COMPUESTOS HETEROCÍCLICOS SUSTITUIDOS CON AMINA COMO INHIBIDORES DE EHMT2 Y MÉTODOS DE USO DE LOS MISMOS

SOLICITUD RELACIONADA

[001] Esta solicitud reivindica prioridad de las solicitudes de EE.UU. N°s 62/517,840, presentada el 9 de junio de 2017 y 62/436,139, presentada el 19 de diciembre de 2016, cuyos contenidos completos se incorporan aquí como referencia.

ANTECEDENTES

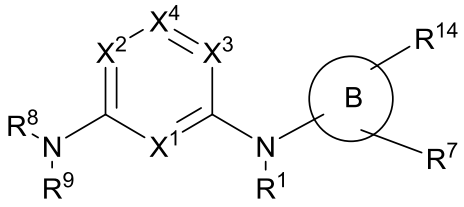
[002] La metilación de residuos de lisina de la proteína es un importante mecanismo de señalización en las células eucariotas, y el estado de metilación de las lisinas de histonas codifica señales que son reconocidas por una multitud de proteínas y complejos proteicos en el contexto de la regulación epigenética de genes.

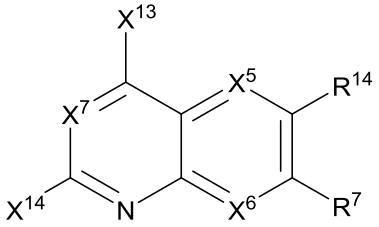
[003] La metilación de histonas está catalizada por las histona-metiltransferasas (HMT) y se ha implicado a las HMT en diversas enfermedades humanas. Las HMT pueden desempeñar una función en la activación o represión de la expresión génica, y ciertas HMT (*p. ej.*, la histona-lisina-N-metiltransferasa 2 eucromática o EHMT2, también denominada G9a) puede metilar muchas proteínas que no son histonas, tales como proteínas supresoras de tumores (*véase*, *p. ej.*, Liu *et al.*, *Journal of Medicinal Chemistry* 56:8931-8942, 2013 y Krivega *et al.*, *Blood* 126(5):665-672, 2015).

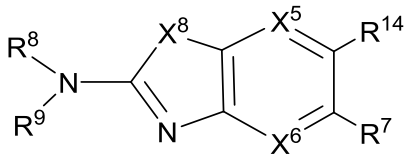
[004] Dos HMT relacionadas, EHMT1 y EHMT2, están sobre-expresadas o desempeñan una función en enfermedades y trastornos tales como la anemia drepanocítica (*véase*, *p. ej.*, Renneville *et al.*, *Blood* 126(16): 1930–1939, 2015) y trastornos proliferativos (*p. ej.*, cánceres), y otros trastornos hematológicos.

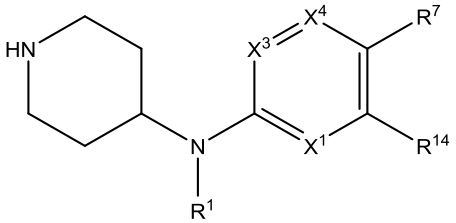
SUMARIO

[005] En un aspecto, la presente divulgación presenta un compuesto heterocíclico sustituido con amina de cualquiera de las Fórmulas (I0)-(IV0) que figuran a continuación:


(I0),


(II0),


(III0) o


(IV0),

o un tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto o del tautómero, donde,

X^1 es N o CR^2;

X^2 es N o CR^3;

X^3 es N o CR^4;

X^4 es N o CR^5;

X^5 es N o CH;

X^6 es N o CR^{15};

X^7 es N o CH;

X^8 es NR^{13} o $CR^{11}R^{12}$;

uno de X^{13} y X^{14} es independientemente NR^8R^9, y el otro es R^{10};

B es arilo C_6-C_{10} o heteroarilo de 5 a 10 miembros, opcionalmente sustituido con uno o más R^{15};

R^1 es H o alquilo C_1-C_4;

cada uno de R^2, R^3, R^4 y R^5, independientemente, se selecciona del grupo que consiste en H, halo, ciano, alcoxilo C_1-C_6, arilo C_6-C_{10}, OH, NR^aR^b, $C(O)NR^aR^b$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^a$, $OC(O)NR^aR^b$, $NR^aC(O)OR^b$, cicloalquilo C_3-C_8, heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros, heteroarilo de 5 a 6 miembros, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6 y alquinilo C_2-C_6, donde el arilo C_6-C_{10}, cicloalquilo C_3-C_8, heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros, heteroarilo de 5 a 6 miembros, alcoxilo C_1-C_6 , alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 y alquinilo C_2-C_6 están cada uno opcionalmente sustituidos con uno o más de halo, OR^a o NR^aR^b, en el que cada uno de R^a y R^b independientemente es H o alquilo C_1-C_6;

R^6 es $-Q^1-T^1$, en el que Q^1 es un enlace, o enlazador alquileno C_1-C_6, alquenileno C_2-C_6 o alquinileno C_2-C_6, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más de halo, ciano, hidroxilo, oxo o alcoxilo C_1-C_6, y T^1 es H, halo, ciano o R^{S1}, en el que R^{S1} es cicloalquilo C_3-C_8, fenilo, heterocicloalquilo de 4 a 12 miembros que contiene 1-4 heteroatomos seleccionadoss de N, O y S, o un heteroarilo de 5 o 6 miembros, y R^{S1} está opcionalmente sustituido con uno o más de halo, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, hidroxilo, oxo, $-C(O)R^c$, $-C(O)OR^c$, $-SO_2R^c$, $-SO_2N(R^c)_2$, $-NR^cC(O)R^d$, $-C(O)NR^cR^d$, $-NR^cC(O)OR^d$, $-OC(O)NR^cR^d$, NR^cR^d o alcoxilo C_1-C_6, en el que cada uno de R^c y R^d independientemente es H o alquilo C_1-C_6;

