,76 – 7,71 (m, 2H), 7,64 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,59 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,45 (t, J = 6,8 Hz, 1H), 2,78 – 2,65 (m, 2H), 2,28 – 2,14 (m, 1H), 1,82 (dd, J = 11,8, 5,6 Hz, 1H), 1,48 – 1,35 (m, 7H), 0,90 (d, J = 6,3 Hz, 3H).
1961	553,20	2,26	
1962	496,28	0,92	
1963	514,21	1,82	
1964	524,25	1,54	
1965	511,31	2,52	
1966	520,40	1,80	1H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ 12,23 (s, 1H), 7,66 – 7,54 (m, 2H), 7,17 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 6,66 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,44 (s, 1H), 5,09 (td, J = 6,4, 3,8 Hz, 1H), 2,59 – 2,51 (m, 1H), 2,43 (dd, J = 10,7, 5,8 Hz, 1H), 2,15 (dt, J = 16,6, 8,6 Hz, 3H), 1,83 (dd, J = 11,9, 5,5 Hz, 1H), 1,70 (d, J = 11,9 Hz, 2H), 1,52 (d, J = 17,4 Hz, 7H), 1,44 (d, J = 4,6 Hz, 3H), 1,38 (d, J = 12,1 Hz, 1H), 1,28 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 1,23 (d, J = 6,2 Hz, 2H), 0,85 (d, J = 6,3 Hz, 3H).
1967	490,32	1,50	
1968	548,23	2,62	

Comp. N.º	LC/MS M+1	LC/RT min	RMN
1969	538,40	2,66	1H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ 12,43 (s, 1H), 7,78 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,62 (q, J = 7,4, 6,9 Hz, 3H), 7,38 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,21 (dd, J = 7,6, 5,4 Hz, 2H), 7,00 (dd, J = 8,2, 2,3 Hz, 1H), 6,69 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,48 (s, 1H), 3,81 (d, J = 6,6 Hz, 2H), 2,64 – 2,57 (m, 2H), 2,22 (dt, J = 13,4, 7,1 Hz, 1H), 2,04 (dq, J = 13,4, 6,7 Hz, 1H), 1,88 (dd, J = 11,9, 5,6 Hz, 1H), 1,62 (s, 3H), 1,61 (s, 3H), 1,42 (t, J = 12,0 Hz, 1H), 0,99 (d, J = 6,7 Hz, 6H), 0,88 (d, J = 6,2 Hz, 3H).
1970	528,40	1,62	
1971	528,42	2,68	
1972	511,31	2,45	
1973	583,70	1,68	
1974	472,50	1,58	1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 12,35 (s, 1H), 7,58 (d, J = 7,1 Hz, 2H), 7,14 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 6,77 – 6,56 (m, 2H), 6,42 (s, 2H), 2,79 (s, 1H), 2,66 (dd, J = 12,3, 10,5 Hz, 1H), 1,69 (d, J = 20,9 Hz, 2H), 1,56 (s, 3H), 1,51 (s, 3H), 1,27 (s, 9H), 1,17 – 1,05 (m, 1H), 0,73 – 0,63 (m, 1H), 0,58 – 0,47 (m, 1H), 0,40 (dd, J = 8,2, 3,9 Hz, 1H), 0,24 (dd, J = 9,0, 4,1 Hz, 1H), 0,07 (dd, J = 9,0, 4,0 Hz, 1H).
1975	542,30	1,65	1H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ 12,45 (s, 1H), 8,24 (dd, J = 4,7, 1,9 Hz, 1H), 8,20 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 8,03 (dd, J = 7,8, 1,9 Hz, 1H), 6,95 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,77 (dd, J = 7,8, 4,8 Hz, 1H), 6,69 (s

Comp. N.º	LC/MS M+1	LC/RT min	RMN
			amplio, 2H), 6,14 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 3,89 (s, 2H), 2,45 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 2,12 (br s, 1H), 1,85 (dd, J = 11,9, 5,4 Hz, 1H), 1,55 (s, 3H), 1,53 (s, 3H), 1,43 – 1,33 (m, 1H), 1,00 (s, 9H), 0,74 (d, J = 6,2 Hz, 3H).
1976	567,00	2,19	1H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ 8,85 (s, 1H), 8,67 (d, J = 4,7 Hz, 1H), 8,43 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 8,30 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,53 – 7,42 (m, 1H), 7,28 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,87 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 5,31 (p, J = 6,3 Hz, 1H), 2,41 (s, 2H), 2,25 (s, 3H), 2,18 (dt, J = 16,2, 7,6 Hz, 1H), 1,88 (dd, J = 12,1, 5,8 Hz, 1H), 1,55 (d, J = 4,4 Hz, 6H), 1,42 (t, J = 12,0 Hz, 1H), 1,31 (d, J = 6,1 Hz, 6H), 0,74 (d, J = 6,3 Hz, 3H).
1977	550,33	2,61	
1978	508,31	2,63	
1979	538,30	1,77	
1980	497,20	1,30	
1981	521,61	1,73	
1982	506,25	1,26	
1983	514,31	2,67	
1984	609,60	1,41	
1985	529,32	1,98	
1986	542,23	2,86	
1987	534,12	2,79	
1988	487,30	2,88	

Comp. N.º	LC/MS M+1	LC/RT min	RMN
1989	518,22	2,19	
1990	495,40	1,54	1H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ 12,59 (s, 1H), 12,53 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 8,25 (dd, J = 7,3, 2,2 Hz, 1H), 7,82 (dt, J = 6,5, 3,4 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,19 – 7,06 (m, 3H), 6,64 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,45 (t, J = 6,8 Hz, 1H), 2,79 – 2,69 (m, 2H), 2,29 (s, 3H), 2,24 (s, 4H), 1,84 (dd, J = 11,9, 5,7 Hz, 1H), 1,49 (d, J = 6,2 Hz, 6H), 1,41 (t, J = 12,0 Hz, 1H), 0,91 (d, J = 6,3 Hz, 3H).
1991	508,32	1,12	
1992	487,30	2,39	
1993	556,00	1,85	
1994	526,18	1,38	
1995	570,20	1,86	
1996	500,51	2,65	
1997	497,50	1,07	1H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ 7,94 (s, 1H), 7,87 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,84 – 7,74 (m, 1H), 7,66 – 7,53 (m, 1H), 7,39 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,29 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,97 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 6,19 – 5,99 (m, 1H), 5,26 – 5,08 (m, 1H), 4,54 (s, 2H), 3,18 – 3,09 (m, 1H), 3,05 (t, J = 10,8 Hz, 1H), 2,20 – 2,08 (m, 1H), 1,81 (dd, J = 11,2, 5,6 Hz, 1H), 1,60 (d, J = 16,0 Hz, 6H), 1,37 (t, J = 11,9 Hz, 1H), 0,86 (d, J = 6,2 Hz, 3H).
1998	532,16	1,49	1H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ 12,51 (s, 1H), 8,26 (dd, J = 4,8, 1,9 Hz, 1H), 8,07 (dd, J = 7,9,

Comp. N.º	LC/MS M+1	LC/RT min	RMN
			1,8 Hz, 1H), 7,80 (dd, J = 8,0, 1,7 Hz, 1H), 7,76 – 7,59 (m, 2H), 7,34 (dd, J = 8,0, 1,7 Hz, 1H), 6,90 – 6,65 (m, 3H), 3,96 (d, J = 1,6 Hz, 3H), 2,16 (s, 1H), 1,86 (dd, J = 11,9, 5,6 Hz, 1H), 1,61 (s, 3H), 1,58 (s, 3H), 1,41 (t, J = 12,2 Hz, 1H), 0,76 (d, J = 6,4 Hz, 3H).
1999	496,19	1,21	
2000	499,40	1,55	
2001	499,31	2,89	
2002	552,40	1,87	1H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ 7,58 (s, 1H), 7,52 – 7,33 (m, 2H), 7,25 (s, 1H), 7,02 (s, 1H), 6,43 (d, J = 22,8 Hz, 2H), 6,11 (s, 2H), 3,55 (q, J = 7,0 Hz, 4H), 3,09 – 2,90 (m, 2H), 2,26 (s, 3H), 2,19 – 2,05 (m, 2H), 1,82 (dd, J = 12,1, 5,7 Hz, 1H), 1,63 (s, 3H), 1,59 (s, 3H), 1,38 (t, J = 12,0 Hz, 1H), 1,15 (t, J = 6,9 Hz, 6H), 0,85 (d, J = 6,4 Hz, 3H).
2003	506,21	2,00	
2004	486,40	2,18	
2005	509,21	1,46	
2006	532,16	1,46	
2007	517,15	1,70	
2008	528,21	1,28	
2009	682,20	2,26	
2010	553,40	2,43	1H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ 12,48 (s, 1H), 7,80 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,63 (t, J = 7,8 Hz, 1H),

Comp. N.º	LC/MS M+1	LC/RT min	RMN
			7,41 (s, 1H), 7,27 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,20 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,16 (s, 1H), 6,68 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,49 (s, 2H), 4,05 (d, J = 6,7 Hz, 2H), 2,60 (q, J = 10,6, 8,9 Hz, 2H), 2,44 (s, 3H), 2,28 – 2,12 (m, 1H), 2,05 (dp, J = 13,3, 6,6 Hz, 1H), 1,88 (dd, J = 11,9, 5,6 Hz, 1H), 1,61 (s, 3H), 1,59 (s, 3H), 1,42 (t, J = 12,1 Hz, 1H), 0,97 (d, J = 6,7 Hz, 6H), 0,88 (d, J = 6,2 Hz, 3H).
2011	512,51	2,69	
2012	524,52	2,10	
2013	511,31	2,08	
2014	560,25	1,88	1H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ 12,47 (s, 1H), 8,42 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,96 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,70 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,67 – 7,61 (m, 1H), 7,37 (d, J = 16,5 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 7,19 (d, J = 16,5 Hz, 1H), 6,69 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,54 (s, 2H), 2,69 – 2,59 (m, 1H), 2,59 – 2,52 (m, 1H), 2,29 – 2,11 (m, 1H), 1,85 (dd, J = 11,9, 5,6 Hz, 1H), 1,53 (s, 6H), 1,38 (d, J = 12,1 Hz, 1H), 0,86 (d, J = 6,3 Hz, 3H).
2015	485,20	2,31	
2016	490,32	1,47	
2017	494,31	1,52	
2018	528,19	1,54	
2019	515,51	3,21	
2020	494,30	1,64	1H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ 12,25 (s, 1H),

Comp. N.º	LC/MS M+1	LC/RT min	RMN
			7,66 – 7,55 (m, 2H), 7,17 (dd, J = 7,3, 0,7 Hz, 1H), 6,66 (dd, J = 8,4, 0,7 Hz, 1H), 6,44 (s, 2H), 5,02 (p, J = 6,2 Hz, 1H), 2,56 (d, J = 10,6 Hz, 1H), 2,44 (t, J = 8,7 Hz, 1H), 2,25 – 2,15 (m, 1H), 1,88 (ddq, J = 24,1, 11,8, 6,1, 5,5 Hz, 2H), 1,51 (s, 3H), 1,44 (s, 3H), 1,37 (t, J = 12,0 Hz, 1H), 1,24 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 0,89 (dd, J = 6,8, 4,5 Hz, 6H), 0,85 (d, J = 6,3 Hz, 3H).
2021	511,18	1,33	
2022	472,50	1,55	1H RMN (400 MHz, CDCl3) δ 15,20 (s, 1H), 8,47 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,66 – 7,58 (m, 1H), 7,41 (dd, J = 12,8, 7,7 Hz, 2H), 7,12 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 4,23 (s, 1H), 3,83 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 2,53 – 2,37 (m, 1H), 2,22 – 2,03 (m, 1H), 1,80 (dd, J = 18,4, 9,3 Hz, 1H), 1,56 (s, 3H), 1,27 (d, J = 13,6 Hz, 9H), 1,25 – 1,16 (m, 3H), 0,70 (d, J = 4,1 Hz, 1H), 0,53 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 0,15 (s, 2H).
2023	542,23	2,65	
2024	488,20	2,49	
2025	474,99	2,98	
2026	472,29	1,98	
2027	613,50	1,72	1H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ 12,26 (s, 1H), 7,66 – 7,57 (m, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,18 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 6,67 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,46 (s, 2H), 5,54 (s, 1H), 4,82 (h, J = 6,1 Hz, 1H), 4,12 – 3,84 (m, 2H), 3,67 – 3,51 (m, 2H), 2,56 (d, J = 10,5 Hz,

Comp. N.º	LC/MS M+1	LC/RT min	RMN
			1H), 2,41 – 2,24 (m, 2H), 2,24 – 2,11 (m, 1H), 1,83 (dd, J = 11,8, 5,6 Hz, 1H), 1,54 (s, 3H), 1,52 (s, 3H), 1,41 – 1,32 (m, 2H), 1,31 (s, 9H), 1,23 (d, J = 6,3 Hz, 3H), 1,21 (d, J = 6,3 Hz, 3H), 0,85 (d, J = 6,3 Hz, 3H).
2028	501,30	1,62	
2029	542,29	1,62	
2030	472,29	2,57	
2031	496,24	1,57	
2032	489,40	2,07	
2033	514,21	1,40	
2034	496,60	1,57	
2035	520,17	1,49	
2036	512,50	1,56	1H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ 12,48 (s amplio, 1H), 8,27 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,25 (dd, J = 4,8, 1,9 Hz, 1H), 8,03 (dd, J = 7,8, 1,9 Hz, 1H), 7,86 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,08 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,77 (dd, J = 7,8, 4,8 Hz, 1H), 6,69 (br s, 2H), 6,41 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 2,52 (likeli d, 2H, partiallisuperpuesto con DMSO), 2,46 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 2,13 (br m, 1H), 1,95 (dt, J = 13,5, 6,8 Hz, 1H), 1,85 (dd, J = 12,0, 5,6 Hz, 1H), 1,56 (s, 3H), 1,54 (s, 3H), 1,39 (t, J = 12,1 Hz, 1H), 0,93 (d, J = 2,2 Hz, 3H), 0,92 (d, J = 2,1 Hz, 3H), 0,74 (d, J = 6,3 Hz, 3H).
2037	495,40	1,55	
2038	501,41	2,98	

Comp. N.º	LC/MS M+1	LC/RT min	RMN
2039	553,40	2,25	1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 12,55 (s, 1H), 7,96 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,86 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,68 – 7,60 (m, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,49 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 7,20 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,01 – 6,84 (m, 1H), 6,72 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,55 (s, 2H), 5,62 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 3,85 (d, J = 6,6 Hz, 2H), 2,66 (ddd, J = 14,3, 7,4, 1,8 Hz, 1H), 2,03 (dd, J = 13,2, 6,6 Hz, 1H), 1,95 (dd, J = 12,1, 7,5 Hz, 1H), 1,38 – 1,28 (m, 4H), 1,25 (s, 3H), 0,99 (d, J = 6,7 Hz, 6H), 0,93 (d, J = 6,9 Hz, 3H).
2040	534,22	1,01	
2041	526,02	2,29	1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 12,56 (s, 1H), 9,42 (s, 1H), 8,15 – 8,13 (dd, 1H), 7,78 (t, J = 7,80, 1H), 7,67 – 7,64 (d, 1H), 7,42 – 7,37 (m, 2H), 7,33 – 7,30 (dd, 1H), 7,0– 6,97 (d, 1H), 6,83 – 6,80 (d, 1H), 6,53 – 6. 50 (dd, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,70 (s, 3H), 1,99 – 1,94 (m, 1H), 1,80 – 1,73 (m, 1H), 1,51 (s, 3H), 1,46 (s, 3H), 1,32 (t, J = 11,91, 1H), 0,77 – 0,74 (d, 3H)
2042	533,50	1,47	
2043	496,30	1,53	1H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ 12,51 (s, 1H), 11,99 (s, 1H), 7,81 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,63 (dd, J = 8,4, 7,3 Hz, 1H), 7,34 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,21 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 6,76 – 6,65 (m, 3H), 2,68 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 2,27 (s, 3H), 2,32 – 2,14 (m, 1H), 2,07 (s, 2H), 1,90 (dd, J

Comp. N.º	LC/MS M+1	LC/RT min	RMN
			= 11,9, 5,6 Hz, 1H), 1,52 (d, J = 3,1 Hz, 6H), 1,44 (t, J = 12,1 Hz, 1H), 0,88 (d, J = 6,3 Hz, 3H).
2044	458,18	2,35	
2045	476,25	1,38	
2046	500,18	1,40	
2047	516,40	1,23	1H RMN (400 MHz, Metanol–d4) δ 8,26 – 8,11 (m, 2H), 7,89 (dd, J = 12,7, 7,8 Hz, 1H), 6,90 – 6,73 (m, 2H), 3,28 – 3,13 (m, 1H), 3,07 – 2,93 (m, 1H), 2,92 – 2,75 (m, 1H), 2,57 – 2,40 (m, 1H), 2,09 – 1,96 (m, 1H), 1,94 – 1,81 (m, 1H), 1,77 – 1,35 (m, 12H), 1,17 – 0,89 (m, 9H).
2048	534,22	1,08	
2049	544,33	2,68	
2050	502,33	1,44	1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 12,06 (s, 1H), 8,15 (s, 3H), 7,73 (dd, J = 7,7, 1,8 Hz, 1H), 7,67 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,40 – 7,34 (m, 1H), 7,21 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,12 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,09 – 7,03 (m, 1H), 4,11 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 3,88 – 3,79 (m, 1H), 3,76 (dd, J = 10,2, 6,6 Hz, 1H), 3,72 – 3,62 (m, 1H), 3,58 (dd, J = 15,0, 8,8 Hz, 1H), 3,41 (dd, J = 10,2, 4,8 Hz, 1H), 3,09 (t, J = 10,1 Hz, 1H), 2,98 – 2,89 (m, 1H), 2,35 (dd, J = 10,9, 5,8 Hz, 1H), 2,28 – 2,16 (m, 1H), 1,96 (ddd, J = 17,2, 12,6, 6,5 Hz, 2H), 1,61 (s, 3H), 1,58 (s, 3H), 1,52 (d, J = 12,1 Hz, 1H), 1,34 (t, J = 6,9 Hz, 3H), 1,04 (d, J = 6,3 Hz, 3H).

Comp. N.º	LC/MS M+1	LC/RT min	RMN
2051	529,36	1,13	1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 12,59 (s, 1H), 12,53 (s, 1H), 8,25 (dd, J = 7,3, 2,2 Hz, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,70 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,49 (dd, J = 9,9, 3,2 Hz, 1H), 7,25 – 7,17 (m, 2H), 7,14 (dd, J = 9,1, 4,7 Hz, 1H), 6,49 – 6,42 (m, 1H), 4,09 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 2,81 – 2,68 (m, 2H), 2,23 (s, 1H), 1,87 (dd, J = 11,8, 5,5 Hz, 1H), 1,55 (s, 6H), 1,43 (t, J = 12,1 Hz, 1H), 1,34 (t, J = 6,9 Hz, 3H), 0,91 (d, J = 6,3 Hz, 3H).
2052	498,53	1,08	
2053	458,49	2,14	
2054	505,20	1,37	
2055	512,51	2,62	1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 12,69 (s, 1H), 8,16 – 8,14 (dd, 1H), 7,88 (t, J = 8,02, 1H), 7,68 – 7,65 (d, 1H), 7,50 – 7,47 (dd, 1H), 7,06 – 7,03 (dd, 1H), 6,61 – 6,58 (dd, 1H), 4,95 (m, 1H), 3,60 (m, 1H), 3,46 – 3,39 (m, 1H), 2,11 (m, 5H), 1,87 – 1,77 (m, 1H), 1,51 – 1,29 (m, 7H), 0,78 – 0,75 (d, 1,5H), 0,71 – 0,68 (d, 1,5H)
2056	494,30	1,06	
2057	501,11	3,27	
2058	570,20	1,99	
2059	527,22	3,17	
2060	538,33	2,62	
2061	535,02	2,71	
2062	556,20	1,96	1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 12,66 (s, 1H), 7,79

Comp. N.º	LC/MS M+1	LC/RT min	RMN
			(d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,63 (t, J = 10,7 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 11,6 Hz, 3H), 7,20 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 6,90 (d, J = 10,7 Hz, 1H), 6,70 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 6,44 (s, 2H), 3,84 (d, J = 6,5 Hz, 2H), 3,50 (s, 1H), 3,38 (s, 1H), 3,12 (d, J = 13,0 Hz, 1H), 2,96 (s, 1H), 2,08 – 1,98 (m, 1H), 1,80 (s, 2H), 1,41 – 1,37 (m, 1H), 1,30 – 1,22 (m, 1H), 1,00 (d, J = 6,7 Hz, 7H), 0,86 (d, J = 6,5 Hz, 4H), 0,76 (d, J = 6,6 Hz, 3H).
2063	498,34	1,82	
2064	514,31	2,39	
2065	526,18	1,43	
2066	500,23	1,42	
2067	499,40	1,50	
2068	467,19	1,43	1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 10,68 (s, 1H), 8,32 – 8,30 (dd, 1H), 8,18 – 8,16 (dd, 1H), 8,11 – 8,08 (d, 1H), 8,01 (t, J = 7,91, 1H), 7,84 –7,75 (m, 2H), 7,66 – 7,63 (dd, 2H), 7,06 (t, J = 6,26, 1H), 6,62 – 6,59 (dd, 1 H), 2,46 – 2,43(d, 1H), 1,93 – 1,89 (m, 1H), 1,78 – 1,72 (m, 1H), 1,44 (s, 3H), 1,43 (s, 3H), 1,27 (t, J = 11,91, 1H), 0,68 – 0,66 (d, 3H)
2069	574,40	1,51	
2070	542,29	1,53	
2071	528,22	1,53	
2072	524,22	2,30	1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 12,49 (s, 1H), 8,15 – 8,13 (dd, 1H), 7,69 – 7,66 (dd, 1H), 7,60 (t, J = 7,80, 1H), 7,25 – 7,15 (m, 4H), 6,85 – 6,82 (d,

Comp. N.º	LC/MS M+1	LC/RT min	RMN
			2H), 6,74 – 6,71 (d, 1H), 6,53 – 6,50 (dd, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,45 –3,36 (m, 2H), 2,79 (t, J = 7,47, 2H), 2,12 – 2,08 (m, 1H), 1,85 – 1,78 (m, 1H), 1,50 (s, 3H), 1,48 (s, 3H), 1,36 (t, J = 11,65, 1H), 0,82 – 0,80 (d, 3H)
2073	495,30	1,53	
2074	517,32	1,36	
2075	461,19	2,68	
2076	492,40	2,00	
2077	540,40	1,46	1H RMN (400 MHz, Metanol–d4) δ 8,50 (dd, J = 7,7, 1,8 Hz, 1H), 8,27 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,13 (dd, J = 5,9, 1,8 Hz, 1H), 7,27 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,00 (dd, J = 7,7, 5,8 Hz, 1H), 3,74 (t, J = 10,0 Hz, 1H), 3,33 – 3,25 (m, 1H, oscurecido por pico de solvente), 2,88 – 2,68 (m, 2H), 2,28 – 2,18 (m, 2H), 2,14 – 2,06 (m, 4H), 1,92 – 1,82 (m, 1H), 1,75 – 1,60 (m, 2H), 1,57 – 1,45 (m, 6H), 1,36 (s, 3H), 1,21 (d, J = 6,6 Hz, 3H).
2078	550,33	2,02	
2079	583,30	1,59	
2080	497,40	1,36	1H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ 12,54 (s, 1H), 8,24 (dd, J = 7,2, 2,1 Hz, 1H), 8,05 – 7,97 (m, 2H), 7,82 (s, 1H), 7,72 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,12 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,09 – 7,00 (m, 2H), 6,44 (t, J = 6,8 Hz, 1H), 3,81 (s, 2H), 2,76 – 2,66 (m, 2H), 2,22 (s, 1H), 1,88 (dd, J = 11,9, 5,6 Hz, 1H), 1,61

Comp. N.º	LC/MS M+1	LC/RT min	RMN
			(s, 6H), 1,44 (t, J = 12,1 Hz, 1H), 0,91 (d, J = 6,2 Hz, 3H).
2081	553,20	2,26	
2082	481,30	1,56	1H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ 10,99 (s, 1H), 8,22 – 8,18 (m, 2H), 8,06 (t, J = 8,13, 1H), 7,81 – 7,62 (m, 4H), 7,00 – 6,98 (d, 1H), 6,65 – 6,62 (dd, 1H), 2,30 (s, 3H), 1,87 – 1,72 (m, 2H), 1,45 (s, 3H), 1,42 (s, 3H), 1. 26 (t, J = 11,87, 1H), 0,65 – 0,63 (d, 3H)
2083	523,32	2,14	
2084	499,40	1,59	
2085	538,29	1,23	
2086	511,30	2,13	1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8,65 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,09 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,49 – 7,36 (m, 1H), 6,98 (dd, J = 7,5, 2,8 Hz, 2H), 6,47 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,17 (s, 2H), 3,92 (s, 3H), 3,04 – 2,85 (m, 2H), 2,20 (s, 3H), 2,09 (d, J = 17,6 Hz, 1H), 1,81 (dd, J = 11,6, 5,5 Hz, 1H), 1,61 (s, 3H), 1,56 (s, 3H), 1,36 (t, J = 12,0 Hz, 1H), 0,82 (d, J = 6,3 Hz, 3H).
2087	549,43	2,09	
2088	496,24	1,27	
2089	538,34	1,88	
2090	524,52	2,54	
2091	527,16	1,45	
2092	450,50	1,84	1H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ12,55 (s, 1H),

Comp. N.º	LC/MS M+1	LC/RT min	RMN
			8,02 (ddt, J = 9,9, 7,2, 1,6 Hz, 4H), 7,77 – 7,70 (m, 2H), 7,70 – 7,62 (m, 2H), 7,53 – 7,46 (m, 2H), 7,46 – 7,40 (m, 1H), 7,21 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 2,45 (t, J = 10,3 Hz, 1H), 2,36 (dd, J = 10,2, 7,1 Hz, 1H), 2,19 – 2,08 (m, 1H), 1,83 (dd, J = 12,0, 5,6 Hz, 1H), 1,58 (d, J = 15,4 Hz, 6H), 1,38 (t, J = 12,1 Hz, 1H), 0,67 (d, J = 6,3 Hz, 3H).
2093	494,31	1,69	
2094	520,32	2,62	
2095	538,34	1,84	1H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ 12,46 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 7,84 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,63 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,43 (d, J = 12,2 Hz, 2H), 7,22 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 6,98 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,68 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,48 (s, 2H), 3,97 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 3,35 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 2,55 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 2,23 (s, 3H), 1,84 (dd, J = 11,8, 5,7 Hz, 1H), 1,76 (p, J = 7,0 Hz, 2H), 1,54 (s, 3H), 1,52 (s, 3H), 1,39 (t, J = 12,0 Hz, 1H), 1,02 (t, J = 7,4 Hz, 3H), 0,86 (d, J = 6,3 Hz, 3H).
2096	491,40	1,17	
2097	484,30	1,41	1H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ 12,42 (s, 1H), 8,23 (dd, J = 4,8, 1,8 Hz, 1H), 8,03 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,60 (dd, J = 7,9, 3,2 Hz, 1H), 6,76 (dd, J = 7,8, 4,8 Hz, 1H), 6,55 (dd, J = 7,9, 5,9 Hz, 1H), 3,24 – 3,14 (m, 1H), 2,46 – 2,39 (m, 2H, oscurecido por pico de solvente), 2,31 – 2,24 (m,

Comp. N.º	LC/MS M+1	LC/RT min	RMN
			1H), 2,20 – 2,04 (m, 1H), 1,89 – 1,67 (m, 3H), 1,59 – 1,54 (m, 1H), 1,52 (d, J = 5,1 Hz, 6H), 1,49 – 0,95 (m, 7H), 0,74 (d, J = 6,3 Hz, 3H).
2098	506,21	2,66	
2099	517,32	2,55	
2100	492,30	1,57	1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 12,28 (s, 1H), 7,66 – 7,50 (m, 2H), 7,17 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 6,66 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 5,45 – 5,31 (m, 1H), 2,58 – 2,53 (m, 1H), 2,47 – 2,40 (m, 1H), 2,20 (dp, J = 18,4, 6,1 Hz, 1H), 1,99 – 1,79 (m, 4H), 1,78 – 1,65 (m, 4H), 1,65 – 1,55 (m, 2H), 1,53 (s, 3H), 1,46 (s, 3H), 1,37 (t, J = 12,0 Hz, 1H), 0,85 (d, J = 6,2 Hz, 3H).
2101	498,30	1,37	
2102	484,30	2,09	
2103	528,17	1,51	
2104	546,23	1,23	1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 12,45 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,94 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,63 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,22 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 6,69 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,50 (s, 2H), 2,63 – 2,56 (m, 2H), 2,21 (q, J = 9,7, 7,7 Hz, 2H), 1,88 (dd, J = 11,8, 5,5 Hz, 1H), 1,60 (d, J = 5,4 Hz, 6H), 1,42 (t, J = 12,0 Hz, 1H), 0,88 (d, J = 6,1 Hz, 3H).
2105	502,26	1,41	
2106	520,32	2,21	

Comp. N.º	LC/MS M+1	LC/RT min	RMN
2107	548,23	2,68	
2108	509,21	2,57	
2109	473,19	2,72	
2110	494,31	1,45	
2111	547,33	2,45	
2112	536,50	1,40	
2113	532,50	2,29	
2114	512,30	1,18	1H RMN (400 MHz, Metanol–d4) δ 7,94 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,65 – 7,59 (m, 2H), 7,41 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,35 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 6,82 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 6,72 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 3,99 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 3,03 (t, J = 9,3 Hz, 1H), 2,91 (t, J = 10,3 Hz, 1H), 2,41 (s, 1H), 2,29 – 2,16 (m, 1H), 1,97 (dd, J = 13,3, 7,1 Hz, 1H), 1,63 – 1,53 (m, 7H), 1,34 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 1,03 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 0,93 (d, J = 6,6 Hz, 6H).
2115	539,23	2,51	
2116	458,18	2,27	
2117	514,40	2,02	1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 7,77 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,64 (dd, J = 8,3, 7,4 Hz, 1H), 7,48 – 7,40 (m, 2H), 7,32 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,23 – 7,15 (m, 1H), 6,90 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 6,69 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,48 (s, 2H), 3,85 (dd, J = 14,4, 7,6 Hz, 4H), 3,30 (dd, J = 8,9, 5,8 Hz, 2H), 2,72 – 2,59 (m, 1H), 2,03 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 1,15 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,00 (d, J = 6,7 Hz, 6H).

Comp. N.º	LC/MS M+1	LC/RT min	RMN
2118	547,33	2,32	
2119	522,42	2,59	
2120	516,36	1,53	
2121	557,20	1,71	1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8,53 (s, 1H), 7,73 (s, 3H), 7,70 – 7,63 (m, 1H), 7,59 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 7,21 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,07 (d, J = 10,6 Hz, 1H), 6,73 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 3,86 (d, J = 6,6 Hz, 2H), 2,86 – 2,74 (m, 1H), 2,69 (t, J = 10,9 Hz, 1H), 2,34 – 2,18 (m, 1H), 2,13 – 1,99 (m, 1H), 1,95 (dd, J = 11,9, 5,5 Hz, 1H), 1,63 (d, J = 23,9 Hz, 6H), 1,50 (t, J = 12,2 Hz, 1H), 0,99 (d, J = 6,7 Hz, 6H), 0,90 (d, J = 6,3 Hz, 3H).
2122	538,33	2,56	
2123	534,42	2,52	
2124	514,15	1,42	
2125	505,22	1,38	
2126	530,24	1,57	
2127	494,31	1,53	
2128	518,30	1,93	1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 12,55 (s, 1H), 7,87 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,67 (dd, J = 15,7, 7,4 Hz, 1H), 7,57 – 7,33 (m, 3H), 7,21 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 6,92 (dt, J = 10,7, 2,2 Hz, 1H), 6,76 – 6,66 (m, 1H), 6,51 (s, 2H), 5,38 (ddd, J = 61,0, 5,7, 2,8 Hz, 1H), 4,12 (ddd, J = 17,3, 11,5, 5,4 Hz, 2H), 3,85 (d, J = 6,5 Hz, 4H), 2,04 (dt, J = 13,3, 6,6 Hz, 1H), 1,00 (d, J = 6,7 Hz, 6H).

Comp. N.º	LC/MS M+1	LC/RT min	RMN
2129	571,38	1,58	
2130	475,29	2,83	
2131	474,09	1,63	
2132	480,28	0,99	
2133	480,50	2,09	1H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ 13,25 (s, 1H), 12,66 (s, 1H), 8,04 – 7,99 (m, 2H), 7,82 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,77 – 7,70 (m, 2H), 7,70 – 7,63 (m, 2H), 7,36 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,19 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 6,84 – 6,78 (m, 1H), 2,62 – 2,51 (m, 2H), 2,19 (s, 3H), 2,14 (q, J = 5,8 Hz, 1H), 1,89 (dd, J = 11,9, 5,5 Hz, 1H), 1,50 (d, J = 3,3 Hz, 6H), 1,41 (t, J = 12,1 Hz, 1H), 0,66 (d, J = 6,3 Hz, 3H).
2134	568,33	1,62	
2135	462,39	1,74	
2136	516,41	2,64	1H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ 12,67 (s, 1H), 9,43 (s, 1H), 8,24 – 8,09 (m, 3H), 7,96 – 7,94 (dd, 1H), 7,86 (t, J = 8,02, 1H), 7,70 – 7,67 (d, 1H), 7,60 – 7,43 (m, 5H), 7,27 – 7,24 (d, 1H), 6,45 – 6,42 (dd, 1H), 2,07 – 1,91 (m, 1H), 1,77 – 1,73 (m, 1H), 1,45 (s, 3H), 1,43 (s, 3H), 1,33 (t, J = 11,91, 1H), 0,79 – 0,77 (d, 3H)
2137	512,51	2,56	
2138	529,20	1,64	
2139	516,20	1,31	1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 12,48 (s, 1H), 7,70 – 7,52 (m, 2H), 7,17 (dd, J = 7,3, 0,5 Hz, 1H), 6,70 (dd, J = 9,7, 8,5 Hz, 2H), 5,19 (s, 2H), 3,84

Comp. N.º	LC/MS M+1	LC/RT min	RMN
			(td, J = 11,1, 3,7 Hz, 2H), 3,38 – 3,18 (m, 2H), 2,84 (t, J = 10,0 Hz, 1H), 2,68 – 2,55 (m, 1H), 2,07 (s, 4H), 1,81 (t, J = 6,4 Hz, 1H), 1,65 (dd, J = 30,6, 10,5 Hz, 2H), 1,55 (d, J = 8,6 Hz, 6H), 1,49 (s, 3H), 1,28 (d, J = 6,6 Hz, 10H).
2140	525,42	1,65	
2141	534,60	1,23	
2142	522,42	2,85	1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 12,63 (s, 1H), 9,52 (s, 1H), 8,13 – 8,11 (dd, 1H), 8,01 – 7,98 (d, 1H), 7,81 (t, J = 7,80, 1H), 7,71 – 7,68 (dd, 1H), 7,45 – 7,42 (d, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,17 (t, J = 7,92, 1H), 7,06 – 6,97(m, 2H), 6,52 – 6,49 (dd, 1H), 1,86 – 1,70 (m, 2H), 1,45 (s, 3H), 1,41 (s, 3H), 1,28 (m, 10H), 0,74 – 0,72 (d, 3H)
2143	550,33	2,55	
2144	535,50	1,76	1H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ 12,65 (d, J = 4,1 Hz, 1H), 12,53 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,34 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,25 (dd, J = 7,3, 2,2 Hz, 1H), 7,78 (ddt, J = 24,0, 15,6, 7,9 Hz, 4H), 7,35 – 7,30 (m, 1H), 6,54 – 6,35 (m, 1H), 2,82 – 2,63 (m, 2H), 2,24 (s, 1H), 1,90 (dd, J = 12,0, 5,7 Hz, 1H), 1,61 (d, J = 3,3 Hz, 6H), 1,46 (t, J = 12,3 Hz, 1H), 0,91 (t, J = 7,0 Hz, 3H).
2145	501,11	2,34	
2146	500,21	2,30	
2147	471,39	2,56	

Comp. N.º	LC/MS M+1	LC/RT min	RMN
2148	497,30	1,49	
2149	528,19	1,49	1H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ 12,58 (s, 1H), 8,26 (dd, J = 4,8, 1,8 Hz, 1H), 8,07 (dd, J = 7,8, 1,9 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,44 (dd, J = 6,3, 3,2 Hz, 1H), 7,24 (dd, J = 11,1, 9,0 Hz, 1H), 7,09 (dd, J = 7,9, 2,2 Hz, 1H), 7,01 (dt, J = 9,0, 3,5 Hz, 1H), 6,80 (dd, J = 7,9, 4,8 Hz, 3H), 4,04 (q, J = 6,9 Hz, 2H), 2,55 (dd, J = 10,1, 7,3 Hz, 2H), 2,15 (td, J = 11,6, 10,3, 5,8 Hz, 1H), 1,84 (dd, J = 11,8, 5,6 Hz, 1H), 1,57 (s, 3H), 1,54 (s, 3H), 1,40 (t, J = 12,0 Hz, 1H), 1,33 (t, J = 6,9 Hz, 3H), 0,76 (d, J = 6,3 Hz, 3H).
2150	446,40	1,27	1H RMN (400 MHz, Acetonitrile–d3) δ 8,27 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,24 (dd, J = 7,7, 1,8 Hz, 1H), 8,09 (dd, J = 5,3, 1,8 Hz, 1H), 7,20 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,81 (dd, J = 7,7, 5,3 Hz, 1H), 3,76 (dd, J = 11,5, 8,8 Hz, 1H), 3,24 (dd, J = 11,5, 8,2 Hz, 1H), 2,81 – 2,71 (m, 1H), 2,69 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 2,23 – 2,11 (m, 3H), 1,86 (dd, J = 12,7, 10,2 Hz, 1H), 1,49 (s, 3H), 1,29 (s, 3H), 1,20 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 0,93 (d, J = 6,7 Hz, 6H).
2151	531,12	2,71	
2152	488,50	2,10	
2153	539,50	1,87	
2154	495,40	1,59	1H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ 12,55 (s, 1H), 12,52 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 8,24 (dd, J = 7,3, 2,1

Comp. N.º	LC/MS M+1	LC/RT min	RMN
			Hz, 1H), 7,83 (s, 2H), 7,77 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,24 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,14 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,44 (t, J = 6,9 Hz, 1H), 2,77 – 2,64 (m, 2H), 2,38 – 2,13 (m, 8H), 1,88 (dd, J = 12,1, 5,7 Hz, 1H), 1,61 (s, 6H), 1,44 (t, J = 12,4 Hz, 1H), 0,91 (d, J = 6,3 Hz, 3H).
2155	536,30	2,01	1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 12,65 (s, 1H), 7,96 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,67 (dd, J = 8,4, 7,3 Hz, 1H), 7,59 – 7,46 (m, 3H), 7,22 (dd, J = 7,3, 0,6 Hz, 1H), 6,93 (dt, J = 10,8, 2,3 Hz, 1H), 6,76 – 6,68 (m, 1H), 6,54 (s, 2H), 4,15 (t, J = 12,5 Hz, 4H), 3,85 (d, J = 6,5 Hz, 2H), 2,05 (dt, J = 13,3, 4,4 Hz, 1H), 1,00 (d, J = 6,7 Hz, 6H).
2156	516,36	1,55	
2157	506,21	1,34	
2158	512,16	1,32	
2159	503,30	1,51	1H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ 12,64 (s, 1H), 12,54 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 8,25 (dd, J = 7,2, 2,3 Hz, 1H), 7,91 (td, J = 8,9, 6,7 Hz, 1H), 7,83 (dd, J = 7,1, 4,6 Hz, 1H), 7,77 – 7,71 (m, 1H), 7,37 (ddd, J = 11,9, 9,3, 2,6 Hz, 1H), 7,25 (td, J = 8,5, 2,6 Hz, 1H), 6,96 (dd, J = 7,8, 2,5 Hz, 1H), 6,45 (t, J = 6,8 Hz, 1H), 2,81 – 2,63 (m, 2H), 2,30 – 2,14 (m, 1H), 1,91 – 1,81 (m, 1H), 1,54 (d, J = 1,9 Hz, 6H), 1,43 (t, J = 12,1 Hz, 1H), 0,91 (d, J = 6,4 Hz, 3H).
2160	495,40	2,16	

Comp. N.º	LC/MS M+1	LC/RT min	RMN
2161	501,11	2,53	
2162	503,40	1,52	1H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ 12,67 (s, 1H), 12,55 (s, 1H), 8,25 (dd, J = 7,3, 2,2 Hz, 1H), 7,84 (dt, J = 7,5, 3,7 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,65 (ddt, J = 8,2, 6,7, 1,6 Hz, 1H), 7,55 – 7,45 (m, 1H), 7,35 (tdd, J = 8,1, 5,1, 1,5Hz, 1H), 7,00 (dd, J = 7,9, 2,3 Hz, 1H), 6,45 (t, J = 6,8 Hz, 1H), 2,81 – 2,68 (m, 2H), 2,25 (tt, J = 11,7, 6,4 Hz, 1H), 1,87 (dd, J = 11,9, 5,6 Hz, 1H), 1,54 (s, 6H), 1,44 (t, J = 12,1 Hz, 1H), 0,91 (d, J = 6,3 Hz, 3H).
2163	508,16	1,42	
2164	496,28	0,93	
2165	519,12	2,58	
2166	480,10	2,02	
2167	447,08	2,52	
2168	510,41	2,20	1H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ12,49 (s, 1H), 8,16 – 8,14 (dd, 1H), 7,68 – 7,60 (m, 3H), 7,23 – 7,20 (d, 1H), 7,16 – 7,13 (d, 1H), 6,97 – 6,93 (m, 2H), 6,79 – 6,73 (m 2H), 6,57 – 6,54 (dd, 1H), 4,47 (s, 2H), 3,66 (s, 3H), 2,44 – 2,33 (m, 1H), 2,05 – 1,98 (m, 1H), 1,82 – 1,75 (m, 1H), 1,50 (s, 3H), 1,47 (s, 3H), 1,33 (t, J = 12,09, 1H), 0,76 – 0,74 (d, 3H)
2169	525,42	2,44	1H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ12,82 (s, 1H), 8,19 – 8,17 (dd, 1H), 8,03 (t, J = 7,80, 1H), 7,77 – 7,74 (d, 2H), 7,16 – 7,13 (d, 1H), 7,09 (s, 1H),

Comp. N.º	LC/MS M+1	LC/RT min	RMN
			7,05 – 7,02 (dd, 1H), 6,83 – 6,80 (d, 1H), 6,64 – 6,61 (dd, 1H), 5,99 (s, 1H), 5,94 (s, 1H), 5,26, (s, 1H), 5,25 (s, 1H), 2,27 (s, 1H), 2,24 (s, 1H), 2,09 – 2,01 (m, 1H), 1,82 – 1,75 (m, 1H), 1,51 (s, 3H), 1,46 (s, 3H), 1,35 (t, J = 11,86, 1H), 0,67 – 0,65 (d, 3H)
2170	539,40	2,55	1H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ 8,63 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,09 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 7,60 (bs, 1H), 7,49 (bs, 1H), 7,01 (bs, 2H), 6,52 (bs, 1H), 6,24 (bs, 2H), 5,32 (p, J = 6,1 Hz, 1H), 3,01 – 2,73 (m, 2H), 2,17 (s, 3H), 2,15 – 2,05 (m, 1H), 1,82 (dd, J = 11,8, 5,6 Hz, 1H), 1,61 (s, 3H), 1,57 (s, 3H), 1,42 – 1,33 (m, 1H), 1,32 (d, J = 6,2 Hz, 6H), 0,82 (d, J = 6,3 Hz, 3H).
2171	570,50	2,19	1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 12,51 (s, 1H), 7,77 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,64 (dd, J = 8,4, 7,3 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,44 (ddd, J = 10,1, 2,2, 1,4 Hz, 1H), 7,30 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,22 (dd, J = 7,3, 0,6 Hz, 1H), 6,93 – 6,83 (m, 1H), 6,72 (dd, J = 8,4, 0,6 Hz, 1H), 6,48 (s, 2H), 3,84 (d, J = 6,6 Hz, 2H), 3,23 (t, J = 5,4 Hz, 2H), 3,14 – 3,04 (m, 2H), 2,05 (dd, J = 11,8, 5,1 Hz, 1H), 1,72 (s, 2H), 1,57 – 1,49 (m, 2H), 1,30 – 1,20 (m, 2H), 0,99 (d, J = 6,7 Hz, 6H), 0,83 (s, 6H).
2172	508,31	1,55	
2173	515,51	3,19	

Comp. N.º	LC/MS M+1	LC/RT min	RMN
2174	497,30	1,48	
2175	550,33	1,25	
2176	481,50	1,52	
2177	526,02	2,42	
2178	556,20	1,96	
2179	526,32	2,25	
2180	522,40	1,86	
2181	487,30	2,37	
2182	533,22	2,72	
2183	500,23	1,49	
2184	480,50	1,57	
2185	492,18	1,47	
2186	495,40	2,60	
2187	522,42	2,86	
2188	459,39	2,57	
2189	514,17	1,42	
2190	524,52	2,32	
2191	528,50	1,50	1H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ 12,46 (s amplio, 1H), 8,25 (dd, J = 4,8, 1,8 Hz, 1H), 8,20 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 8,03 (dd, J = 7,9, 1,8 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,94 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,77 (dd, J = 7,8, 4,8 Hz, 1H), 6,70 (br s superpuesto con señal previa, 2H), 6,12 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 3,98 (d, J = 6,6 Hz, 2H), 2,45 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 2,20–2,01 (m, 2H), 1,85 (dd, J = 11,9, 5,6 Hz, 1H), 1,55 (s, 3H), 1,53 (s, 3H), 1,38 (t, J = 12,2 Hz, 1H),

Comp. N.º	LC/MS M+1	LC/RT min	RMN
			0,98 (d, J = 6,7 Hz, 6H), 0,74 (d, J = 6,3 Hz, 3H).
2192	544,40	1,15	1H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ 12,45 (s, 1H), 8,23 (dd, J = 4,8, 1,9 Hz, 1H), 8,19 (d, J = 2,8Hz, 1H), 8,02 (dd, J = 7,8, 1,9 Hz, 1H), 7,83 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,93 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,76 (dd, J = 7,8, 4,7 Hz, 1H), 6,67 (s amplio, 2H), 6,11 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 4,57 (br s, 1H), 4,19 (ddd, J = 9,9, 5,9, 2,4 Hz, 1H), 4,03 (ddd, J = 9,8, 6,5, 3,2 Hz, 1H), 3,41 (br s, 2H), 2,47 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 2,19 – 2,06 (m, 1H), 2,06 – 1,92 (m, 1H), 1,85 (dd, J = 11,9, 5,5 Hz, 1H), 1,55 (s, 3H), 1,53 (s, 3H), 1,38 (t, J = 12,1 Hz, 1H), 0,96 (d, J = 6,9 Hz, 3H), 0,74 (d, J = 6,3 Hz, 3H).
2193	519,42	2,24	
2194	540,20	1,67	
2195	526,13	1,39	
2196	470,30	1,25	1H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ 8,27 (s, 1H), 7,69 (dd, J = 8,5, 7,3 Hz, 1H), 7,62 – 7,54 (m, 1H), 7,38 – 7,30 (m, 2H), 7,26 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 6,76 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,09 – 2,98 (m, 1H), 2,77 (t, J = 9,9 Hz, 1H), 2,34 – 2,29 (m, 1H), 1,93 (dd, J = 11,9, 6,0 Hz, 1H), 1,57 (d, J = 13,2 Hz, 6H), 1,47 (t, J = 12,1 Hz, 1H), 0,93 (d, J = 6,3 Hz, 3H).
2197	460,29	2,34	
2198	537,43	1,62	

Comp. N.º	LC/MS M+1	LC/RT min	RMN
2199	490,32	1,45	
2200	432,37	2,23	
2201	584,40	2,16	1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 7,55 (d, J = 7,7Hz, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,38 (dd, J = 18,8, 10,8 Hz, 2H), 7,06 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,02 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 6,79 (d, J = 10,7 Hz, 1H), 6,42 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,01 (s, 2H), 3,82 (d, J = 6,6 Hz, 2H), 3,39 (t, J = 10,7 Hz, 1H), 3,23 – 3,14 (m, 1H), 2,05 (dt, J = 13,4, 6,8 Hz, 1H), 1,86 (d, J = 11,5 Hz, 1H), 1,79 (s, 1H), 1,61 (d, J = 22,2 Hz, 6H), 1,45 (t, J = 11,4 Hz, 1H), 1,36 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 0,99 (d, J = 6,7 Hz, 6H), 0,86 (dd, J = 16,6, 6,5 Hz, 6H).
2202	500,21	2,74	
2203	496,60	1,72	
2204	614,20	2,11	1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 12,60 (s, 1H), 7,78 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,65 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 9,2 Hz, 2H), 7,37 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 6,89 (d, J = 10,7 Hz, 1H), 6,71 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,48 (s, 2H), 4,51 (dd, J = 7,7, 3,8 Hz, 1H), 3,84 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 2,96 – 2,72 (m, 2H), 2,27 – 2,10 (m, 1H), 2,09 – 1,98 (m, 1H), 1,97 – 1,86 (m, 1H), 1,80 (qd, J = 10,5, 5,7 Hz, 2H), 1,29 (s, 9H), 1,00 (d, J = 6,7 Hz, 6H).
2205	498,53	1,05	
2206	510,41	2,30	
2207	511,30	1,48	1H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ 12,52 (d, J =

Comp. N.º	LC/MS M+1	LC/RT min	RMN
			10,1 Hz, 2H), 8,24 (dd, J = 7,2, 2,1 Hz, 1H), 8,02 – 7,93 (m, 2H), 7,82 (t, J = 6,6 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,11 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,06 – 6,95 (m, 2H), 6,44 (t, J = 7,0 Hz, 1H), 4,09 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 2,71 (dd, J = 12,1, 8,5 Hz, 2H), 2,23 (s, 1H), 1,88 (dd, J = 11,8, 5,6 Hz, 1H), 1,61 (s, 6H), 1,44 (t, J = 12,1 Hz, 1H), 1,34 (t, J = 6,9 Hz, 3H), 0,91 (d, J = 6,3 Hz, 3H).
2208	535,32	2,08	
2209	598,30	1,63	
2210	558,25	1,85	
2211	527,22	3,22	
2212	529,20	0,81	1H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ 12,31 (s, 1H), 8,87 – 8,78 (m, 2H), 7,92 (dd, J = 19,3, 6,1 Hz, 2H), 7,69 (dd, J = 10,6, 1,5 Hz, 1H), 7,60 (ddd, J = 8,4, 7,3, 3,4 Hz, 1H), 7,20 – 7,12 (m, 1H), 6,66 (dt, J = 8,4, 0,9 Hz, 1H), 6,44 (s, 1H), 6,14 (q, J = 6,7 Hz, 1H), 2,50 – 2,33 (m, 2H), 2,20 – 2,03 (m, 1H), 1,80 – 1,62 (m, 4H), 1,43 (d, J = 19,0 Hz, 3H), 1,35 – 1,12 (m, 1H), 0,86 – 0,73 (m, 6H).
2213	570,20	1,97	
2214	510,41	2,57	
2215	485,20	1,23	1H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ 8,25 (dd, J = 4,8, 1,8 Hz, 1H), 8,05 (dd, J = 7,8, 1,8 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,01 – 6,55 (m, 4H), 2,16 (s, 1H), 1,83 (dd, J = 12,1, 5,7 Hz, 1H), 1,48 (d, J

Comp. N.º	LC/MS M+1	LC/RT min	RMN
			= 4,1 Hz, 6H), 1,36 (t, J = 12,1 Hz, 1H), 0,75 (d, J = 6,3 Hz, 3H).
2216	614,20	2,11	1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 12,60 (s, 1H), 7,78 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,65 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,37 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 6,89 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 6,71 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,49 (s, 2H), 4,63 – 4,34 (m, 1H), 3,84 (d, J = 6,5 Hz, 2H), 2,83 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 2,27 – 2,11 (m, 1H), 2,10 – 1,98 (m, 1H), 1,93 (tt, J = 10,8, 5,6 Hz, 1H), 1,86 – 1,69 (m, 2H), 1,29 (s, 9H), 1,00 (d, J = 6,7 Hz, 6H).
2217	534,12	2,88	
2218	486,40	2,53	
2219	515,20	1,65	
2220	526,34	1,63	
2221	476,19	2,36	
2222	515,20	1,57	
2223	550,22	1,10	
2224	554,20	2,12	1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 12,59 (s, 1H), 7,73 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,64 (t, J = 6,7 Hz, 1H), 7,46 (s, 2H), 7,33 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 6,89 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 6,70 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,48 (s, 2H), 3,84 (d, J = 6,3 Hz, 2H), 3,52 (d, J = 11,3 Hz, 2H), 3,40 (d, J = 11,3 Hz, 3H), 2,30 (d, J = 4,4 Hz, 2H), 2,24 (dd, J = 12,3, 5,3 Hz, 1H), 1,92 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 1,25 (d, J =

Comp. N.º	LC/MS M+1	LC/RT min	RMN
			9,3 Hz, 1H), 1,04 – 0,94 (m, 6H), 0,74 (d, J = 6,2 Hz, 3H).
2225	486,33	1,45	
2226	529,32	1,56	
2227	538,32	1,22	
2228	551,60	2,40	
2229	494,28	1,50	
2230	466,30	1,38	1H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ 12,26 (s, 1H), 7,66 – 7,55 (m, 2H), 7,17 (dd, J = 7,3, 0,7 Hz, 1H), 6,66 (dd, J = 8,4, 0,8 Hz, 1H), 6,41 (s, 2H), 5,26 (p, J = 6,1 Hz, 1H), 2,60 – 2,51 (m, 1H), 2,49 – 2,40 (m, 1H), 2,33 (p, J = 1,8 Hz, 0H), 2,20 (s, 1H), 1,84 (dd, J = 11,8, 5,6 Hz, 1H), 1,51 (s, 3H), 1,45 (s, 3H), 1,43 – 1,30 (m, 4H), 1,29 (d, J = 6,2 Hz, 3H), 0,85 (d, J = 6,3 Hz, 3H).
2231	512,20	1,35	
2232	496,40	1,20	1H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ 12,40 (s, 1H), 7,76 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,63 (dd, J = 8,4, 7,3 Hz, 1H), 7,25 (dd, J = 5,1, 2,9 Hz, 2H), 7,20 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,08 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,84 – 6,19 (m, 5H), 2,60 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 2,29 (s, 3H), 2,26 – 2,14 (m, 1H), 1,87 (dd, J = 11,9, 5,6 Hz, 1H), 1,65 – 1,53 (m, 6H), 1,42 (t, J = 12,0Hz, 1H), 0,88 (d, J = 6,2 Hz, 3H).
2233	527,22	2,22	
2234	551,50	1,82	1H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ 12,62 (s, 1H),

Comp. N.º	LC/MS M+1	LC/RT min	RMN
			12,54 (s, 1H), 8,28 – 8,22 (m, 1H), 8,16 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,84 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,21 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,45 (t, J = 6,7 Hz, 1H), 2,75 (q, J = 10,2 Hz, 2H), 2,24 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 1,89 (dd, J = 12,2, 5,5 Hz, 1H), 1,61 (s, 6H), 1,45 (t, J = 11,9 Hz, 1H), 0,91 (d, J = 6,2 Hz, 3H).
2235	511,30	1,52	1H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ 12,59 (s, 1H), 12,53 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 8,24 (dd, J = 7,2, 2,1 Hz, 1H), 7,83 (td, J = 6,2, 2,1 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,60 (dd, J = 7,3, 1,4 Hz, 2H), 7,38 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,19 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,01 – 6,96 (m, 1H), 6,45 (t, J = 6,8 Hz, 1H), 4,10 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 2,74 (dd, J = 16,1, 9,7 Hz, 2H), 2,24 (s, 1H), 1,93 – 1,85 (m, 1H), 1,62 (d, J = 1,4 Hz, 6H), 1,45 (t, J = 12,1 Hz, 1H), 1,36 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 0,91 (d, J = 6,3 Hz, 3H).
2236	502,50	1,66	
2237	574,60	1,59	
2238	542,50	1,44	1H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ 12,52 (s, 1H), 8,24 (dd, J = 4,8, 1,8 Hz, 1H), 8,03 (dd, J = 7,9, 1,8 Hz, 1H), 7,83 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,95 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,77 (dd, J = 7,8, 4,8 Hz, 1H), 6,69 (s amplio, 2H), 5,83 (s, 1H), 3,90 (d, J = 6,6 Hz, 2H), 2,52 (s, 3H), 2,14 (br s, 1H), 2,02 (hept, J = 6,6 Hz, 1H), 1,85 (dd, J = 12,0, 5,6 Hz, 1H), 1,51 (s,

Comp. N.º	LC/MS M+1	LC/RT min	RMN
			3H), 1,49 (s, 3H), 1,36 (t, J = 11,9 Hz, 1H), 1,24 (br s, 1H), 0,95 (d, J = 6,7 Hz, 6H), 0,88–0,82 (m, 1H), 0,74 (d, J = 6,3 Hz, 3H).
2239	497,51	2,12	1H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ12,83 (s, 1H), 8,18 – 8,12 (m, 2H), 7,88 – 7,85 (d, 1H), 7,50 – 7,47 (d, 1H), 7,31 – 7,28 (d, 1H), 7,14 – 6,99 (m, 4H), 6,63 – 6,60 (dd, 1H), 3,78 (s, 3H), 2,30 – 2,21 (m, 1H), 1,89 – 1,82(m, 1H), 1,51 (s, 3H), 1,47 (s, 3H), 1,46 – 1,35 (m, 1H), 0,89 – 0,87 (d, 3H)
2240	488,33	1,38	
2241	524,24	1,55	
2242	486,20	1,58	
2243	707,50	1,57	
2244	497,20	1,30	
2245	550,22	1,10	
2246	430,40	1,80	
2247	527,30	1,47	
2248	514,40	1,44	1H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ 12,40 (s, 1H), 8,23 (dd, J = 4,8, 1,8 Hz, 1H), 8,02 (dd, J = 7,8, 1,9 Hz, 1H), 8,00 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,90 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,76 (dd, J = 7,8, 4,7 Hz, 1H), 6,68 (s amplio, 2H), 4,29 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 2,45 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 2,12 (br s, 1H), 1,94 (d, J = 0,9 Hz, 3H), 1,84 (dd, J = 12,0, 5,6 Hz, 1H), 1,55 (s, 3H), 1,54 (s, 3H), 1,40–1,33

Comp. N.º	LC/MS M+1	LC/RT min	RMN
			(m, 4H),0,74 (d, J = 6,3 Hz, 3H).
2249	525,42	2,42	
2250	472,29	2,32	
2251	518,22	2,48	
2252	487,30	2,84	
2253	545,23	2,34	
2254	537,43	2,28	
2255	492,40	2,73	
2256	525,30	1,57	
2257	482,24	0,90	
2258	570,00	3,40	1H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ 7,67 – 7,54 (m, 2H), 7,49 (t, J = 1,8 Hz, 1H), 7,40 (dt, J = 10,2, 1,8 Hz, 1H), 7,23 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,06 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 6,89 (dt, J = 10,7, 2,3 Hz, 1H), 6,70 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,64 (s, 2H), 3,84 (d, J = 6,7 Hz, 2H), 3,43 (s, 3H), 2,82 (s, 1H), 2,64 (s, 1H), 2,34 – 2,22 (m, 1H), 2,05 (hept, J = 6,6 Hz, 1H), 1,91 (dd, J = 11,9, 5,7 Hz, 1H), 1,62 (d, J = 4,4 Hz, 6H), 1,46 (t, J = 12,1 Hz, 1H), 0,99 (d, J = 6,7 Hz, 6H), 0,94 (d, J = 6,3 Hz, 3H).
2259	502,24	1,76	
2260	536,22	2,32	
2261	549,43	2,69	
2262	528,12	2,54	
2263	549,43	2,30	
2264	515,21	2,70	

Comp. N.º	LC/MS M+1	LC/RT min	RMN
2265	440,40	1,17	
2266	516,20	1,31	1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 12,48 (s, 1H), 7,70 – 7,52 (m, 2H), 7,17 (dd, J = 7,3, 0,5 Hz, 1H), 6,70 (dd, J = 9,7, 8,5 Hz, 2H), 5,19 (s, 2H), 3,84 (td, J = 11,1, 3,7 Hz, 2H), 3,38 – 3,18 (m, 2H), 2,84 (t, J = 10,0 Hz, 1H), 2,68 – 2,55 (m, 1H), 2,07 (s, 4H), 1,81 (t, J = 6,4 Hz, 1H), 1,65 (dd, J = 30,6, 10,5 Hz, 2H), 1,55 (d, J = 8,6 Hz, 6H), 1,49 (s, 3H), 1,28 (d, J = 6,6 Hz, 10H).
2267	539,60	1,90	1H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ 12,59 (s, 1H), 12,53 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 8,24 (dd, J = 7,3, 2,1 Hz, 1H), 7,82 (dt, J = 6,5, 3,5 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,65 – 7,58 (m, 2H), 7,37 (td, J = 8,4, 3,1 Hz, 1H), 7,20 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,02 – 6,96 (m, 1H), 6,45 (t, J = 6,8 Hz, 1H), 3,81 (d, J = 6,6 Hz, 2H), 2,79 – 2,69 (m, 2H), 2,24 (s, 1H), 2,05 (dt, J = 13,2, 6,6 Hz, 1H), 1,89 (dd, J = 11,8, 5,6 Hz, 1H), 1,62 (d, J = 1,9Hz, 6H), 1,45 (t, J = 12,0 Hz, 1H), 0,99 (dd, J = 6,8, 2,9 Hz, 6H), 0,91 (d, J = 6,4 Hz, 3H).
2268	497,13	1,40	
2269	568,20	2,00	1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 12,50 (s, 1H), 7,81 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,63 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,47 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 7,33 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,20 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 6,92 (d, J = 10,7 Hz, 1H), 6,69 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,49 (s, 2H),

Comp. N.º	LC/MS M+1	LC/RT min	RMN
			3,84 (d, J = 6,5 Hz, 2H), 3,61 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 3,49 (q, J = 9,8 Hz, 1H), 2,71 – 2,51 (m, 2H), 2,38 – 2,19 (m, 1H), 2,03 (dd, J = 13,2, 6,7 Hz, 2H), 1,98 – 1,86 (m, 1H), 1,86 – 1,73 (m, 2H), 1,61 (dt, J = 22,9, 10,5 Hz, 2H), 0,98 (d, J = 6,7 Hz, 6H), 0,91 (d, J = 6,4 Hz, 3H).
2270	531,12	2,72	
2271	610,30	2,23	
2272	502,52	1,05	
2273	515,21	2,62	1H RMN (400 MHz, DMSO) δ12,81 (s, 1H), 8,19 – 8,17 (dd, 1H), 8,06 (t, J = 7,91, 1H), 7,81 – 7,66 (m, 3H), 7,43 – 7,34 (m, 1H), 7,29 – 7,09 (m, 3H), 6,64 – 6,61 (dd, 1H), 5,44 (s, 2H), 2,37 – 2,14 (m, 2H), 2,00 – 1,94 (m, 1H), 1,80 – 1,73 (m, 1H), 1,49 (s, 3H), 1,45 (s, 3H), 1,30 (t, J = 11,86, 1H), 0,67 – 0,65 (d, 3H)
2274	517,32	1,37	
2275	466,29	1,87	
2276	527,40	1,62	
2277	444,60	1,40	
2278	529,20	1,71	1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 12,62 (s, 1H), 12,53 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 8,24 (dd, J = 7,3, 2,2 Hz, 1H), 7,83 (dd, J = 6,4, 4,3 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,41 (d, J = 10,2 Hz, 1H), 7,24 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,88 (dt, J = 10,8, 2,3 Hz, 1H), 6,45 (t, J = 6,8 Hz, 1H), 4,12 (q, J =

Comp. N.º	LC/MS M+1	LC/RT min	RMN
			7,0 Hz, 2H), 2,74 (dd, J = 17,6, 10,2 Hz, 2H), 2,25 (s, 1H), 1,89 (dd, J = 11,9, 5,7 Hz, 1H), 1,60 (d, J = 1,9 Hz, 6H), 1,45 (t, J = 12,1 Hz, 1H), 1,35 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 0,91 (d, J = 6,3 Hz, 3H).
2279	566,30	1,82	1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8,70 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,56 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,44 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 6,97 (dd, J = 17,9, 7,5 Hz, 2H), 6,45 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,12 (s, 2H), 3,11 – 2,91 (m, 4H), 2,83 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 2,13 (dq, J = 17,3, 9,3, 8,4 Hz, 1H), 1,90 (t, J = 6,8 Hz, 1H), 1,81 (dd, J = 11,6, 5,5 Hz, 1H), 1,62 (s, 3H), 1,57 (s, 3H), 1,37 (t, J = 11,9 Hz, 1H), 0,88 – 0,81 (m, 10H).
2280	516,23	1,54	
2281	494,30	1,08	1H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ 12,29 (s, 1H), 7,66 – 7,57 (m, 2H), 7,17 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 6,66 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,41 (s, 2H), 5,55 – 5,48 (m, 1H), 3,94 – 3,83 (m, 2H), 3,83 – 3,76 (m, 2H), 2,56 (d, J = 10,6 Hz, 1H), 2,44 (t, J = 8,7 Hz, 1H), 2,32 – 2,16 (m, 1H), 2,10 – 2,02 (m, 1H), 1,84 (dd, J = 11,8, 5,6 Hz, 1H), 1,53 (s, 3H), 1,44 (s, 3H), 1,37 (t, J = 12,0 Hz, 1H), 0,85 (d, J = 6,3 Hz, 3H).
2282	502,31	2,63	1H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ 12,93 (s, 1H), 10,03 (s, 1H), 8,16 – 8,14 (dd, 1H), 7,93 (t, J = 7,80, 1H), 7,74 – 7,71 (dd, 1H), 7,61 – 7,58 (d, 1H), 7,54 – 7,49 (m, 2H), 7,13 – 7,10 (d, 1H), 6,80 – 6,72 (m, 1H), 6,56 –6,53 (dd, 1H), 2,04 – 1,93

Comp. N.º	LC/MS M+1	LC/RT min	RMN
			(m, 1H), 1,81 – 1,74 (m, 1H), 1,45 (s, 6H), 1,32 (t, J = 11,87, 1H), 0,73 – 0,71 (d, 3H)
2283	524,22	1,65	
2284	503,30	1,56	1H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ 12,62 (s, 1H), 12,53 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 8,24 (dd, J = 7,3, 2,2 Hz, 1H), 8,04 (ddd, J = 12,0, 8,3, 2,2 Hz, 1H), 7,92 (dt, J = 8,8, 3,1 Hz, 1H), 7,83 (dt, J = 7,0, 3,5 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,57 (dt, J = 10,5, 8,6 Hz, 1H), 7,23 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 6,45 (t, J = 6,8 Hz, 1H), 2,73 (dd, J = 9,6, 7,8 Hz, 2H), 2,30 – 2,16 (m, 1H), 1,89 (dd, J = 12,0, 5,5 Hz, 1H), 1,60 (d, J = 2,0 Hz, 6H), 1,45 (t, J = 12,1 Hz, 1H), 0,91 (d, J = 6,3 Hz, 3H).
2285	550,33	1,49	
2286	537,43	3,02	
2287	494,50	1,63	
2288	509,22	1,23	
2289	570,30	2,21	1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 12,52 (s, 1H), 7,78 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,64 (dd, J = 8,4, 7,3 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,43 (dd, J = 9,7, 1,7 Hz, 1H), 7,30 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,20 (dd, J = 7,3, 0,6 Hz, 1H), 6,88 (dt, J = 10,7, 2,3 Hz, 1H), 6,69 (dd, J = 8,4, 0,6 Hz, 1H), 6,46 (s, 2H), 3,83 (d, J = 6,5 Hz, 2H), 3,47 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 2,68 (d, J = 7,2 Hz, 3H), 2,05 (dt, J = 13,3, 4,3 Hz, 1H), 1,76 (s, 1H), 1,61 (d, J = 11,7 Hz, 5H), 1,12 (t, J = 9,5 Hz,

Comp. N.º	LC/MS M+1	LC/RT min	RMN
			3H), 0,99 (d, J = 6,7 Hz, 6H), 0,95 – 0,80 (m, 2H).
2290	498,23	1,27	
2291	502,26	1,39	
2292	534,12	2,70	
2293	527,22	2,36	
2294	496,30	1,44	
2295	501,30	1,46	1H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ 13,20 (s, 1H), 11,69 (s, 1H), 8,00 – 7,88 (m, 1H), 7,78 – 7,61 (m, 2H), 7,55 – 7,40 (m, 1H), 7,25 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,09 – 7,00 (m, 1H), 6,85 (dd, J = 8,9, 5,1 Hz, 1H), 6,27 – 6,13 (m, 1H), 3,23 – 3,07 (m, 2H), 2,22 – 2,11 (m, 1H), 1,87 (dd, J = 11,8, 5,7 Hz, 1H), 1,50 (d, J = 3,4 Hz, 6H), 1,41 (t, J = 12,1 Hz, 1H), 0,88 (d, J = 6,1 Hz, 3H).
2296	534,20	1,70	
2297	548,23	2,70	
2298	501,11	2,43	
2299	506,21	2,30	
2300	497,30	1,62	
2301	522,30	2,22	
2302	532,22	1,41	
2303	512,23	1,56	
2304	491,23	1,61	
2305	474,39	2,52	
2306	539,40	2,16	1H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ 7,63 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,13 (d, J = 6,9 Hz, 1H),

Comp. N.º	LC/MS M+1	LC/RT min	RMN
			7,06 (s, 2H), 6,52 (s, 1H), 6,23 (s, 2H), 5,26 (p, J = 6,2 Hz, 1H), 2,91 (s, 1H), 2,42 (s, 3H), 2,18 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 1,83 (dd, J = 11,8, 5,6 Hz, 1H), 1,61 (s, 3H), 1,56 (s, 3H), 1,47 (q, J = 6,6, 6,1 Hz, 1H), 1,38 (t, J = 11,9 Hz, 1H), 1,30 (d, J = 6,2 Hz, 6H), 0,83 (d, J = 5,9 Hz, 3H).
2307	460,29	2,51	
2308	471,39	2,51	
2309	527,22	2,12	
2310	510,41	2,25	
2311	474,40	1,00	
2312	500,30	1,62	1H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ 12,45 (s, 1H), 8,30 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,68 – 7,53 (m, 2H), 7,51 – 7,43 (m, 1H), 7,46 – 7,34 (m, 2H), 7,21 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 6,68 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,48 (s, 2H), 2,22 (s, 1H), 1,86 (dd, J = 11,9, 5,6 Hz, 1H), 1,55 (d, J = 10,4 Hz, 6H), 1,41 (t, J = 12,0 Hz, 1H), 0,87 (d, J = 6,3 Hz, 3H).
2313	564,42	1,95	
2314	482,20	1,34	
2315	541,30	1,54	1H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ 12,64 – 12,32 (m, 2H), 8,22 (dd, J = 7,2, 2,2 Hz, 1H), 7,85 – 7,77 (m, 1H), 7,60 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 6,53 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,43 (t, J = 6,8 Hz, 1H), 2,81 – 2,72 (m, 1H), 2,67 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 2,48 – 2,39 (m, oscurecido por pico de solvente),2,21 (s, 1H),

Comp. N.º	LC/MS M+1	LC/RT min	RMN
			2,07 (s, 1H), 1,84 (dd, J = 11,8, 5,6 Hz, 1H), 1,78 – 1,60 (m, 6H), 1,51 (d, J = 10,8 Hz, 6H), 1,39 (t, J = 12,1 Hz, 1H), 0,89 (d, J = 6,2 Hz, 3H).
2316	509,21	2,17	
2317	457,28	2,40	
2318	460,29	2,31	
2319	510,19	1,02	
2320	481,30	2,30	
2321	550,33	2,40	
2322	536,50	2,01	
2323	544,27	1,17	
2324	474,09	2,01	
2325	610,70	1,93	
2326	588,30	1,32	1H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ 12,50 (s, 1H), 8,29 – 8,18 (m, 2H), 8,07 (dd, J = 7,8, 1,8 Hz, 1H), 7,86 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,94 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,90 – 6,63 (m, 0H), 6,79 (dd, J = 7,8, 4,8 Hz, 1H), 6,14 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 4,36 – 4,29 (m, 2H), 3,79 – 3,71 (m, 2H), 3,62 – 3,54 (m, 2H), 3,52 – 3,47 (m, 2H), 3,43 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 2,46 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 2,13 (m, J = 5,8 Hz, 1H), 1,85 (dd, J = 11,9, 5,6 Hz, 1H), 1,55 (s, 3H), 1,53 (s, 3H), 1,44 – 1,33 (m, 1H), 1,09 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 0,74 (d, J = 6,3 Hz, 3H).
2327	488,29	1,36	
2328	508,31	1,79	

Comp. N.º	LC/MS M+1	LC/RT min	RMN
2329	503,21	2,21	
2330	472,29	2,57	
2331	580,00	3,15	
2332	485,20	2,20	
2333	518,22	1,47	
2334	532,16	1,44	
2335	561,14	2,31	
2336	487,30	2,89	
2337	534,25	1,83	
2338	506,21	2,08	
2339	472,30	1,46	
2340	484,30	2,52	
2341	502,31	1,84	
2342	445,28	2,29	
2343	490,30	2,55	
2344	625,60	1,71	1H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ 12,29 (s, 1H), 7,65 – 7,59 (m, 1H), 7,33 – 7,24 (m, 1H), 7,22 – 7,14 (m, 1H), 6,67 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 5,53 (s, 1H), 4,19 – 4,02 (m, 2H), 2,54 (s, 1H), 2,31 (s, 2H), 2,28 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 2,19 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 1,83 (dd, J = 11,9, 5,7 Hz, 1H), 1,54 (s, 3H), 1,52 (s, 3H), 1,40 – 1,32 (m, 2H), 1,31 (s, 9H), 1,18 (s, 2H), 1,02 (s, 9H), 0,98 (s, 1H), 0,85 (d, J = 6,2 Hz, 3H). (amide rotámeros)
2345	498,53	1,09	
2346	474,09	2,70	

Comp. N.º	LC/MS M+1	LC/RT min	RMN
2347	561,60	2,32	
2348	499,40	1,59	
2349	500,17	1,29	
2350	453,98	1,90	
2351	474,30	1,15	1H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ 12,45 (s, 1H), 8,24 (dd, J = 5,0, 1,9 Hz, 1H), 8,04 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,67 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 6,77 (dd, J = 7,8, 4,8 Hz, 2H), 6,68 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 4,21 (dd, J = 38,7, 11,0 Hz, 1H), 4,02 (d, J = 11,4Hz, 1H), 3,63 – 3,44 (m, 1H), 2,47 – 2,36 (m, 2H), 2,18 – 2,04 (m, 1H), 2,04 – 1,91 (m, 1H), 1,91 – 1,73 (m, 2H), 1,72 – 1,58 (m, 1H), 1,53 (s, 2H), 1,51 – 1,42 (m, 6H), 1,43 – 1,24 (m, 2H), 0,73 (d, J = 6,1 Hz, 3H).
2352	519,04	1,49	
2353	524,52	2,49	
2354	462,39	1,84	
2355	514,17	1,43	
2356	515,22	1,77	
2357	526,32	2,22	
2358	554,70	1,81	1H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ 12,51 (s, 1H), 8,24 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 8,22 (s amplio, 1H), 8,00 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,85 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,00 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,78 – 6,70 (m, 1H), 6,65 (br s, 2H), 6,16 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 3,90 (s, 2H), 3,50 (br d, J = 9,9 Hz, 1H), 3,39 (br d, J = 8,8 Hz, 1H), 2,48–2,38 (br m, 2H),2,26 (dd, J = 11,8, 5,2 Hz,

Comp. N.º	LC/MS M+1	LC/RT min	RMN
			1H), 1,92–1,90(br m, 2H), 1,80–1,75 (br m, 2H), 1,61 (br s, 1H), 1,51 (t, J = 11,5 Hz, 1H), 1,01 (s, 9H), 0,78 (d, J = 6,4 Hz, 3H).
2359	495,40	1,34	
2360	515,40	1,63	1H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ 12,52 (s, 2H), 8,23 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 8,18 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,87 – 7,71 (m, 2H), 6,86 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,44 (s amplio, 1H), 6,07 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 4,85 (sep, J = 6,2 Hz, 1H), 2,71 (br s, 2H), 2,22 (br s, 1H), 1,88 (dd, J = 12,0, 5,6 Hz, 1H), 1,56 (s, 3H), 1,55 (s, 3H), 1,43 (t, J = 12,0 Hz, 1H), 1,33 (d, J = 2,9 Hz, 3H), 1,32 (d, J = 2,9 Hz, 3H), 0,89 (d, J = 6,3 Hz, 3H).
2361	484,30	1,74	1H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ 7,96 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,39 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,00 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 6,41 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 5,98 (s, 3H), 5,88 (s, 1H), 3,05 – 2,96 (m, 2H), 2,24 (d, J = 19,4 Hz, 2H), 2,11 (s, 3H), 1,64 (s, 2H), 1,48 (d, J = 5,0 Hz, 7H), 0,97 (d, J = 6,4 Hz, 4H), 0,86 (d, J = 6,3 Hz, 4H).
2362	552,60	1,24	
2363	481,23	1,10	
2364	525,30	2,04	1H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ 12,49 (s, 1H), 7,79 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,62 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,26 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,20 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,14 (s, 1H), 6,67 (d, J = 8,4 Hz, 1H),

Comp. N.º	LC/MS M+1	LC/RT min	RMN
			6,49 (s, 2H), 4,32 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 2,71 – 2,58 (m, 2H), 2,45 (s, 3H), 2,29 – 2,13 (m, 1H), 1,87 (dd, J = 11,9, 5,7 Hz, 1H), 1,60 (s, 3H), 1,59 (s, 2H), 1,42 (t, J = 12,1 Hz, 1H), 1,33 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 0,88 (d, J = 6,3 Hz, 3H).
2365	549,43	2,57	
2366	550,30	1,72	
2367	500,20	1,04	
2368	508,32	1,13	
2369	511,15	1,63	
2370	562,40	1,58	
2371	445,28	2,37	
2372	502,50	1,59	
2373	492,30	1,51	1H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ 12,26 (s, 1H), 7,65 – 7,55 (m, 2H), 7,17 (dd, J = 7,3, 0,7 Hz, 1H), 6,66 (dd, J = 8,5, 0,8 Hz, 1H), 6,45 (s, 2H), 4,88 – 4,57 (m, 1H), 2,63 – 2,51 (m, 1H), 2,43 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 2,17 (s, 1H), 1,82 (dd, J = 11,9, 5,6 Hz, 1H), 1,49 – 1,26 (m, 10H), 1,19 (dtd, J = 13,5, 9,0, 8,5, 5,1 Hz, 1H), 0,85 (d, J = 6,3 Hz, 3H), 0,62 – 0,44 (m, 2H), 0,32 – 0,21 (m, 2H).
2374	569,30	2,39	1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,87 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,70 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,42 (t, J = 7,8 Hz, 2H), 6,83 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,75 (d, J = 10,5 Hz, 1H), 3,82 (d, J = 6,5 Hz, 2H), 3,67 (dd, J = 12,3, 6,3 Hz, 1H),

Comp. N.º	LC/MS M+1	LC/RT min	RMN
			2,66 (t, J = 12,5 Hz, 1H), 2,11 (dt, J = 13,2, 6,6 Hz, 1H), 1,69 (dd, J = 12,5, 6,3 Hz, 1H), 1,57 – 1,40 (m, 2H), 1,18 (s, 3H), 1,05 (d, J = 6,9 Hz, 9H), 0,81 (s, 3H), 0,75 (s, 3H).
2375	556,30	2,43	1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 12,84 – 11,49 (m, 1H), 8,30 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 8,26 – 8,05 (m, 0H), 7,66 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,50 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 7,27 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,19 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 6,91 (d, J = 10,7 Hz, 1H), 6,71 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,59 (s, 2H), 3,84 (d, J = 6,5 Hz, 2H), 3,35 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 2,10 – 1,97 (m, 1H), 1,64 (d, J = 21,5 Hz, 6H), 1,24 – 1,04 (m, 3H), 1,00 (d, J = 6,7 Hz, 6H), 0,94 (d, J = 10,5 Hz, 2H).
2376	540,20	2,11	1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 12,50 (s, 1H), 7,76 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,63 (dd, J = 8,3, 7,4 Hz, 1H), 7,46 – 7,38 (m, 2H), 7,34 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,26 – 7,20 (m, 1H), 6,88 (dt, J = 10,8, 2,3 Hz, 1H), 6,71 – 6,67 (m, 1H), 6,45 (s, 2H), 4,21 (d, J = 12,9 Hz, 1H), 3,83 (d, J = 6,6 Hz, 2H), 2,60 (t, J = 11,5 Hz, 1H), 2,47 – 2,39 (m, 1H), 2,10 – 1,95 (m, 1H), 1,86 (dd, J = 12,8, 6,3 Hz, 1H), 1,73 (d, J = 12,8 Hz, 1H), 1,58 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 1,17 (dd, J = 15,0, 8,4 Hz, 2H), 0,99 (d, J = 6,7 Hz, 6H), 0,69 (dt, J = 9,3, 5,7 Hz, 1H), –0,11 (t, J = 7,8 Hz, 1H).
2377	541,20	1,63	1H RMN (400 MHz, Metanol–d4) δ 9,19 (s, 1H), 8,80 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,48 (d, J = 8,1 Hz, 1H),

Comp. N.º	LC/MS M+1	LC/RT min	RMN
			8,00 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,66 (dd, J = 8,1, 4,9 Hz, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,43 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,35 (d, J = 10,2 Hz, 1H), 6,75 (d, J = 10,9Hz, 1H), 3,81 (d, J = 6,5 Hz, 2H), 2,98 (t, J = 9,1 Hz, 1H), 2,86 (t, J = 10,0 Hz, 1H), 2,42 (s, 1H), 2,05 (ddd, J = 19,8, 13,3, 7,1 Hz, 3H), 1,58 (d, J = 17,4 Hz, 6H), 1,03 (dd, J = 7,5, 3,4 Hz, 6H), 0,94 (d, J = 6,4 Hz, 3H).
2378	528,12	2,64	
2379	510,17	1,51	
2380	510,15	1,46	
2381	534,12	2,50	
2382	506,21	2,34	
2383	529,32	1,55	1H RMN (400 MHz, DMSO) δ12,56 (s, 1H), 10,51 (s, 1H), 8,18 – 8,16 (dd, 1H), 7,79 – 7,69 (m, 2H), 7,26 – 7,23 (d, 1H), 7,13 – 7,10 (d, 1H), 6,63 – 6,60 (dd, 1H), 4,44 – 4,35 (m, 1H), 3,05 (m, 2H), 2,83 – 2,80 (m, 2 H), 2,72 (s, 3H), 2,70 (s, 3H), 2,23 – 2,12 (m, 1H), 1,83 – 1,73 (m, 3H), 1,60 (m, 3H), 1,52 (s, 3H), 1,49 (s, 3H), 1,37 (t, J = 11,98, 1H), 1,09 (m, 2H), 0,79 – 0,77 (d, 3H)
2384	511,25	1,47	
2385	526,02	2,69	
2386	500,60	1,53	
2387	523,32	1,90	
2388	532,21	1,49	

Comp. N.º	LC/MS M+1	LC/RT min	RMN
2389	506,21	1,37	1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 9,03 – 9,00 (d, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,40 – 8,30 (m, 2H), 8,18 –8,16 (dd, 1H), 8,08 – 8,05 (dd, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,87 – 7,84 (dd, 1H), 7,63 – 7,60 (dd, 1H), 6,66 – 6,63 (dd, 1H), 2,28 – 2. 24 (d, 2H), 1,65 – 1,47 (m, 2H), 1,47 (s, 3H), 1,40 (s, 3H), 1,17 (t, J = 11,09, 1H), 0,15 – 0,13 (d, 3H)
2390	549,13	2,70	
2391	494,20	2,42	
2392	534,30	1,67	
2393	462,39	1,80	
2394	498,50	1,58	
2395	522,30	1,86	
2396	475,29	1,93	
2397	534,12	2,50	
2398	549,50	2,03	
2399	500,19	1,68	
2400	547,33	2,26	
2401	519,27	1,44	
2402	549,13	2,81	
2403	528,19	1,46	
2404	569,50	1,59	
2405	441,40	1,13	1H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ 12,90 (s, 1H), 12,57 (s, 1H), 8,27 (dd, J = 7,3, 2,2 Hz, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,73 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,62 – 7,48 (m, 2H), 7,20 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 6,46 (t, J

Comp. N.º	LC/MS M+1	LC/RT min	RMN
			= 6,8 Hz, 1H), 3,01 (t, J = 8,5 Hz, 1H), 2,76 (t, J = 10,1 Hz, 1H), 2,30 – 2,17 (m, 1H), 1,88 (dd, J = 11,8, 5,7 Hz, 1H), 1,63 (s, 6H), 1,44 (t, J = 12,1 Hz, 1H), 0,92 (d, J = 6,3 Hz, 3H).
2406	542,20	1,66	1H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ 8,25 (dd, J = 4,8, 1,8 Hz, 1H), 8,05 (dd, J = 7,8, 1,8 Hz, 1H), 7,92 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,07 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,78 (dd, J = 7,8, 4,8 Hz, 2H), 2,46 (s, 1H), 2,13 (s, 1H), 1,86 (dd, J = 12,0, 5,7 Hz, 1H), 1,56 (d, J = 4,4 Hz, 6H), 1,39 (t, J = 12,2 Hz, 1H), 0,98 (s, 9H), 0,75 (d, J = 6,2 Hz, 3H).
2407	549,43	2,09	
2408	513,41	2,62	
2409	499,31	2,49	
2410	525,30	1,62	
2411	481,50	1,83	
2412	461,19	2,69	
2413	510,17	1,46	
2414	476,29	1,42	1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 12,09 (s, 1H), 8,14 (s, 3H), 7,92 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,84 (dd, J = 10,4, 2,0 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,56 (td, J = 8,0, 6,2 Hz, 1H), 7,33 – 7,25 (m, 2H), 3,78 (ddd, J = 16,8, 10,7, 6,2 Hz, 2H), 3,71 – 3,62 (m, 1H), 3,62 – 3,53 (m, 1H), 3,41 (dd, J = 10,0, 4,7 Hz, 1H), 3,10 (t, J = 10,2 Hz, 1H), 2,99 – 2,91 (m,

Comp. N.º	LC/MS M+1	LC/RT min	RMN
			1H), 2,36 (dd, J = 13,6, 9,2 Hz, 1H), 2,28 – 2,16 (m, 1H), 1,97 (dd, J = 12,2, 5,8 Hz, 2H), 1,68 (s, 3H), 1,64 (s, 3H), 1,56 (dd, J = 15,4, 8,1 Hz, 1H), 1,05 (d, J = 6,3 Hz, 3H).
2415	523,32	2,92	
2416	538,17	1,49	
2417	645,50	1,63	1H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ 12,28 (s, 1H), 7,65 – 7,57 (m, 1H), 7,25 (ddd, J = 34,6, 18,8, 7,3 Hz, 7H), 6,67 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 5,50 (d, J = 19,3 Hz, 1H), 4,26 – 3,97 (m, 2H), 3,81 (s, 1H), 3,77 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 3,73 – 3,51 (m, 3H), 2,30 – 2,04 (m, 2H), 1,82 (dd, J = 12,0, 5,7 Hz, 1H), 1,53 (s, 3H), 1,51 (s, 3H), 1,37 (d, J = 10,9 Hz, 2H), 1,27 (s, 9H), 1,17 (s, 1H), 0,84 (d, J = 6,3 Hz, 3H). (rotámeros)
2418	517,14	1,14	
2419	471,30	1,19	
2420	497,51	2,15	
2421	516,41	2,36	
2422	515,20	1,60	
2423	543,43	1,87	
2424	481,40	1,50	
2425	516,20	1,31	1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 12,47 (s, 1H), 7,70 – 7,52 (m, 2H), 7,17 (dd, J = 7,3, 0,5 Hz, 1H), 6,78 – 6,59 (m, 2H), 5,14 (s, 2H), 3,84 (d, J = 3,5 Hz, 2H), 3,30 (d, J = 10,7 Hz, 2H), 2,84 (t, J =

Comp. N.º	LC/MS M+1	LC/RT min	RMN
			10,0 Hz, 1H), 2,68 – 2,55 (m, 1H), 2,07 (s, 4H), 1,87 – 1,73 (m, 1H), 1,65 (dd, J = 30,6, 10,5 Hz, 2H), 1,55 (d, J = 8,6 Hz, 6H), 1,49 (s, 3H), 1,28 (d, J = 6,6 Hz, 10H).
2426	496,60	1,33	
2427	549,60	2,10	
2428	511,31	2,44	1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 12,79 (s, 1H), 8,19 – 8,17 (dd, 1H), 8,01 (t, J = 7,80, 1H), 7,80 – 7,74 (m, 2H), 7,50 – 7,47 (d, 2H), 7,14 – 7,11 (d, 1H), 6,82 – 6,79 (d, 2H), 6,64 – 6,61 (dd, 1H), 5,35 – 5,22 (m, 2H), 3,60 (s, 3H), 2,18 – 1,87 (m, 3H), 1,77 – 1,70 (m, 1H), 1,49 (s, 3H), 1,44 (s, 3H), 1,31– 1,21 (m, 1H), 0,60 – 0,58 (d, 3H)
2429	500,20	1,70	
2430	405,36	1,83	
2431	514,21	1,67	
2432	540,40	1,36	1H RMN (400 MHz, Metanol–d4) δ 8,55 (dd, J = 7,6, 1,7 Hz, 1H), 8,38 (dd, J = 7,2, 2,1 Hz, 1H), 8,11 (dd, J = 6,0, 1,7 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,08 – 6,99 (m, 1H), 3,91 (dd, J = 11,5, 8,5 Hz, 1H), 3,47 – 3,34 (m, 1H), 3,14 – 3,05 (m, 1H), 2,91 – 2,75 (m, 1H), 2,48 – 2,32 (m, 0H), 2,33 – 2,17 (m, 3H), 1,98 – 1,76 (m, 7H), 1,55 (s, 3H), 1,33 (s, 3H), 1,24 (d, J = 6,6 Hz, 3H).
2433	524,52	1,75	
2434	459,39	2,51	

Comp. N.º	LC/MS M+1	LC/RT min	RMN
2435	484,24	0,94	
2436	526,40	1,22	1H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ 12,53 (s, 1H), 8,25 (dd, J = 4,8, 1,9 Hz, 1H), 8,05 (dd, J = 7,7, 1,9 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,24 (dd, J = 7,7, 1,8 Hz, 1H), 7,16 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,13 – 7,06 (m, 2H), 6,78 (dd, J = 7,8, 4,8 Hz, 3H), 3,85 (s, 3H), 2,53 (s, 2H), 2,15 (s, 1H), 1,82 (dd, J = 11,9, 5,6 Hz, 1H), 1,53 (s, 3H), 1,50 (s, 3H), 1,38 (t, J = 12,1 Hz, 1H), 0,76 (d, J = 6,3 Hz, 3H).
2437	491,40	1,17	1H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ 12,58 (s, 1H), 8,26 (dd, J = 4,8, 1,9 Hz, 1H), 8,24 – 8,15 (m, 2H), 8,05 (dd, J = 7,9, 1,8 Hz, 1H), 8,01 – 7,93 (m, 2H), 7,83 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,34 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,90 – 6,52 (m, 3H), 2,60 – 2,40 (m, 24H), 2,22 – 2,05 (m, 1H), 1,86 (dd, J = 11,9, 5,6 Hz, 1H), 1,60 (s, 3H), 1,56 (s, 3H), 1,40 (t, J = 12,1 Hz, 1H), 0,76 (d, J = 6,3 Hz, 3H).
2438	481,30	1,50	
2439	587,25	2,39	
2440	511,16	1,69	1H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ 12,73 – 12,37 (m, 1H), 8,25 (dd, J = 7,2, 2,2 Hz, 1H), 7,85 – 7,78 (m, 1H), 7,74 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,67 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,57 – 7,51 (m, 1H), 7,24 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,19 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,46 (t, J = 6,8 Hz, 1H), 3,85 (s, 3H), 2,79 – 2,66 (m, 2H), 2,29 – 2,16 (m, 4H), 1,89 (dd, J = 11,7, 5,5 Hz, 1H), 1,63

Comp. N.º	LC/MS M+1	LC/RT min	RMN
			(d, J = 2,7 Hz, 6H), 1,49 – 1,41 (m, 1H), 0,91 (d, J = 6,3 Hz, 3H).
2441	533,22	1,45	
2442	516,41	2,47	
2443	510,41	1,84	
2444	516,19	1,61	
2445	467,40	1,13	1H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ 12,59 (s, 1H), 12,53 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 8,24 (dd, J = 7,2, 2,2 Hz, 1H), 8,08 – 8,02 (m, 2H), 7,83 (dt, J = 6,6, 3,3 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,54 – 7,46 (m, 2H), 7,46 – 7,40 (m, 1H), 7,19 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,45 (t, J = 6,8 Hz, 1H), 2,82 – 2,63 (m, 2H), 2,30 – 2,18 (m, 1H), 1,89 (dd, J = 11,8, 5,5 Hz, 1H), 1,62 (s, 6H), 1,45 (t, J = 12,1 Hz, 1H), 0,91 (d, J = 6,3 Hz, 3H).
2446	500,50	1,27	
2447	502,48	1,03	
2448	538,38	1,61	
2449	517,32	1,62	1H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ 12,92 (s, 1H), 10,37 (s, 1H), 9,22 – 9,21 (d, 1H), 9,08 – 9,07 (d, 1H), 8,13 – 8,11 (dd, 1H), 8,02 – 7,93 (m, 2H), 7,87 – 7,84 (d, 1H), 7,81 – 7,78 (dd, 1H), 7,63 – 7,44 (m, 3H), 7,28 – 7,2 5 (d, 1H), 6,49 –6,46 (dd, 1H), 2,46 – 2,42 (m, 2H), 1,63 – 1,57 (m, 1H), 1,50 – 1,43 (m, 1H), 1,38 (s, 3H), 1,23 – 1,13 (m, 1H), 1,12 (s, 3H), 0,61 – 0,59 (d, 3H)

Comp. N.º	LC/MS M+1	LC/RT min	RMN
2450	524,26	1,52	
2451	556,00	1,85	
2452	502,31	2,82	
2453	476,19	2,13	
2454	498,15	1,43	
2455	532,50	2,52	
2456	499,30	1,56	1H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ 12,58 (s, 1H), 12,53 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 8,25 (dd, J = 7,2, 2,2 Hz, 1H), 8,02 – 7,94 (m, 1H), 7,91 (td, J = 5,5, 2,7 Hz, 1H), 7,88 – 7,80 (m, 1H), 7,74 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,32 – 7,21 (m, 1H), 7,16 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,45 (t, J = 6,8 Hz, 1H), 2,76 – 2,65 (m, 2H), 2,31 (d, J = 1,8 Hz, 3H), 1,89 (dd, J = 11,9, 5,6 Hz, 1H), 1,61 (s, 6H), 1,45 (t, J = 12,1 Hz, 1H), 0,91 (d, J = 6,3 Hz, 3H).
2457	532,16	1,46	1H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ 12,55 (s, 1H), 8,26 (dd, J = 4,9, 1,8 Hz, 1H), 8,07 (dd, J = 7,9, 1,8 Hz, 1H), 7,90 – 7,69 (m, 3H), 7,30 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,80 (dd, J = 7,8, 4,9 Hz, 3H), 3,99 (d, J = 1,0 Hz, 3H), 2,17 (dq, J = 15,9, 6,5 Hz, 1H), 1,86 (dd, J = 12,0, 5,6 Hz, 1H), 1,60 (s, 3H), 1,56 (s, 3H), 1,41 (t, J = 12,1 Hz, 1H), 0,76 (d, J = 6,3 Hz, 3H).
2458	542,40	1,77	
2459	529,20	1,62	
2460	481,30	2,30	

Comp. N.º	LC/MS M+1	LC/RT min	RMN
2461	501,41	2,35	
2462	517,32	2,56	
2463	522,35	1,85	1H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ 12,48 (s, 1H), 8,50 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,89 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,63 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,46 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,22 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 6,68 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,49 (s, 2H), 2,56 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 2,28 – 2,10 (m, 1H), 1,85 (dd, J = 11,9, 5,6 Hz, 1H), 1,55 (s, 3H), 1,53 (s, 3H), 1,40 (t, J = 12,1 Hz, 1H), 1,32 (s, 9H), 0,87 (d, J = 6,1 Hz, 3H).
2464	460,29	1,76	
2465	524,52	2,33	
2466	535,32	2,20	
2467	447,30	1,39	1H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ 12,50 (s, 1H), 12,44 (s, 1H), 8,22 (dd, J = 7,2, 2,1 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 6,47 – 6,37 (m, 2H), 2,66 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 2,48 – 2,38 (m, 2H), 2,25 – 2,14 (m, 1H), 2,14 (s, 1H), 2,13 – 2,03 (m, 1H), 1,83 (dd, J = 11,8, 5,6 Hz, 1H), 1,52 (d, J = 11,0 Hz, 6H), 1,39 (t, J = 12,0 Hz, 1H), 0,93 – 0,83 (m, 9H).
2468	532,41	1,35	
2469	511,16	1,64	
2470	509,21	2,73	
2471	455,40	1,22	1H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ 12,89 (s, 1H),

Comp. N.º	LC/MS M+1	LC/RT min	RMN
			12,57 (s, 1H), 8,27 (dd, J = 7,2, 2,1 Hz, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,85 (dd, J = 6,4, 2,2 Hz, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,48 – 7,39 (m, 2H), 6,46 (dd, J = 7,2, 6,4 Hz, 1H), 3,04 – 2,95 (m, 1H), 2,76 (t, J = 10,1 Hz, 1H), 2,40 (s, 3H), 2,31 – 2,18 (m, 1H), 1,87 (dd, J = 11,9, 5,7 Hz, 1H), 1,61 (d, J = 3,8 Hz, 6H), 1,44 (t, J = 12,1 Hz, 1H), 0,91 (d, J = 6,3 Hz, 3H).
2472	490,32	1,50	
2473			1H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ 12,62 (s, 1H), 7,73 (d, J = 11,4 Hz, 1H), 7,64 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,23 (dd, J = 15,3, 8,6 Hz, 2H), 6,96 (dt, J = 10,8, 2,4 Hz, 1H), 6,70 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,53 (s, 1H), 3,82 (d, J = 6,6 Hz, 2H), 2,69 – 2,52 (m, 2H), 2,22 (s, 1H), 2,05 (hept, J = 6,6 Hz, 1H), 1,87 (dd, J = 11,9, 5,6 Hz, 1H), 1,54 (d, J = 6,7 Hz, 6H), 1,41 (t, J = 12,1 Hz, 1H), 0,98 (d, J = 6,6 Hz, 6H), 0,87 (d, J = 6,3 Hz, 3H).
2474	514,21	1,42	
2475	588,50	1,62	
2476	550,33	2,40	
2477	582,60	1,82	
2478	505,22	1,36	
2479	570,40	2,14	1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 12,46 (s, 1H), 7,76 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,64 (dd, J = 8,4, 7,3 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,47 – 7,40 (m, 1H), 7,30 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,22 (dd, J = 7,3, 0,6 Hz, 1H),

Comp. N.º	LC/MS M+1	LC/RT min	RMN
			6,89 (dt, J = 10,7, 2,3 Hz, 1H), 6,71 (dd, J = 8,4, 0,6 Hz, 1H), 6,50 (s, 2H), 3,89 – 3,75 (m, 3H), 3,15 (dd, J = 9,8, 4,4 Hz, 1H), 2,75 (ddd, J = 18,0, 13,7, 7,5 Hz, 2H), 2,03 (td, J = 13,3, 6,6 Hz, 2H), 1,68 – 1,47 (m, 3H), 1,34 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 0,99 (d, J = 6,7 Hz, 6H), 0,88 (dt, J = 23,3, 11,7 Hz, 7H).
2480	483,40	1,38	1H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ 12,67 (s, 1H), 12,53 (s, 1H), 11,94 (s, 1H), 8,25 (dd, J = 7,3, 2,1 Hz, 1H), 7,89 – 7,81 (m, 2H), 7,78 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,34 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,26 (ddd, J = 8,5, 7,2, 1,7 Hz, 1H), 6,95 – 6,86 (m, 2H), 6,50 – 6,41 (m, 1H), 2,85 – 2,74 (m, 2H), 2,32 – 2,18 (m, 1H), 1,91 (dd, J = 11,9, 5,6 Hz, 1H), 1,54 (d, J = 5,3 Hz, 6H), 1,46 (t, J = 12,0 Hz, 1H), 0,91 (d, J = 6,3 Hz, 3H).
2481	540,20	1,67	
2482	514,21	1,43	
2483	509,50	1,84	1H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ 12,56 (s, 1H), 12,55 – 12,49 (m, 1H), 8,24 (dd, J = 7,2, 2,0 Hz, 1H), 7,97 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,83 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,36 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,14 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,44 (t, J = 6,8 Hz, 1H), 2,93 (p, J = 6,9 Hz, 1H), 2,78 – 2,69 (m, 2H), 2,24 (s, 1H), 1,88 (dd, J = 11,9, 5,5 Hz, 1H), 1,61 (s, 6H), 1,44 (t, J = 12,0 Hz, 1H), 1,23 (d, J = 6,9

Comp. N.º	LC/MS M+1	LC/RT min	RMN
			Hz, 6H), 0,91 (d, J = 6,2 Hz, 3H).
2484	491,20	2,10	
2485	497,30	1,33	1H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ 12,58 (s, 2H), 8,24 (dd, J = 7,2, 2,2 Hz, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,72 – 7,64 (m, 2H), 7,38 (td, J = 7,9, 1,8 Hz, 1H), 7,14 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,05 (dd, J = 8,2, 6,5 Hz, 2H), 6,45 (t, J = 6,7 Hz, 1H), 3,82 (s, 3H), 2,78 – 2,66 (m, 2H), 2,22 (d, J = 12,7 Hz, 1H), 1,85 (dd, J = 12,0, 5,7 Hz, 1H), 1,54 (s, 6H), 1,42 (t, J = 12,0 Hz, 1H), 0,91 (d, J = 6,2 Hz, 3H).
2486	509,21	2,53	1H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ 12,85 (s, 1H), 8,21 – 8,15 (m, 2H), 7,91 – 7,88 (d, 1H), 7,44 – 7,26 (m, 5H), 7,03 – 7,01 (dd, 1H), 6,61 – 6,58 (dd, 1H), 3,05 – 2,94 (m, 1H), 2,63 – 2,59 (m, 1H), 2,26 – 2,19 (m, 1H), 1,90– 1,83 (m, 1H), 1,51 (s, 3H), 1,47 (s, 3H), 1,47 – 1,36 (m, 1H), 1,12 – 1,09 (d, 3H), 1,10 – 1,07 (d, 3H), 0,89 – 0,87 (d, 3H)
2487	499,20	0,64	
2488	530,22	2,14	
2489	494,28	1,47	
2490	490,32	1,45	
2491	499,40	1,51	
2492	569,30	2,41	1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,87 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,70 (dd, J = 8,3, 7,4 Hz, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,46 – 7,38 (m, 2H), 6,83 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,75 (dt, J = 10,5, 2,3 Hz, 1H),

Comp. N.º	LC/MS M+1	LC/RT min	RMN
			3,82 (d, J = 6,5 Hz, 2H), 3,67 (dd, J = 12,3, 6,4 Hz, 1H), 2,66 (t, J = 12,5 Hz, 1H), 2,11 (dt, J = 13,3, 6,7 Hz, 1H), 1,69 (dd, J = 12,6, 6,3 Hz, 1H), 1,49 (dd, J = 38,8, 13,1 Hz, 2H), 1,18 (d, J = 5,6 Hz, 3H), 1,10 – 1,00 (m, 9H), 0,81 (s, 3H), 0,75 (s, 3H).
2493	524,52	2,39	
2494	510,16	1,42	
2495	518,22	2,30	
2496	533,31	1,15	1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 12,62 (s, 1H), 12,54 (s, 1H), 11,31 (s, 1H), 8,25 (dd, J = 7,3, 2,1 Hz, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,79 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,54 – 7,49 (m, 1H), 7,47 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 7,23 – 7,18 (m, 1H), 7,11 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 6,70 (s, 1H), 6,45 (t, J = 6,9 Hz, 1H), 2,84 – 2,70 (m, 2H), 2,25 (s, 1H), 1,87 (dd, J = 11,5, 5,3 Hz, 1H), 1,59 (d, J = 3,9 Hz, 6H), 1,45 (t, J = 11,7 Hz, 1H), 0,92 (d, J = 6,3 Hz, 3H)..
2497	569,30	1,39	
2498	509,50	1,84	
2499	510,31	1,62	
2500	552,60	1,33	
2501	467,19	2,63	1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 12,23 (s, 1H), 8,23 – 8,21 (dd, 1H), 7,90 – 7,87 (dd, 1H), 7,74 – 7,62 (m, 4H), 7,48 (t, J = 7,47, 1H), 7,25 – 7,22 (d, 1H), 7,06 – 7,03 (dd, 1H), 6,74 – 6,71 (d, 1H), 6,55 –

Comp. N.º	LC/MS M+1	LC/RT min	RMN
			6,49 (m, 3H),1,56 – 1,53 (d, 3H)
2502	508,31	2,50	
2503	531,12	2,53	
2504	550,33	1,74	
2505	498,53	1,09	
2506	517,32	1,87	
2507	471,39	2,22	
2508	599,60	2,25	
2509	467,19	2,14	
2510	538,31	1,68	
2511	548,30	2,27	
2512	523,36	1,74	
2513	502,31	2,51	
2514	551,30	1,60	1H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ 12,63 (s, 1H), 12,55 (s, 1H), 8,25 (dd, J = 7,3, 2,1 Hz, 1H), 7,83 (dd, J = 6,4, 2,2 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,71 (dd, J = 7,2, 2,3 Hz, 1H), 7,60 – 7,43 (m, 3H), 6,84 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,45 (t, J = 6,8 Hz, 1H), 2,81 – 2,65 (m, 2H), 2,30 – 2,14 (m, 1H), 1,85 (dd, J = 11,9, 5,6 Hz, 1H), 1,51 (d, J = 8,1 Hz, 6H), 1,43 (t, J = 12,1 Hz, 1H), 0,91 (d, J = 6,3 Hz, 3H).
2515	524,34	1,50	
2516	525,30	1,30	1H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ 12,62 – 12,42 (m, 2H), 8,24 (dd, J = 7,2, 2,1 Hz, 1H), 7,87 – 7,78 (m, 1H), 7,70 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,61 – 7,51

Comp. N.º	LC/MS M+1	LC/RT min	RMN
			(m, 2H), 7,10 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,95 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,44 (t, J = 6,8 Hz, 1H), 4,28 (s, 4H), 2,79 – 2,68 (m, 2H), 1,88 (dd, J = 11,5, 5,4 Hz, 1H), 1,60 (s, 6H), 1,44 (t, J = 12,1 Hz, 1H), 0,91 (d, J = 6,2 Hz, 3H).
2517	509,21	1,51	
2518	524,22	2,59	
2519	454,30	1,27	
2520	652,60	1,67	
2521	533,22	1,61	
2522	524,19	1,36	
2523	535,32	2,19	
2524	499,31	2,49	
2525	502,33	1,46	
2526	510,41	2,54	
2527	515,30	1,53	
2528	433,27	2,30	
2529	504,11	2,45	
2530	511,15	1,59	
2531	537,43	1,46	
2532	556,20	2,00	1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 12,66 (s, 1H), 7,81 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,65 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,50 – 7,41 (m, 3H), 7,22 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 6,91 (d, J = 10,9 Hz, 1H), 6,72 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,47 (s, 1H), 3,85 (d, J = 6,5 Hz, 2H), 3,51 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 3,40 (d, J = 12,8 Hz, 1H), 3,13 (d, J = 11,8

Comp. N.º	LC/MS M+1	LC/RT min	RMN
			Hz, 1H), 2,97 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 2,06 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 1,89 – 1,72 (m, 2H), 1,42 (s, 2H), 1,00 (d, J = 6,7 Hz, 6H), 0,87 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 0,77 (d, J = 6,6 Hz, 3H).
2533	517,32	2,55	
2534	565,50	1,97	
2535	404,46	1,96	
2536	544,33	2,76	
2537	559,04	2,32	
2538	598,50	2,21	1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 7,54 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,38 (dd, J = 17,3, 9,4 Hz, 2H), 7,05 (dd, J = 14,0, 7,6 Hz, 2H), 6,79 (d, J = 10,6 Hz, 1H), 6,42 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 5,99 (s, 2H), 3,82 (d, J = 6,7 Hz, 2H), 3,59 (t, J = 10,8 Hz, 1H), 3,08 – 2,98 (m, 1H), 2,05 (dt, J = 13,7, 6,8 Hz, 2H), 1,58 (dd, J = 26,1, 16,0 Hz, 8H), 0,99 (d, J = 6,7 Hz, 6H), 0,87 (d, J = 24,3Hz, 9H).
2539	550,26	1,03	
2540	624,30	0,89	1H RMN (300 MHz, CDCl3) δ 8,73 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 8,28 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,04 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,98 – 7,89 (m, 2H), 7,56 (dd, J = 8,2, 1,9 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 2,4 Hz, 2H), 4,21 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 4,10 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 2,73 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 2,64 – 2,47 (m, 4H), 2,11 (d, J = 2,8 Hz, 2H), 2,00 – 1,85 (m, 4H), 1,34 (d, J = 6,6 Hz, 6H), 1,25 (s, 6H), 1,11 (t, J = 7,4 Hz, 5H), 0,93 – 0,79

Comp. N.º	LC/MS M+1	LC/RT min	RMN
			(m, 3H).
2541	525,40	1,55	
2542	485,50	1,52	
2543	546,27	1,16	
2544	488,20	2,47	
2545	530,14	1,78	
2546	533,22	1,98	
2547	524,30	1,28	
2548	454,30	1,27	
2549	525,60	1,72	1H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ 12,59 (s, 1H), 12,53 (s, 1H), 8,24 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,83 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,58 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,37 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,19 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,00 – 6,93 (m, 1H), 6,45 (t, J = 7,0 Hz, 1H), 4,66 (p, J = 6,1 Hz, 1H), 2,75 (q, J = 9,8, 9,0 Hz, 2H), 2,24 (s, 1H), 1,89 (dd, J = 11,9, 5,5 Hz, 1H), 1,62 (s, 6H), 1,45 (t, J = 12,1 Hz, 1H), 1,31 (d, J = 6,0 Hz, 6H), 0,91 (d, J = 6,3 Hz, 3H).
2550	512,51	1,80	
2551	497,51	2,16	1H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ 12,90 (s, 1H), 8,21 – 8,15 (m, 2H), 7,92 – 7,89 (d, 1H), 7,50 – 7,47 (dd, 1H) 7,39 – 7,33 (m, 2H), 6,87 – 6,84 (dd, 1H), 6,75 (s, 1H), 6,75 – 6,72 (d, 1H), 6,61 – 6,58 (dd, 1H), 3,73 (s, 3H), 2,27 – 2,18 (m, 1H), 1,89 – 1,82 (m, 1H), 1,51 (s, 3H), 1,47 (s, 3H), 1,47 –

Comp. N.º	LC/MS M+1	LC/RT min	RMN
			1,35 (m, 1H), 0,89 – 0,87 (d, 3H)
2552	568,20	2,00	
2553	458,40	1,26	
2554	490,30	1,86	1H RMN (400 MHz, Metanol–d4) δ 8,27 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,00 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,00 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 3,90 (s, 2H), 3,15 – 3,04 (m, 2H), 2,41 (dd, J = 11,2, 5,6 Hz, 1H), 1,98 (dd, J = 11,9, 5,8 Hz, 1H), 1,67 (d, J = 13,8 Hz, 6H), 1,61 (d, J = 12,2 Hz, 1H), 1,36 (ddd, J = 9,5, 7,0, 4,7 Hz, 1H), 1,28 – 1,13 (m, 2H), 1,09 (d, J = 6,4 Hz, 4H), 1,04 (s, 9H).
2555	482,60	1,46	
2556	511,33	0,90	
2557	510,30	1,54	
2558	552,39	1,97	
2559	502,50	1,61	
2560	542,32	3,22	1H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ 12,57 (s, 1H), 8,06 – 7,96 (m, 2H), 7,78 – 7,70 (m, 2H), 7,67 (dd, J = 8,4, 6,8 Hz, 2H), 7,51 – 7,45 (m, 1H), 7,40 (dt, J = 10,1, 1,8 Hz, 1H), 7,27 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,89 (dt, J = 10,8, 2,2 Hz, 1H), 3,83 (d, J = 6,6 Hz, 2H), 2,07 (ddt, J = 23,2, 13,3, 6,4 Hz, 2H), 1,83 (dd, J = 11,9, 5,7 Hz, 1H), 1,57 (d, J = 18,0 Hz, 6H), 1,38 (t, J = 12,1 Hz, 1H), 0,98 (d, J = 6,7 Hz, 6H), 0,66 (d, J = 6,3 Hz, 3H).
2561	444,38	2,06	

Comp. N.º	LC/MS M+1	LC/RT min	RMN
2562	514,20	1,38	
2563	532,32	2,58	1H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ 12,86 (s, 1H), 8,23 – 8,13 (m, 2H), 7,92 – 7,89 (d, 1H), 7,69 – 7,65 (d, 2H), 7,49 – 7,38 (m, 4H), 7,28 – 7,24 (d, 2H), 6,57 – 6,54 (dd, 1H), 6,28 (t, J = 2,20, 2H), 2,28 – 2,18 (m, 1H), 1. 89 – 1,82 (m, 1H), 1,51 (s, 3H), 1,47 (s, 3H), 1,46 – 1,34 (m, 1H), 0,90 – 0,87 (d, 3H)
2564	511,09	1,41	
2565	529,32	1,96	
2566	484,50	1,52	
2567	533,30	1,52	
2568	570,40	1,30	1H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ 12,40 (s, 1H), 7,69 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,62 (dd, J = 8,5, 7,3 Hz, 1H), 7,19 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 6,85 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,80 (dq, J = 4,3, 1,8 Hz, 1H), 6,68 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 5,70 (s, 1H), 4,20 (q, J = 2,4 Hz, 2H), 3,39 – 3,32 (m, 2H), 2,55 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 2,27 (s, 2H), 2,18 (dd, J = 12,7, 6,4 Hz, 1H), 1,84 (dd, J = 11,8, 5,6 Hz, 1H), 1,53 (s, 6H), 1,40 (d, J = 12,2 Hz, 1H), 1,26 (s, 9H), 0,86 (d, J = 6,3 Hz, 3H).
2569	509,21	1,98	
2570	502,29	1,47	
2571	530,22	2,49	
2572	480,10	2,68	
2573	610,20	2,23	

Comp. N.º	LC/MS M+1	LC/RT min	RMN
2574	430,27	1,81	
2575	525,37	1,08	
2576	553,40	2,74	1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8,61 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,08 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,47 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 6,97 (dd, J = 7,4, 3,2 Hz, 2H), 6,49 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,23 (s, 2H), 5,16 (h, J = 6,3 Hz, 1H), 2,97 (t, J = 10,6 Hz, 1H), 2,91 – 2,81 (m, 1H), 2,17 (s, 3H), 2,09 (qt, J = 11,8, 7,9, 6,2 Hz, 1H), 1,81 (dd, J = 11,5, 5,6 Hz, 1H), 1,75 – 1,64 (m, 2H), 1,61 (s, 3H), 1,56 (s, 3H), 1,36 (t, J = 12,0 Hz, 1H), 1,28 (d, J = 6,1 Hz, 3H), 0,92 (t, J = 7,4 Hz, 3H), 0,80 (d, J = 6,2 Hz, 3H).
2577	472,50	1,57	1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 12,35 (s, 1H), 7,59 (d, J = 7,7 Hz, 2H), 7,14 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 6,73 – 6,58 (m, 2H), 6,43 (s, 2H), 2,79 (s, 1H), 2,62 (s, 1H), 1,80 – 1,59 (m, 2H), 1,56 (s, 3H), 1,51 (s, 3H), 1,27 (s, 9H), 1,13 – 1,03 (m, 1H), 0,71 – 0,58 (m, 1H), 0,56 – 0,46 (m, 1H), 0,46 – 0,33 (m, 1H), 0,24 (td, J = 9,2, 5,0 Hz, 1H), 0,12 – 0,01 (m, 1H).
2578	543,40	1,92	1H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ 12,52 (s, 2H), 8,23 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 8,20 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 7,87 – 7,74 (m, 2H), 6,88 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,51 – 6,38 (m, 1H), 6,13 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 3,89 (s, 2H), 2,71 (d amplio, J = 8,6 Hz, 2H), 2,22 (br s, 1H), 1,88 (dd, J = 12,0, 5,6 Hz, 1H), 1,56 (s, 3H),

Comp. N.º	LC/MS M+1	LC/RT min	RMN
			1,55 (s, 3H), 1,43 (t, J = 12,1 Hz, 1H), 1,00 (s, 9H), 0,89 (d, J = 6,3 Hz, 3H).
2579	510,41	2,16	
2580	510,11	2,33	
2581	570,20	1,88	1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8,41 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 8,24 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,65 – 7,49 (m, 3H), 7,19 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,01 (d, J = 10,9 Hz, 1H), 6,65 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,30 (s, 1H), 3,87 (d, J = 6,5 Hz, 2H), 3,82 – 3,74 (m, 1H), 3,18 (d, J = 10,9 Hz, 1H), 2,06 (dt, J = 13,2, 6,6 Hz, 2H), 2,01 – 1,59 (m, 4H), 1,58 (s, 3H), 1,13 (s, 3H), 0,99 (t, J = 6,9 Hz, 9H).
2582	555,10	1,47	1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 12,41 (s, 0H), 3,32 – 3,32 (m, 6H), 8,66 (d, J = 2,4 Hz, 2H), 8,14 (d, J = 2,4 Hz, 2H), 7,68 (s, 2H), 7,55 (s, 1H), 7,12 (s, 4H), 6,60 (s, 1H), 6,33 (s, 0H), 4,52 – 4,39 (m, 5H), 3,74 – 3,65 (m, 5H), 2,86 – 2,61 (m, 1H), 2,21 (s, 7H), 2,19 – 2,10 (m, 5H), 1,85 (dd, J = 11,7, 5,6 Hz, 2H), 1,61 (s, 7H), 1,58 (s, 7H), 1,40 (t, J = 11,9 Hz, 2H), 0,86 (d, J = 6,3 Hz, 8H).
2583	509,20	1,57	
2584	491,30	1,51	
2585	515,21	2,65	
2586	521,30	1,72	1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 7,62 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 14,0 Hz, 1H), 7,16 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 6,67 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 3,73 (t, J = 4,9 Hz,

Comp. N.º	LC/MS M+1	LC/RT min	RMN
			2H), 3,48 – 3,42 (m, 2H), 3,33 (s, 2H), 2,70 – 2,54 (m, 2H), 2,27 – 2,15 (m, 1H), 1,85 (dd, J = 11,9, 5,9 Hz, 1H), 1,51 – 1,32 (m, 8H), 1,18 (d, J = 10,2 Hz, 7H), 0,88 (d, J = 6,2 Hz, 3H).
2587	490,32	1,52	
2588	586,35	1,88	
2589	582,20	2,05	
2590	496,27	1,11	
2591	519,12	2,49	
2592	496,60	1,45	
2593	534,22	1,07	
2594	554,50	1,78	1H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ 12,51 (s amplio, 1H), 8,25–8,23 (m, 2H), 8,02 (dd, J = 7,8, 1,9 Hz, 1H), 7,87 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,01 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,76 (dd, J = 7,8, 4,7 Hz, 1H), 6,67 (br s, 2H), 6,16 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 3,90 (s, 2H), 3,49 (br d, J = 9,9 Hz, 1H), 3,39 (br d, J = 8,9 Hz, 1H), 2,47 – 2,30 (m, 2H), 2,26 (dd, J = 11,8, 5,2 Hz, 1H), 1,92–1,90 (m, 2H), 1,85 – 1,72 (m, 2H), 1,61 (br s, 1H), 1,51 (t, J = 11,5 Hz, 1H), 1,01 (s, 9H), 0,78 (d, J = 6,4 Hz, 3H).
2595	537,43	2,64	
2596	651,50	1,82	
2597	470,49	1,34	
2598	519,12	2,54	1H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ 12,92 (s, 1H), 8,27 – 8,17 (m, 2H), 7,97 – 7,94 (d, 1H), 7,59 –

Comp. N.º	LC/MS M+1	LC/RT min	RMN
			7,38 (m, 5H), 6,65 – 6,62 (dd, 1H), 2,63 – 2,54 (m, 1H), 2,28 – 2,20 (m, 1H), 1,89 – 1,82 (m, 1H), 1,50 (s, 3H), 1,46 (s, 3H), 1,40– 1,35 (m, 1H), 0,89 – 0,87 (d, 3H)
2599	458,18	1,80	
2600	546,13	2,70	
2601	541,33	1,65	
2602	476,19	2,38	
2603	542,20	1,85	
2604	540,20	1,67	1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 12,50 (s, 1H), 8,25 (dd, J = 4,8, 2,1 Hz, 2H), 8,03 (dd, J = 7,8, 1,8 Hz, 1H), 7,88 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,01 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,75 (dt, J = 26,8, 13,4 Hz, 3H), 6,15 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 3,99 (d, J = 6,6 Hz, 2H), 3,49 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 3,38 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 2,40 (dt, J = 27,2, 9,9 Hz, 2H), 2,26 (dd, J = 11,8, 4,8 Hz, 1H), 2,10 – 2,01 (m, 1H), 1,91 (dd, J = 15,4, 8,5 Hz, 2H), 1,78 (dd, J = 12,4, 7,5 Hz, 2H), 1,67 – 1,56 (m, 1H), 1,52 (t, J = 11,5 Hz, 1H), 0,98 (d, J = 6,7 Hz, 6H), 0,78 (d, J = 6,3 Hz, 3H).
2605	486,33	1,53	
2606	515,40	1,46	
2607	524,23	1,48	
2608	560,27	1,30	
2609	458,18	2,31	
2610	505,01	2,51	1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 12,82 (s, 1H), 8,19

Comp. N.º	LC/MS M+1	LC/RT min	RMN
			– 8,17 (dd, 1H), 8,05 (t, J = 7,91, 1H), 7,79 – 7,72 (m, 2H), 7,56 – 7,53 (d, 2H), 7,42 – 7,39 (d, 2H), 7,21 – 7,18 (d, 1H), 6,64 – 6,61 (dd, 1H), 5,38 (s, 2H), 4,18 (s,1H), 2,26 – 2,10 (m, 2H), 2,00 – 1,89 (m, 1H), 1,79 – 1,72 (m, 1H), 1,50 (s, 3H), 1,45 (s, 3H), 1,28 (t, J = 11,86, 1H), 0,61 – 0,59 (d, 3H)
2611	517,32	2,42	
2612	569,70	1,44	
2613	498,53	1,07	
2614	512,18	1,25	
2615	438,07	1,77	
2616	498,50	1,58	
2617	419,16	2,05	
2618	549,43	2,73	
2619	481,30	2,47	
2620	529,32	1,56	
2621	537,43	1,79	
2622	557,40	1,39	1H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ 12,39 (s, 1H), 7,69 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,62 (t, J = 7,1 Hz, 1H), 7,19 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 6,91 (s, 1H), 6,76 (s, 1H), 6,68 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 4,80 (h, J = 6,1 Hz, 1H), 4,35 (d, J = 16,5 Hz, 2H), 3,49 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 2,55 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 2,35 – 2,27 (m, 2H), 2,26 – 2,08 (m, 1H), 1,85 (dd, J = 11,9, 5,6 Hz, 1H), 1,53 (d, J = 2,6 Hz, 6H), 1,39 (t, J = 12,1 Hz, 1H), 1,21 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 1,19 (s, 3H), 1,18 (s, 3H),

Comp. N.º	LC/MS M+1	LC/RT min	RMN
			0,87 (d, J = 6,3 Hz, 3H).
2623	524,57	1,04	
2624	557,40	1,82	
2625	513,41	2,78	
2626	495,40	1,62	1H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ 12,57 (s, 1H), 12,52 (s, 1H), 8,24 (dd, J = 7,3, 2,2 Hz, 1H), 7,83 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,14 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,07 (s, 1H), 6,44 (t, J = 6,9 Hz, 1H), 2,77 – 2,63 (m, 2H), 2,33 (s, 6H), 2,29 – 2,15 (m, 1H), 1,88 (dd, J = 11,7, 5,5 Hz, 1H), 1,61 (s, 6H), 1,51 – 1,37 (m, 2H), 0,91 (d, J = 6,3 Hz, 3H).
2627	539,23	2,51	
2628	515,21	1,38	
2629	539,50	1,78	1H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ 12,55 (d, J = 13,7 Hz, 2H), 8,24 (dd, J = 7,3, 2,1 Hz, 1H), 7,85 – 7,78 (m, 1H), 7,73 (dd, J = 7,7, 1,8 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,35 (ddd, J = 8,6, 7,3, 1,8 Hz, 1H), 7,18 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,11 (dd, J = 8,4, 1,1 Hz, 1H), 7,08 – 7,01 (m, 1H), 6,44 (t, J = 6,8 Hz, 1H), 3,84 (dd, J = 6,4, 2,2 Hz, 2H), 2,76 – 2,65 (m, 2H), 2,23 (s, 1H), 2,10 – 1,98 (m, 1H), 1,86 (dd, J = 11,8, 5,6 Hz, 1H), 1,55 (d, J = 4,8 Hz, 6H), 1,48 – 1,38 (m, 1H), 0,99 (d, J = 6,7 Hz, 6H), 0,91 (d, J = 6,3 Hz, 3H).
2630	487,30	2,91	

Comp. N.º	LC/MS M+1	LC/RT min	RMN
2631	578,20	2,10	
2632	528,12	2,32	
2633	595,70	1,57	1H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ 12,40 (s, 1H), 7,69 (dd, J = 8,1, 2,7 Hz, 1H), 7,62 (t, 1H), 7,19 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,95 (d, J = 8,1 Hz, 0,5 H), 6,86 (d, J = 8,1 Hz, 0,5 H), 6,83 – 6,74 (m, 1H), 6,68 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 4,43 (d, J = 11,6 Hz, 2H), 2,55 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 2,34 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 2,25 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 2,20 (s, 1H), 1,85 (ddd, J = 11,9, 8,8, 5,6 Hz, 1H), 1,70 – 1,58 (m, 6H), 1,55 (dos singuletes, 3H), 1,53 ((dos singuletes, 3H), 1,39 (td, J = 12,2, 3,8 Hz, 2H), 1,30 – 1,05 (m, 4H), 1,05 – 0,88 (m, 3H), 0,87 (d, J = 6,3 Hz, 3H).
2634	573,20	1,73	1H RMN (400 MHz, Metanol–d4) δ 7,69 (s, 1H), 7,32 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,08 (dd, J = 7,3, 0,8 Hz, 1H), 6,62 – 6,51 (m, 2H), 6,44 (dd, J = 19,3, 9,7 Hz, 2H), 3,58 (s, 1H), 3,49 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 2,52 (t, J = 0,8 Hz, 1H), 2,45 (s, 1H), 1,90 (s, 1H), 1,82 – 1,69 (m, 2H), 1,53 (s, 1H), 1,04 (s, 3H), 0,92 (s, 6H), 0,74 (d, J = 6,7 Hz, 6H).
2635	509,30	1,63	
2636	506,19	1,26	
2637	497,51	2,10	
2638	498,50	1,65	
2639	466,29	2,26	1H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ 12,75 (s, 1H), 9,62 (s, 1H), 8,14 – 8,12 (dd, 1H), 7,87 – 7,70 (m,

Comp. N.º	LC/MS M+1	LC/RT min	RMN
			4H), 7,47 – 7,44 (d, 1H), 7,26 (t, J = 7,91, 2H), 7,09 – 7,06 (d, 1H), 6,94 (t, J = 7,36, 1H), 6,53 – 6,50 (dd, 1H), 2,47– 2,43 (m, 1H), 1,87 – 1,70 (m, 2H), 1,45 (s, 3H), 1,41 (s, 3H), 1,29 (t, J = 11,86, 1H), 0,73 – 0,71 (d, 3H)
2640	516,41	2,36	
2641	526,32	2,54	
2642	538,33	2,48	
2643	532,32	1,45	
2644	516,30	1,29	
2645	545,23	2,66	
2646	497,22	1,31	1H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ 8,27 (ddd, J = 11,0, 5,1, 2,6 Hz, 2H), 8,06 (dt, J = 7,8, 2,3 Hz, 1H), 7,82 (dd, J = 7,9, 2,9 Hz, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,34 (dd, J = 7,8, 2,9 Hz, 1H), 6,97 – 6,56 (m, 4H), 3,97 – 3,85 (m, 3H), 2,59 (s, 2H), 2,16 (s, 1H), 1,85 (s, 1H), 1,58 (dd, J = 15,1, 2,8 Hz, 6H), 1,40 (t, J = 12,3 Hz, 1H), 0,76 (dd, J = 6,3, 3,0 Hz, 3H).
2647	486,33	1,80	1H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ 12,41 (s, 1H), 8,16 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,62 (dd, J = 8,4, 7,3 Hz, 1H), 7,20 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 6,68 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,50 (s, 2H), 6,35 – 6,27 (m, 1H), 6,16 – 6,07 (m, 1H), 2,56 (td, J = 10,3, 7,0 Hz, 2H), 2,17 (q, J = 7,1 Hz, 3H), 1,82 (dd, J = 11,9, 5,7 Hz, 1H), 1,60 (dh, J = 13,4, 6,8,

Comp. N.º	LC/MS M+1	LC/RT min	RMN
			6,4 Hz, 1H), 1,50 (s, 3H), 1,48 (s, 3H), 1,39 – 1,29 (m, 3H), 0,90 (d, J = 6,6 Hz, 6H), 0,85 (d, J = 6,3 Hz, 3H).
2648	459,09	2,52	
2649	550,24	1,80	
2650	569,50	1,41	
2651	525,20	1,44	
2652	503,40	1,60	1H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ 12,66 (s, 1H), 12,54 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 8,25 (dd, J = 7,3, 2,1 Hz, 1H), 7,83 (td, J = 6,4, 2,2 Hz, 1H), 7,79 – 7,70 (m, 3H), 7,36 – 7,28 (m, 2H), 6,45 (t, J = 6,8 Hz, 1H), 2,81 – 2,68 (m, 2H), 2,24 (dq, J = 11,6, 6,2 Hz, 1H), 1,90 (dd, J = 11,9, 5,6 Hz, 1H), 1,45 (t, J = 12,1 Hz, 1H), 0,91 (d, J = 6,3 Hz, 3H).
2653	500,12	1,43	
2654	521,22	2,44	
2655	547,60	1,65	
2656	501,11	1,72	
2657	605,32	1,71	
2658	513,20	0,64	
2659	491,20	2,48	
2660	498,53	1,05	
2661	574,40	1,55	
2662	540,43	2,40	
2663	535,02	2,76	
2664	526,18	1,32	

Comp. N.º	LC/MS M+1	LC/RT min	RMN
2665	528,19	1,48	1H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ 12,53 (s, 1H), 8,25 (dd, J = 4,8, 1,8 Hz, 1H), 8,06 (dd, J = 7,8, 1,8 Hz, 1H), 7,92 – 7,69 (m, 2H), 7,62 (ddd, J = 8,5, 4,3, 2,1 Hz, 1H), 7,37 – 7,17 (m, 2H), 6,78 (dd, J = 7,8, 4,8 Hz, 3H), 4,19 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 2,54 (d, J = 10,2 Hz, 2H), 2,15 (s, 1H), 1,85 (dd, J = 11,7, 5,6 Hz, 1H), 1,61 (s, 3H), 1,57 (s, 3H), 1,38 (t, J = 6,9 Hz, 4H), 0,76 (d, J = 6,3 Hz, 3H).
2666	488,33	1,33	
2667	496,27	1,33	1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 12,51 (s, 1H), 8,25 (dd, J = 4,8, 1,9 Hz, 1H), 8,06 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 8,04 – 7,98 (m, 2H), 7,74 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,18 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,05 (dd, J = 9,5, 2,5 Hz, 2H), 6,78 (dd, J = 7,8, 4,8 Hz, 1H), 3,81 (s, 3H), 2,56 – 2,51 (m, 2H), 2,15 (s, 1H), 1,85 (dd, J = 11,9, 5,7 Hz, 1H), 1,60 (s, 3H), 1,58 (s, 3H), 1,40 (t, J = 12,1 Hz, 1H), 0,76 (d, J = 6,3 Hz, 3H).
2668	498,24	1,23	
2669	669,52	0,76	1H RMN (300 MHz, CDCl3) δ 10,43 (s, 1H), 8,57 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,86 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 7,72 (d, J = 4,1 Hz, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,58 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 7,56 – 7,56 (m, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,09 (s, 1H), 7,01 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 6,77 – 6,70 (m, 1H), 6,66 (d, J = 10,3 Hz, 1H), 4,74 (s, 2H), 3,60 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 2,28 (s, 6H), 2,10 – 1,96 (m, 1H), 0,98 (d, J = 6,7 Hz, 6H).

Comp. N.º	LC/MS M+1	LC/RT min	RMN
2670	610,20	0,83	1H RMN (400 MHz, Metanol–d4) δ 8,67 (dd, J = 4,8, 1,9 Hz, 1H), 8,48 (dd, J = 8,0, 1,8 Hz, 1H), 8,32 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 8,09 (dd, J = 8,5, 1,6 Hz, 1H), 7,66 (dd, J = 8,3, 1,5 Hz, 1H), 7,61 (dd, J = 8,0, 4,7 Hz, 1H), 6,01 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 3,92 (d, J = 1,8 Hz, 2H), 3,76 – 3,65 (m, 4H), 3,34 (d, J = 1,9 Hz, 5H), 2,04 (p, J = 5,9 Hz, 4H), 1,85 – 1,70 (m, 2H), 1,03 (d, J = 1,9 Hz, 9H).
2671	691,40	0,83	1H RMN (300 MHz, CDCl3) δ 8,47 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,76 – 7,68 (m, 1H), 7,64 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,47 (s, 2H), 7,04 – 6,95 (m, 3H), 6,76 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,63 (dt, J = 10,3, 2,2 Hz, 1H), 3,56 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 2,13 – 2,06 (m, 6H), 1,01 (t, J = 6,6 Hz, 6H), 0,85 (t, J = 6,7 Hz, 3H), 0,47 (s, 1H).
2672	474,50	1,18	
2673	557,40	2,15	1H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ 11,58 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,62 – 7,53 (m, 1H), 7,11 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 6,88 – 6,79 (m, 2H), 6,75 – 6,69 (m, 1H), 6,66 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,52 (s, 2H), 3,83 (t, J = 9,1 Hz, 1H), 3,74 (d, J = 6,5 Hz, 2H), 3,12 (t, J = 10,4 Hz, 1H), 2,47 – 2,35 (m, 1H), 2,02 (dd, J = 12,8, 6,3 Hz, 2H), 1,61 (d, J = 12,2 Hz, 1H), 1,56 (s, 3H), 1,45 (s, 3H), 1,10 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 0,96 (d, J = 6,8 Hz, 6H).
2674	480,20	1,97	1H RMN (400 MHz, Metanol–d4) δ 8,50 (d, J =

Comp. N.º	LC/MS M+1	LC/RT min	RMN
			2,8 Hz, 1H), 7,95 – 7,87 (m, 2H), 7,84 (dd, J = 8,1, 1,2 Hz, 1H), 7,46 – 7,38 (m, 2H), 7,36 (dd, J = 7,8, 1,8 Hz, 1H), 7,30 (dd, J = 8,2, 1,2 Hz, 1H), 6,94 – 6,88 (m, 1H), 3,18 – 3,01 (m, 2H), 2,51 – 2,35 (m, 1H), 2,01 (dd, J = 11,8, 5,8 Hz, 1H), 1,76 – 1,66 (m, 6H), 1,63 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 1,39 (dt, J = 8,7, 5,3 Hz, 1H), 1,26 – 1,14 (m, 2H), 1,10 (dd, J = 8,7, 5,4 Hz, 4H).
2675	474,50	1,17	
2676	466,20	1,78	1H RMN (400 MHz, Metanol–d4) δ 8,60 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 8,22 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,97 – 7,90 (m, 2H), 7,66 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,48 – 7,40 (m, 2H), 7,39 – 7,33 (m, 1H), 6,94 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 4,20 (q, J = 6,1 Hz, 2H), 3,09 (tt, J = 8,1, 4,7 Hz, 1H), 2,30 – 2,19 (m, 2H), 1,90 – 1,79 (m, 2H), 1,33 – 1,25 (m, 8H), 1,18 – 1,10 (m, 2H).
2677	562,60	1,75	
2678	478,40	1,25	
2679	556,40	1,47	
2680			
2681	574,40	1,27	
2682			
2683			
2684	626,20	1,12	
2685	582,30	1,12	
2686	568,40	1,00	

Comp. N.º	LC/MS M+1	LC/RT min	RMN
2687	552,40	1,14	
2688	538,30	0,97	
2689	539,30	1,04	
2690	541,30	1,04	
2691	539,10	4,57	1H RMN (300 MHz, DMSO–d6) δ 0,75 (d, J = 6,3 Hz, 3H), 0,97 (d, J = 6,8 Hz, 6H), 1,29 (t, J = 12,2 Hz, 1H), 1,56 (s, 3H), 1,62 (s, 3H), 1,82 (dd, J = 11,9, 5,1 Hz, 1H),1,97–2,09 (m, 1H), 2,17 (br. s., 1H), 2,98 (t, J = 9,9 Hz, 1H), 3,06–3,17 (m, 1H), 3,81 (d, J = 6,6 Hz, 2H), 6,86 (dt, J = 10,7, 2,2 Hz, 1H), 7,21 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,38 (d, J = 10,3 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 7,50–7,64 (m, 3H), 7,80–7,86 (m, 2H), 8,39 (s, 1H), 8,80 (br. s., 1H).
2692	555,00	2,01	1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 12,32 (s, 1H), 8,85 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,33 – 8,26 (m, 1H), 7,89 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,20 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,77 (s, 1H), 6,14 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 5,39 – 5,25 (m, 1H), 3,82 (s, 3H), 2,15 (s, 1H), 1,85 (dd, J = 11,8, 5,6 Hz, 1H), 1,59 (d, J = 11,4 Hz, 6H), 1,41 (t, J = 12,2 Hz, 1H), 1,32 (d, J = 6,2 Hz, 6H), 0,76 (d, J = 6,3 Hz, 3H).
2693	540,40	1,18	
2694	540,40	1,62	
2695	526,40	1,47	
2696			
2697	558,50	1,30	

Comp. N.º	LC/MS M+1	LC/RT min	RMN
2698	544,50	1,26	
2699	556,50	1,83	
2700			
2701	496,30	0,64	1H RMN (400 MHz, Metanol–d4) δ 8,66 (dd, J = 7,8, 1,8 Hz, 1H), 8,35 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 8,24 – 8,13 (m, 2H), 7,49 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,16 – 7,07 (m, 1H), 6,31 – 6,23 (m, 1H), 3,24 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 3,10 (t, J = 10,1 Hz, 1H), 2,56 (d, J = 11,8 Hz, 1H), 2,13 (dd, J = 12,4, 6,6 Hz, 1H), 2,01 (dq, J = 11,6, 3,6 Hz, 1H), 1,72 (t, J = 11,9 Hz, 1H), 1,56 (dd, J = 27,3, 5,2 Hz, 6H), 1,38 – 1,22 (m, 1H), 1,08 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 1,00 (ddt, J = 8,4, 4,5, 2,2 Hz, 3H), 0,82 (ddd, J = 7,2, 4,9, 2,8 Hz, 3H).
2702	532,20	0,69	1H RMN (400 MHz, Metanol–d4) δ 8,59 – 8,49 (m, 2H), 8,28 – 8,20 (m, 1H), 8,09 (dd, J = 10,7, 5,2 Hz, 1H), 8,02 – 7,91 (m, 2H), 7,61 – 7,36 (m, 5H), 7,11 – 6,94 (m, 2H), 3,11 – 2,89 (m, 2H), 2,48 (d, J = 15,9 Hz, 1H), 2,06 (dd, J = 11,8, 6,4 Hz, 1H), 1,63 (dd, J = 14,0, 5,6 Hz, 6H), 1,00 (d, J = 6,9 Hz, 3H).
2703	551,50	1,74	1H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ 12,48 (s amplio, 1H), 8,24 (dd, J = 4,8, 1,9 Hz, 1H), 8,20 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 8,02 (dd, J = 7,8, 1,8 Hz, 1H), 7,85 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,95 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,76 (dd, J = 7,8, 4,8 Hz, 1H), 6,70 (br s, 2H),6,14 (d, J = 2,7

Comp. N.º	LC/MS M+1	LC/RT min	RMN
			Hz, 1H), 3,88 (s, 2H), 2,43 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 2,13 (br s, 1H), 1,84 (dd, J = 11,9, 5,5 Hz, 1H), 1,54 (s, 3H), 1,53 (s, 3H), 1,37 (t, J = 12,2 Hz, 1H), 0,73 (d, J = 6,2 Hz, 3H).
2704	420,30	0,94	1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 7,92 (dd, J = 4,8, 1,9 Hz, 1H), 7,80 (dd, J = 7,5, 1,9 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,52 (dd, J = 7,5, 4,8 Hz, 1H), 6,27 (s, 2H), 5,80 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 3,74 (s, 3H), 2,90 (t, J = 10,8 Hz, 1H), 2,79 (dd, J = 10,7, 7,2 Hz, 1H), 2,14 – 2,00 (m, 1H), 1,76 (dd, J = 11,4, 5,7 Hz, 1H), 1,51 (d, J = 2,7 Hz, 6H), 1,31 (t, J = 12,0 Hz, 1H), 0,76 (d, J = 6,4 Hz, 3H).
2705	478,30	1,06	
2706	522,30	1,07	
2707	565,30	2,34	
2708	563,36	2,73	1H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ 12,46 (s, 1H), 7,78 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,63 (dd, J = 8,4, 7,3 Hz, 1H), 7,53 – 7,45 (m, 1H), 7,40 (dt, J = 10,0, 2,0 Hz, 1H), 7,26 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,20 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 6,89 (dt, J = 10,7, 2,3 Hz, 1H), 6,68 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,49 (s, 2H), 3,83 (s, 2H), 2,76 – 2,54 (m, 3H), 2,22 (s, 1H), 1,88 (dd, J = 11,9, 5,7 Hz, 1H), 1,60 (d, J = 5,7 Hz, 6H), 1,42 (t, J = 12,1 Hz, 1H), 0,88 (d, J = 6,2 Hz, 3H).
2709	482,30	1,56	
2710	528,50	1,60	

Comp. N.º	LC/MS M+1	LC/RT min	RMN
2711	528,50	1,59	
2712			
2713	547,00	3,25	1H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ 12,57 (s, 1H), 8,07 – 7,95 (m, 2H), 7,78 – 7,70 (m, 2H), 7,70 – 7,62 (m, 2H), 7,50 – 7,45 (m, 1H), 7,40 (ddd, J = 10,2, 2,4, 1,3 Hz, 1H), 7,27 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,89 (dt, J = 10,7, 2,3 Hz, 1H), 3,82 (s, 2H), 2,43 (t, J = 10,3 Hz, 1H), 2,36 (dd, J = 10,2, 7,1 Hz, 1H), 2,11 (ddt, J = 17,5, 11,9, 6,2 Hz, 1H), 1,83 (dd, J = 11,8, 5,6 Hz, 1H), 1,59 (s, 3H), 1,55 (s, 3H), 1,38 (t, J = 12,1 Hz, 1H), 0,66 (d, J = 6,3 Hz, 3H).
2714			
2715			1H RMN (300 MHz, DMSO) δ 8,55 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,17 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 8,02 (dd, J = 8,8, 2,5 Hz, 1H), 7,76 (dd, J = 8,4, 1,6 Hz, 3H), 7,72 – 7,65 (m, 2H), 7,64 – 7,57 (m, 2H), 7,56 (s, 2H), 7,24 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 6,75 (dd, J = 18,5, 8,4 Hz, 2H), 5,26 (dt, J = 12,3, 6,2 Hz, 2H), 2,14 (s, 6H), 1,27 (d, J = 6,2 Hz, 6H).
2716	520,50	1,59	
2717	534,40	1,28	
2718	480,00	0,53	1H RMN (400 MHz, Metanol–d4) δ 8,84 – 8,78 (m, 1H), 8,74 – 8,67 (m, 2H), 8,62 – 8,57 (m, 1H), 8,04 (ddd, J = 7,4, 5,9, 1,3 Hz, 1H), 7,91 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,45 – 7,39 (m, 2H), 3,34 (s, 1H),

Comp. N.º	LC/MS M+1	LC/RT min	RMN
			3,18 – 3,06 (m, 2H), 2,51 – 2,39 (m, 1H), 2,07 – 1,99 (m, 1H), 1,72 (d, J = 14,8 Hz, 6H), 1,65 (d, J = 12,2 Hz, 1H), 1,45 – 1,38 (m, 1H), 1,27 – 1,15 (m, 2H), 1,12 (d, J = 6,4 Hz, 3H).
2719			
2720			
2721			
2722			
2723	566,54	2,88	
2724	567,44	3,07	
2725	581,25	2,98	
2726	501,41	3,05	
2727	517,32	3,33	1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 12,70 (s, 1H), 8,01 (t, J = 8,02, 1H), 7,74 – 7,67 (m, 2H), 7,13 – 7,10 (d, 1H), 6,67 – 6,64 (d, 1H), 4,34 – 4,20 (m, 2H), 2,43 – 2,40 (m, 2H), 2,14 (m, 1H), 1,85 – 1,69 (m, 2H), 1,62 (q, J= 6,48, 2H), 1,54 (s, 3H), 1,51 (s, 3H), 1,35 (t, J = 11,97, 1H), 1,26 (s, 9H), 0,92 – 0,90 (d, 6H), 0,77 – 0,75 (d, 3H)
2728	533,22	2,62	
2729	535,02	2,64	
2730	519,12	2,66	
2731	535,02	2,62	1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8,03 – 7,95 (m, 2H), 7,77 – 7,74 (d, 1H), 7,59 – 7,56 (d, 1H), 7,42 (t, J = 8,13, 1H), 7,34 – 7,31 (dd, 1H), 7,27 – 7,24 (d, 1H), 7,08 (m, 1H), 6,46 – 6,43 (dd, 1H), 2,89

Comp. N.º	LC/MS M+1	LC/RT min	RMN
			(m, 2H), 2,21 – 2. 15 (m, 1H), 1,84 – 1,77 (m, 1H), 1,50 (s, 3H), 1,48 (s, 3H), 1,36 (t, J = 12,08, 1H), 0,90 – 0,88 (d, 3H)
2732	495,10	2,62	
2733	540,43	2,26	
2734	486,40	2,71	
2735	446,18	2,32	
2736	492,10	2,18	
2737	446,18	2,32	
2738	509,21	2,29	
2739	525,42	2,34	
2740	538,33	2,22	
2741	509,21	2,01	
2742	482,20	1,92	
2743	488,20	2,10	
2744	521,22	2,00	
2745	476,19	2,10	
2746	495,40	1,35	
2747	502,31	1,84	
2748	466,29	1,58	
2749	523,32	2,55	
2750	550,33	1,73	
2751	539,23	2,70	
2752	513,41	2,63	
2753	443,18	2,20	
2754	434,17	2,31	

Comp. N.º	LC/MS M+1	LC/RT min	RMN
2755	581,25	2,23	
2756	528,12	2,51	
2757	474,09	2,26	
2758	460,29	2,33	
2759	472,29	2,31	

ENSAYOS

PROTOCOLO 1

Ensayos para detectar y medir las propiedades de potenciación de ΔF508–CFTR, de los compuestos

Métodos ópticos de potencial de membranas para ensayar las propiedades de modulación de ΔF508–CFTR los compuestos

En el ensayo se utilizan tintes sensores del voltaje por fluorescencia para medir los cambios en el potencial de la membranas, para lo cual se utiliza una lectora de placas de fluorescencia (por ejemplo, FLIPR III, Molecular Devices, Inc.) como una lectura para el incremento del ΔF508–CFTR funcional en las células NIH 3T3. La fuerza impulsora para la respuesta es la creación de un gradiente ion cloruro en conjunción con la activación de los canales mediante una única etapa de adición de líquido después de que las células hayan sido tratadas con compuestos y subsiguientemente se los cargó con un tinte sensor del voltaje.

Identificación de compuestos potenciadores

Para identificar los potenciadores de ΔF508–CFTR, se desarrolló un formato de ensayo HTS de doble adición. Este ensayo utiliza tintes sensores del voltaje por fluorescencia para medir los cambios en un potencial de membrana en el FLIPR III como una medida del incremento en la conductancia de ΔF508 CFTR en células ΔF508 CFTR NIH 3T3 de temperatura corregida. La fuerza impulsora para la

respuesta es un gradiente ion Cl^- en conjunción con la activación del canal con forskolina en una única etapa de adición de líquido en la que se utiliza una lectora de placas fluorescentes tal como FLIPR III después de que las células hayan sido previamente tratadas con compuestos potenciadores (o con vehículo de control DMSO) y subsiguientemente cargadas con un tinte de redistribución.

Soluciones

Solución del baño #1: (en mM) NaCl 160, KCl 4.5, $CaCl_2$ 2, $MgCl_2$ 1, HEPES 10, pH 7.4 con NaOH.

Solución del baño libre de cloruro:las sales cloruro en la Solución del Baño #1 (anteriormente) han sido reemplazadas con sales de gluconato.

Cultivo de células

Unos fibroplastos NIH3Y3 de ratón que de manera estable expresan ΔF508–CFTR son utilizados para mediciones ópticas del potencial de membranas. Las células son mantenidas a 37 ºC bajo 5% de CO_2 y bajo una humedad del 90 % en medio Eagle modificado con Dulbecco complementado con 2 mM de glutamina, suero bovino fetal al 10%, 1 X NEAA, β–ME, 1 X pen/estrep, y 25 mM HEPES en frascos de cultivo de 175 cm^2. Para todos los ensayos ópticos, las células fueron sembradas a razón de 20.000/cavidad en placas de 384 cavidades, recubiertas con matrigel, y se las cultivó durante dos horas a 37 °C antes de cultivar a 27 °C durante 24 horas para el ensayo de potenciador. Para los ensayos de corrección, las células se cultivan a 27 °C o a 37 °C con y sin los compuestos durante 16 – 24 horas.

Ensayo electrofisiológicos para ensayar las propiedades de los compuestos para modular el ΔF508–CFTR.

Ensayos en cámaras Ussing

Los ensayos en cámara Ussing son llevados a cabo sobre células epiteliales de las vías aéreas, polarizadas, que expresan ΔF508–CFTR a efectos de caracterizar en mayor grado los aumentadores o inductores de ΔF508–CFTR identificados en los ensayos ópticos. Unos epitelios de las vías aéreas no–CF y CF fueron aislados de tejido bronquial, y se los cultivó como anteriormente descrito (Galietta, L.J.V., Lantero,

S., Gazzolo, A., Sacco, O., Romano, L., Rossi, G.A., & Zegarra–Moran, O. (1998) *In Vitro Cell. Dev. Biol*. **34**, 478–481), y se las colocó sobre filtros Costar® Snapwell™ que habían sido prerecubiertos con medio condicionado con NIH3T3. Después de cuatro días los medios apicales fueron removidos, y las células fueron cultivadas en una interfaz aire –líquido durante más de 14 días antes de su utilización. Esto tuvo como resultado una monocapa de células en columna completamente diferenciadas, que estaban ciliadas, rasgos éstos que son característicos de los epitelios de las vías aéreas. Los HBE no–CF fueron aislados de personas no fumadoras que no tenían ninguna enfermedad pulmonar conocida. Los CF–HBE fueron aislados de pacientes homocigotos para ΔF508.

Unos HBE cultivados en insertos de cultivo de células Costar® Snapwell™ fueron montados en una cámara Using (Physiologic Instruments, Inc., San Diego, CA), y la resistencia transepitelial y la corriente en cortocircuito en la presencia de un gradiente Cl^- de basolateral a apical (I_SC) fueron medidas mediante su sistema de abrazadera de voltaje (Department of Bioengineering, University of Iowa, IA). En pocas palabras, los HBE fueron examinados bajo condiciones de registro de voltaje–abrazadera (V_{hold} = 0 mV) a 37 °C. La solución basolateral contenía (en mM) 145 NaCl, 0,83 K_2HPO_4, 3,3 KH_2PO_4, 1,2 $MgCl_2$, 1,2 $CaCl_2$, 10 Glucosa, 10 HEPES (pH ajustado a 7,35 con NaOH) y la solución apical contenía (en mM) 145 gluconato de Na, 1,2 $MgCl_2$, 1,2 $CaCl_2$, 10 glucosa, 10 HEPES (pH ajustado a 7,35 con NaOH).

Identificación de los compuestos potenciadores

El protocolo típico se basaba en un gradiente de concentración de Cl^- en membrana de basolateral a apical. Para establecer este gradiente, se utilizó ringers normal sobre la membrana basolateral, mientras que el NaCl apical fue reemplazado por gluconato de sodio equimolar (titulado a pH 7,4 con NaOH) resultando un gran gradiente de concentraciones de Cl^- a través del epitelio. Se añadieron forskolina (10 μM) y todos los compuestos de ensayo al lado apical de los insertos de cultivo de células. La eficacia de los potenciadores ΔF508–CFTR putativos fue comparada con la del potenciador conocido, la genisteína.

Registros de parche–abrazadera

Se supervisó la corriente total de Cl^- en las células F508–NIH3T3 utilizando la consideración de registro de parche perforado como se describió en lo que precede (Rae, J., Cooper, K., Gates, P., & Watsky, M. (1991) *J. Neurosci. Methods***37**, 15–26). Los registros de voltaje–abrazadera fueron llevados a cabo a 22 ºC utilizándose un amplificador de parche–abrazadera Axopatch 200B (Axon Instruments Inc., Foster City, CA). La solución de las pipetas contenía (en mM) 150 *N*–metil–D–glucamina (NMDG)–Cl, 2 $MgCl_2$, 2 $CaCl_2$, 10 EGTA, 10 HEPES, y 240 µg/mL de anfotericina–B (pH ajustado a 7,35 con HCl). El medio extracelular contenía (en mM) 150 NMDG–Cl, 2 $MgCl_2$, 2 $CaCl_2$, 10 HEPES (pH ajustado a 7.35 con HCl). La generación de los pulsos, la adquisición de los datos, y los análisis fueron llevados a cabo utilizando una PC equipada con una interfaz Digidata 1320 A/D en conjunción con Clampex 8 (Axon Instruments Inc.). Para activar el ΔF508–CFTR, se añadieron 10 µM de forskolina y 20 µM de genisteína al baño y se supervisó la relación entre corriente voltaje cada 30 segundos.

Identificación de Compuestos Potenciadores

También se investigó la capacidad de los potenciadores ΔF508–CFTR para incrementar la corriente Cl^- microscópica ΔF508–CFTR Cl^-($I_{\Delta F508}$) en células NIH3T3 que de manera estable expresaban ΔF508–CFTR para lo cual se utilizaron técnicas de registro de parche perforado. Los potenciadores identificados a partir de los ensayos ópticos evocaron un incremento, dependiente de la dosis, en $I\Delta_{F508}$ con una potencia y eficacia similares a las observadas en los ensayos ópticos. En la totalidad de las células examinadas, el potencial de inversión antes y durante la aplicación del potenciador era de aproximadamente –30 mV, que es el valor calculado para EC_l (–28 mV).

Cultivo de células

Se utilizaron fibroblastos de ratón NIH3T3 que de manera estable expresaban ΔF508–CFTR, para los registros de células enteras. Las células son mantenidas a 37 ºC bajo 5% CO_2 y 90 % de humedad en medio Eagle modificado con Dulbecco

complementado con 2 mM glutamina, suero bovino fetal al 10%, 1 X NEAA, β–ME, 1 X pen/estrep, y 25 mM HEPES en frascos de cultivo de 175 cm^2. Para los registros de células enteras, una cantidad de 2.500–5.000 células fueron sembradas sobres placas de vidrio recubiertas con poli–L–lisina y cultivadas durante 24 – 48 horas a 27 °C durante su utilización a efectos de ensayar la actividad de los potenciadores; y se los sometió a incubación con o sin el compuesto de corrección a 37 °C para medir la actividad de los correctores.

Registros de canal simple

Se observó la actividad de gating ΔF508–CFTR corregidos en wt–CFTR y temperatura expresadas en células NIH3T3 para lo cual se utilizaron registros de parches de membrana extirpadas de dentro hacia fuera, como anteriormente descrito (Dalemans, W., Barbry, P., Champigny, G., Jallat, S., Dott, K., Dreyer, D., Crystal, R.G., Pavirani, A., Lecocq, J–P., Lazdunski, M. (1991) *Nature* 354, 526 – 528)para lo cual se utilizó un amplificador de parche–abrazadera 200B (Axon Instruments Inc.). La pipeta contenía (en mM): 150 NMDG, 150 ácido aspártico, 5 $CaCl_2$, 2 $MgCl_2$, y 10 HEPES (pH ajustado a 7,35 con base Tris). El baño contenía (en mM): 150 NMDG–Cl, 2 $MgCl_2$, 5 EGTA, 10 TES, y 14 base Tris (pH ajustado a 7,35 con HCl). Después de la escisión, tanto wt– como ΔF508–CFTR fueron activados mediante la adición de 1 mM Mg–ATP, 75 nM de la subunidad catalítica de la proteína quinasa cAMP–dependiente (PKA; Promega Corp. Madison, WI), y 10 mM NaF para inhibir las proteínas fosfatasa, lo que impidió la corrida hacia abajo de la corriente. El potencial de la pipeta fue mantenido a 80 mV. Se analizó la actividad del canal a partir de los parches que contenían ≤ 2 canales activos. La cantidad máxima de aberturas simultáneas determinó el número de canales activos durante el desarrollo de un experimento. Para determinar la amplitud de la corriente de canal individual, los datos registrados de 120 segundos de actividad de la actividad de ΔF508–CFTR fueron eliminados por filtrado “off–line” a 100 Hz y seguidamente se los utilizó para construir histogramas de amplitud all–point que fueron ajustados con funciones multigaussianas utilizándose el software Bio–Patch Analysis (Bio–Logic Comp. Francia). La corriente microscópica total y la

probabilidad abierta (P_o) fueron determinadas a partir de 120 segundos de actividad de canal. Se determinó el P_o utilizando el software Bio–Patch o a partir de la relación P_o = I/i(N), donde I = corriente media, i = amplitud de la corriente de canal individual, y N = número de canales activos en el parche.

Cultivo de células

Se utilizaron fibroblastos de ratón NIH3T3 que de manera estable expresaban ΔF508–CFTR, para los registros de parche–abrazadera en membrana extirpada. Las células son mantenidas a 37 ºC bajo 5% CO_2 y 90 % de humedad en medio Eagle modificado con Dulbecco complementado con 2 mM glutamina, suero bovino fetal al 10%, 1 X NEAA, β–ME, 1 X pen/estrep, y 25 mM HEPES en frascos de cultivo de 175 cm^2. Para los registros de canales individuales, se sembraron 2.500–5.000 células fueron sembradas sobres placas de vidrio recubiertas con poli–L–lisina y cultivadas durante 24 – 48 hrs. a 27 °C antes de su utilización.

PROTOCOLO 2

Ensayos para detectar y medir las propiedades de corrección de ΔF508–CFTR, de los compuestos

Métodos ópticos del potencial de membrana para ensayar las propiedades de modulación de ΔF508–CFTR, de los compuestos.

El ensayo óptico del potencial de membrana utilizó sensores FRET sensibles al voltaje descritos por González and Tsien (*Ver* González, J. E. and R. Y. Tsien (1995) "Voltage sensing by fluorescence resonance energy transfer in single cells" Biophys J 69(4): 1272–80, y González, J. E. and R. Y. Tsien (1997) "Improved indicators of cell membrane potential that use fluorescence resonance energy transfer" Chem Biol 4(4): 269–77) en combinación con una instrumentación para medir los cambios de la fluorescencia tales como la lectora de sondas de Voltage/Ion (VIPR) (ver, González, J. E., K. Oades, et al. (1999) "Cell–based assays and instrumentation for screening ion–channel targets" Drug Discov Today 4(9): 431–439).

Estos ensayos sensibles al voltaje se basan en el cambio de la FRET (fluorescence resonante energy transfer, transferencia de energía de resonancia por fluorescencia)

entre el tinte sensible al voltaje, soluble en membrana, $DiSBAC_2(3)$, y un fosfolípido fluorescente, el CC_2–DMPE, que está fijado a la hoja externa de la membrana de plasma y actúa como un donante de FRET. Los cambios en el potencial de la membrana(V_m) hacen que el $DiSBAC_2$ (3) de carga negativa se redistribuya través de la membrana de plasma y la cantidad de transferencia de energía del CC_2–DMPE cambia de manera acorde. Los cambios en la emisión de la fluorescencia fueron supervisados mediante VIPR™ II, que es un manipulador integrado de líquidos y detector de fluorescencia destinado a llevar a cabo selecciones, basadas en células, en placas de microtitulación de 96 o de las 384 cavidades.

Identificación de los compuestos de corrección

Para identificar moléculas pequeñas que corrigen el prefecto de tráfico asociado con ΔF508–CFTR, se desarrolló un formato de ensayo de HTS de una sola adición. Las células fueron incubadas en medio libre de suero durante 16 horas a 37 °C en la presencia o ausencia (control negativo) del compuesto de ensayo. A título de control positivo, unas células aplicadas como recubrimiento en placas de 384 cavidades fueron sometidas a incubación durante 16 horas a 27 °C a un ΔF508–CFTR de "temperatura correcta". Las células fueron seguidamente enjugadas 3X con solución de Krebs Ringers y cargadas con los tintes sensibles al montaje. Para activar el ΔF508–CFTR, se añadieron 10 µM forskolina y potenciador de CFTR, la genisteína (20 µM), junto con medio libre Cl^-, a cada cavidad. La adición de medio libre de Cl^- promovió el eflujo de Cl^- en respuesta a la activación de la ΔF508–CFTR, y la despolarización resultante de la membrana fue supervisada ópticamente utilizándose los tintes sensores a voltaje basados en FRET.

Identificación de compuestos potenciadores

Para identificar potenciadores de ΔF508–CFTR, se desarrolló un formato de ensayo de HTS de doble adición. Durante la primera adición, a cada cavidad se le añadió un medio libre de Cl^-con o sin compuesto de ensayo. Después de 22 segundos, se añadió una segunda adición de medio libre de Cl^-que contenía 2 – 10 µM forskolina para activar el ΔF508–CFTR. La concentración extracelular de Cl^- después de ambas

adiciones era de 28 mM, lo que promovió el eflujo de Cl^- en respuesta a la activación de ΔF508–CFTR, y la despolarización resultante de la membrana fue supervisada ópticamente mediante la utilización de tintes sensores del voltaje basados en FRET.

Soluciones

Solución de baño #1: (en mM) NaCl 160, KCl 4.5, $CaCl_2$ 2, $MgCl_2$ 1, HEPES 10, pH 7,4 con NaOH.

Solución de baño libre de cloruro: Las sales cloruro en la Solución de Baño #1 (arriba han sido reemplazadas con sales gluconato.

CC_2–DMPE: Preparado como solución de trabajo 10 mM en DMSO y guardado a –20°C.

$DiSBAC_2$ (3): Preparado como solución de trabajo 10 mM en DMSO y guardado a –20°C.

Cultivo de células

Unos fibroplastos NIH3Y3 de ratón que de manera estable expresan ΔF508–CFTR son utilizados para mediciones ópticas del potencial de membranas. Las células son mantenidas a 37 ºC bajo 5% CO_2 y bajo una humedad del 90 % en medio Eagle modificado con Dulbecco complementado con 2 mM glutamina, suero bovino fetal al 10%, 1 X NEAA, β–ME, 1 X pen/estrep, y 25 mM HEPES en frascos de cultivo de 175 cm^2. Para todos los ensayos ópticos, las células fueron sembradas a razón de 30.000/cavidad en placas de 384 cavidades, recubiertas con matrigel, y se las cultivó durante 2 horas a 37 °C antes de cultivar a 27 °C durante 24 hrs. para el ensayo de potenciador. Para los ensayos de corrección, las células se cultivan a 27 °C o a 37 °C con y sin los compuestos durante 16 – 24 horas.

Ensayos electrofisiológicos para ensayar la propiedades de los compuestos para modular el ΔF508–CFTR

Ensayo en cámara Ussing

Los experimentos en cámara Ussing fueron llevados a cabo sobre células epiteliales polarizadas que expresan ΔF508–CFTR a efectos de caracterizar en mayor grado los aumentadores o inductores de ΔF508–CFTR identificados en los ensayos ópticos.

Unas células epiteliales $FRT^{\Delta F508-CFTR}$ cultivadas en insertos de cultivo Costar Snapwell™ fueron montadas en una cámara Ussing (Physiologic Instruments, Inc., San Diego), y las monocapas fueron cortocircuitadas de manera continua mediante un sistema Voltage–Clamp (Department of Bioengineering, University of Iowa, y Physiologic Instruments, Inc., San Diego, CA). Se midió la resistencia transepitelial aplicando un pulso de 2–mV. Bajo estas condiciones, los epitelios FRT demostraron resistencias de 4 KΩ/ cm^2 o más. Las soluciones fueron mantenidas a 27 ºC y se las hizo burbujear con aire. Se corrigió el potencial desplazado de los electrodos y se corrigió la resistencia del fluido utilizando un inserto libre de células. Bajo estas condiciones, la corriente refleja el flujo de Cl^- a través del ΔF508–CFTR expresado en la membrana apical. Se adquirió el I_SC digitalmente mediante una interfaz MP100A–CE y software AcqKnowledge (*v*3.2.6; BIOPAC Systems, Santa Barbara, CA).

Identificación de los compuestos de corrección

El protocolo típico utilizó un gradiente de concentración de Cl^- de basolateral a apical. Para establecer este gradiente, se utilizó ringer normal sobre la membrana basolateral, mientras que el NaCl fue reemplazado por gluconato de sodio equimolar (titulado a pH 7,4 con NaOH) con lo que se obtuvo un gran gradiente de concentraciones de Cl^- a través del epitelio. Todos los experimentos fueron llevados a cabo con monocapas intactas. Para activar por completo el ΔF508–CFTR, se aplicó forskolina (10 µM) y el inhibidor de PDE, IBMX (100 µM), seguido por la adición del potenciador de CFTR, la genisteína (50 µM).

Tal como se observó en otros tipos de células, la incubación a baja temperatura de las células FRT que de manera estable expresan ΔF508–CFTR incrementó la densidad funcional del CFTR en la membrana de plasma. Para determinar la actividad de los compuestos de corrección, las células fueron incubadas con 10 µM del compuesto de ensayo durante 24 horas a 37°C y fueron suficientemente lavadas 3X antes del registro.El I_SC mediado por cAMP– y genisteína en las células tratadas con compuesto se normalizó a los controles a 27°C y 37°C y se lo expresó como una actividad porcentual. La preincubación de las células con el compuesto de corrección

incrementó de manera significativa el I_{SC} mediado por cAMP– y genisteína en comparación con los controles a 37 °C,

Identificación de los compuestos potenciadores

El protocolo típico utilizó un gradiente de concentración de Cl^- de basolateral a apical. Para establecer este gradiente, se utilizó ringer normal sobre la membrana basolateral, y se lo permeabilizó con niastatina (360 µg/(ml), mientras que el NaCl apical fue reemplazado por gluconato de sodio equimolar (titulado a pH 7,4 con NaOH) con lo que se obtuvo un gradiente de concentraciones de Cl^- a través del epitelio. Todos los experimentos fueron llevados 30 minutos después de la permeabilización con niastina. El forskolina (10 µM) y todos los compuestos de ensayo fueron añadidos a ambos lados de los insertos de cultivo celular. La eficacia de los potenciadores ΔF508–CFTR putativos fue comparada con la del potenciador conocido, la genisteína.

Soluciones

Solución basolateral (en mM): NaCl (135), $CaCl_2$ (1,2), $MgCl_2$ (1,2), K_2HPO_4 (2.4), $KHPO_4$ (0.6), ácido *N*–2–hidroxietilpiperazin–N'–2–etanosulfónico (HEPES) (10), y dextrosa (10). La solución fue titulada a pH 7,4 con NaOH.

Solución apical (en mM): Igual que la solución basolateral, habiéndose reemplazado el NaCl por Na Gluconato (135).

Cultivo de células

Unas células epiteliales de rata de Fisher (FRT) que expresan ΔF508–CFTR ($FRT^{\Delta F508-CFTR}$) fueron utilizadas para experimentos en la cámara de Ussing para determinar los aumentadores o inductores putativos de ΔF508–CFTR identificados a partir de nuestros ensayos ópticos. Las células fueron cultivadas en insertos de células de cultivo Costar Snapwell y sometidas a cultivo durante cinco días a 37 °C y 5% CO_2 en medio de Coon's modified Ham's F–12 complementado con suero fetal de bovino al 5%, 100 U/ml de penicilina, y 100 µg/ml de estreptomicina. Antes de su utilización para caracterizar la actividad potenciadora de los compuestos, las células fueron cultivadas a 27 °C durante 16 – 48 horas para corregir el ΔF508–CFTR. Para

determinar la actividad de los compuestos de corrección, las células fueron incubados a 27 °C o a 37 °C con y sin la adición de compuestos durante 24 horas.

Registros de células enteras

La corriente microscópica de ΔF508–CFTR ($I_{\Delta F508}$) en las células NIH3T corregidas en temperatura y compuesto de ensayo que de manera estable expresaban ΔF508–CFTR fue supervisada mediante el registro de células enteras en parche perforado. En pocas palabras, unos registros de voltaje–abrazadera de $I_{\Delta F508}$ fueron llevados a cabo a temperatura ambiente mediante un amplificador de parche–abrazadera Axopatch 200B (Axon Instruments Inc., Foster City, CA). Todos los registros fueron adquiridos con una frecuencia de muestreo de 10 kHz y filtrados en pase bajo a 1 kHz. Las pipetas tuvieron una resistencia de5 – 6 MΩ cuando estaban llenas con la solución intracelular. Bajo estas condiciones de registro, el potencial inverso calculado para Cl^- (EC_l) a temperatura ambiente era de –28 mV. Todos los registros tenían una resistencia de sello > 20 GΩ y una resistencia en serie < 15 MΩ. La generación de los pulsos, la adquisición de los datos, y el análisis fueron llevados a cabo en una PC equipada con una interfaz Digidata 1320 A/D en conjunción con Clampex 8 (Axon Instruments Inc.). El baño contenía < 250 µl de solución salina y fue perfundido de manera continua con una velocidad de 2 ml/min utilizándose un sistema de perfusión impulsado por gravedad.

Identificación los compuestos de corrección

Para determinar la actividad de los compuestos de corrección para incrementar la densidad del ΔF508–CFTR funcional en la membrana de plasma, utilizamos las técnicas de registro de parche perforado anteriormente descritos para medir la densidad de la corriente después de un tratamiento de 24 horas con los compuestos de corrección. Para activar por completo el ΔF508–CFTR, se añadieron 10 µM de forskolina y 20 µM de genisteína a las células. Bajo nuestras condiciones de registro, la densidad de la corriente después de una incubación de 24 horas a 27 ℃ era superior a la observada después de 24 horas de incubación a 37 ℃. Estos resultados son compatibles con los efectos conocidos de la incubación a baja temperatura, sobre

la densidad del ΔF508–CFTR en la membrana del plasma. Para determinar los efectos de los compuestos de corrección sobre la densidad de la corriente CFTR, las células fueron incubadas con 10 µM del compuesto de ensayo durante 24 horas a 37 ºC, y se comparó con los controles a 27 ºC y 37 ºC (porcentaje de actividad). Antes del registro, las células fueron lavadas 3X con medio de registro extracelular a efectos de remover cualquier resto de compuesto de ensayo. La preincubación con 10 µM de compuesto de corrección aumentó de manera significativa la corriente dependiente de cAMP– y genisteína en comparación con los controles a 37 ºC.

Identificación de los compuestos potenciadores

También se investigó la capacidad de los potenciadores ΔF508–CFTR para incrementar la corriente de Cl^- macroscópica de ΔF508–CFTR Cl^-($I_{\Delta F508}$) en las células NIH3T3 que de manera estable expresaban ΔF508–CFTR, paralo cual se utilizaron técnicas de registro de parche perforado. Los potenciadores identificados de los ensayos ópticos evocaron un incremento, función de la dosis, en el $I_{\Delta F508}$ con una potencia y eficacia similares a las observadas en los ensayos ópticos. En todas las células examinadas, el potencial Inverso antes y durante la aplicación del potenciador, era de aproximadamente –30 mV, que es el valor calculado para EC_l (–28 mV).

Soluciones

Solución intracelular (en mM): Cs–aspartato (90), CsCl (50), $MgCl_2$ (1), HEPES (10), y 240 µg/ml anfotericina–B (pH ajustado a 7,35 con CsOH).

Solución extracellular (en mM): *N*–metil–D–glucamina (NMDG)–Cl (150), $MgCl_2$ (2), $CaCl_2$ (2), HEPES (10) (pH ajustado a 7,35 con HCl).

Cultivo de células

Para los registros de células enteras se utilizaron fibroblastos de ratón NIH3T3 que de manera estable expresan ΔF508–CFTR. Las células son mantenidas a 37 ºC en 5% CO_2 y 90 % de humedad en medio Eagle modificado con Dulbecco complementado con 2 mM de glutamina, suero bovino fetal al 10%, 1 X NEAA, β–ME, 1 X pen/estrep, y 25 mM HEPES en frascos de cultivo de 175 cm^2. Para los registros de células enteras, se sembraron 2.500 – 5.000 células sobre placas de vidrio recubiertas con poli–L–

lisina, y se las cultivó durante 24 – 48 hrs. a 27 °C antes de su utilización para ensayar la actividad de los potenciadores; y se las incubó con o sin el compuesto de corrección a 37 °C a efectos de medir la actividad de los correctores.

Registros de canal simple

Se observaron las actividades de canal simple del ΔF508–CFTR, corregido en temperatura, expresado establemente en las células NIH3T3 y las actividades de los compuestos potenciadores dos utilizando un parche de membrana extirpado dentro para fuera. En pocas palabras, unos registros de voltaje–abrazadera de la actividad de canal simple fueron llevados a cabo a temperatura ambiente, con un amplificador de parche–abrazadera Axopatch 200B. Todos los registros fueron adquiridos con una frecuencia de muestreo de 10 kHz y filtrados con pase bajo a 400 Hz. Las pipetas de parche fueron fabricadas con vidrio Corning Kovar Sealing #7052 (World Precision Instruments, Inc., Sarasota, FL) y tenían una resistencia de 5 – 8 MΩ cuando estaban llenas con la solución extracelular. El ΔF508–CFTR fue activado después de escisión, mediante la adición de 1 mM Mg–ATP, y 75 nM de la proteína quinasa cAMP–dependiente, subunidad catalítica (PKA; Promega Corp. Madison, WI). Después de haberse estabilizado la actividad del canal, el parche fue perifusionadomediante un sistema de microperfusión impulsado por gravedad. El flujo ingresante fue colocado adyacentemente al parche, resultando un intercambio completo de la solución en 1 – 2 segundos. Para mantener la actividad de ΔF508–CFTR durante la perifusión rápida, se añadió el inhibidor fosfatasa no específico F^- (10 mM NaF) a la solución del baño. Bajo estas condiciones de registro, la actividad del canal permaneció constante a lo largo de la duración del registro del parche (hasta 60 min). Las corrientes producidas por la carga positiva que se movía desde las soluciones intra– a extracelulares (aniones que se mueven en la dirección opuesta), se muestran como corrientes positivas. El potencial de la pipeta (V_p) se mantuvo a 80 mV.

Se analizó la actividad del canal a partir de los parches que contenían ≤ 2 canales activos. La cantidad máxima de aberturas simultáneas determinó el número de canales activos durante el desarrollo de un experimento. Para determinar la amplitud

de la corriente de canal individual, los datos registrados de 120 segundos de actividad de la actividad de ΔF508–CFTR fueron eliminados por filtrado “off–line” a 100 Hz y Seguidamente se los utilizó para construir histogramas de amplitud all–point que fueron ajustados con funciones multigaussianas utilizándose el software Bio–Patch Analysis (Bio–Logic Comp. Francia). La corriente microscópica total y la probabilidad abierta (P_o) fueron determinadas a partir de 120 segundos de actividad de canal. Se determinó el P_o utilizando el software Bio–Patch o a partir de la relación $P_o = I/i(N)$, donde I = corriente media, i = amplitud de la corriente de canal individual, y N = número de canales activos en el parche.

Soluciones

Solución extracelular (en mM): NMDG (150),ácido aspártico (150), $CaCl_2$ (5), $MgCl_2$ (2), y HEPES (10) (pH ajustado a 7,35 con base Tris).

Solución Intracelular (en mM): NMDG–Cl (150), $MgCl_2$ (2), EGTA (5), TES (10), y Tris base (14) (pH ajustado a 7.35 con HCl).

Cultivo de células

Unos fibroplastos NIH3T3 de ratón que de manera estable expresan ΔF508–CFTR son utilizados para registros de parque–abrazadera de membrana. Las células son mantenidas a 37 ºC bajo 5% CO_2 y bajo una humedad del 90 % en medio Eagle modificado con Dulbecco complementado con 2 mM glutamina, suero bovino fetal al 10%, 1 X NEAA, β–ME, 1 X pen/estrep, y 25 mM HEPES en frascos de cultivo de 175 cm^2. Para los registros de canal individuales, 2.500 – 5.000 células fueron aplicadas sobre cubiertas de vidrio recubiertas con poli–L–lisina, y se las cultivó durante 24–48 horas antes de su utilización.

Los compuestos de la Fórmula I son útiles como moduladores de la actividad de CTFR. En la siguiente Tabla 3 se muestra la EC_30 y la eficacia relativa de los compuestos de la Tabla 1. En la siguiente Tabla 3, rigen los siguientes significados. EC_30: “+++” significa < 3 uM; “++” significa entre 3 uM y 10 uM; “+” significa mayor de 10 uM**.**

Comp. N.º	EC_{30} (µM)
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	++

Comp. N.º	EC_{30} (μM)
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	+++

Comp. N.º	EC_{30} (μM)
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	+++

Comp. N.º	EC_{30} (μM)
79	++
80	+++
81	+++
82	+++
83	+++
84	+++
85	++
86	++
87	+++
88	+++
89	+++
90	+++
91	++
92	+++
93	+++
94	+++
95	+++
96	+++
97	+++
98	+++
99	+++
100	+++
101	+++
102	+++
103	+++
104	+++

Comp. N.º	EC_{30} (μM)
105	+++
106	+++
107	+++
108	+++
109	+++
110	+++
111	+++
112	+++
113	++
114	+++
115	+++
116	++
117	+++
118	++
119	+++
120	+++
121	++
122	++
123	+++
124	++
125	++
126	+++
127	+++
128	+++
129	++
130	+++

Comp. N.º	EC_{30} (μM)
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	+++

Comp. N.º	EC_{30} (μM)
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	+++

Comp. N.º	EC_{30} (μM)
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	+++

Comp. N.º	EC_{30} (μM)
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	+++

Comp. N.º	EC_{30} (μM)
235	+++
236	++
237	++
238	+++
239	+++
240	++
241	+++
242	+++
243	+++
244	+++
245	++
246	++
247	+++
248	+++
249	+++
250	+++
251	+++
252	+++
253	+++
254	++
255	+++
256	+++
257	+++
258	++
259	+++
260	++

Comp. N.º	EC_{30} (μM)
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	+++

Comp. N.º	EC_{30} (μM)
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	+++

Comp. N.º	EC_{30} (µM)
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	+++

Comp. N.º	EC_{30} (μM)
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	+++

Comp. N.º	EC_{30} (μM)
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	+++

Comp. N.º	EC_{30} (µM)
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	+++

Comp. N.º	EC_{30} (μM)
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	+++

Comp. N.º	EC_{30} (µM)
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	+++

Comp. N.º	EC_{30} (μM)
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	+++

Comp. N.º	EC_{30} (μM)
495	++
496	+++
497	+++
498	+++
499	++
500	+++
501	+++
502	+++
503	+++
504	+++
505	++
506	+++
507	+++
508	++
509	+++
510	+++
511	+++
512	++
513	++
514	+
515	+++
516	+++
517	++
518	+++
519	++
520	+++

Comp. N.º	EC_{30} (μM)
521	++
522	+++
523	+++
524	++
525	++
526	+++
527	+++
528	+++
529	++
530	+++
531	+++
532	++
533	+++
534	++
535	+++
536	+++
537	+++
538	+++
539	+
540	+
541	+++
542	+++
543	++
544	+++
545	++
546	++

Comp. N.º	EC_{30} (μM)
547	+++
548	+++
549	+++
550	++
551	+++
552	++
553	+++
554	+++
555	+++
556	+
557	+++
558	+++
559	+++
560	+++
561	+++
562	+++
563	+++
564	++
565	+
566	+
567	++
568	+++
569	+++
570	+++
571	++
572	+++

Comp. N.º	EC_{30} (μM)
573	+++
574	++
575	+++
576	+++
577	++
578	+++
579	+++
580	+++
581	+++
582	++
583	+++
584	++
585	+++
586	+++
587	+++
588	++
589	+++
590	+++
591	+++
592	+++
593	+++
594	++
595	+++
596	++
597	+++
598	++

Comp. N.º	EC_{30} (μM)
599	+++
600	+++
601	+++
602	+++
603	+++
604	+++
605	+++
606	++
607	+++
608	++
609	+++
610	+++
611	+++
612	+++
613	+++
614	+++
615	+++
616	+++
617	+++
618	++
619	+++
620	+++
621	+++
622	+++
623	++
624	++

Comp. N.º	EC_{30} (μM)
625	+++
626	+++
627	+
628	+++
629	+++
630	+++
631	+++
632	++
633	+++
634	+++
635	+
636	++
637	++
638	++
639	+++
640	++
641	+++
642	+++
643	++
644	+++
645	++
646	++
647	+++
648	+++
649	++
650	++

Comp. N.º	EC_{30} (μM)
651	+++
652	++
653	+
654	+++
655	+++
656	+++
657	+++
658	+++
659	++
660	+
661	+++
662	+
663	+++
664	+++
665	+++
666	++
667	+++
668	+++
669	+++
670	++
671	+++
672	+++
673	+++
674	+++
675	+++
676	+++

Comp. N.º	EC_{30} (μM)
677	++
678	+++
679	+++
680	+++
681	+++
682	+++
683	+++
684	+++
685	+++
686	+++
687	++
688	+++
689	+++
690	++
691	+++
692	+++
693	+++
694	+++
695	+++
696	+++
697	+++
698	
699	+++
700	+++
701	+++
702	++

Comp. N.º	EC_{30} (μM)
703	+++
704	++
705	+++
706	+++
707	+
708	+++
709	+++
710	+++
711	+++
712	+++
713	++
714	+++
715	+++
716	+++
717	+++
718	+++
719	+++
720	+++
721	++
722	+
723	++
724	+++
725	+++
726	++
727	+
728	++

Comp. N.º	EC_{30} (μM)
729	++
730	+++
731	+++
732	+++
733	+++
734	+++
735	+++
736	+++
737	+++
738	+++
739	++
740	++
741	+++
742	+++
743	+++
744	+++
745	++
746	+++
747	+++
748	++
749	+++
750	+++
751	+++
752	++
753	++
754	+++

Comp. N.º	EC_{30} (μM)
755	++
756	+++
757	+++
758	++
759	+++
760	++
761	+++
762	++
763	+++
764	+++
765	++
766	++
767	+++
768	++
769	+++
770	++
771	+++
772	+++
773	+++
774	+++
775	+++
776	+++
777	+++
778	+++
779	+++
780	+++

Comp. N.º	EC_{30} (μM)
781	+
782	+++
783	+++
784	+++
785	+++
786	+
787	+++
788	+++
789	+++
790	+++
791	++
792	++
793	+++
794	+++
795	+++
796	+++
797	+
798	+++
799	+
800	++
801	+
802	+++
803	+++
804	+++
805	+++
806	++

Comp. N.º	EC_{30} (μM)
807	+++
808	++
809	++
810	++
811	+++
812	++
813	+++
814	+++
815	++
816	++
817	+++
818	+++
819	+
820	+
821	++
822	+++
823	+
824	++
825	++
826	+++
827	+++
828	+++
829	+++
830	+++
831	+++
832	+++

Comp. N.º	EC_{30} (μM)
833	+++
834	+++
835	++
836	++
837	+++
838	++
839	++
840	+++
841	+++
842	+++
843	++
844	++
845	+++
846	+++
847	+++
848	+++
849	+
850	+++
851	+++
852	++
853	+++
854	++
855	+
856	++
857	+++
858	++

Comp. N.º	EC_{30} (μM)
859	+++
860	++
861	++
862	+++
863	++
864	+++
865	+++
866	+++
867	+++
868	+++
869	+++
870	++
871	+++
872	++
873	+++
874	+++
875	+++
876	+++
877	+++
878	++
879	+
880	++
881	+++
882	+++
883	++
884	++

Comp. N.º	EC_{30} (μM)
885	++
886	+++
887	+++
888	++
889	++
890	+++
891	+++
892	++
893	+++
894	+++
895	+++
896	+++
897	+++
898	+++
899	+++
900	+++
901	++
902	+++
903	++
904	+++
905	+++
906	+++
907	+++
908	+
909	+++
910	+++

Comp. N.º	EC_{30} (μM)
911	+++
912	+++
913	++
914	+++
915	+++
916	+++
917	++
918	+++
919	+++
920	+++
921	++
922	+++
923	+++
924	+++
925	+++
926	+++
927	++
928	+++
929	++
930	++
931	+++
932	+
933	+++
934	+++
935	++
936	++

Comp. N.º	EC_{30} (μM)
937	+++
938	++
939	+++
940	+++
941	+++
942	+++
943	+
944	+++
945	+++
946	++
947	+++
948	+++
949	+++
950	+++
951	+++
952	+++
953	+++
954	+++
955	++
956	+++
957	+++
958	+++
959	+++
960	++
961	+++
962	++

Comp. N.º	EC_{30} (μM)
963	++
964	+++
965	+++
966	+
967	+++
968	+++
969	+++
970	
971	+++
972	+++
973	+++
974	+++
975	++
976	++
977	++
978	+++
979	+++
980	++
981	++
982	++
983	++
984	+++
985	+++
986	++
987	+++
988	+++

Comp. N.º	EC_{30} (μM)
989	+++
990	+++
991	+++
992	+++
993	+++
994	+++
995	+++
996	+++
997	++
998	++
999	++
1000	+++
1001	++
1002	+++
1003	+
1004	+++
1005	+++
1006	+++
1007	+++
1008	+++
1009	+++
1010	+++
1011	+++
1012	+++
1013	+++
1014	+++

Comp. N.º	EC_{30} (μM)
1015	+++
1016	+++
1017	++
1018	++
1019	+++
1020	+++
1021	+++
1022	++
1023	+++
1024	++
1025	+++
1026	++
1027	++
1028	++
1029	++
1030	+++
1031	+++
1032	+++
1033	+++
1034	+++
1035	+++
1036	+
1037	++
1038	++
1039	+++
1040	+++

Comp. N.º	EC_{30} (μM)
1041	+++
1042	+++
1043	+++
1044	+++
1045	++
1046	++
1047	+++
1048	+++
1049	+++
1050	++
1051	+++
1052	+++
1053	++
1054	+++
1055	++
1056	+++
1057	+
1058	+++
1059	+++
1060	+++
1061	+++
1062	+++
1063	+++
1064	+++
1065	+++
1066	++

Comp. N.º	EC_{30} (μM)
1067	+++
1068	+++
1069	+++
1070	+++
1071	+++
1072	++
1073	+
1074	++
1075	+++
1076	+++
1077	+++
1078	++
1079	+++
1080	+++
1081	++
1082	+
1083	+++
1084	++
1085	+++
1086	++
1087	+++
1088	+++
1089	+++
1090	+++
1091	+++
1092	++

Comp. N.º	EC_{30} (μM)
1093	++
1094	+++
1095	++
1096	++
1097	+++
1098	+++
1099	+++
1100	+++
1101	+++
1102	+++
1103	+++
1104	+++
1105	+
1106	+
1107	+++
1108	+++
1109	++
1110	+++
1111	+++
1112	++
1113	+++
1114	
1115	+
1116	++
1117	+++
1118	+++

Comp. N.º	EC_{30} (μM)
1119	++
1120	+++
1121	+++
1122	++
1123	+++
1124	+++
1125	++
1126	+
1127	+++
1128	++
1129	++
1130	++
1131	+++
1132	+++
1133	+++
1134	+++
1135	+++
1136	+++
1137	++
1138	+++
1139	+++
1140	+++
1141	++
1142	++
1143	++
1144	+++

Comp. N.º	EC_{30} (μM)
1145	+++
1146	++
1147	++
1148	+++
1149	+++
1150	+++
1151	++
1152	+
1153	+++
1154	++
1155	++
1156	+++
1157	+++
1158	+++
1159	+++
1160	+++
1161	+++
1162	+++
1163	+++
1164	++
1165	++
1166	+++
1167	+++
1168	+++
1169	++
1170	+++

Comp. N.º	EC_{30} (μM)
1171	+++
1172	++
1173	+++
1174	+++
1175	+++
1176	+++
1177	++
1178	+++
1179	++
1180	+++
1181	+++
1182	++
1183	+
1184	+++
1185	+++
1186	+++
1187	+++
1188	+++
1189	+++
1190	+++
1191	++
1192	+++
1193	+++
1194	+++
1195	+
1196	++

Comp. N.º	EC_{30} (μM)
1197	+++
1198	+++
1199	++
1200	++
1201	+++
1202	+++
1203	+
1204	+
1205	+++
1206	++
1207	+++
1208	+++
1209	+++
1210	+++
1211	++
1212	+++
1213	++
1214	++
1215	++
1216	+++
1217	+
1218	+++
1219	++
1220	+++
1221	+++
1222	+++

Comp. N.º	EC_{30} (μM)
1223	+++
1224	++
1225	+++
1226	+++
1227	+++
1228	++
1229	+++
1230	++
1231	+++
1232	+++
1233	++
1234	+++
1235	+++
1236	++
1237	++
1238	+++
1239	+++
1240	+++
1241	+++
1242	+++
1243	+++
1244	+++
1245	+
1246	+++
1247	+++
1248	+++

Comp. N.º	EC_{30} (μM)
1249	+++
1250	+++
1251	++
1252	+++
1253	++
1254	+++
1255	+++
1256	++
1257	++
1258	+++
1259	+++
1260	+++
1261	+++
1262	++
1263	+++
1264	+++
1265	++
1266	+++
1267	+++
1268	+++
1269	+++
1270	+++
1271	+++
1272	+++
1273	+++
1274	+++

Comp. N.º	EC_{30} (μM)
1275	+++
1276	++
1277	+++
1278	+
1279	+++
1280	+++
1281	++
1282	+++
1283	+++
1284	+++
1285	+++
1286	+++
1287	+++
1288	++
1289	+++
1290	+++
1291	++
1292	+
1293	++
1294	+++
1295	+++
1296	+
1297	+++
1298	++
1299	++
1300	+++

Comp. N.º	EC_{30} (μM)
1301	++
1302	++
1303	+++
1304	+++
1305	+++
1306	+++
1307	++
1308	+++
1309	+++
1310	+++
1311	+++
1312	++
1313	+++
1314	+++
1315	+++
1316	+++
1317	+++
1318	+++
1319	+++
1320	+++
1321	++
1322	++
1323	+
1324	+++
1325	+++
1326	++

Comp. N.º	EC_{30} (μM)
1327	+++
1328	+++
1329	++
1330	+++
1331	+
1332	+++
1333	+++
1334	+++
1335	+++
1336	+++
1337	+++
1338	++
1339	+++
1340	+++
1341	+++
1342	+++
1343	+++
1344	++
1345	+++
1346	+++
1347	+++
1348	+++
1349	+++
1350	+
1351	++
1352	+++

Comp. N.º	EC_{30} (μM)
1353	+
1354	+++
1355	++
1356	+++
1357	+++
1358	+++
1359	
1360	+++
1361	+++
1362	+++
1363	+++
1364	+++
1365	+++
1366	+++
1367	+++
1368	+++
1369	+++
1370	+++
1371	+++
1372	+++
1373	+++
1374	+++
1375	++
1376	+++
1377	+++
1378	+++

Comp. N.º	EC_{30} (μM)
1379	+++
1380	+++
1381	++
1382	+
1383	+++
1384	+++
1385	+++
1386	++
1387	+++
1388	+++
1389	+++
1390	+++
1391	+++
1392	+++
1393	+++
1394	+++
1395	+++
1396	+++
1397	+++
1398	++
1399	+++
1400	+++
1401	+++
1402	+++
1403	+++
1404	+++

Comp. N.º	EC_{30} (μM)
1405	+++
1406	+++
1407	+++
1408	+++
1409	+++
1410	+++
1411	+++
1412	+++
1413	+++
1414	+++
1415	+++
1416	+++
1417	++
1418	+++
1419	+++
1420	++
1421	+++
1422	+++
1423	+++
1424	+++
1425	+++
1426	+++
1427	+++
1428	+++
1429	+++
1430	+++

Comp. N.º	EC_{30} (μM)
1431	+++
1432	+++
1433	++
1434	+++
1435	+++
1436	++
1437	++
1438	+++
1439	++
1440	+++
1441	++
1442	+++
1443	+++
1444	+++
1445	+++
1446	+++
1447	+++
1448	
1449	+++
1450	+++
1451	+++
1452	+++
1453	+++
1454	+++
1455	+++
1456	+++

Comp. N.º	EC_{30} (μM)
1457	+++
1458	+++
1459	+++
1460	+++
1461	+++
1462	+++
1463	+++
1464	+++
1465	+++
1466	++
1467	+++
1468	+++
1469	++
1470	+++
1471	+++
1472	+++
1473	+++
1474	+++
1475	+++
1476	+++
1477	+++
1478	+++
1479	+++
1480	+++
1481	+++
1482	+++

Comp. N.º	EC_{30} (μM)
1483	+++
1484	+++
1485	+++
1486	+++
1487	+++
1488	+++
1489	+++
1490	+++
1491	++
1492	++
1493	+++
1494	+++
1495	+++
1496	+++
1497	+++
1498	+++
1499	++
1500	+++
1501	+++
1502	+++
1503	++
1504	+++
1505	+++
1506	+++
1507	++
1508	+++

Comp. N.º	EC_{30} (μM)
1509	+++
1510	+++
1511	+++
1512	+++
1513	+++
1514	+++
1515	+++
1516	+++
1517	+++
1518	+++
1519	+++
1520	+++
1521	+++
1522	+++
1523	+++
1524	+++
1525	+++
1526	+++
1527	+++
1528	++
1529	+++
1530	+++
1531	++
1532	+++
1533	+++
1534	++

Comp. N.º	EC_{30} (μM)
1535	+++
1536	++
1537	+++
1538	+
1539	+++
1540	+
1541	+++
1542	+++
1543	
1544	+++
1545	+++
1546	+++
1547	++
1548	+++
1549	+++
1550	++
1551	+++
1552	+++
1553	+++
1554	+++
1555	+++
1556	+++
1557	+++
1558	++
1559	+++
1560	+++

Comp. N.º	EC_{30} (μM)
1561	+++
1562	+++
1563	+++
1564	++
1565	+
1566	+++
1567	+++
1568	+++
1569	+++
1570	+++
1571	+++
1572	+++
1573	+++
1574	++
1575	++
1576	+++
1577	+++
1578	+++
1579	+++
1580	+++
1581	+++
1582	+++
1583	++
1584	+++
1585	+++
1586	+++

Comp. N.º	EC_{30} (μM)
1587	+++
1588	+++
1589	+++
1590	+++
1591	+++
1592	+++
1593	+++
1594	+++
1595	+++
1596	+++
1597	+++
1598	+++
1599	+++
1600	+++
1601	+++
1602	+++
1603	++
1604	+++
1605	+++
1606	+++
1607	++
1608	+++
1609	+++
1610	+++
1611	+++
1612	+++

Comp. N.º	EC_{30} (μM)
1613	+++
1614	+++
1615	+++
1616	+++
1617	+++
1618	+++
1619	+++
1620	+++
1621	+++
1622	+++
1623	+++
1624	+++
1625	++
1626	+++
1627	+++
1628	+++
1629	+++
1630	+++
1631	++
1632	++
1633	+++
1634	++
1635	+++
1636	++
1637	+++
1638	+++

Comp. N.º	EC_{30} (μM)
1639	+++
1640	+++
1641	+++
1642	+++
1643	++
1644	+++
1645	+++
1646	+++
1647	+++
1648	+++
1649	++
1650	+++
1651	++
1652	+++
1653	+++
1654	+++
1655	+++
1656	+++
1657	+++
1658	++
1659	+++
1660	+++
1661	+++
1662	++
1663	+++
1664	+++

Comp. N.º	EC_{30} (μM)
1665	+++
1666	+++
1667	++
1668	+++
1669	+++
1670	++
1671	+++
1672	+++
1673	+++
1674	+++
1675	++
1676	+++
1677	+++
1678	+
1679	+++
1680	+++
1681	+++
1682	+++
1683	+++
1684	+++
1685	+++
1686	+++
1687	+++
1688	+++
1689	+++
1690	+++

Comp. N.º	EC_{30} (μM)
1691	++
1692	++
1693	+++
1694	+++
1695	+++
1696	+++
1697	+++
1698	+++
1699	+++
1700	+++
1701	+++
1702	+++
1703	+++
1704	+++
1705	+++
1706	++
1707	++
1708	+++
1709	+++
1710	+++
1711	+++
1712	+++
1713	+++
1714	++
1715	+++
1716	++

Comp. N.º	EC_{30} (μM)
1717	+++
1718	+++
1719	+++
1720	+++
1721	+++
1722	+++
1723	+++
1724	+++
1725	++
1726	+++
1727	+++
1728	+++
1729	+++
1730	+++
1731	+++
1732	
1733	++
1734	+++
1735	+++
1736	++
1737	+++
1738	+++
1739	+++
1740	+++
1741	+++
1742	+++

Comp. N.º	EC_{30} (μM)
1743	+++
1744	++
1745	+++
1746	+++
1747	+++
1748	+++
1749	+++
1750	+++
1751	+++
1752	++
1753	++
1754	+++
1755	++
1756	+++
1757	+++
1758	+++
1759	+++
1760	++
1761	++
1762	+++
1763	+++
1764	++
1765	+++
1766	+++
1767	+++
1768	++

Comp. N.º	EC_{30} (μM)
1769	++
1770	+++
1771	+++
1772	++
1773	+++
1774	+++
1775	+++
1776	+++
1777	+++
1778	+++
1779	+++
1780	++
1781	+++
1782	+++
1783	+++
1784	+++
1785	+++
1786	++
1787	++
1788	+++
1789	+++
1790	+++
1791	+++
1792	+++
1793	+++
1794	++

Comp. N.º	EC_{30} (μM)
1795	+++
1796	+++
1797	+++
1798	+++
1799	+++
1800	+++
1801	+++
1802	+++
1803	+++
1804	+++
1805	++
1806	+++
1807	+++
1808	+++
1809	+++
1810	+++
1811	+++
1812	++
1813	+++
1814	+++
1815	+++
1816	+++
1817	+++
1818	+++
1819	++
1820	++

Comp. N.º	EC_{30} (μM)
1821	+++
1822	+++
1823	+++
1824	+++
1825	+++
1826	+++
1827	+++
1828	+++
1829	+++
1830	+++
1831	+++
1832	+++
1833	+++
1834	+++
1835	+++
1836	+++
1837	+++
1838	+++
1839	+++
1840	+++
1841	+++
1842	+++
1843	+++
1844	+++
1845	+++
1846	+++

Comp. N.º	EC_{30} (µM)
1847	+++
1848	+++
1849	++
1850	+++
1851	+++
1852	+++
1853	++
1854	+++
1855	+++
1856	+++
1857	+++
1858	++
1859	+++
1860	+++
1861	+++
1862	+++
1863	+++
1864	+++
1865	++
1866	+++
1867	+++
1868	+++
1869	+++
1870	++
1871	+++
1872	+++

Comp. N.º	EC_{30} (μM)
1873	+++
1874	+++
1875	++
1876	+++
1877	++
1878	++
1879	+++
1880	++
1881	+++
1882	+
1883	+++
1884	+++
1885	+++
1886	++
1887	+++
1888	++
1889	+++
1890	++
1891	+++
1892	+++
1893	+++
1894	+++
1895	+++
1896	+++
1897	+++
1898	++

Comp. N.º	EC_{30} (μM)
1899	+++
1900	++
1901	+++
1902	+++
1903	+++
1904	+++
1905	+++
1906	+++
1907	+++
1908	+++
1909	+++
1910	+++
1911	+++
1912	+++
1913	+++
1914	+++
1915	+++
1916	+++
1917	+++
1918	+++
1919	+++
1920	++
1921	+++
1922	+++
1923	++
1924	+++

Comp. N.º	EC_{30} (μM)
1925	+++
1926	+++
1927	+++
1928	++
1929	+++
1930	+++
1931	+++
1932	+++
1933	+++
1934	+++
1935	+++
1936	+++
1937	++
1938	+++
1939	++
1940	+++
1941	+++
1942	++
1943	++
1944	+++
1945	+++
1946	+++
1947	++
1948	+++
1949	+++
1950	+++

Comp. N.º	EC_{30} (μM)
1951	+++
1952	+++
1953	+++
1954	+++
1955	+++
1956	+++
1957	++
1958	+++
1959	+++
1960	+++
1961	+++
1962	+++
1963	+++
1964	+++
1965	+++
1966	+++
1967	++
1968	+++
1969	+++
1970	+++
1971	+++
1972	+++
1973	+++
1974	+++
1975	+++
1976	+++

Comp. N.º	EC_{30} (μM)
1977	+++
1978	+++
1979	+++
1980	+++
1981	+++
1982	++
1983	+++
1984	++
1985	++
1986	+++
1987	+++
1988	+++
1989	+++
1990	+++
1991	+++
1992	+++
1993	+++
1994	+++
1995	+++
1996	+++
1997	++
1998	+++
1999	++
2000	+++
2001	+++
2002	+++

Comp. N.º	EC_{30} (μM)
2003	+++
2004	+++
2005	++
2006	+++
2007	+++
2008	++
2009	+++
2010	+++
2011	+++
2012	+++
2013	+++
2014	+++
2015	+++
2016	++
2017	+++
2018	+++
2019	+++
2020	+++
2021	++
2022	+++
2023	+++
2024	++
2025	+++
2026	+++
2027	+++
2028	+++

Comp. N.º	EC_{30} (μM)
2029	+++
2030	+++
2031	+++
2032	++
2033	+++
2034	+++
2035	+++
2036	+++
2037	+++
2038	+++
2039	+++
2040	+++
2041	+++
2042	+++
2043	+++
2044	+++
2045	++
2046	+++
2047	++
2048	+++
2049	+++
2050	+++
2051	+++
2052	+++
2053	+++
2054	+++

Comp. N.º	EC_{30} (μM)
2055	+++
2056	++
2057	+++
2058	+++
2059	+++
2060	+++
2061	+++
2062	+++
2063	+++
2064	+++
2065	+++
2066	+++
2067	+++
2068	+++
2069	+++
2070	+++
2071	+++
2072	++
2073	+++
2074	++
2075	+++
2076	+++
2077	+++
2078	++
2079	+++
2080	++

Comp. N.º	EC_{30} (μM)
2081	+++
2082	++
2083	+++
2084	+++
2085	+++
2086	+++
2087	+++
2088	++
2089	+++
2090	+++
2091	+++
2092	+++
2093	+++
2094	+++
2095	+++
2096	+++
2097	+++
2098	+++
2099	+++
2100	+++
2101	+++
2102	+++
2103	+++
2104	+++
2105	+++
2106	+++

Comp. N.º	EC_{30} (μM)
2107	+++
2108	+++
2109	+++
2110	+
2111	+++
2112	++
2113	+++
2114	+++
2115	+++
2116	+++
2117	+++
2118	+++
2119	+++
2120	+++
2121	+++
2122	+++
2123	+++
2124	+++
2125	+++
2126	+++
2127	+++
2128	++
2129	+++
2130	+++
2131	+
2132	+++

Comp. N.º	EC_{30} (μM)
2133	+++
2134	+++
2135	++
2136	+++
2137	+++
2138	+++
2139	+++
2140	++
2141	+++
2142	+++
2143	+++
2144	+++
2145	+++
2146	+++
2147	+++
2148	++
2149	+++
2150	+++
2151	+++
2152	++
2153	+++
2154	+++
2155	++
2156	+++
2157	+
2158	++

Comp. N.º	EC_{30} (μM)
2159	+++
2160	++
2161	+++
2162	+++
2163	+++
2164	+++
2165	+++
2166	++
2167	+++
2168	+++
2169	+++
2170	+++
2171	+++
2172	+++
2173	+++
2174	++
2175	++
2176	+++
2177	+++
2178	+++
2179	+++
2180	+++
2181	+++
2182	+++
2183	+++
2184	+++

Comp. N.º	EC_{30} (μM)
2185	++
2186	+++
2187	+++
2188	+++
2189	+++
2190	+++
2191	+++
2192	+++
2193	+++
2194	+++
2195	+++
2196	+++
2197	+++
2198	+++
2199	++
2200	++
2201	+++
2202	+++
2203	+++
2204	+++
2205	+++
2206	+++
2207	+++
2208	+++
2209	+++
2210	+++

Comp. N.º	EC_{30} (μM)
2211	+++
2212	++
2213	+++
2214	+++
2215	++
2216	+++
2217	+++
2218	+++
2219	++
2220	++
2221	++
2222	++
2223	+++
2224	+++
2225	++
2226	++
2227	+++
2228	+++
2229	++
2230	+++
2231	+++
2232	++
2233	+++
2234	+++
2235	+++
2236	+++

Comp. N.º	EC_{30} (μM)
2237	+++
2238	+++
2239	+++
2240	++
2241	+++
2242	+++
2243	+++
2244	+++
2245	+++
2246	+++
2247	++
2248	+++
2249	+++
2250	+++
2251	+++
2252	+++
2253	++
2254	++
2255	+++
2256	+++
2257	+++
2258	+++
2259	+++
2260	+++
2261	+++
2262	+++

Comp. N.º	EC_{30} (μM)
2263	+++
2264	+++
2265	+++
2266	+++
2267	+++
2268	+++
2269	+++
2270	+++
2271	+++
2272	+++
2273	+++
2274	++
2275	++
2276	+++
2277	+++
2278	+++
2279	+++
2280	+++
2281	++
2282	+++
2283	+++
2284	+++
2285	+++
2286	+++
2287	+++
2288	+++

Comp. N.º	EC_{30} (μM)
2289	+++
2290	++
2291	+++
2292	+++
2293	+++
2294	++
2295	++
2296	+++
2297	+++
2298	+++
2299	+++
2300	++
2301	+++
2302	+++
2303	++
2304	+++
2305	+++
2306	+++
2307	+++
2308	+++
2309	+++
2310	+++
2311	+++
2312	+++
2313	+++
2314	++

Comp. N.º	EC_{30} (µM)
2315	+++
2316	+++
2317	+++
2318	+++
2319	++
2320	+++
2321	++
2322	+++
2323	++
2324	++
2325	+++
2326	+++
2327	++
2328	++
2329	+++
2330	+++
2331	+++
2332	+++
2333	++
2334	+++
2335	++
2336	+++
2337	+++
2338	+++
2339	+++
2340	+++

Comp. N.º	EC_{30} (μM)
2341	+++
2342	+++
2343	+++
2344	+++
2345	+++
2346	+++
2347	+++
2348	+++
2349	++
2350	++
2351	+++
2352	+++
2353	+++
2354	++
2355	+++
2356	+++
2357	+++
2358	+++
2359	++
2360	++
2361	+++
2362	+++
2363	++
2364	+++
2365	+++
2366	+++

Comp. N.º	EC_{30} (μM)
2367	+++
2368	+++
2369	+++
2370	+++
2371	+++
2372	+++
2373	+++
2374	+++
2375	++
2376	+++
2377	+++
2378	+++
2379	+++
2380	+++
2381	+++
2382	+++
2383	++
2384	+++
2385	+++
2386	+++
2387	++
2388	+++
2389	++
2390	+++
2391	+++
2392	+++

Comp. N.º	EC_{30} (μM)
2393	++
2394	+++
2395	+++
2396	++
2397	+++
2398	+++
2399	+++
2400	++
2401	+++
2402	+++
2403	+++
2404	+++
2405	+++
2406	+++
2407	++
2408	+++
2409	+++
2410	+++
2411	+++
2412	+++
2413	+++
2414	++
2415	+++
2416	+++
2417	+++
2418	+++

Comp. N.º	EC_{30} (μM)
2419	++
2420	++
2421	+++
2422	++
2423	+++
2424	+++
2425	+++
2426	+++
2427	+++
2428	+++
2429	+++
2430	++
2431	+++
2432	+++
2433	++
2434	+++
2435	+++
2436	+++
2437	+++
2438	+++
2439	+++
2440	+++
2441	++
2442	++
2443	+++
2444	++

Comp. N.º	EC_{30} (μM)
2445	+++
2446	+++
2447	+++
2448	+++
2449	+++
2450	+++
2451	+++
2452	+++
2453	+++
2454	++
2455	+++
2456	+++
2457	+++
2458	+++
2459	+++
2460	+++
2461	+++
2462	+++
2463	+++
2464	++
2465	+++
2466	+++
2467	+++
2468	+++
2469	++
2470	+++

Comp. N.º	EC_{30} (μM)
2471	++
2472	++
2473	+++
2474	+++
2475	+++
2476	+++
2477	+++
2478	+++
2479	+++
2480	++
2481	+++
2482	+++
2483	+++
2484	+++
2485	+++
2486	+++
2487	+++
2488	+++
2489	++
2490	+++
2491	+++
2492	+++
2493	+++
2494	+++
2495	+++
2496	+++

Comp. N.º	EC_{30} (μM)
2497	+++
2498	+++
2499	+++
2500	+++
2501	++
2502	+++
2503	+++
2504	++
2505	+++
2506	++
2507	+++
2508	+++
2509	+++
2510	+++
2511	+++
2512	+++
2513	++
2514	+++
2515	+++
2516	++
2517	+++
2518	+++
2519	+++
2520	++
2521	+++
2522	+++

Comp. N.º	EC_{30} (μM)
2523	++
2524	+++
2525	++
2526	+++
2527	+++
2528	+++
2529	+++
2530	+++
2531	+++
2532	+++
2533	+++
2534	+++
2535	++
2536	+++
2537	++
2538	+++
2539	+++
2540	+++
2541	+++
2542	+++
2543	+++
2544	+
2545	+++
2546	+++
2547	+++
2548	+++

Comp. N.º	EC_{30} (μM)
2549	+++
2550	++
2551	+++
2552	+++
2553	+++
2554	+++
2555	+++
2556	++
2557	+++
2558	+++
2559	+++
2560	+++
2561	+++
2562	+++
2563	+++
2564	+++
2565	++
2566	+++
2567	+++
2568	++
2569	+++
2570	++
2571	+++
2572	+++
2573	+++
2574	++

Comp. N.º	EC_{30} (μM)
2575	+++
2576	+++
2577	+++
2578	+++
2579	+++
2580	+++
2581	+++
2582	+++
2583	++
2584	++
2585	+++
2586	++
2587	++
2588	+++
2589	+++
2590	+++
2591	+++
2592	+++
2593	+++
2594	+++
2595	+++
2596	+++
2597	++
2598	+++
2599	++
2600	+++

Comp. N.º	EC_{30} (μM)
2601	++
2602	++
2603	+++
2604	+++
2605	++
2606	+++
2607	+++
2608	+++
2609	+++
2610	+++
2611	+++
2612	++
2613	+++
2614	++
2615	++
2616	+++
2617	++
2618	+++
2619	+++
2620	++
2621	++
2622	+++
2623	++
2624	++
2625	+++
2626	+++

Comp. N.º	EC_{30} (μM)
2627	+++
2628	+++
2629	+++
2630	+++
2631	+++
2632	+++
2633	++
2634	+++
2635	+++
2636	+
2637	+++
2638	+++
2639	+++
2640	+++
2641	+++
2642	+++
2643	+++
2644	+++
2645	+++
2646	+++
2647	+++
2648	+++
2649	+++
2650	++
2651	+++
2652	+++

Comp. N.º	EC_{30} (µM)
2653	+++
2654	+++
2655	+++
2656	+++
2657	++
2658	++
2659	++
2660	+++
2661	+++
2662	++
2663	+++
2664	+++
2665	+++
2666	++
2667	+++
2668	++
2669	
2670	
2671	
2672	
2673	
2674	
2675	
2676	
2677	
2678	

Comp. N.º	EC_{30} (µM)
2679	
2680	
2681	
2682	
2683	
2684	
2685	
2686	
2687	
2688	
2689	
2690	
2691	
2692	
2693	
2694	
2695	
2696	
2697	
2698	
2699	
2700	
2701	
2702	
2703	
2704	

Comp. N.º	EC_{30} (µM)
2705	
2706	
2707	
2708	
2709	
2710	
2711	
2712	
2713	
2714	
2715	
2716	
2717	
2718	
2719	
2720	
2721	
2722	
2723	
2724	
2725	
2726	
2727	
2728	
2729	
2730	

Comp. N.º	EC_{30} (µM)
2731	
2732	
2733	
2734	
2735	
2736	
2737	
2738	
2739	
2740	
2741	
2742	
2743	
2744	
2745	
2746	
2747	
2748	
2749	
2750	
2751	
2752	
2753	
2754	
2755	
2756	

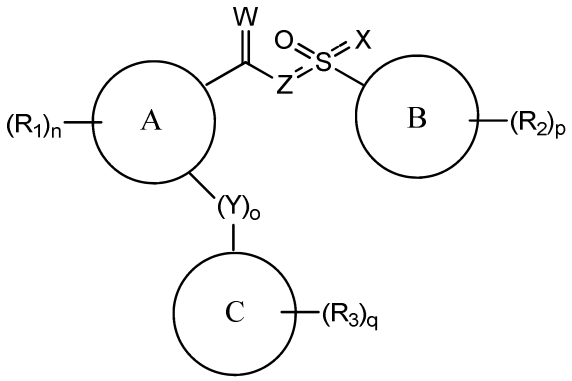
Comp. N.º	EC_{30} (µM)
2757	
2758	
2759	

Otras formas de realización

Todas las publicaciones y patentes a las que se haga referencia en esta divulgación se incorporan en la presente como referencia en la misma amplitud como si cada publicación o solicitud de patente estuviese indicada específica e individualmente para ser incorporada como referencia. Si el significado de los términos en cualquiera de las patentes o publicaciones incorporadas como referencia, se hallan en conflicto con los significados de los términos utilizados en esta divulgación, predominará el significado de los términos utilizados en esta divulgación. Por otra parte, la precedente divulgación divulga y describe meramente ejemplos de formas de realización de la invención. Una persona experta en la especialidad comprenderá fácilmente a partir de dicha exposición y de los dibujos y reivindicaciones adjuntos, que son varios los cambios, modificaciones y variaciones que pueden introducirse en la presente sin apartarse del espíritu o alcances de la invención, la que se define en las siguientes reivindicaciones.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula I:



I,

una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde, de modo independiente para cada aparición:

Anillo A es un anillo arilo C_6–C_{10}; anillo cicloalquilo C_3–C_{10}; o un anillo heteroarilo o heterocíclico C_3–C_{14}, en donde cualquiera de 1 a 4 átomos de anilloson, de modo independiente, O, S, N o NR;

Anillo B es un anillo cicloalquilo C_3–C_{10}; un anillo arilo C_6–C_{10}; o un anillo heteroarilo o heterocíclico C_4–C_{10}, en donde cualquiera de 1 a 4 átomos de anilloson, de modo independiente, O, S, N o NR;

Anillo C es un anillo arilo C_6–C_{10}; un anillo heteroarilo o heterocíclico C_3–C_{14}, en donde cualquiera de 1 a 4 átomos de anilloson, de modo independiente, N, NR, O o S; o un anillo cicloalquilo C_3–C_{10};

W es O, NR o S;

X es O o NR;

Y es, de modo independiente, CRR, CO, O, S, SO, SO_2, S(O) NH o NR;

Z es NR o CHR;

R_1es halo; CN; F_5S; SiR_3; OH; NRR;alquilo C_1–C_6 o fluoroalquilo; alcoxi C_1–C_6 o fluoroalcoxi; alquenilo C_1–C_6;alquinilo C_1–C_6;(alquilen C_1–C_9)–R_4,

en donde hasta cuatro unidades de CH2 son reemplazadas, de modo independiente, con O, CO, S, SO, SO_2 o NR; arilo C_6–C_{10};anillo heteroarilo o heterocíclico C_3–C_{10}, en donde cualquiera de 1 a 4 átomos de anilloson, de modo independiente, O, S, N o NR; o cicloalquilo C_3–C_{10};

R_2es halo; OH; NRR; azida; CN; CO_2R; alquilo C_1–C_6 o fluoroalquilo; alcoxi C_1–C_6 o fluoroalcoxi; alquenilo C_1–C_6;alquinilo C_1–C_6;arilo C_6–C_{10};anillo heteroarilo o heterocíclico C_3–C_{13}, en donde cualquiera de 1 a 4 átomos de anilloson, de modo independiente, O, S, N o NR; cicloalquilo C_3–C_{10}; o un (alquilen C_1–C_9)–R_4, en donde hasta cuatro unidades de CH2 son reemplazadas, de modo independiente, con O, CO, S, SO, SO_2 o NR;

dos R_2pueden formar un grupo $=CH_2$ u =O;

R_3es halo; CN; OH; CO_2R; alquilo C_1–C_6 o fluoroalquilo; alquenilo C_1–C_6; alquinilo C_1–C_6;alcoxi C_1–C_6 o fluoroalcoxi; o arilo C_6–C_{10}; anillo heteroarilo o heterocíclico C_3–C_{10}, en donde cualquiera de 1 a 4 átomos de anilloson, de modo independiente, O, S, N o NR; cicloalquilo C_3–C_{10}; o un (alquilen C_1–C_9)–R_4, en donde hasta cuatro unidades de CH2 son reemplazadas, de modo independiente, con O, CO, S, SO, SO_2 o NR;

dos R_3pueden formar un grupo $=CH_2$ u =O;

R_4es H; azida; CF_3; CHF_2; OR; CCH; CO_2R; OH; arilo C_6–C_{10}, heteroarilo C_3–C_{10} o heterocicloalquilo, en donde cualquiera de 1 a 4 átomos de anilloson, de modo independiente, O, S, N o NR; cicloalquilo C_3–C_{10}; NRR, NRCOR, CONRR, CN, halo o SO_2R;

R es, de modo independiente, H; OH; CO_2H; CO_2alquilo C_1–C_6; alquilo C_1–C_6; alquenilo C_1–C_6; alquinilo C_1–C_6;arilo C_6–C_{10}; heteroarilo C_3–C_{10} o heterocicloalquilo, en donde cualquiera de 1 a 4 átomos de anilloson, de modo independiente, O, S, N o NR; o cicloalquilo C_3–C_{10};

n es 0, 1, 2 ó 3;

es 0, 1, 2, 3, 4 ó 5;

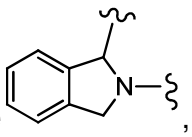
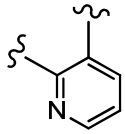
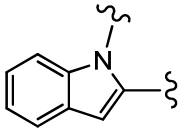
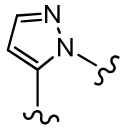
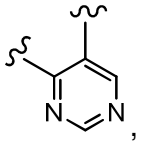
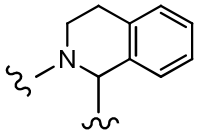
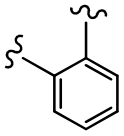
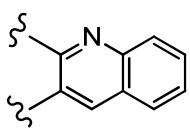
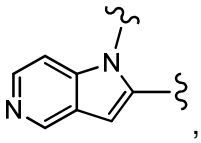
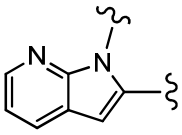
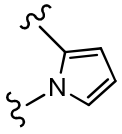
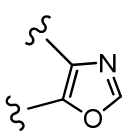
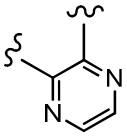
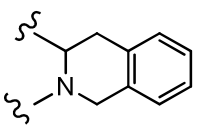
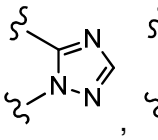
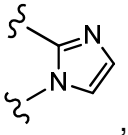
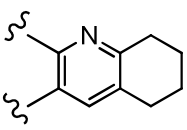
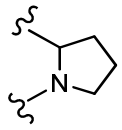
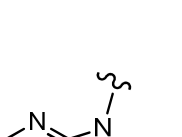
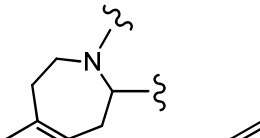
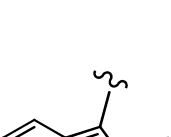
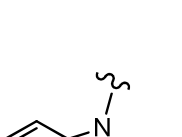
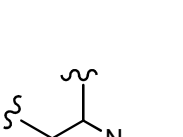
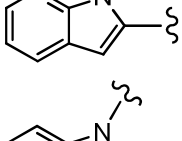
p es 0, 1, 2 ó 3; y

q es 0, 1, 2, 3, 4 ó 5;

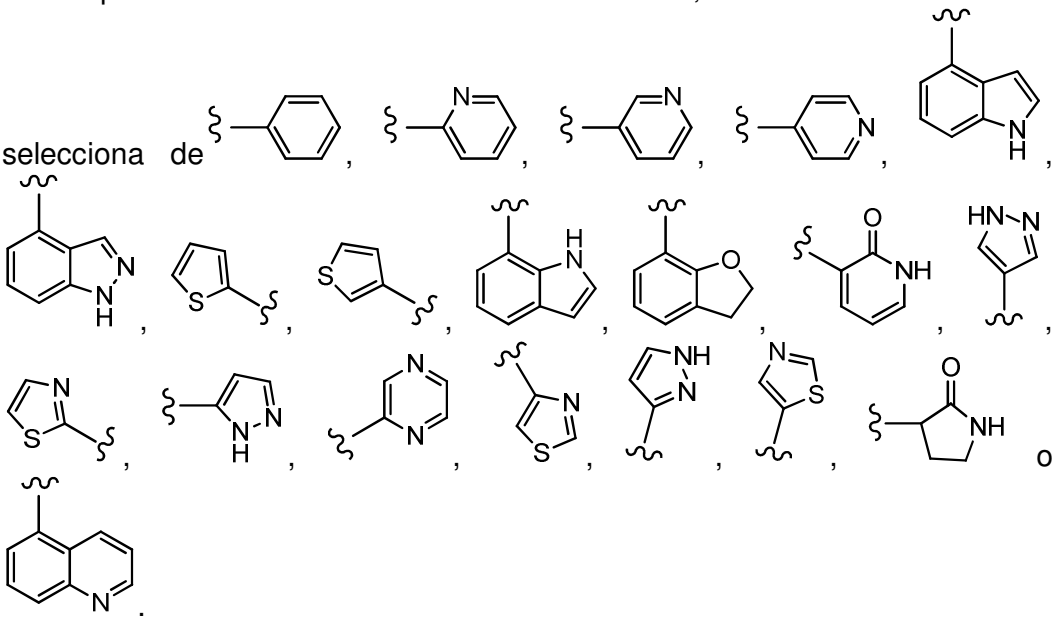
---- es un enlace simple o un enlace doble;

siempre que los restos que contienen anillo B y anillo C se sustituyan en posiciones adyacentes en el anillo A.

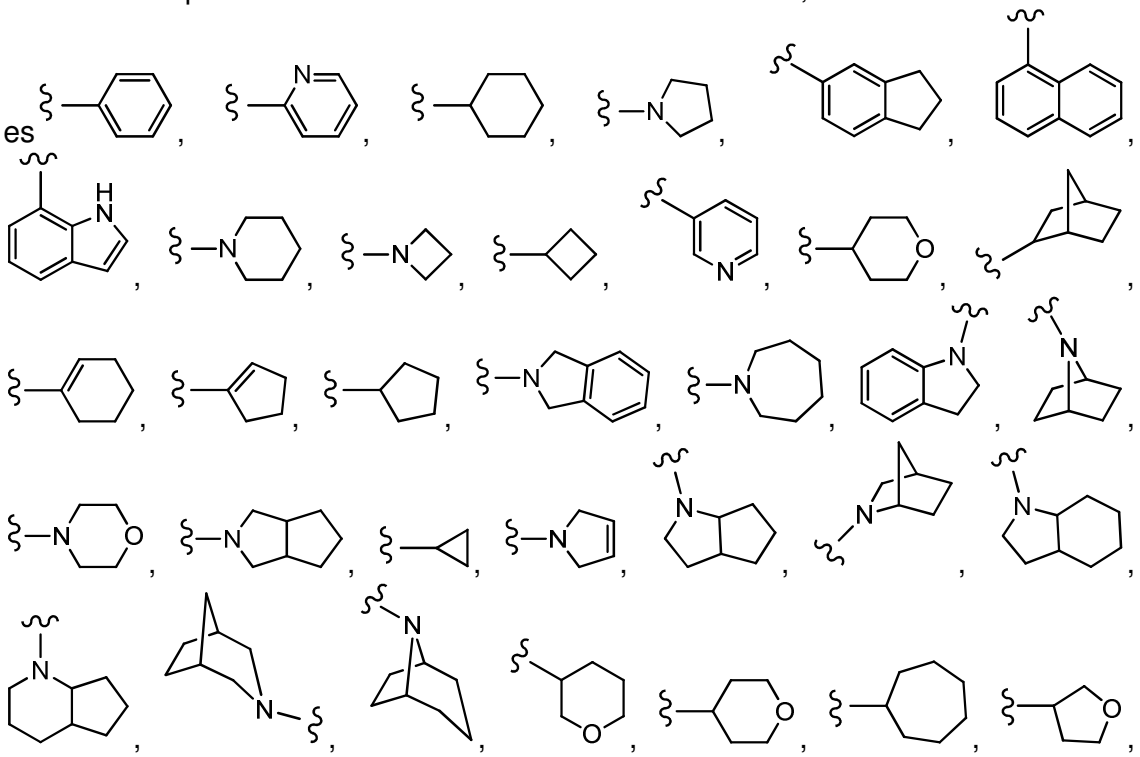
2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el anillo A es un anillo piridilo, indol, indolina, isoindolina, pirazol, pirimidina, fenilo, quinolina, 5,6,7,8–tetrahidroquinolina, 1,2,3,4–tetrahidroisoquinolina, pirrolidina, aza–indol, pirrol, oxazol, pirazina, triazol, bencimidazol, indazol o imidazol.

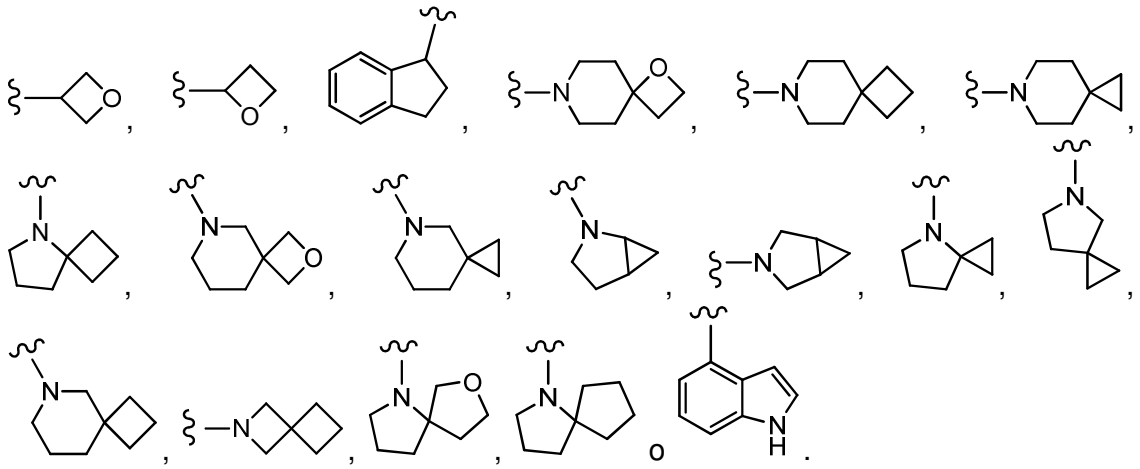
3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el anillo A se selecciona de  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , o  .

4. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el anillo B es fenilo, piridilo, piridin–2(1*H*)–ona, pirazol, indol, tiofeno, dihidrobenzofurano, pirazina, indazol, tiazol, piridin–4(1H)–ona, pirrolidinona o quinolina.

5. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el anillo B se selecciona de  .

6. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el anillo C es fenilo,indol, cicloalquilo, piridilo,pirrolidina,naftaleno, piperidina, azetidina o dihidroindeno.

7. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el anillo C es 



8. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde Y es O.

9. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde Y es CH_2.

10. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde Y es CH(alifático C_1–C_6).

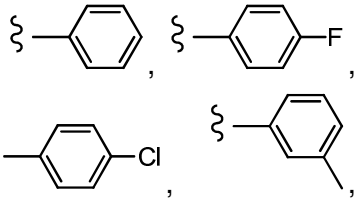
11. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde Y es $CH(CH_3)$.

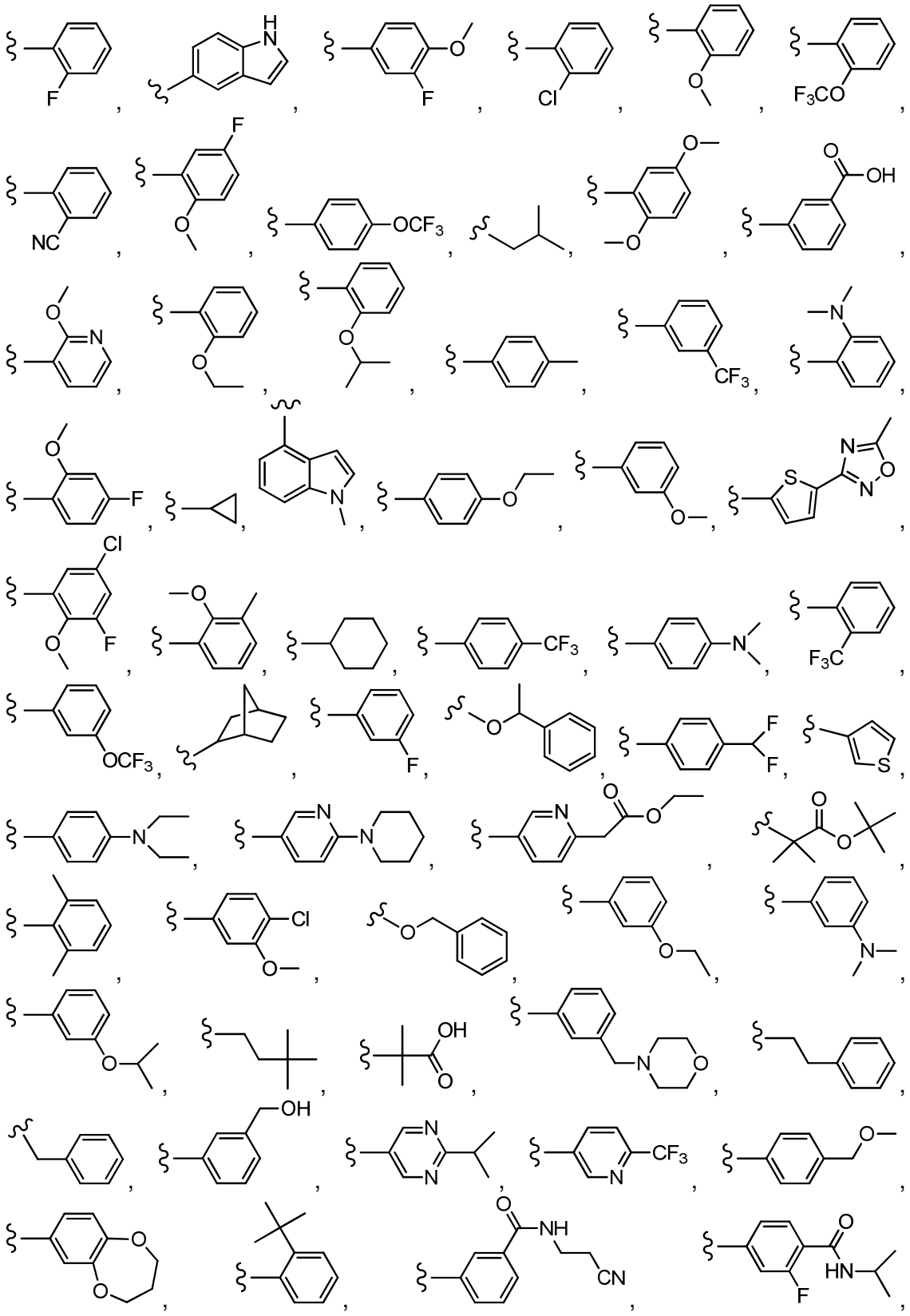
12. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde Y es $CH(CH_2CH_3)$.

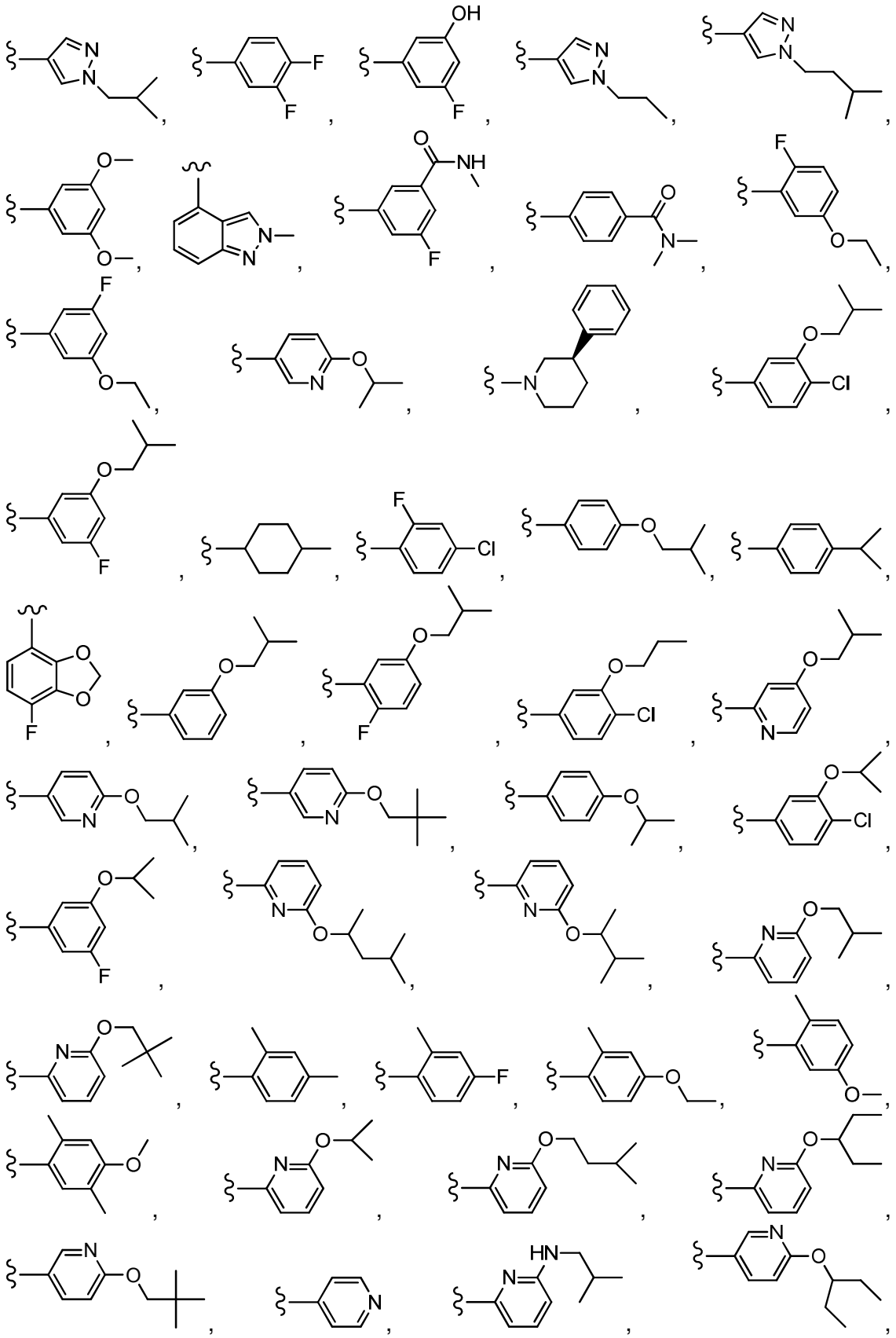
13. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde Y es N(alifático C_1–C_6).

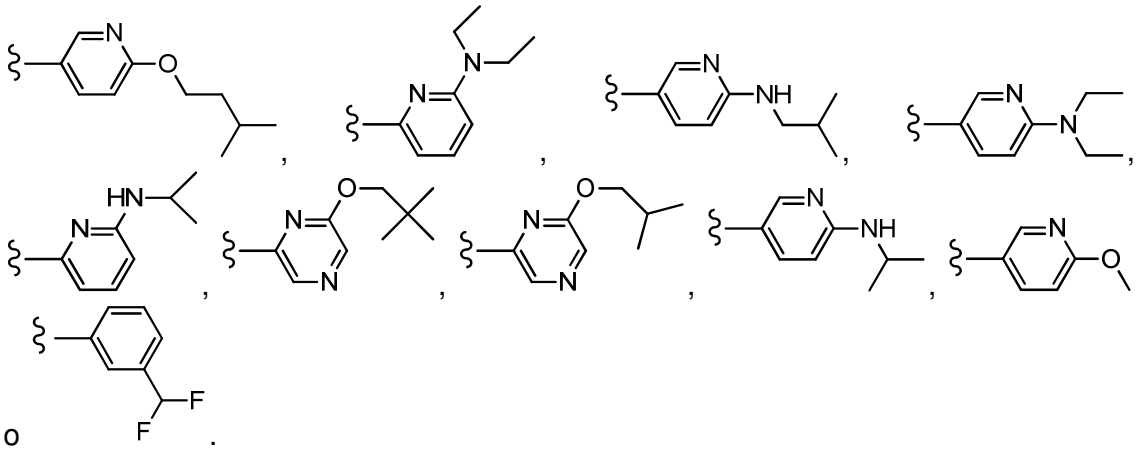
14. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde Y es $N(CH_3)$.

15. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R_1es halo, CN, alifático C_1–C_6, alcoxi C_1–C_6,cicloalquilo C_3–C_8 o un anillo fenilo, piridilo, pirimidina, indol, aza–indol, azetidina o tiofeno, en donde todos los anillos pueden estar sustituidos con halo, alifático C_1–C_6, alcoxi C_1–C_6, fluoroalifático C_1–C_6, fluoroalcoxi C_1–C_6, OH, CH_2OH, CH_2OCH_3, CN, CO_2H, amino, amido, heteroarilo C_3–C_{10},heterocicloalquilo C_3–C_{10} o un (alifático C_1–C_8)–R_4, en donde hasta tres unidades de CH2 pueden ser reemplazadas con O, CO, S, SO, SO_2 o NR.

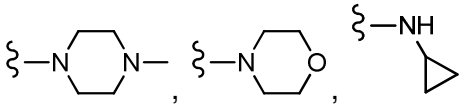
16. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R_1se selecciona de CH_3, Cl, F, CN, OCH_3, CF_3, CH_2CH_3, tBu, $CH(CH_3)_2$, 



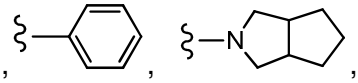


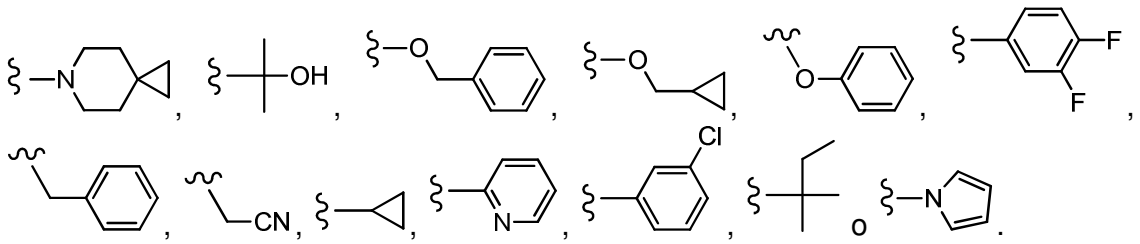


17. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R_2se selecciona de halo, OH, CN, azida, amino, alifático C_1–C_6 o fluoroalifático, alcoxi C_1–C_6 o fluoroalcoxi, anillo mono– o bicíclico heterocíclico C_3–C_{10}, en donde hasta 4 átomos de carbono pueden ser reemplazados con O, S, N o NR; o un (alifático C_1–C_8)–R_4, en donde hasta tres unidades de CH2pueden ser reemplazadas con O, CO, S, SO, SO_2 o NR.

18. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R_2se selecciona de Cl, F, OH, CN, N_3, NH_2, $NH(CH_3)$, $N(CH_3)_2$, CH_3, CH_2OH, CH_2CH_3, $CH(CH_3)_2$, CHF_2, OCH_3, OCF_3, $OCHF_2$, $OCH(CH_3)_2$, $C(O)CH_3$, CH_2CH_2OH, CH_2NH_2, $NH(CH_2)_2OH$, $NH(CH_2)_2N(CH_3)_2$, $NH(CH_2)_2NH_2$, $NH(CH_2)_3NH_2$, $NH(CH_2)_2OCH_3$, $NHCH(CH_3)_2$,  o CO_2H.

19. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R_3 se selecciona de halo, CN, alifático C_1–C_6 o fluoroalifático, alcoxi C_1–C_6 o heteroarilo o heterocicloalquilo mono– o bicíclico C_3–C_{10}, en donde hasta 4 átomos de carbono pueden ser reemplazados con O, S, N o NR.

20 . El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R_3 se selecciona de Cl, F, CN, CH_3, OCH_3, CF_3, CH_2CH_3, CH_2CF_3, $CH_2CH_2CH_3$, OCH_2CH_3, CH_2OCH_3, $CH(CH_3)_2$, CCH, CO_2CH_3, tBu, $=CH_2$, =O, 



21. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde o es 0.

22. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde o es 1.

23. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde o es 2.

24. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde n es 0.

25. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde n es 1.

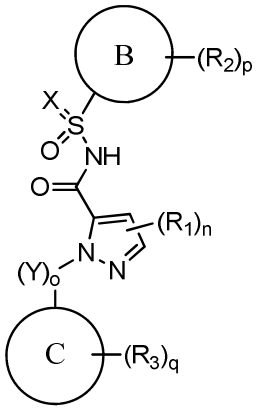
26. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde n es 2.

27. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde p es 0.

28. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde p es 1.

29. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde p es 2.

30. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el compuestoes de la fórmula Ia:



Ia

una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde, de modo independiente para cada aparición:

Anillo B es un anillo arilo C_6–C_{10} o anillo heteroarilo o heterocíclico C_3–C_{10}, en donde cualquiera de 1 a 4 átomos de anilloson, de modo independiente, O, S, N o NR;

Anillo C es un anillo arilo C_6–C_{10}, heteroarilo C_3–C_{14} o anillo heterocíclico, en donde cualquiera de 1 a 4 átomos de anilloson, de modo independiente, N, O o S o un anillo cicloalquilo C_3–C_{10};

X es O o NR;

Y es CRR, CO, O, S, SO, SO_2, S(O)NH o NR;

R_1es halo; CN; F_5S; SiR_3; OH; NRR;alquilo C_1–C_6 o fluoroalquilo; alcoxi C_1–C_6 o fluoroalcoxi; alquenilo C_1–C_6; alquinilo C_1–C_6; (alquilen C_1–C_9)–R_4, en donde hasta cuatro unidades de CH2 son reemplazadas, de modo independiente, con O, CO, S, SO, SO_2 o NR; arilo C_6–C_{10};anillo heteroarilo o heterocíclico C_3–C_{10}, en donde cualquiera de 1 a 4 átomos de anilloson, de modo independiente, O, S, N o NR; o cicloalquilo C_3–C_{10};

R_2es halo; OH; NRR; azida; CN; CO_2R; alquilo C_1–C_6 o fluoroalquilo; alcoxi C_1–C_6 o fluoroalcoxi; alquenilo C_1–C_6;alquinilo C_1–C_6;arilo C_6–C_{10};anillo heteroarilo o heterocíclico C_3–C_{13}, en donde cualquiera de 1 a 4 átomos de anilloson, de modo independiente, O, S, N o NR; cicloalquilo C_3–C_{10}; o un (alquilen C_1–C_9)–R_4, en donde hasta cuatro unidades de CH2 son reemplazadas, de modo independiente, con O, CO, S, SO, SO_2 o NR;

dos R_2pueden formar un grupo =CH2 u =O;

R_3es halo; CN; CO_2R; alquilo C_1–C_6 o fluoroalquilo;alquenilo C_1–C_6;alquinilo C_1–C_6;alcoxi C_1–C_6 o fluoroalcoxi; o arilo C_6–C_{10};anillo heteroarilo o heterocíclico C_3–C_{10}, en donde cualquiera de 1 a 4 átomos de anilloson, de modo independiente, O, S, N o NR; cicloalquilo C_3–C_{10}; o un (alquilen C_1–C_9)–R_4, en donde hasta cuatro unidades de CH2 son reemplazadas, de modo independiente, con O, CO, S, SO, SO_2 o NR;

dos R_3pueden formar un grupo =CH_2 u =O;

R_4es H; azida; CF_3; CHF_2; OR; CCH; CO_2R; OH; arilo C_6–C_{10},heteroarilo C_3–C_{10} o heterocicloalquilo, en donde cualquiera de 1 a 4 átomos de

anilloson, de modo independiente, O, S, N o NR; cicloalquilo C_3–C_{10}; NRR, NRCOR, CONRR, CN, halo o SO_2R;

R es, de modo independiente, H; OH; CO_2H; CO_2alquilo C_1–C_6; alquilo C_1–C_6;alquenilo C_1–C_6;alquinilo C_1–C_6;arilo C_6–C_{10};heteroarilo C_3–C_{10} o heterocicloalquilo, en donde cualquiera de 1 a 4 átomos de anilloson, de modo independiente, O, S, N o NR; o cicloalquilo C_3–C_{10};

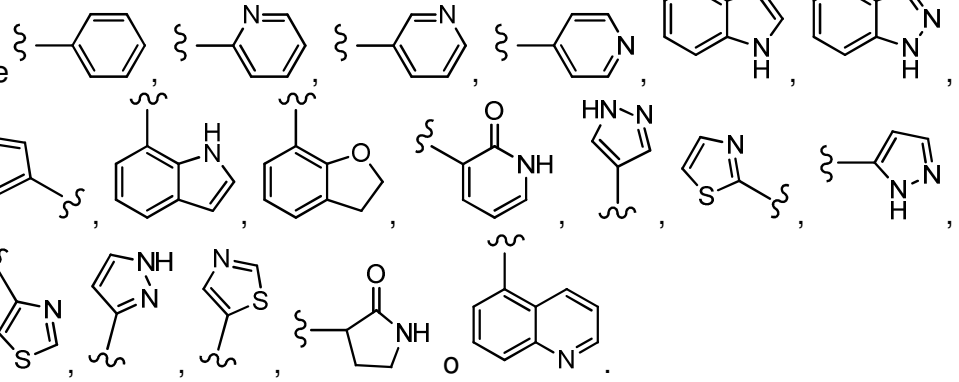
n es 0, 1, 2 ó 3;

es 0, 1, 2, 3, 4 ó 5;

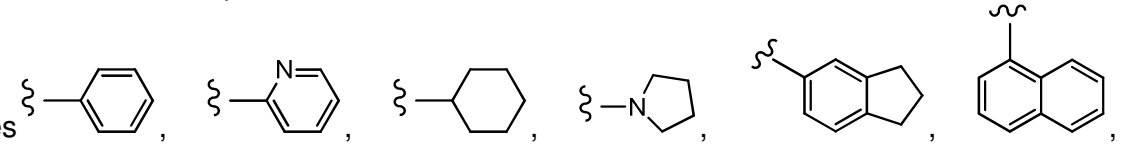
p es 0, 1, 2 ó 3; y

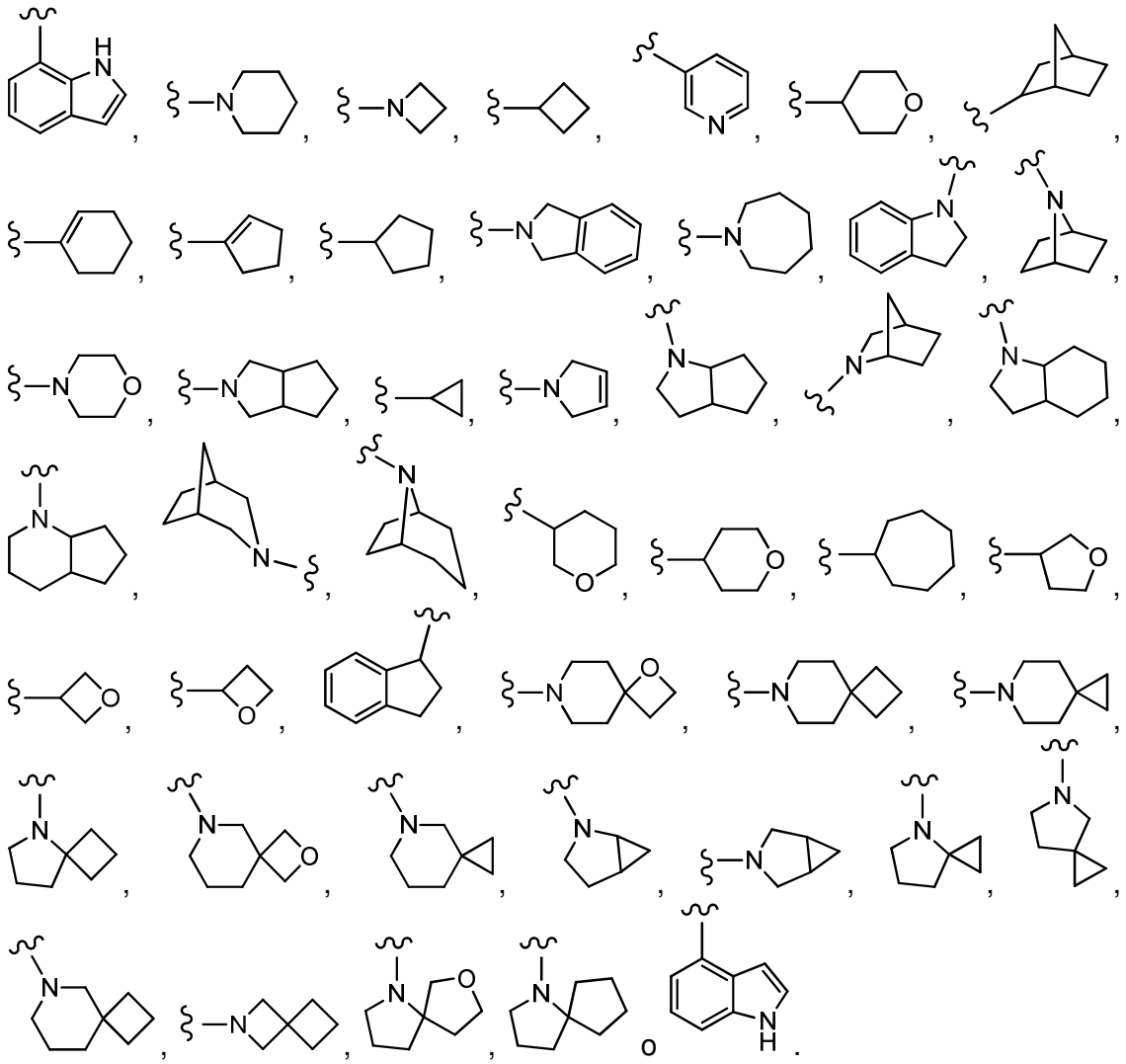
q es 0, 1, 2, 3, 4 ó 5.

31. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 30, en donde el anillo B es fenilo, piridilo,piridin–2(1*H*)–ona, pirazol,indol,tiofeno, dihidrobenzofurano,pirazina, indazol,tiazol,piridin–4(1H)–ona, pirrolidinona o quinolina.

32. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 30, en donde el anillo B se selecciona de  .

33. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 30, en donde el anillo C es fenilo,indol, cicloalquilo, piridilo,pirrolidina,naftaleno,piperidina o dihidroindeno.

34. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 30, en donde el anillo C es  .



35. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 30, en donde Y es O.

36. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 30, en donde Y es CH_2.

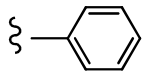
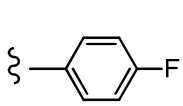
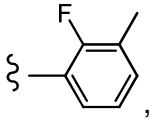
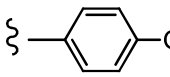
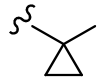
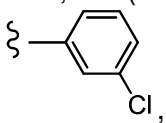
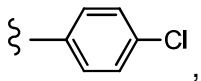
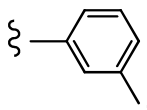
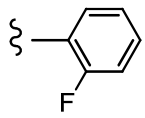
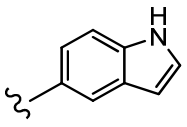
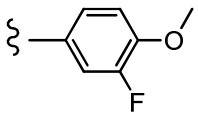
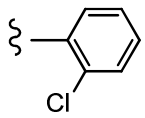
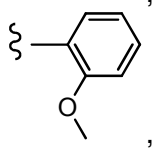
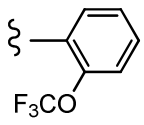
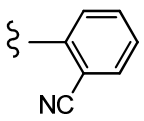
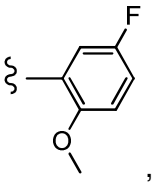
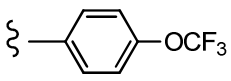
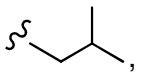
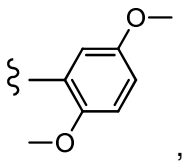
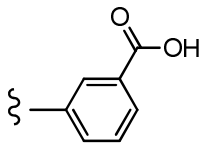
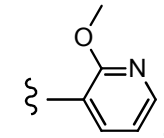
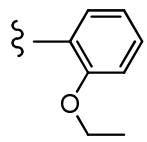
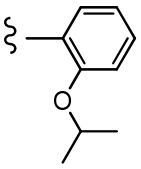
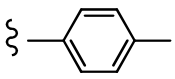
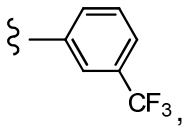
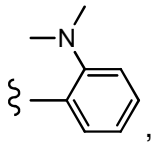
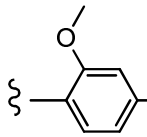
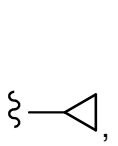
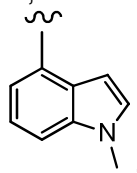
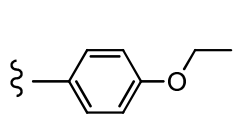
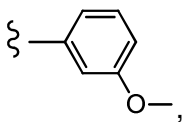
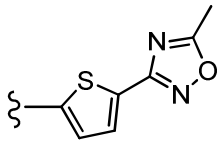
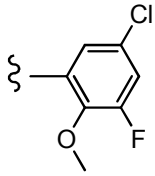
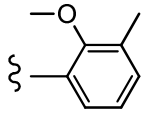
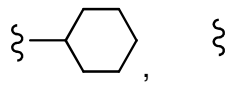
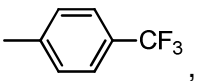
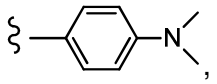
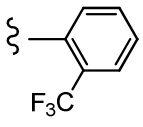
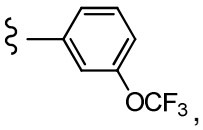
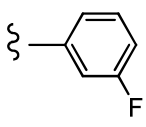
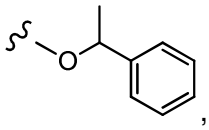
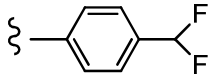
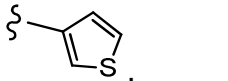
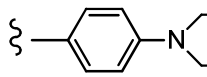
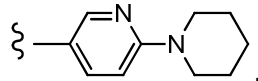
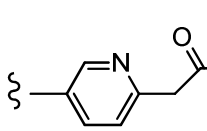
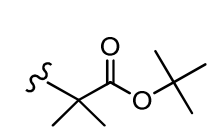
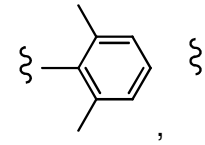
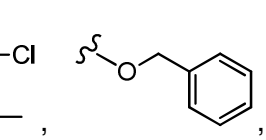
37. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 30, en donde Y es CH(alifático C_1–C_6).

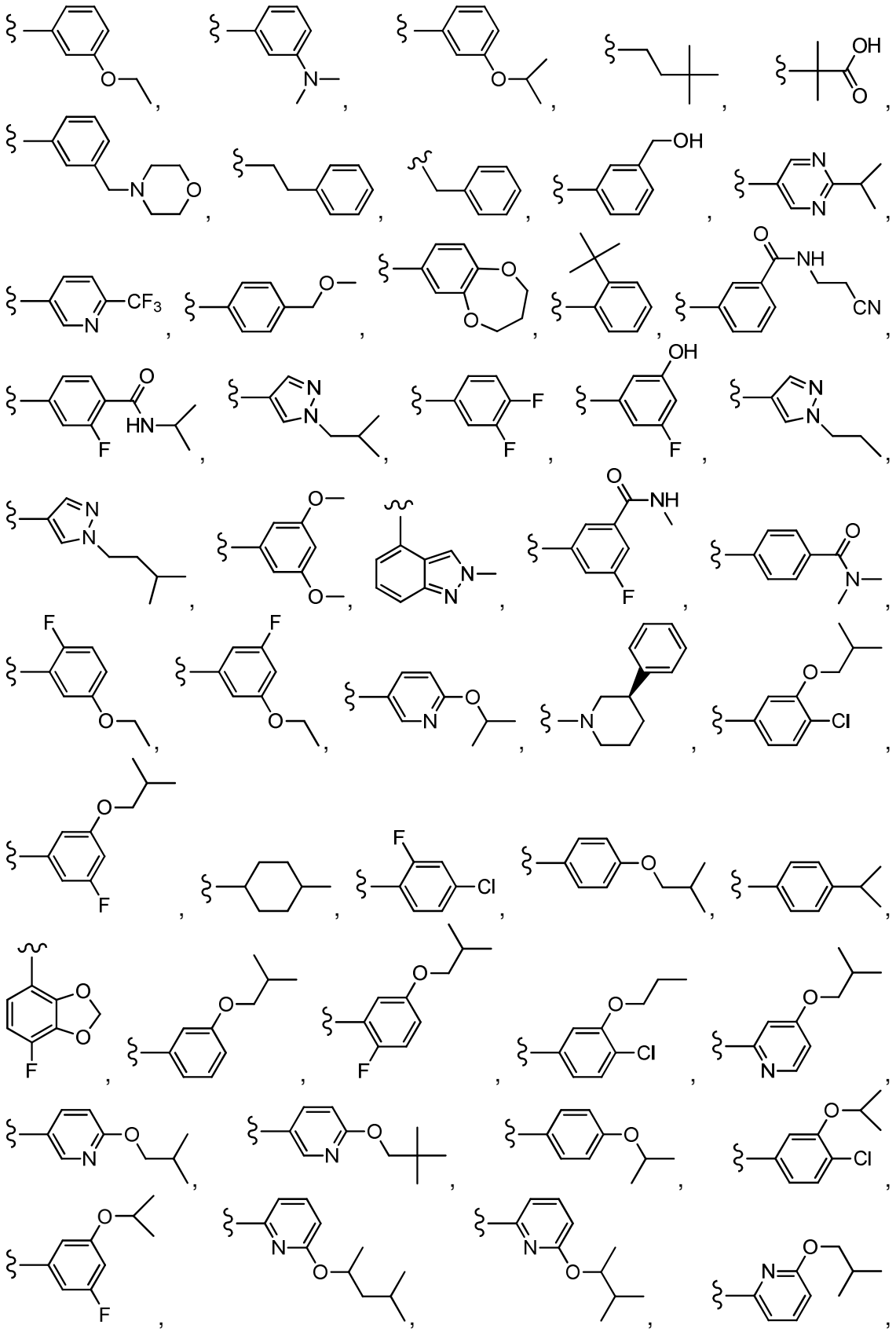
38. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 30, en donde Y es $CH(CH_3)$.

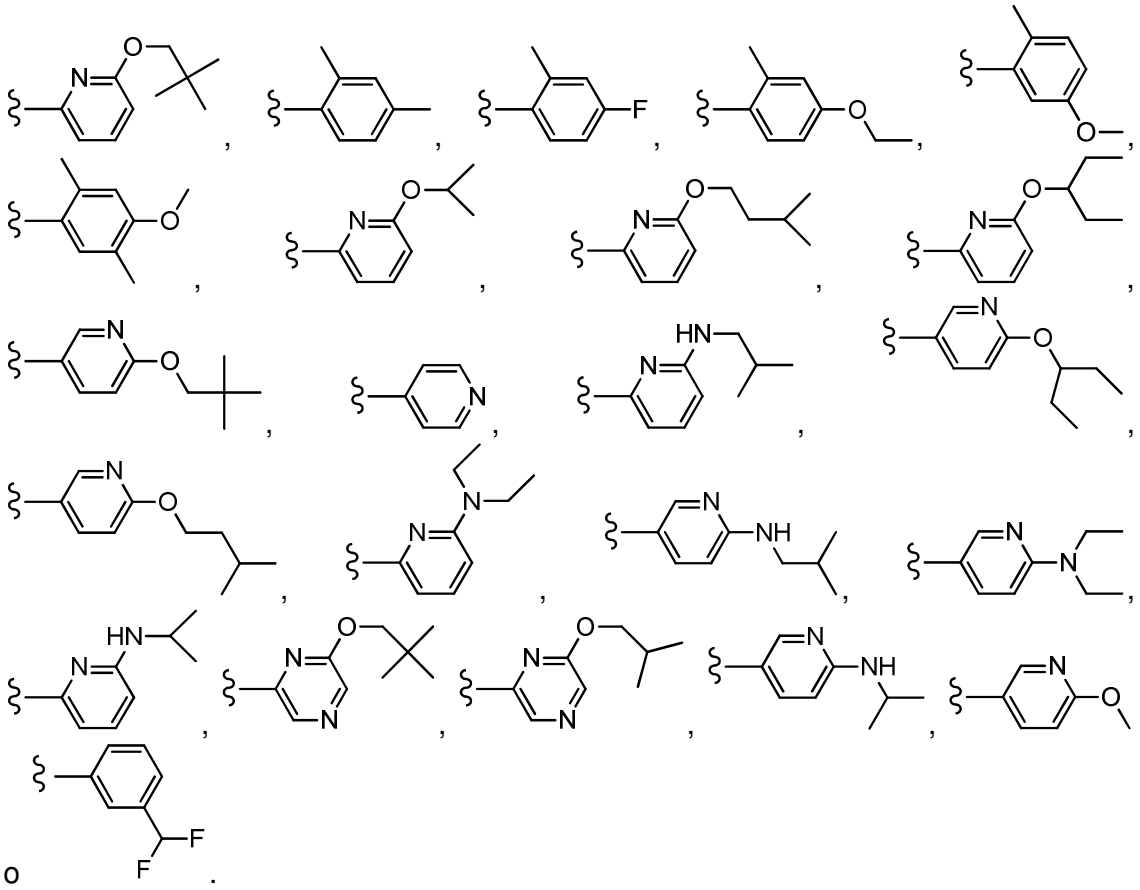
39. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 30, en donde Y es $CH(CH_2CH_3)$.

40. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 30, en donde R_1es halo, CN, alifático C_1–C_6, alcoxi C_1–C_6,cicloalquilo C_3–C_8 o un anillo fenilo, piridilo, pirimidina, indol, aza–indol o tiofeno, en donde todos los anillos pueden estar

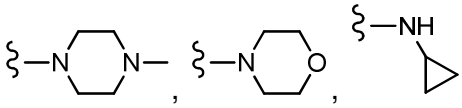
sustituidos con halo, alifático C_1–C_6, alcoxi C_1–C_6,fluoroalifático C_1–C_6, fluoroalcoxi C_1–C_6, OH, CH_2OH, CH_2OCH_3, CN, CO_2H, amino, amido, heteroarilo C_3–C_{10},heterocicloalquilo C_3–C_{10} o un (alifático C_1–C_8)–R_4, en donde hasta tres unidades de CH2pueden ser reemplazadas con O, CO, S, SO, SO_2 o NR.

41. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 30, en donde R_1se selecciona de CH_3, Cl, F, CN, OCH_3, CF_3, CH_2CH_3, tBu, $CH(CH_3)_2$,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , 



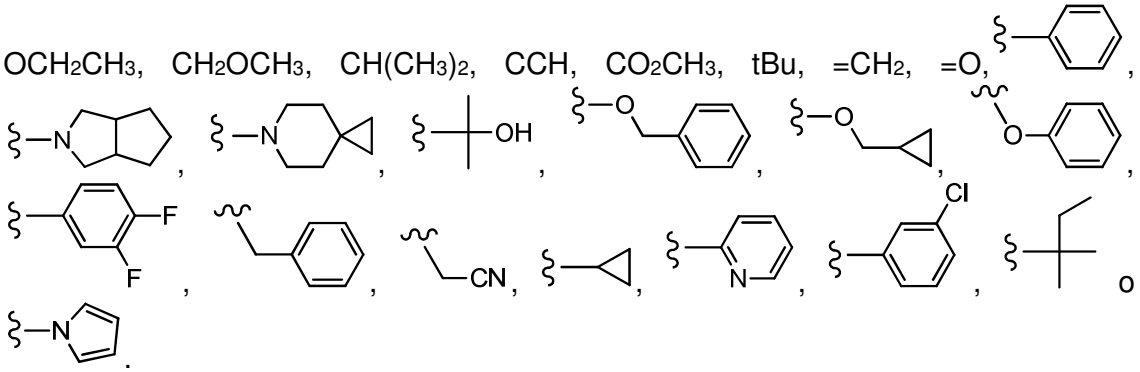


42. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 30, en donde R_2se selecciona de halo, OH, CN, azida, amino, alifático C_1–C_6 o fluoroalifático, alcoxi C_1–C_6 o fluoroalcoxi, anillo mono– o bicíclico heterocíclico C_3–C_{10}, en donde hasta 4 átomos de carbono pueden ser reemplazados con O, S, N o NR; o un (alifático C_1–C_8)–R_4, en donde hasta tres unidades de CH2pueden ser reemplazadas con O, CO, S, SO, SO_2 o NR.

43. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 30, en donde R_2se selecciona de Cl, F, OH, CN, N_3, NH_2, $NH(CH_3)$, $N(CH_3)_2$, CH_3, CH_2OH, CH_2CH_3, $CH(CH_3)_2$, CHF_2, OCH_3, OCF_3, $OCHF_2$, $OCH(CH_3)_2$, $C(O)CH_3$, CH_2CH_2OH, CH_2NH_2, $NH(CH_2)_2OH$, $NH(CH_2)_2N(CH_3)_2$, $NH(CH_2)_2NH_2$, $NH(CH_2)_3NH_2$, $NH(CH_2)_2OCH_3$, $NHCH(CH_3)_2$,  o CO_2H.

44. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 30, en donde R_3se selecciona de halo, CN, alifático C_1–C_6 o fluoroalifático, alcoxi C_1–C_6 o heteroarilo

mono– o bicíclico C_3–C_{10}, en donde hasta 4 átomos de carbono pueden ser reemplazados con O, S, N o NR.

45. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 30, en donde R_3se selecciona de Cl, F, CN, CH_3, OCH_3, CF_3, CH_2CH_3, CH_2CF_3, $CH_2CH_2CH_3$, OCH_2CH_3, CH_2OCH_3, $CH(CH_3)_2$, CCH, CO_2CH_3, tBu, $=CH_2$, =O,  .

46. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 30, en donde o es 0.

47. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 30, en donde o es 1.

48. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 30, en donde n es 0.

49. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 30, en donde n es 1.

50. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 30, en donde n es 2.

51. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 30, en donde p es 0.

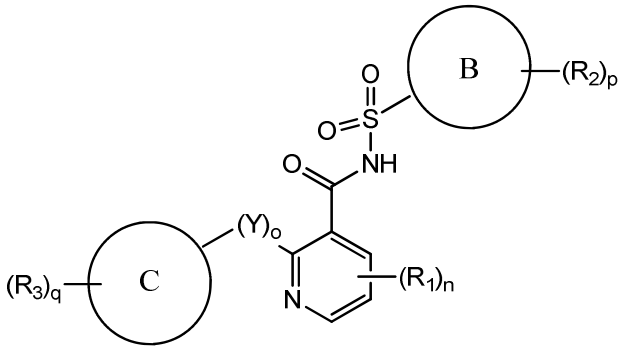
52. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 30, en donde p es 1.

53. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 30, en donde p es 2.

54. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 30, en donde el anillo B es fenilo.

55. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 30, en donde el anillo B y anillo C son fenilo.

56. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el compuestoes de la fórmula Ib:



Ib

una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde, de modo independiente para cada aparición:

Anillo B es un anillo arilo C_6–C_{10} o anillo heteroarilo o heterocíclico C_3–C_{10}, en donde cualquiera de 1 a 4 átomos de anilloson, de modo independiente, O, S, N o NR;

Anillo C es un anillo arilo C_6–C_{10}, heteroarilo C_3–C_{14} o anillo heterocíclico, en donde cualquiera de 1 a 4 átomos de anilloson, de modo independiente, N, O o S o un anillo cicloalquilo C_3–C_{10} mono– o bicíclico;

Y es CRR, CO, O, S, SO, SO_2, S(O)NH o NR;

R_1es halo; CN; F_5S; SiR_3; OH; NRR;alquilo C_1–C_6 o fluoroalquilo;alcoxi C_1–C_6 o fluoroalcoxi; alquenilo C_1–C_6;alquinilo C_1–C_6;(alquilen C_1–C_9)–R_4, en donde hasta cuatro unidades de CH2 son reemplazadas, de modo independiente, con O, CO, S, SO, SO_2 o NR; arilo C_6–C_{10};anillo heteroarilo o heterocíclico C_3–C_{10}, en donde cualquiera de 1 a 4 átomos de anilloson, de modo independiente, O, S, N o NR; o cicloalquilo C_3–C_{10};

R_2es halo; OH; NRR; azida; CN; CO_2R; alquilo C_1–C_6 o fluoroalquilo; alcoxi C_1–C_6 o fluoroalcoxi; alquenilo C_1–C_6;alquinilo C_1–C_6;arilo C_6–C_{10};anillo heteroarilo o heterocíclico C_3–C_{13}, en donde cualquiera de 1 a 4 átomos de anilloson, de modo independiente, O, S, N o NR; cicloalquilo C_3–C_{10}; o un (alquilen C_1–C_9)–R_4, en donde hasta cuatro unidades de CH2 son reemplazadas, de modo independiente, con O, CO, S, SO, SO_2 o NR;

dos R_2pueden formar un grupo $=CH_2$ u $=O$;

R_3es halo; CN; CO_2R; alquilo C_1–C_6 o fluoroalquilo;alquenilo C_1–C_6;alquinilo C_1–C_6;alcoxi C_1–C_6 o fluoroalcoxi; o arilo C_6–C_{10};anillo heteroarilo o heterocíclico C_3–C_{10}, en donde cualquiera de 1 a 4 átomos de anilloson, de modo independiente, O, S, N o NR; cicloalquilo C_3–C_{10}; o un (alquilen C_1–C_9)–R_4, en donde hasta cuatro unidades de CH2 son reemplazadas, de modo independiente, con O, CO, S, SO, SO_2 o NR;

dos R_3pueden formar un grupo $=CH_2$ u $=O$;

R_4es H; azida; CF_3; CHF_2; OR; CCH; CO_2R; OH; arilo C_6–C_{10},heteroarilo C_3–C_{10} o heterocicloalquilo, en donde cualquiera de 1 a 4 átomos de anilloson, de modo independiente, O, S, N o NR; cicloalquilo C_3–C_{10}; NRR, NRCOR, CONRR, CN, halo o SO_2R;

R es, de modo independiente, H; OH; CO_2H; CO_2alquilo C_1–C_6;alquilo C_1–C_6;alquenilo C_1–C_6;alquinilo C_1–C_6;arilo C_6–C_{10};heteroarilo C_3–C_{10} o heterocicloalquilo, en donde cualquiera de 1 a 4 átomos de anilloson, de modo independiente, O, S, N o NR; o cicloalquilo C_3–C_{10};

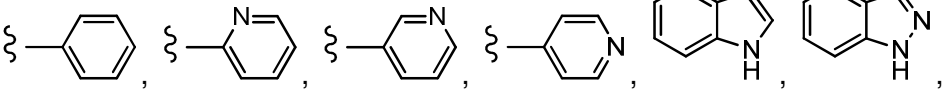
n es 0, 1, 2 ó 3;

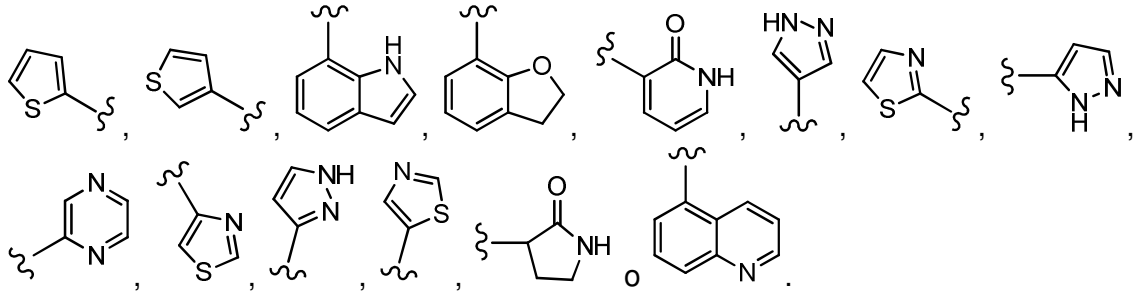
es 0, 1, 2, 3, 4 ó 5;

p es 0, 1, 2 ó 3; y

q es 0, 1, 2, 3, 4 ó 5.

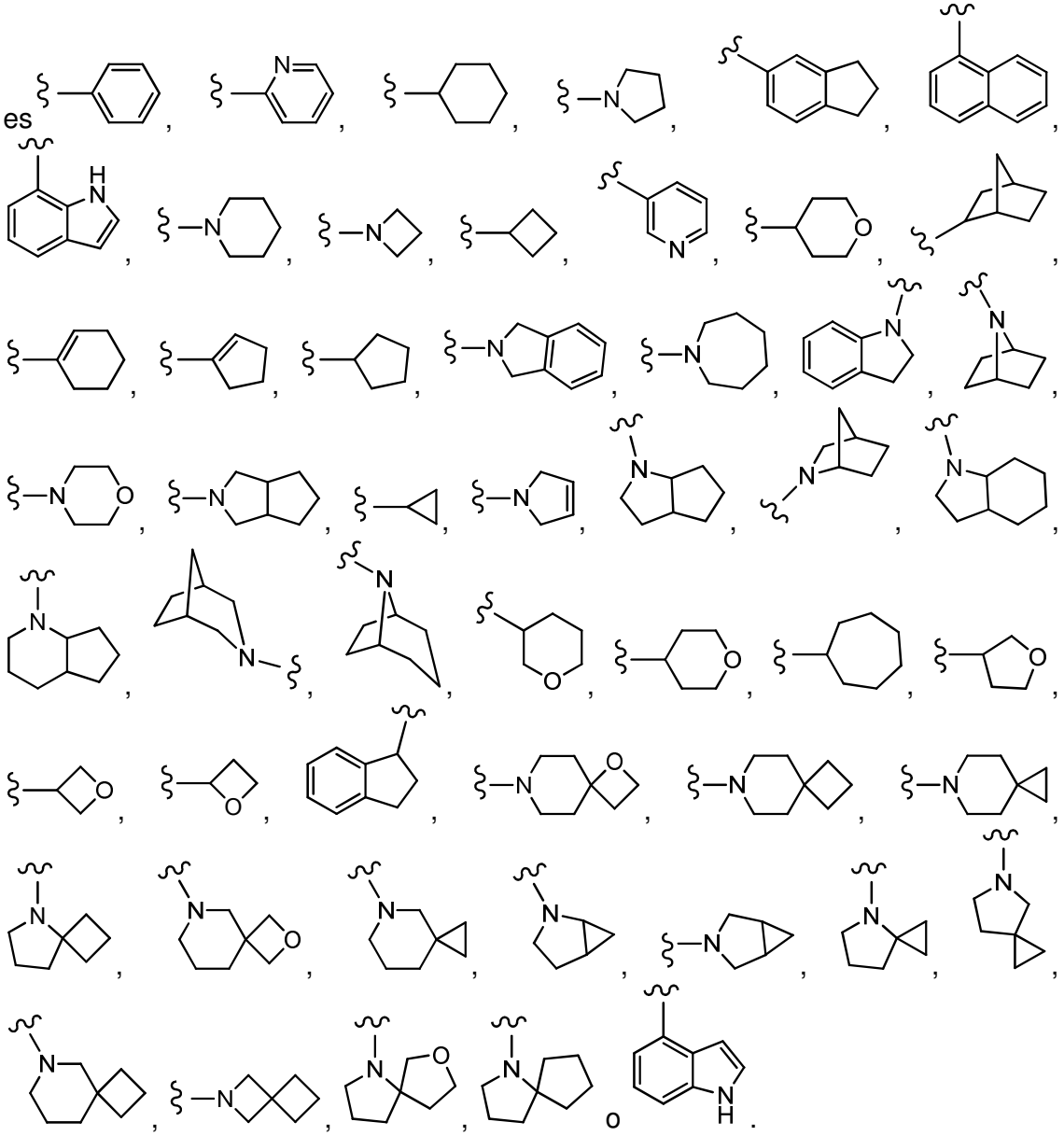
57. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 56, en donde el anillo B es fenilo, piridilo,piridin–2(1*H*)–ona, pirazol,indol,tiofeno, dihidrobenzofurano,pirazina, indazol,tiazol,piridin–4(1H)–ona, pirrolidinona o quinolina.

58. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 56, en donde el anillo B se selecciona de 



59. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 56, en donde el anillo C es fenilo,indol, cicloalquilo, piridilo,pirrolidina,naftaleno o dihidroindeno.

60. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 56, en donde el anillo C es



61. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 56, en donde Y es O.

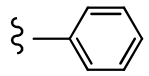
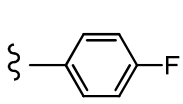
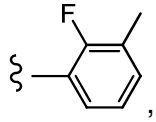
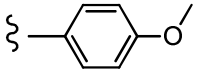
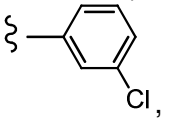
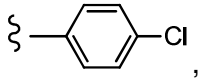
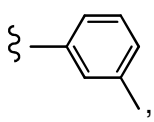
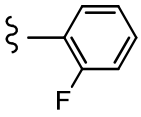
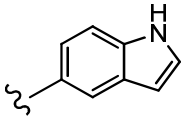
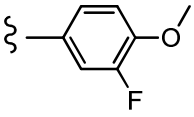
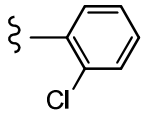
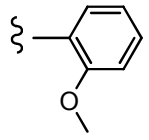
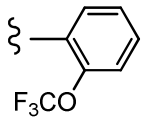
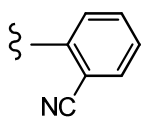
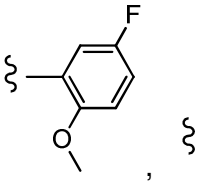
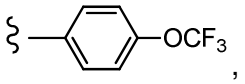
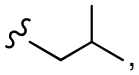
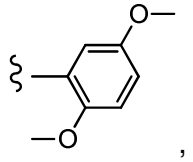
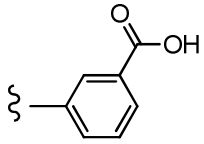
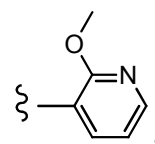
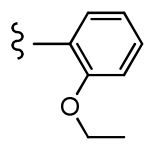
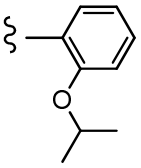
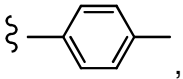
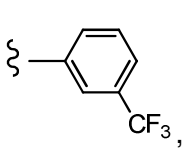
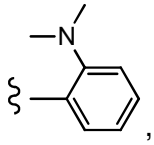
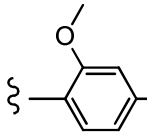
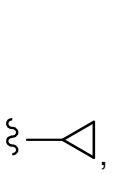
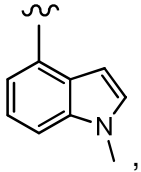
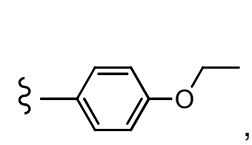
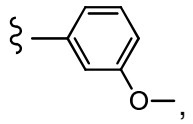
62. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 56, en donde Y es CH_2.

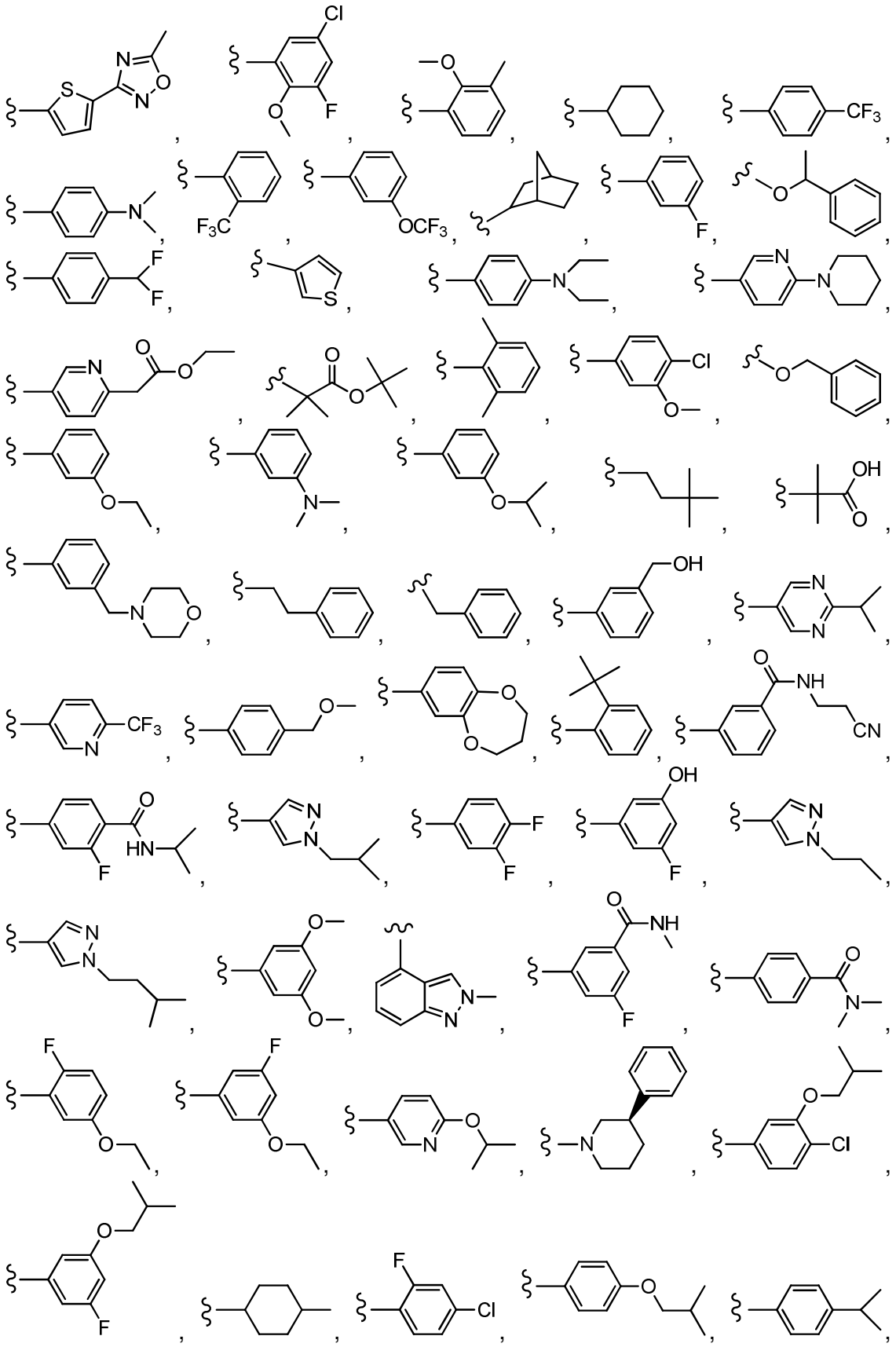
63. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 56, en donde Y es CH(alifático C_1–C_6).

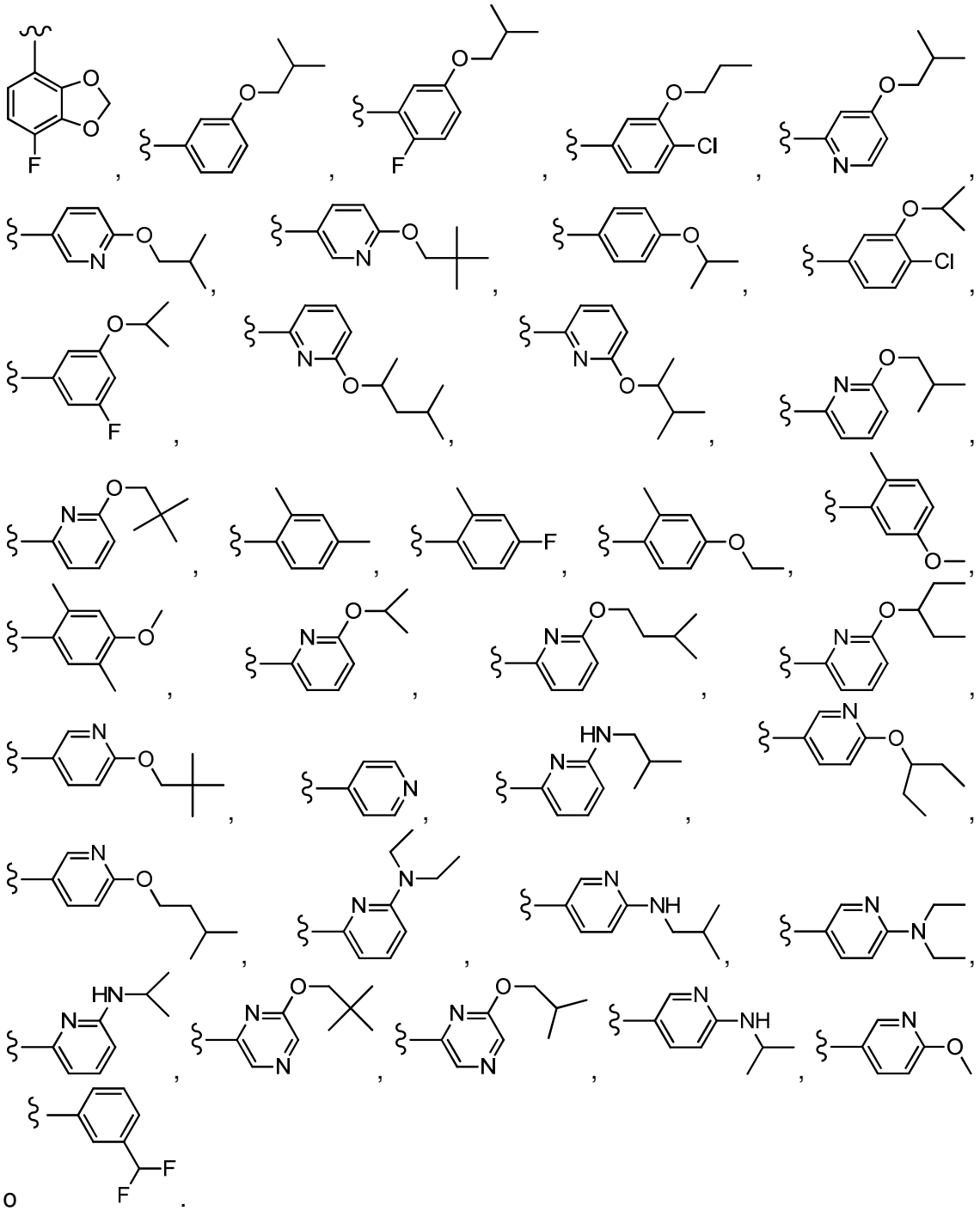
64. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 56, en donde Y es $CH(CH_3)$.

65. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 56, en donde Y es $CH(CH_2CH_3)$.

66. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 56, en donde R_1es halo, CN, alifático C_1–C_6, alcoxi C_1–C_6,cicloalquilo C_3–C_8 o un anillo fenilo, piridilo, pirimidina, indol, aza–indol o tiofeno, en donde todos los anillos pueden estar sustituidos con halo, alifático C_1–C_6, alcoxi C_1–C_6,fluoroalifático C_1–C_6, fluoroalcoxi C_1–C_6, OH, CH_2OH, CH_2OCH_3, CN, CO_2H, amino, amido, heteroarilo C_3–C_{10},heterocicloalquilo C_3–C_{10} o un (alifático C_1–C_8)–R_4, en donde hasta tres unidades de CH2 pueden ser reemplazadas con O, CO, S, SO, SO_2 o NR.

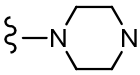
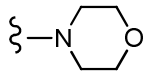
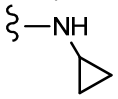
67. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 56, en donde R_1se selecciona de CH_3, Cl, F, CN, OCH_3, CF_3, CH_2CH_3, tBu, $CH(CH_3)_2$,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  .



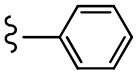
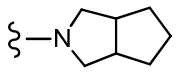
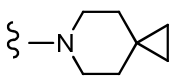
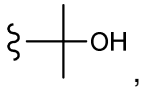
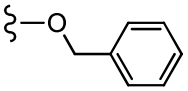
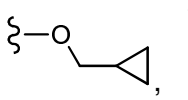
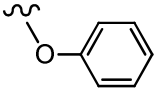
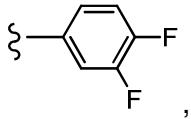
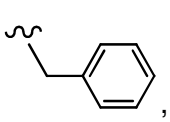
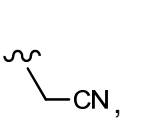
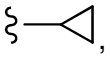
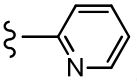
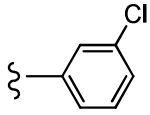
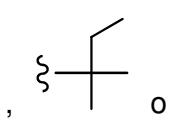
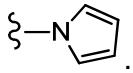


68. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 56, en donde R_2se selecciona de halo, OH, CN, azida, amino, alifático C_1–C_6 o fluoroalifático, alcoxi C_1–C_6 o fluoroalcoxi, anillo mono– o bicíclico heterocíclico C_3–C_{10}, en donde hasta 4 átomos de carbono pueden ser reemplazados con O, S, N o NR; o un (alifático C_1–

C_8)–R_4, en donde hasta tres unidades de CH2 pueden ser reemplazadas con O, CO, S, SO, SO_2 o NR.

69. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 56, en donde R_2se selecciona de Cl, F, OH, CN, N_3, NH_2, $NH(CH_3)$, $N(CH_3)_2$, CH_3, CH_2OH, CH_2CH_3, $CH(CH_3)_2$, CHF_2, OCH_3, OCF_3, $OCHF_2$, $OCH(CH_3)_2$, $C(O)CH_3$, CH_2CH_2OH, CH_2NH_2, $NH(CH_2)_2OH$, $NH(CH_2)_2N(CH_3)_2$, $NH(CH_2)_2NH_2$, $NH(CH_2)_3NH_2$, $NH(CH_2)_2OCH_3$, $NHCH(CH_3)_2$,  ,  ,  o CO_2H.

70. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 56, en donde R_3se selecciona de halo, CN, alifático C_1–C_6 o fluoroalifático, alcoxi C_1–C_6 o heteroarilo mono– o bicíclico C_3–C_{10}, en donde hasta 4 átomos de carbono pueden ser reemplazados con O, S, N o NR.

71. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 56, en donde R_3se selecciona de Cl, F, CN, CH_3, OCH_3, CF_3, CH_2CH_3, CH_2CF_3, $CH_2CH_2CH_3$, OCH_2CH_3, CH_2OCH_3, $CH(CH_3)_2$, CCH, CO_2CH_3, tBu, $=CH_2$, =O,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , o  .

72. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 56, en donde o es 0.

73. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 56, en donde o es 1.

74. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 56, en donde o es 2.

75. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 56, en donde n es 0.

76. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 56, en donde n es 1.

77. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 56, en donde n es 2.

78. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 56, en donde p es 0.

79. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 56, en donde p es 1.

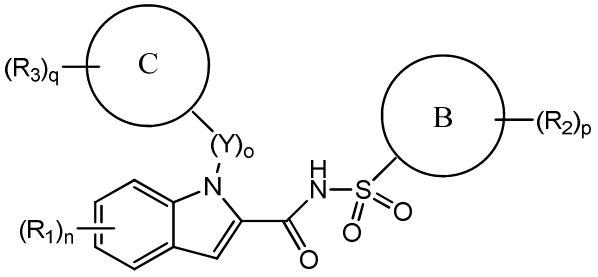
80. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 56, en donde p es 2.

81. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 56, en donde el anillo B es piridilo.

82. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 56, en donde el anillo B es fenilo.

83. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 56, en donde el anillo B y anillo C son fenilo.

84. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el compuestoes de la fórmula Ic:



Ic

una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde, de modo independiente para cada aparición:

Anillo B es un anillo arilo C_6–C_{10} o anillo heteroarilo o heterocíclico C_3–C_{10}, en donde cualquiera de 1 a 4 átomos de anilloson, de modo independiente, O, S, N o NR;

Anillo C es un anillo arilo C_6–C_{10}, heteroarilo C_3–C_{14} o anillo heterocíclico, en donde cualquiera de 1 a 4 átomos de anilloson, de modo independiente, N, O o S o un anillo cicloalquilo C_3–C_{10};

Y es CRR, CO, O, S, SO, SO_2, S(O)NH o NR;

R_1es halo; CN; F_5S; SiR_3; OH; NRR;alquilo C_1–C_6 o fluoroalquilo;alcoxi C_1–C_6 o fluoroalcoxi; alquenilo C_1–C_6;alquinilo C_1–C_6;(alquilen C_1–C_9)–R_4, en donde hasta cuatro unidades de CH2 son reemplazadas, de modo independiente, con O, CO, S, SO, SO_2 o NR; arilo C_6–C_{10};anillo heteroarilo o heterocíclico C_3–C_{10}, en donde cualquiera de 1 a 4 átomos de anilloson, de modo independiente, O, S, N o NR; o cicloalquilo C_3–C_{10};

R_2es halo; OH; NRR; azida; CN; CO_2R; alquilo C_1–C_6 o fluoroalquilo; alcoxi C_1–C_6 o fluoroalcoxi; alquenilo C_1–C_6;alquinilo C_1–C_6;arilo C_6–C_{10};anillo heteroarilo o heterocíclico C_3–C_{13}, en donde cualquiera de 1 a 4 átomos de anilloson, de modo independiente, O, S, N o NR; cicloalquilo C_3–C_{10}; o un (alquilen C_1–C_9)–R_4, en donde hasta cuatro unidades de CH2 son reemplazadas, de modo independiente, con O, CO, S, SO, SO_2 o NR;

dos R_2pueden formar un grupo $=CH_2$ u =O;

R_3es halo; CN; CO_2R; alquilo C_1–C_6 o fluoroalquilo;alquenilo C_1–C_6;alquinilo C_1–C_6;alcoxi C_1–C_6 o fluoroalcoxi; o arilo C_6–C_{10};anillo heteroarilo o heterocíclico C_3–C_{10}, en donde cualquiera de 1 a 4 átomos de anilloson, de modo independiente, O, S, N o NR; cicloalquilo C_3–C_{10}; o un (alquilen C_1–C_9)–R_4, en donde hasta cuatro unidades de CH2 son reemplazadas, de modo independiente, con O, CO, S, SO, SO_2 o NR;

dos R_3pueden formar un grupo $=CH_2$ u =O;

R_4es H; azida; CF_3; CHF_2; OR; CCH; CO_2R; OH; arilo C_6–C_{10}, heteroarilo C_3–C_{10} o heterocicloalquilo, en donde cualquiera de 1 a 4 átomos de anilloson, de modo independiente, O, S, N o NR; cicloalquilo C_3–C_{10}; NRR, NRCOR, CONRR, CN, halo o SO_2R;

R es, de modo independiente, H; OH; CO_2H; CO_2alquilo C_1–C_6; alquilo C_1–C_6;alquenilo C_1–C_6;alquinilo C_1–C_6;arilo C_6–C_{10};heteroarilo C_3–C_{10} o heterocicloalquilo, en donde cualquiera de 1 a 4 átomos de anilloson, de modo independiente, O, S, N o NR; o cicloalquilo C_3–C_{10};

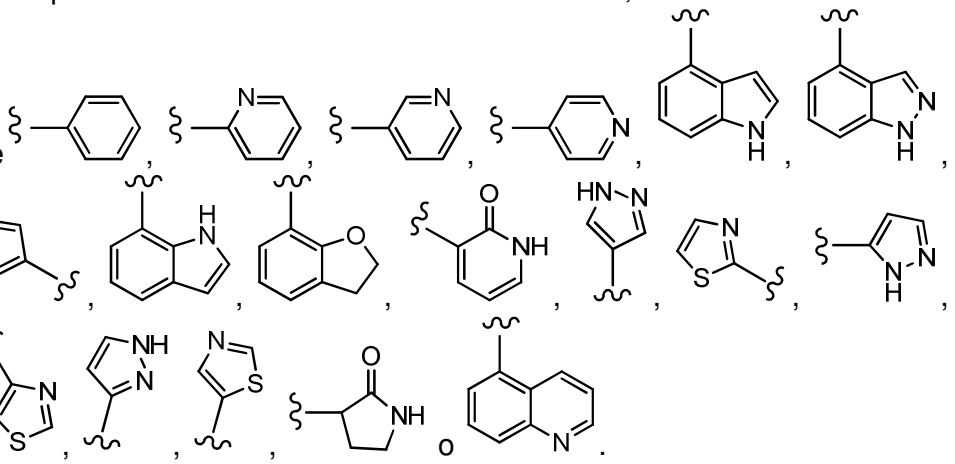
n es 0, 1, 2 ó 3;

es 0, 1, 2, 3, 4 ó 5;

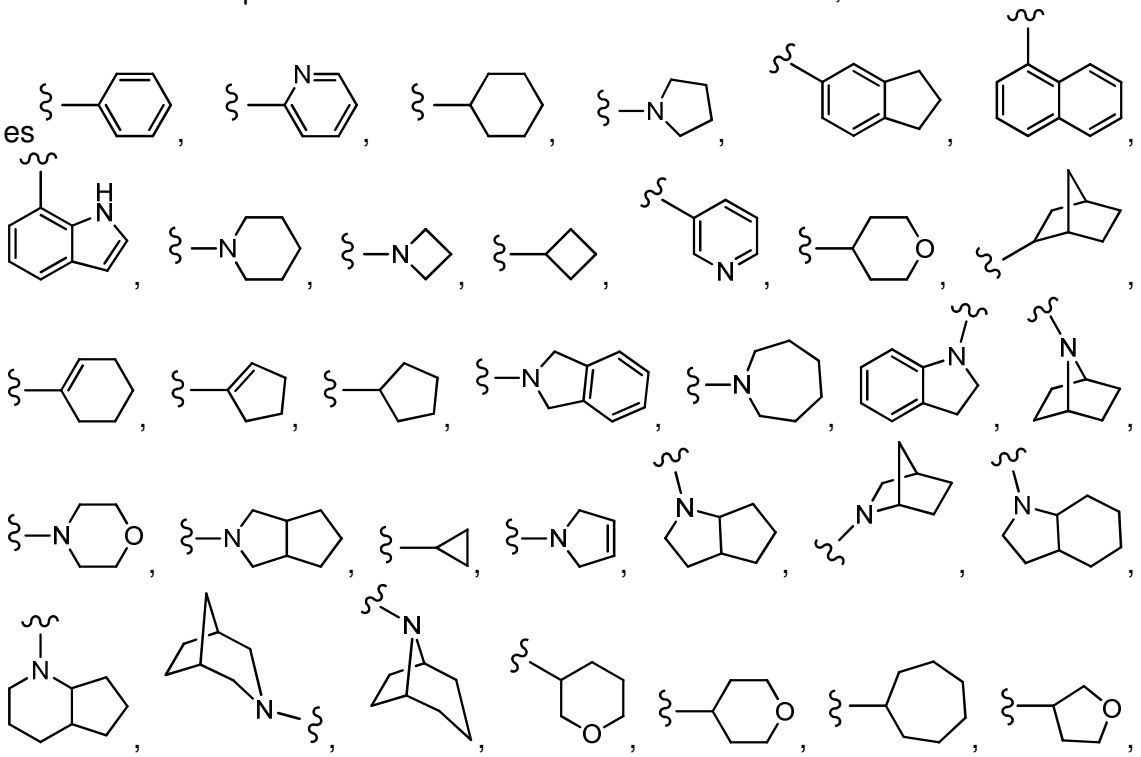
p es 0, 1, 2 ó 3; y

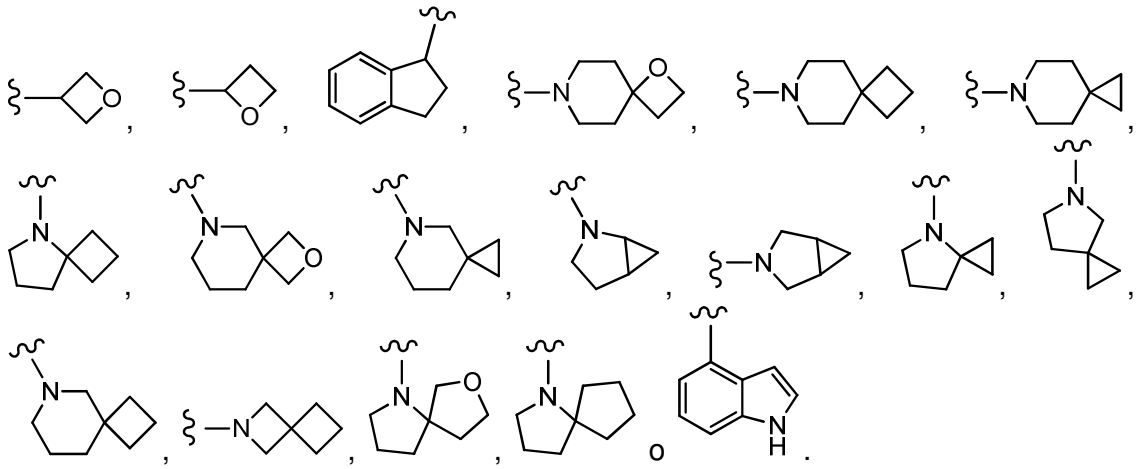
q es 0, 1, 2, 3, 4 ó 5.

85. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 84, en donde el anillo B es fenilo, piridilo,piridin–2(1*H*)–ona, pirazol,indol,tiofeno, dihidrobenzofurano,pirazina, indazol,tiazol,piridin–4(1H)–ona, pirrolidinona o quinolina.

86. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 84, en donde el anillo B se selecciona de  .

87. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 84, en donde el anillo C es fenilo,indol, cicloalquilo, piridilo,pirrolidina,naftaleno o dihidroindeno.

88. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 84, en donde el anillo C es  .



89. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 84, en donde Y es O.

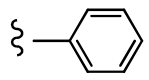
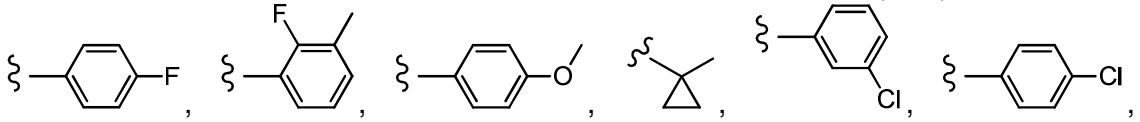
90. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 84, en donde Y es CH_2.

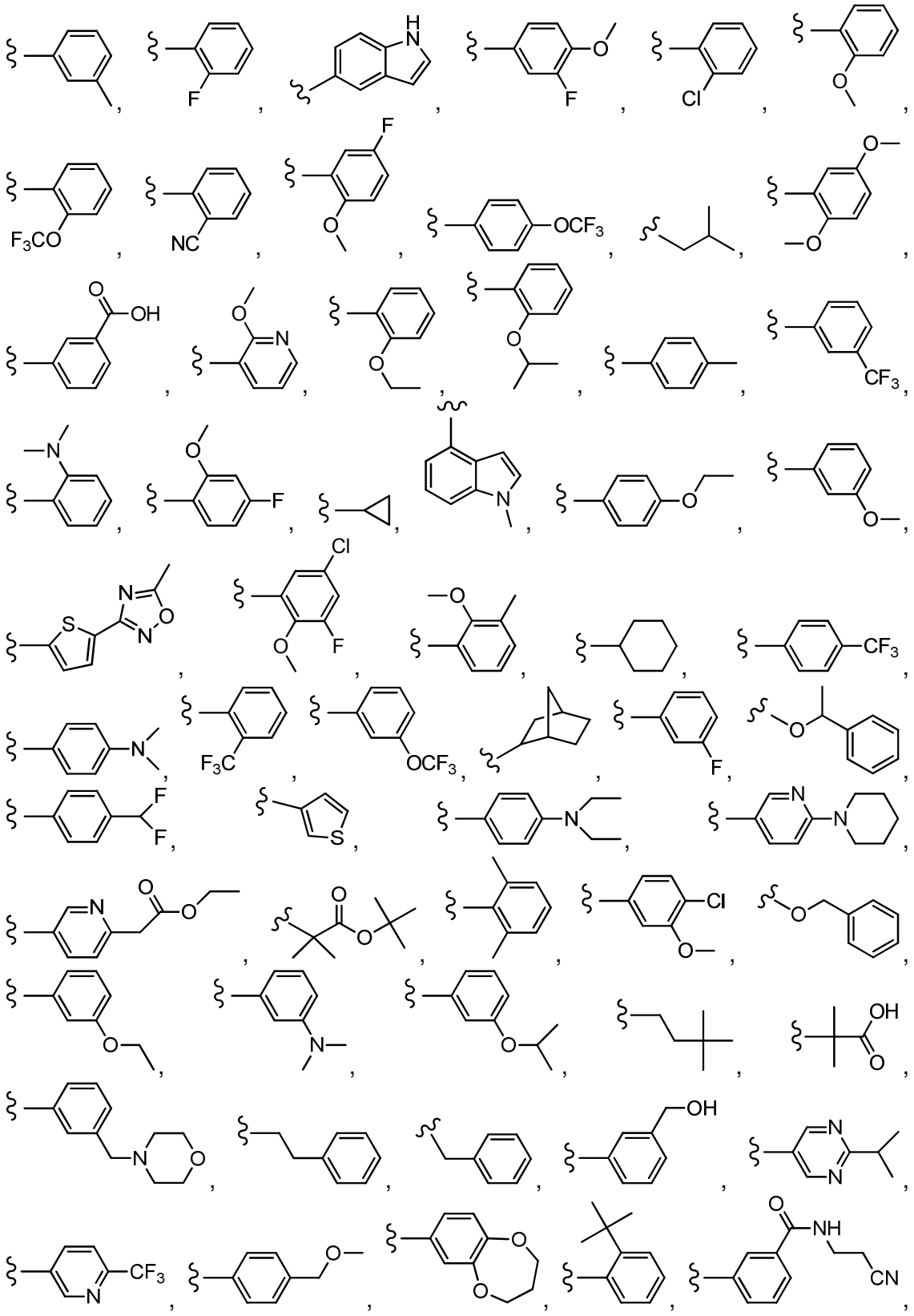
91. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 84, en donde Y es CH(alifático C_1–C_6).

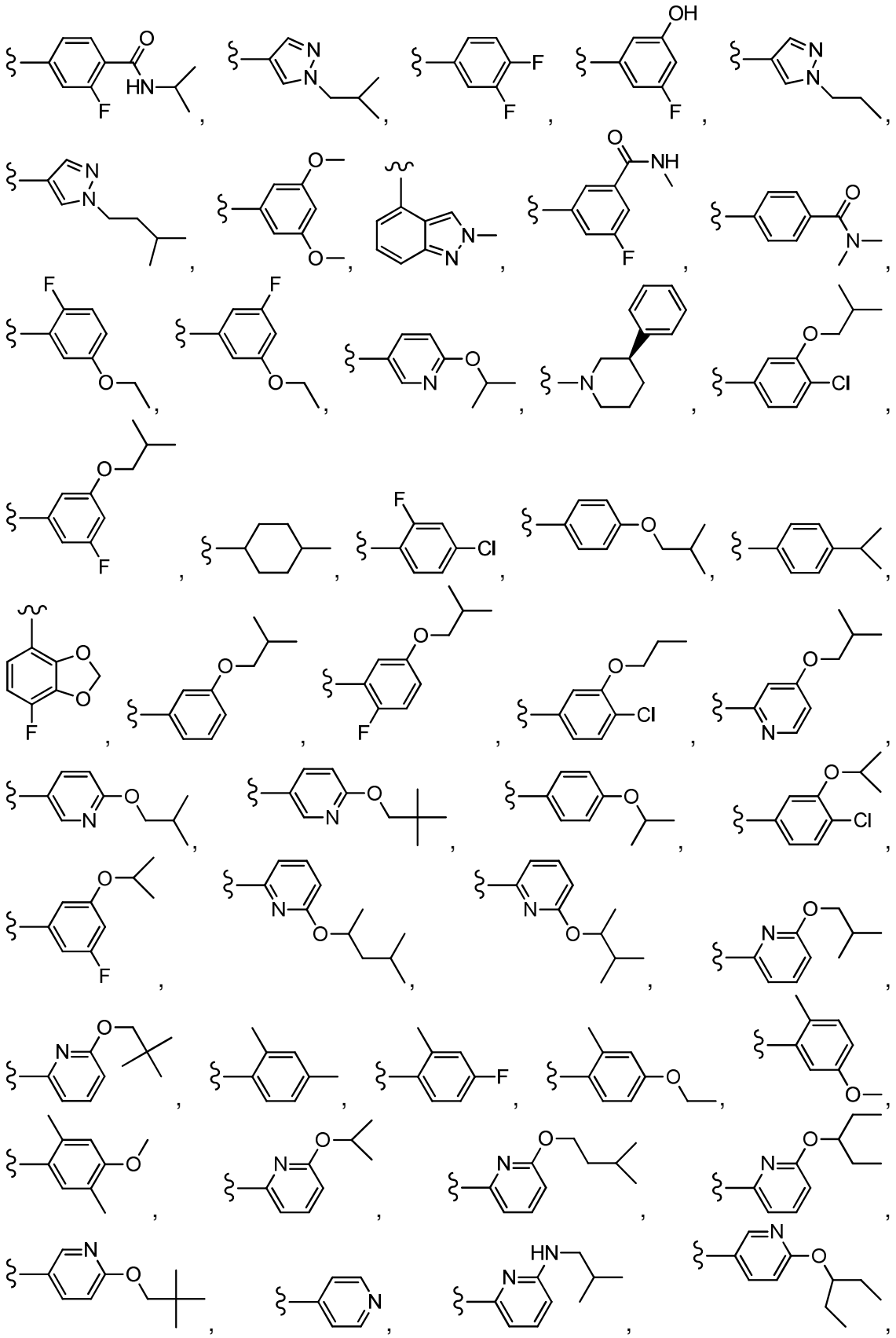
92. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 84, en donde Y es $CH(CH_3)$.

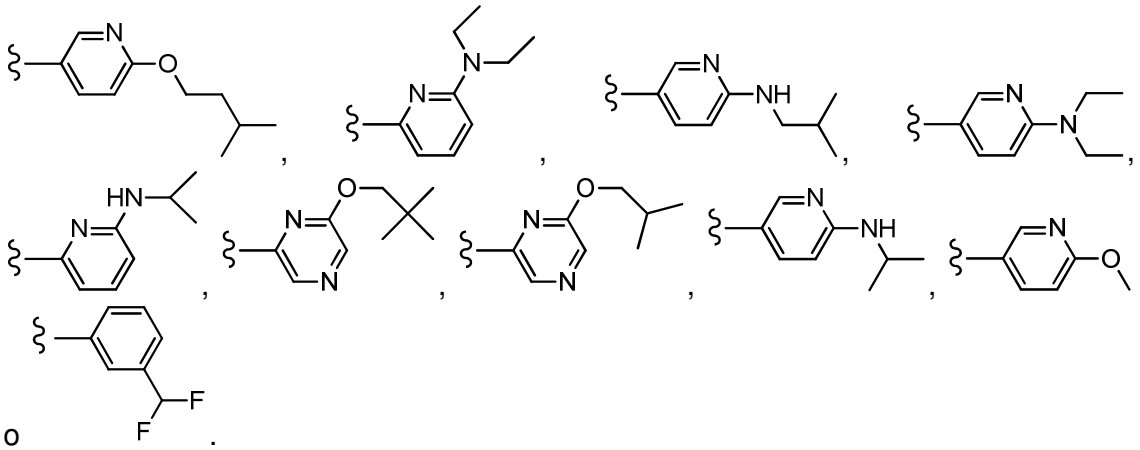
93. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 84, en donde Y es $CH(CH_2CH_3)$.

94. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 84, en donde R_1es halo, CN, alifático C_1–C_6, alcoxi C_1–C_6,cicloalquilo C_3–C_8 o un anillo fenilo, piridilo, pirimidina, indol, aza–indol o tiofeno, en donde todos los anillos pueden estar sustituidos con halo, alifático C_1–C_6, alcoxi C_1–C_6, fluoroalifático C_1–C_6, fluoroalcoxi C_1–C_6, OH, CH_2OH, CH_2OCH_3, CN, CO_2H, amino, amido, heteroarilo C_3–C_{10},heterocicloalquilo C_3–C_{10} o un (alifático C_1–C_8)–R_4, en donde hasta tres unidades de CH2 pueden ser reemplazadas con O, CO, S, SO, SO_2 o NR.

95. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 84, en donde R_1se selecciona de CH_3, Cl, F, CN, OCH_3, CF_3, CH_2CH_3, tBu, $CH(CH_3)_2$,  , 

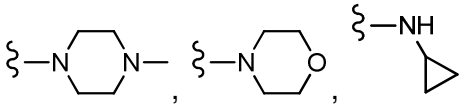




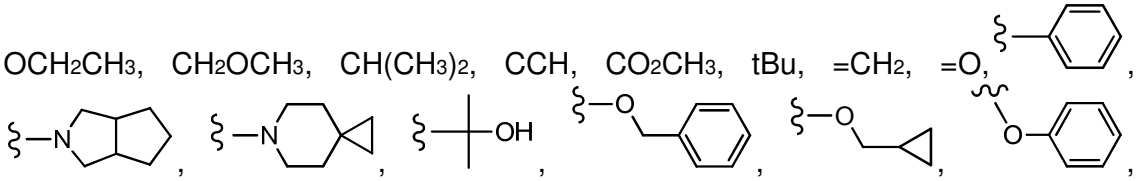


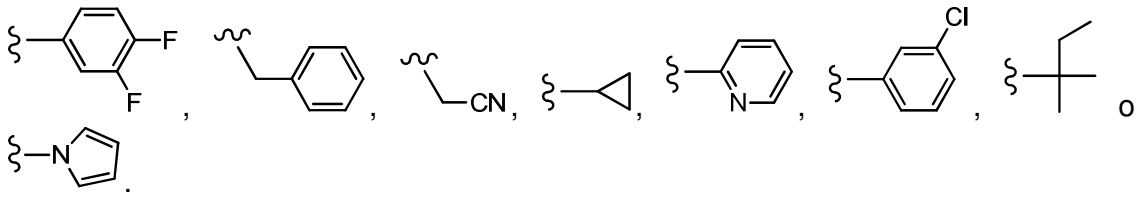
o .

96. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 84, en donde R_2se selecciona de halo, OH, CN, azida, amino, alifático C_1–C_6 o fluoroalifático, alcoxi C_1–C_6 o fluoroalcoxi, anillo mono– o bicíclico heterocíclico C_3–C_{10}, en donde hasta 4 átomos de carbono pueden ser reemplazados con O, S, N o NR; o un (alifático C_1–C_8)–R_4, en donde hasta tres unidades de CH2 pueden ser reemplazadas con O, CO, S, SO, SO_2 o NR.

97. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 84, en donde R_2se selecciona de Cl, F, OH, CN, N_3, NH_2, $NH(CH_3)$, $N(CH_3)_2$, CH_3, CH_2OH, CH_2CH_3, $CH(CH_3)_2$, CHF_2, OCH_3, OCF_3, $OCHF_2$, $OCH(CH_3)_2$, $C(O)CH_3$, CH_2CH_2OH, CH_2NH_2, $NH(CH_2)_2OH$, $NH(CH_2)_2N(CH_3)_2$, $NH(CH_2)_2NH_2$, $NH(CH_2)_3NH_2$, $NH(CH_2)_2OCH_3$, $NHCH(CH_3)_2$,  o CO_2H.

98. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 84, en donde R_3se selecciona de halo, CN, alifático C_1–C_6 o fluoroalifático, alcoxi C_1–C_6 o heteroarilo mono– o bicíclico C_3–C_{10}, en donde hasta 4 átomos de carbono pueden ser reemplazados con O, S, N o NR.

99. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 84, en donde R_3se selecciona de Cl, F, CN, CH_3, OCH_3, CF_3, CH_2CH_3, CH_2CF_3, $CH_2CH_2CH_3$, OCH_2CH_3, CH_2OCH_3, $CH(CH_3)_2$, CCH, CO_2CH_3, tBu, $=CH_2$, =O, 



100. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 84, en donde o es 0.

101. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 84, en donde o es 1.

102. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 84, en donde o es 2.

103. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 84, en donde n es 0.

104. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 84, en donde n es 1.

105. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 84, en donde n es 2.

106. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 84, en donde p es 0.

107. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 84, en donde p es 1.

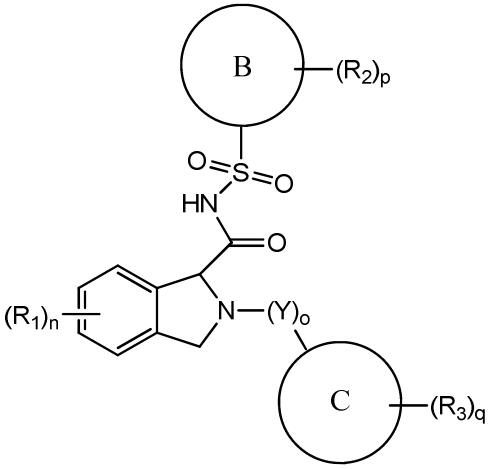
108. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 84, en donde p es 2.

109. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 84, en donde el anillo B es fenilo.

110. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 84, en donde el anillo C es fenilo.

111. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 84, en donde el anillo B y anillo C son fenilo.

112. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el compuestoes de la fórmula Id:



Id

una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde, de modo independiente para cada aparición:

Anillo B es un anillo arilo C_6–C_{10} o anillo heteroarilo o heterocíclico C_3–C_{10}, en donde cualquiera de 1 a 4 átomos de anilloson, de modo independiente, O, S, N o NR;

Anillo C es un anillo arilo C_6–C_{10},heteroarilo C_3–C_{14} o anillo heterocíclico, en donde cualquiera de 1 a 4 átomos de anilloson, de modo independiente, N, O o S o un anillo cicloalquilo C_3–C_{10};

Y es CRR, CO, O, S, SO, SO_2, S(O)NH o NR;

R_1es halo; CN; F_5S; SiR_3; OH; NRR;alquilo C_1–C_6 o fluoroalquilo; alcoxi C_1–C_6 o fluoroalcoxi; alquenilo C_1–C_6;alquinilo C_1–C_6;(alquilen C_1–C_9)–R_4, en donde hasta cuatro unidades de CH2 son reemplazadas, de modo independiente, con O, CO, S, SO, SO_2 o NR; arilo C_6–C_{10};anillo heteroarilo o heterocíclico C_3–C_{10}, en donde cualquiera de 1 a 4 átomos de anilloson, de modo independiente, O, S, N o NR; o cicloalquilo C_3–C_{10};

R_2es halo; OH; NRR; azida; CN; CO_2R; alquilo C_1–C_6 o fluoroalquilo; alcoxi C_1–C_6 o fluoroalcoxi; alquenilo C_1–C_6;alquinilo C_1–C_6;arilo C_6–C_{10};anillo heteroarilo o heterocíclico C_3–C_{13}, en donde cualquiera de 1 a 4 átomos de anilloson, de modo independiente, O, S, N o NR; cicloalquilo C_3–C_{10}; o un (alquilen C_1–C_9)–R_4, en donde hasta cuatro unidades de CH2 son reemplazadas, de modo independiente, con O, CO, S, SO, SO_2 o NR;

dos R_2pueden formar un grupo $=CH_2$ u =O;

R_3es halo; CN; CO_2R; alquilo C_1–C_6 o fluoroalquilo; alquenilo C_1–C_6;alquinilo C_1–C_6;alcoxi C_1–C_6 o fluoroalcoxi; o arilo C_6–C_{10}; anillo heteroarilo o heterocíclico C_3–C_{10}, en donde cualquiera de 1 a 4 átomos de anilloson, de modo independiente, O, S, N o NR; cicloalquilo C_3–C_{10}; o

un (alquilen C_1–C_9)–R_4, en donde hasta cuatro unidades de CH2 son reemplazadas, de modo independiente, con O, CO, S, SO, SO_2 o NR;

dos R_3pueden formar un grupo $=CH_2$ u =O;

R_4es H; azida; CF_3; CHF_2; OR; CCH; CO_2R; OH; arilo C_6–C_{10}, heteroarilo C_3–C_{10} o heterocicloalquilo, en donde cualquiera de 1 a 4 átomos de anilloson, de modo independiente, O, S, N o NR; cicloalquilo C_3–C_{10}; NRR, NRCOR, CONRR, CN, halo o SO_2R;

R es, de modo independiente, H; OH; CO_2H; CO_2alquilo C_1–C_6; alquilo C_1–C_6; alquenilo C_1–C_6;alquinilo C_1–C_6;arilo C_6–C_{10};heteroarilo C_3–C_{10} o heterocicloalquilo, en donde cualquiera de 1 a 4 átomos de anilloson, de modo independiente, O, S, N o NR; o cicloalquilo C_3–C_{10};

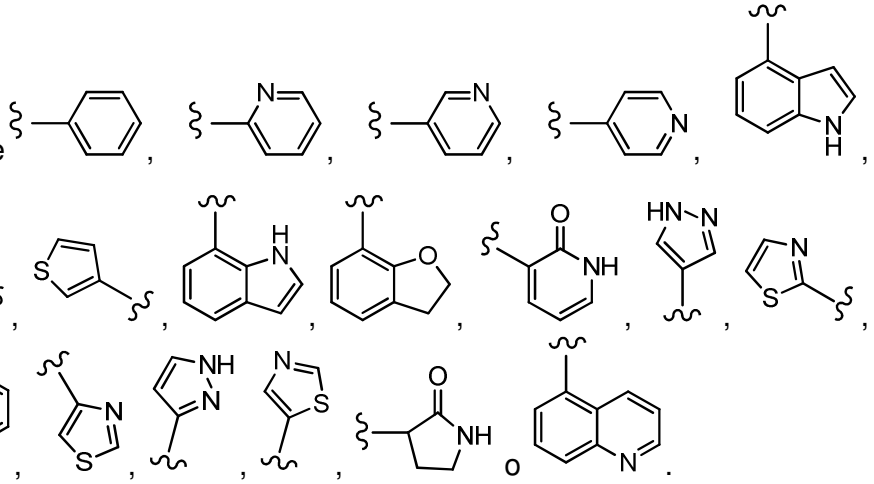
n es 0, 1, 2 ó 3;

es 0, 1, 2, 3, 4 ó 5;

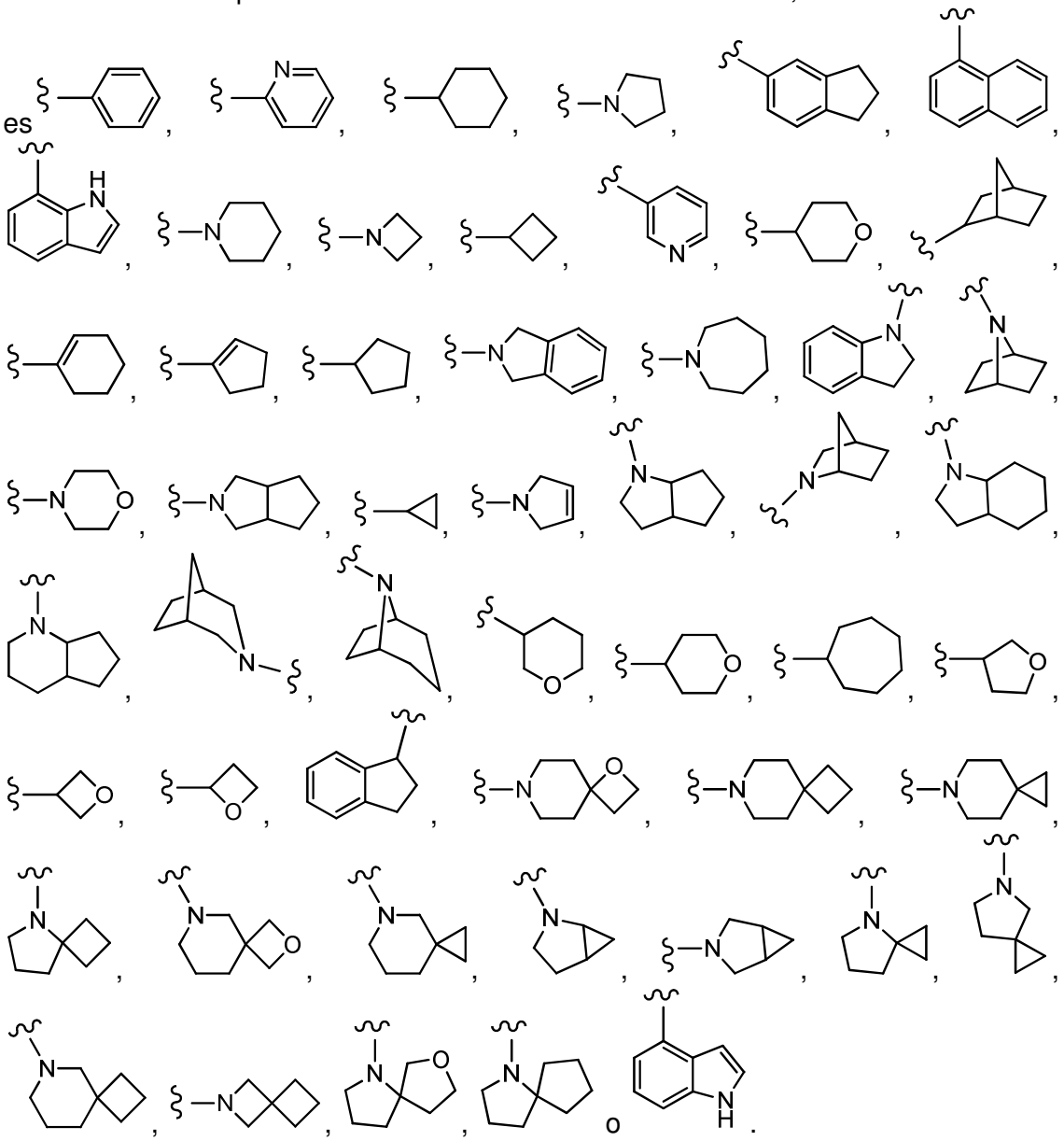
p es 0, 1, 2 ó 3; y

q es 0, 1, 2, 3, 4 ó 5.

113. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 112, en donde el anillo B es fenilo, piridilo,piridin–2(1*H*)–ona, pirazol, indol,tiofeno, dihidrobenzofurano, pirazina, indazol,tiazol,piridin–4(1H)–ona, pirrolidinona o quinolina.

114. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 112, en donde el anillo B se selecciona de  .

115. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 112, en donde el anillo C es fenilo, indol, cicloalquilo, piridilo,pirrolidina,naftaleno o dihidroindeno.

116. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 112, en donde el anillo C es 

117. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 112, en donde Y es O.

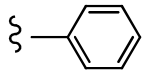
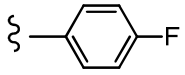
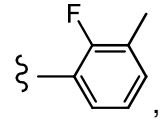
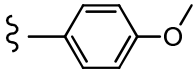
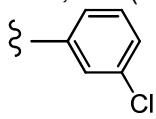
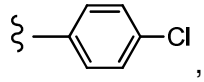
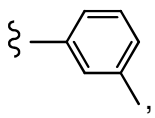
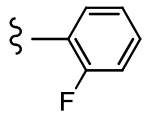
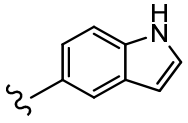
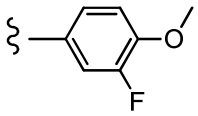
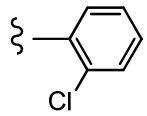
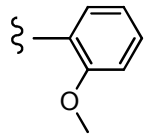
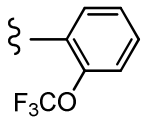
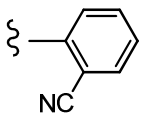
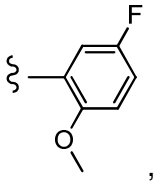
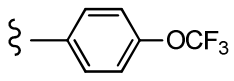
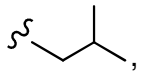
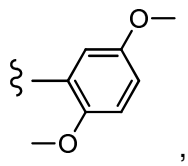
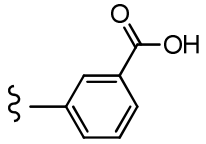
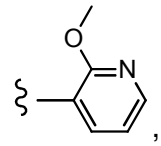
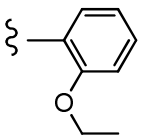
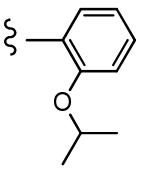
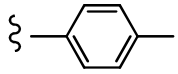
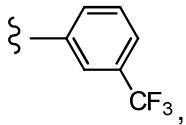
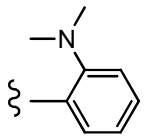
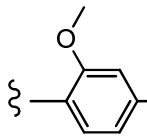
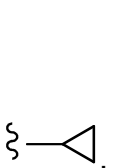
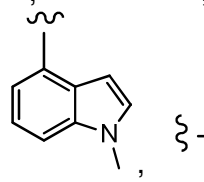
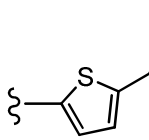
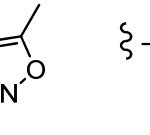
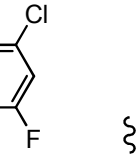
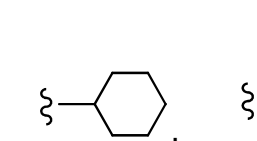
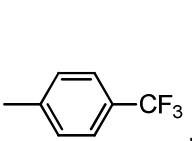
118. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 112, en donde Y es CH_2.

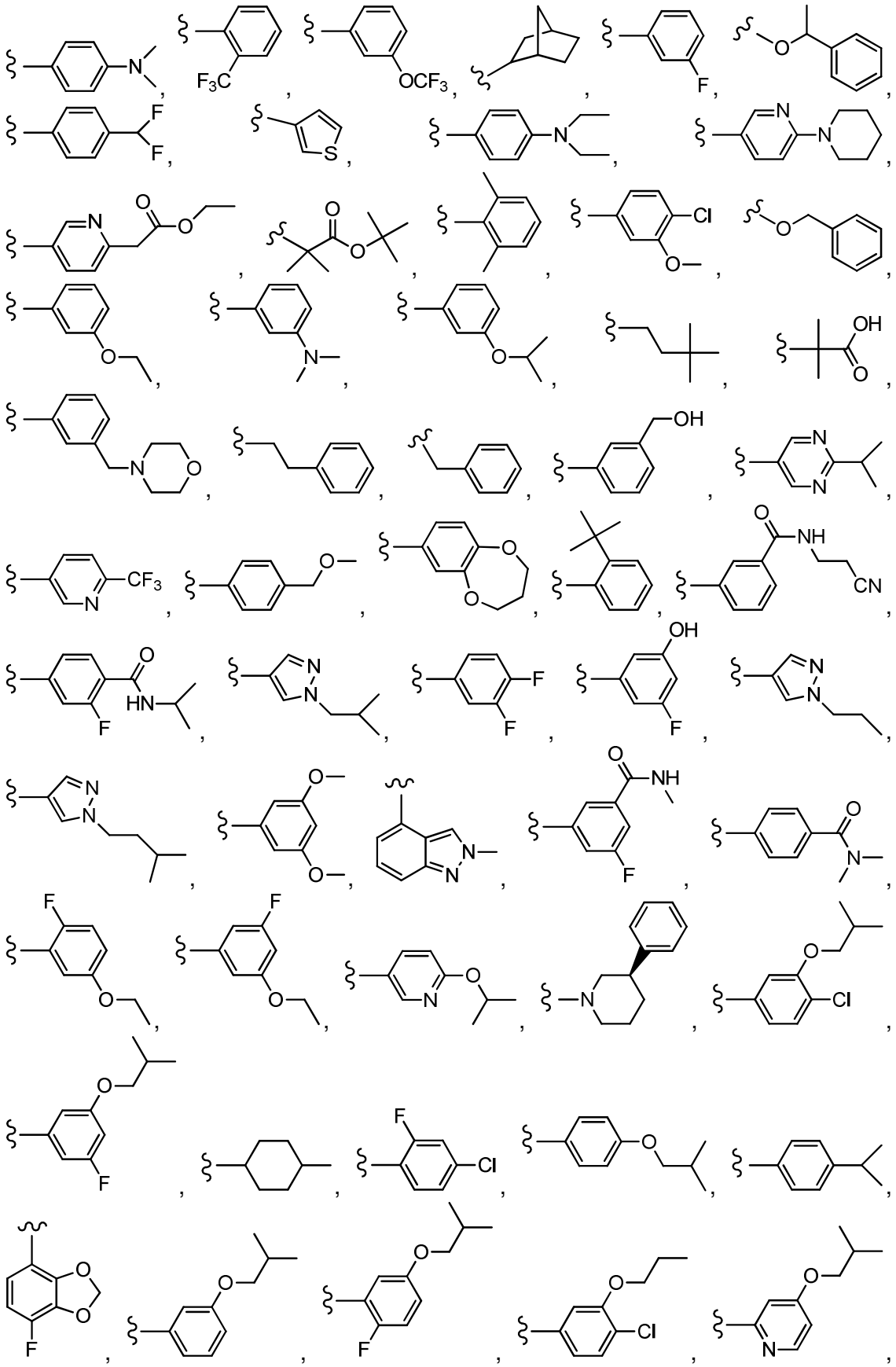
119. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 112, en donde Y es CH(alifático C_1–C_6).

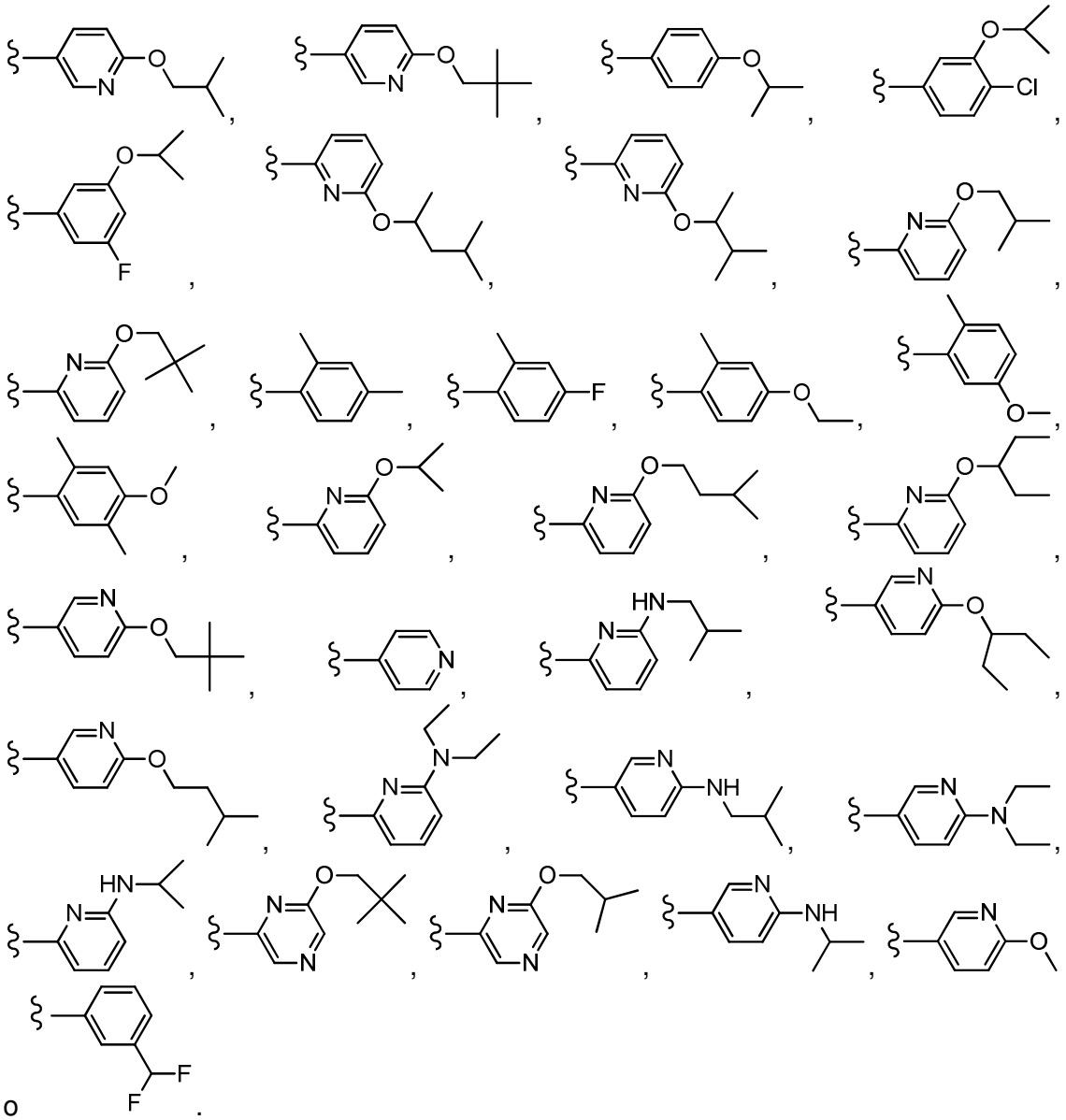
120. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 112, en donde Y es $CH(CH_3)$.

121. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 112, en donde Y es $CH(CH_2CH_3)$.

122. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 112, en donde R_1es halo, CN, alifático C_1–C_6, alcoxi C_1–C_6,cicloalquilo C_3–C_8 o un anillo fenilo, piridilo, pirimidina, indol, aza–indol o tiofeno, en donde todos los anillos pueden estar sustituidos con halo, alifático C_1–C_6, alcoxi C_1–C_6, fluoroalifático C_1–C_6, fluoroalcoxi C_1–C_6, OH, CH_2OH, CH_2OCH_3, CN, CO_2H, amino, amido, heteroarilo C_3–C_{10},heterocicloalquilo C_3–C_{10} o un (alifático C_1–C_8)–R_4, en donde hasta tres unidades de CH2 pueden ser reemplazadas con O, CO, S, SO, SO_2 o NR.

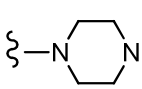
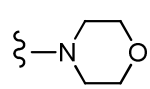
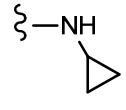
123. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 112, en donde R_1se selecciona de CH_3, Cl, F, CN, OCH_3, CF_3, CH_2CH_3, tBu, $CH(CH_3)_2$,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , , , , , , ,  ,  ,  , ,  ,  , , , , , .



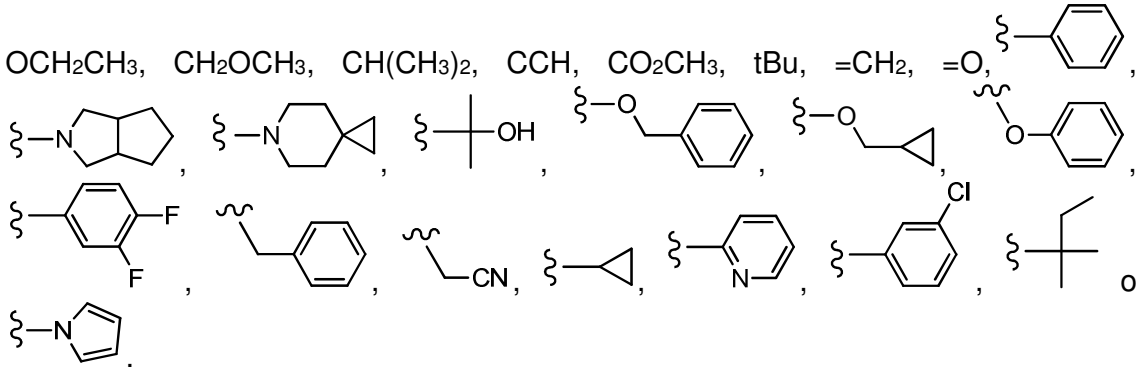


124. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 112, en donde R_2se selecciona de halo, OH, CN, azida, amino, alifático C_1–C_6 o fluoroalifático, alcoxi C_1–C_6 o fluoroalcoxi, anillo mono– o bicíclico heterocíclico C_3–C_{10}, en donde hasta 4 átomos de carbono pueden ser reemplazados con O, S, N o NR; o un (alifático C_1–C_8)–R_4, en donde hasta tres unidades de CH2 pueden ser reemplazadas con O, CO, S, SO, SO_2 o NR.

125. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 112, en donde R_2se selecciona de Cl, F, OH, CN, N_3, NH_2, $NH(CH_3)$, $N(CH_3)_2$, CH_3, CH_2OH, CH_2CH_3, $CH(CH_3)_2$, CHF_2, OCH_3, OCF_3, $OCHF_2$, $OCH(CH_3)_2$, $C(O)CH_3$, CH_2CH_2OH, CH_2NH_2,

$NH(CH_2)_2OH$, $NH(CH_2)_2N(CH_3)_2$, $NH(CH_2)_2NH_2$, $NH(CH_2)_3NH_2$, $NH(CH_2)_2OCH_3$, $NHCH(CH_3)_2$,  ,  ,  o CO_2H.

126. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 112, en donde R_3se selecciona de halo, CN, alifático C_1–C_6 o fluoroalifático, alcoxi C_1–C_6 o heteroarilo mono– o bicíclico C_3–C_{10}, en donde hasta 4 átomos de carbono pueden ser reemplazados con O, S, N o NR.

127. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 112, en donde R_3se selecciona de Cl, F, CN, CH_3, OCH_3, CF_3, CH_2CH_3, CH_2CF_3, $CH_2CH_2CH_3$, OCH_2CH_3, CH_2OCH_3, $CH(CH_3)_2$, CCH, CO_2CH_3, tBu, $=CH_2$, =O,  o .

128. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 112, en donde o es 0.

129. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 112, en donde o es 1.

130. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 112, en donde o es 2.

131. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 112, en donde n es 0.

132. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 112, en donde n es 1.

133. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 112, en donde n es 2.

134. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 112, en donde p es 0.

135. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 112, en donde p es 1.

136. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 112, en donde p es 2.

137. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 112, en donde el anillo B es fenilo.

138. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 112, en donde el anillo B es piridilo.

139. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 112, en donde el anillo C es fenilo.

140. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 112, en donde el anillo B y anillo C son fenilo.

141. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 112, en donde el anillo B es piridilo y anillo C es fenilo.

142. Un compuesto seleccionado de la Tabla 1.

143. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1–142 y un portador farmacéuticamente aceptable.

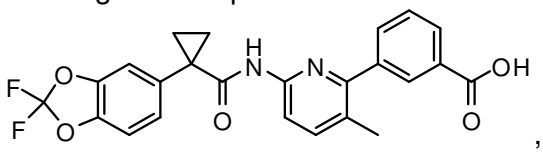
144. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 143, que también comprende uno o más agentes terapéuticos adicionales.

145. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 144, en donde el agente terapéutico adicional se selecciona deun agente mucolítico, broncodilatador, un antibiótico, un agente antiinfeccioso, un modulador de CFTR o un agente antiinflamatorio.

146. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 144, en donde el agente terapéutico adicional esun modulador de CFTR.

147. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 144, en donde el agente terapéutico adicional esun corrector de CFTR.

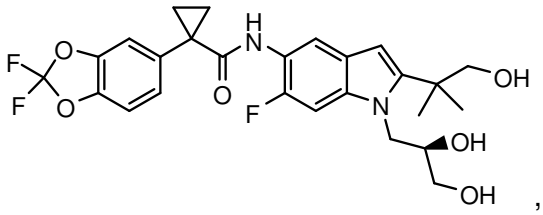
148. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 144, en donde el agente terapéutico adicional es



,

sus sales farmacéuticamente aceptables.

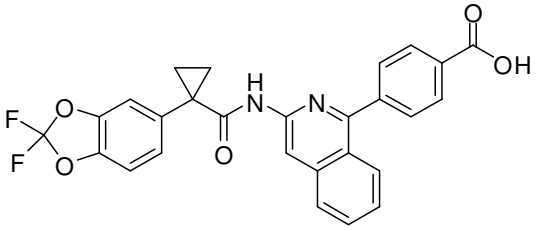
149. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 144, en donde el agente terapéutico adicional es



,

sus sales farmacéuticamente aceptables.

150. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 144, en donde el agente terapéutico adicional es

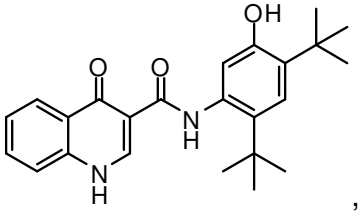


,

sus sales farmacéuticamente aceptables.

151. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 144, en donde el agente terapéutico adicional esun potenciador de CFTR.

152. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 144, en donde el agente terapéutico adicional es

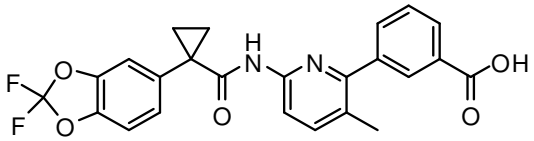
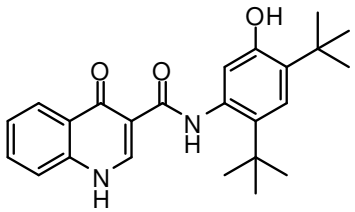


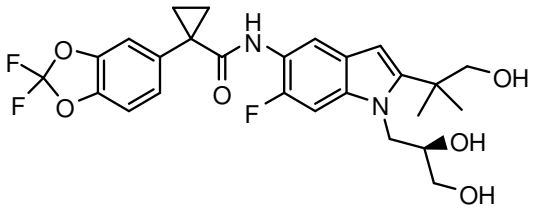
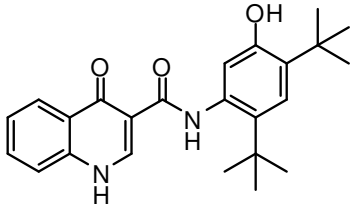
,

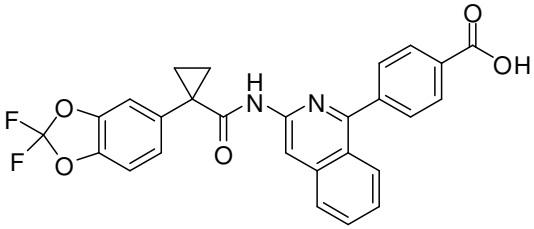
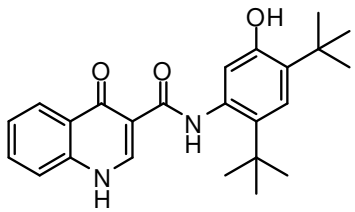
sus sales farmacéuticamente aceptables.

153. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 144, en donde los agentes terapéuticos adicionales sonun corrector de CFTR y un potenciador de CFTR.

154. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 144, en donde los agentes terapéuticos adicionales

son  y  o sus sales farmacéuticamente aceptables.

155. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 144, en donde los agentes terapéuticos adicionales son  y  o sus sales farmacéuticamente aceptables.

156. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 144, en donde los agentes terapéuticos adicionales son  y  o sus sales farmacéuticamente aceptables.

157. Un método de tratamiento de fibrosis quística en un paciente que comprendela administración al paciente de una cantidad efectiva del compuestode acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 142 o la composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 143 a 156.

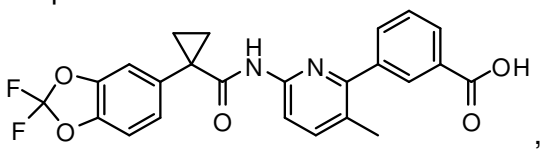
158. El método de acuerdo con la reivindicación 157, que también comprende la administración al paciente de uno o más agentes terapéuticos adicionalesantes, simultáneamente o después del compuestode acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 137 o la composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 138 a 151.

159. El método de acuerdo con la reivindicación 158, en donde el agente terapéutico adicional se selecciona deun agente mucolítico, broncodilatador, un antibiótico, un agente antiinfeccioso, un modulador de CFTR o un agente antiinflamatorio.

160. El método de acuerdo con la reivindicación 158, en donde el agente terapéutico adicional esun modulador de CFTR.

161. El método de acuerdo con la reivindicación 158, en donde el agente terapéutico adicional esun corrector de CFTR.

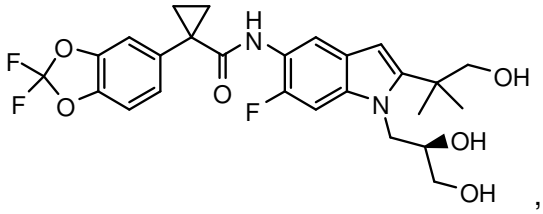
162. El método de acuerdo con la reivindicación 158, en donde el agente terapéutico adicional es



,

una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

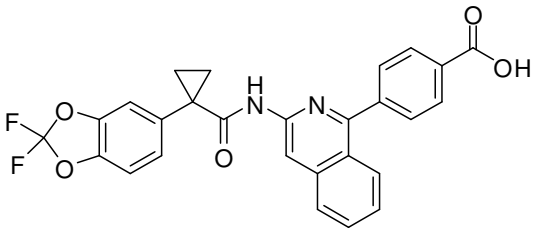
163. El método de acuerdo con la reivindicación 158, en donde el agente terapéutico adicional es



,

una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

164. El método de acuerdo con la reivindicación 158, en donde el agente terapéutico adicional es

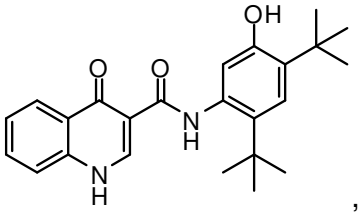


,

una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

165. El método de acuerdo con la reivindicación 158, en donde el agente terapéutico adicional esun potenciador de CFTR.

166. El método de acuerdo con la reivindicación 158, en donde el agente terapéutico adicional es



,

una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

167. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 157 a 166, en donde el paciente es homocigoto en la mutación ΔF508 de CFTR.

168. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 157 a 166, en donde el paciente es heterocigoto en la mutación ΔF508 de CFTR.

169. Un kit que comprendeel compuestode acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 142 o la composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 143 a 156 y las instrucciones para su uso.

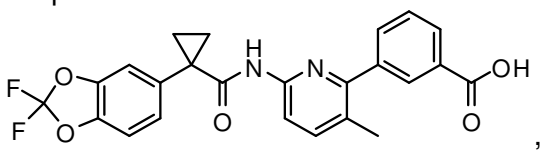
170. El kit de acuerdo con la reivindicación 169, que también comprende uno o más agentes terapéuticos adicionales.

171. El kit de acuerdo con la reivindicación 170, en donde el agente terapéutico adicional se selecciona deun agente mucolítico, broncodilatador, un antibiótico, un agente antiinfeccioso, un modulador de CFTR o un agente antiinflamatorio.

172. El kit de acuerdo con la reivindicación 170, en donde el agente terapéutico adicional esun modulador de CFTR.

173. El kit de acuerdo con la reivindicación 170, en donde el agente terapéutico adicional esun corrector de CFTR.

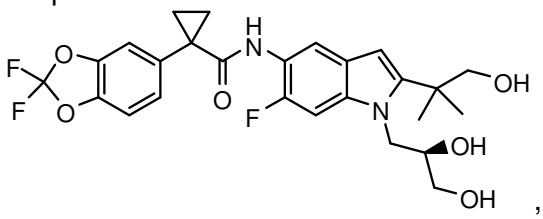
174. El kit de acuerdo con la reivindicación 170, en donde el agente terapéutico adicional es



,

una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

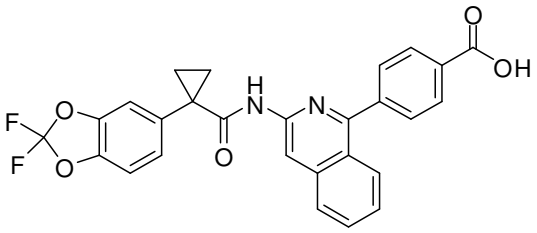
175. El kit de acuerdo con la reivindicación 170, en donde el agente terapéutico adicional es



,

una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

176. El kit de acuerdo con la reivindicación 170, en donde el agente terapéutico adicional es

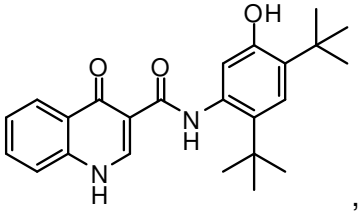


,

una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

177. El kit de acuerdo con la reivindicación 170, en donde el agente terapéutico adicional esun potenciador de CFTR.

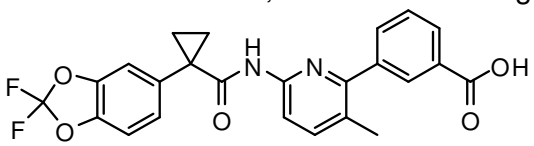
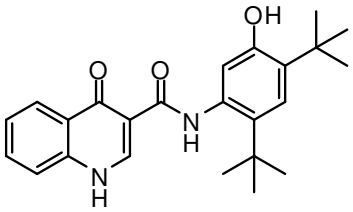
178. El kit de acuerdo con la reivindicación 170, en donde el agente terapéutico adicional es

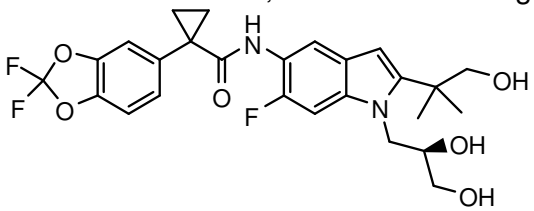
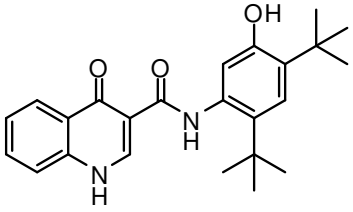


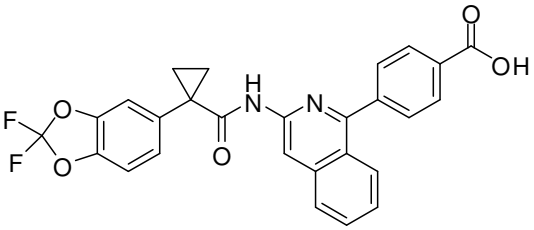
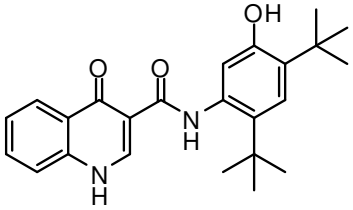
,

una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

179. El kit de acuerdo con la reivindicación 170, en donde los agentes terapéuticos adicionales sonun corrector de CFTR y un potenciador de CFTR.

180. El kit de acuerdo con la reivindicación 170, en donde los agentes terapéuticos adicionales son  y  o sus sales farmacéuticamente aceptables.

181. El kit de acuerdo con la reivindicación 170, en donde los agentes terapéuticos adicionales son  y  o sus sales farmacéuticamente aceptables.

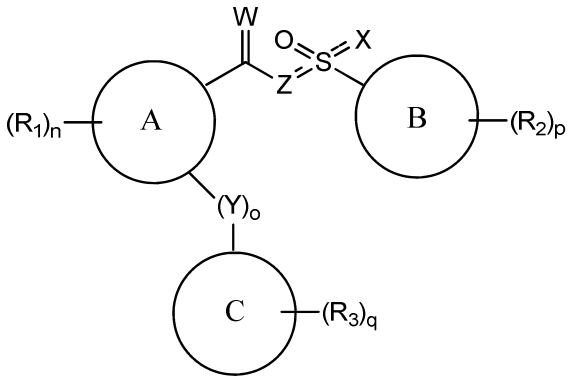
182. El kit de acuerdo con la reivindicación 170, en donde los agentes terapéuticos adicionales son  y  o sus sales farmacéuticamente aceptables.

183. El kit de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 169 a 182, en donde el compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 142 o la composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 143 a 156 y los uno o más agentes terapéuticos adicionalesestán en recipientes separados.

184. El kit de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 169 a 182, en donde el compuestode acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 142 o la composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 143 a 156 y losuno o más agentes terapéuticos adicionalesestán en el mismo recipiente.

185. El kit de acuerdo con la reivindicación 183ó184, en donde el recipiente es una botella, vial o blister o una combinación de ellos.

186. Un compuesto de la fórmula I:



I,

una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde, de modo independiente para cada aparición:

Anillo A es un anillo arilo C_6–C_{10}; anillo cicloalquilo C_3–C_{10}; o un anillo heteroarilo o heterocíclico C_3–C_{14}, en donde cualquiera de 1 a 4 átomos de anilloson, de modo independiente, O, S, N o NR;

Anillo B es un anillo cicloalquilo C_3–C_{10}; un anillo arilo C_6–C_{10}; o un anillo heteroarilo o heterocíclico C_4–C_{10}, en donde cualquiera de 1 a 4 átomos de anilloson, de modo independiente, O, S, N o NR;

Anillo C es un anillo arilo C_6–C_{10};un anillo heteroarilo o heterocíclico C_3–C_{14}, en donde cualquiera de 1 a 4 átomos de anilloson, de modo independiente, N, NR, O o S; o un anillo cicloalquilo C_3–C_{10};

W es O, NR o S;

X es O o NR;

Y es, de modo independiente, CRR, CO, O, S, SO, SO_2, S(O)NH o NR;

Z es NR o CHR;

R_1es halo; CN; F_5S; SiR_3; OH; NRR;alquilo C_1–C_6 o fluoroalquilo; alcoxi C_1–C_6 o fluoroalcoxi; alquenilo C_1–C_6; alquinilo C_1–C_6;(alquilen C_1–C_9)–R_4, en donde hasta cuatro unidades de CH2 son reemplazadas, de modo independiente, con O, CO, S, SO, SO_2 o NR; arilo C_6–C_{10};anillo heteroarilo o heterocíclico C_3–C_{10}, en donde cualquiera de 1 a 4 átomos de anilloson, de modo independiente, O, S, N o NR; o cicloalquilo C_3–C_{10};

R_2es halo; OH; NRR; azida; CN; CO_2R; alquilo C_1–C_6 o fluoroalquilo; alcoxi C_1–C_6 o fluoroalcoxi; alquenilo C_1–C_6;alquinilo C_1–C_6;arilo C_6–C_{10};anillo heteroarilo o heterocíclico C_3–C_{13}, en donde cualquiera de 1 a 4 átomos de anilloson, de modo independiente, O, S, N o NR; cicloalquilo C_3–C_{10}; o un (alquilen C_1–C_9)–R_4, en donde hasta cuatro unidades de CH2 son reemplazadas, de modo independiente, con O, CO, S, SO, SO_2 o NR;

dos R_2pueden formar un grupo =CH_2 u =O;

R_3es halo; CN; OH; CO_2R; alquilo C_1–C_6 o fluoroalquilo; alquenilo C_1–C_6;alquinilo C_1–C_6;alcoxi C_1–C_6 o fluoroalcoxi; o arilo C_6–C_{10};anillo heteroarilo o heterocíclico C_3–C_{10}, en donde cualquiera de 1 a 4 átomos de anilloson, de modo independiente, O, S, N o NR; cicloalquilo C_3–C_{10}; o un (alquilen C_1–C_9)–R_4, en donde hasta cuatro unidades de CH2 son reemplazadas, de modo independiente, con O, CO, S, SO, SO_2 o NR;

dos R_3pueden formar un grupo =CH2 u =O;

R_4es H; azida; CF_3; CHF_2; OR; CCH; CO_2R; OH; arilo C_6–C_{10}, heteroarilo C_3–C_{10} o heterocicloalquilo, en donde cualquiera de 1 a 4 átomos de anilloson, de modo independiente, O, S, N o NR; cicloalquilo C_3–C_{10}; NRR, NRCOR, CONRR, CN, halo o SO_2R;

R es, de modo independiente, H; OH; CO_2H; CO_2alquilo C_1–C_6;alquilo C_1–C_6;alquenilo C_1–C_6;alquinilo C_1–C_6;arilo C_6–C_{10};heteroarilo C_3–C_{10} o heterocicloalquilo, en donde cualquiera de 1 a 4 átomos de anilloson, de modo independiente, O, S, N o NR; o cicloalquilo C_3–C_{10};

n es 0, 1, 2 ó 3;

es 0, 1, 2, 3, 4 ó 5;

p es 0, 1, 2 ó 3; y

q es 0, 1, 2, 3, 4 ó 5;

---- es un enlace simple o un enlace doble;

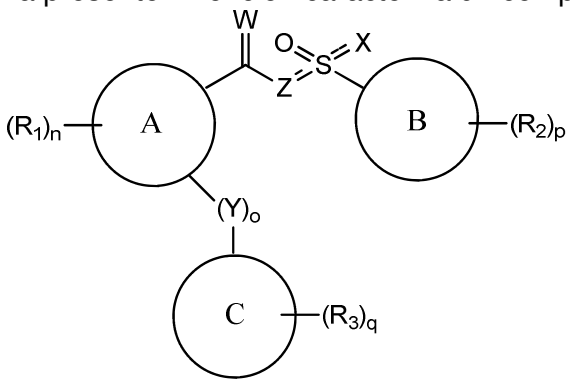
siempre que los restos que contienen anillo B y anillo C se sustituyan en posiciones adyacentes en el anillo A.

p.p. VERTEX PHARMACEUTICALS INCORPORATED

Víctor J. Levy (Agte 489)

RESUMEN

La presente invención caracteriza un compuesto de la fórmula I:



I,

una de sus sales farmacéuticamente aceptables, donde R_1, R_2, R_3, W, X, Y, Z, n, o, p y q se definen en la presente, para el tratamiento de enfermedades mediadas por CFTR, como fibrosis quística.La presente invención también caracteriza composiciones farmacéuticas, método de tratamiento y sus kits.