R^7 es $-Q^2-T^2$, en el que Q^2 es un enlace, $C(O)NR^e$ o $NR^eC(O)$, siendo R^e H o alquilo C_1-C_6 y T^2 es un heteroarilo de 5 a 10 miembros o heterocicloalquilo de 4 a 12 miembros, y donde el heteroarilo de 5 a 10 miembros o heterocicloalquilo de 4 a 12 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más $-Q^3-T^3$, donde cada uno de Q^3 independientemente es un enlace o enlazador alquileno C_1-C_3, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más de halo, ciano, hidroxilo o alcoxi C_1-C_6, y cada uno de T^3 independientemente se selecciona del grupo que consiste en H, halo, ciano, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, cicloalquilo C_3-C_8, arilo C_6-C_{10}, heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros que contiene 1-4 heteroatomos seleccionados de N, O y S, heteroarilo de 5 a 6 miembros, OR^f, $C(O)R^f$, $C(O)OR^f$, $OC(O)R^f$,

$S(O)_2R^f$, NR^fR^g, $OC(O)NR^fR^g$, $NR^fC(O)OR^g$, $C(O)NR^fR^g$ y $NR^fC(O)R^g$, siendo cada uno de R^f y R^g independientemente H, cicloalquilo C_3-C_8 o alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido con cicloalquilo C_3-C_8, en el que el cicloalquilo C_3-C_8, arilo C_6-C_{10}, heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros o heteroarilo de 5 a 6 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más halo, ciano, hidroxilo, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6 o alcoxi C_1-C_6; o $-Q^3$-T^3 es oxo;

R^8 es H o alquilo C_1-C_6;

R^9 es $-Q^4$-T^4, en el que Q^4 es un enlace o enlazador alquileno C_1-C_6, alquenileno C_2-C_6 o alquinileno C_2-C_6, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más de halo, ciano, hidroxilo, o alcoxilo C_1-C_6, y T^4 es H, halo, OR^h, NR^hR^i, $NR^hC(O)R^i$, $C(O)NR^hR^i$, $C(O)R^h$, $C(O)OR^h$, $NR^hC(O)OR^i$, $OC(O)NR^hR^i$, $S(O)_2R^h$, $S(O)_2NR^hR^i$ o R^{S2}, en el que cada uno de R^h y R^i, independientemente, es H o alquilo C_1-C_6, y R^{S2} es cicloalquilo C_3-C_8, arilo C_6-C_{10}, heterocicloalquilo de 4 a 12 miembros que contiene 1-4 heteroatomos seleccionados de N, O y S, o un heteroarilo de 5 a 10 miembros, y R^{S2} está opcionalmente sustituido con uno o más $-Q^5$-T^5, donde cada uno de Q^5 independientemente es un enlace o enlazador alquileno C_1-C_3, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más de halo, ciano, hidroxilo o alcoxi C_1-C_6, y cada uno de T^5 independientemente se selecciona del grupo que consiste en H, halo, ciano, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, cicloalquilo C_3-C_8,

arilo C_6-C_{10}, heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros que contiene 1-4 heteroatomos seleccionadoss de N, O y S, heteroarilo de 5 a 6 miembros, OR^j, $C(O)R^j$, $C(O)OR^j$, $OC(O)R^j$, $S(O)_2R^j$, NR^jR^k, $OC(O)NR^jR^k$, $NR^jC(O)OR^k$, $C(O)NR^jR^k$ y $NR^jC(O)R^k$, siendo cada uno de R^j y R^k independientemente H o alquilo C_1-C_6, o $-Q^5$-T^5 es oxo;

R^{10} es halo, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, cicloalquilo C_3-C_8, o heterocicloalquilo de 4 a 12 miembros que contiene 1-4 heteroatomos seleccionadoss de N, O y S, donde cada uno de los alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, cicloalquilo C_3-C_8 y heterocicloalquilo de 4 a 12 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más halo, ciano, hidroxilo, oxo, amino, mono- o di-alquilamino, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, alcoxi C_1-C_6, $C(O)NR^jR^k$ o $NR^jC(O)R^k$;

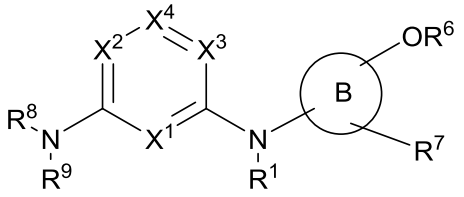
R^{11} y R^{12}, junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un cicloalquilo C_3-C_{12} o heterocicloalquilo de 4 a 12 miembros que contiene 1-4 heteroatomos seleccionadoss de N, O y S, donde el cicloalquilo C_3-C_{12} o heterocicloalquilo de 4 a 12 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más de halo, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, hidroxilo, oxo, amino, mono- o di-alquilamino o alcoxilo C_1-C_6;

R^{13} es H, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, cicloalquilo C_3-C_{12} o heterocicloalquilo de 4 a 12 miembros que contiene 1-4 heteroatomos seleccionadoss de N, O y S;

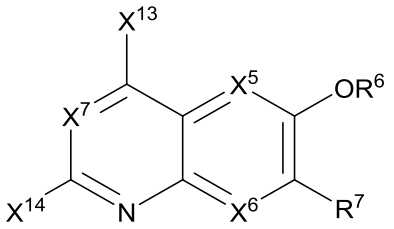
R^{14} es H, halo, ciano, $P(O)R^lR^m$, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, cicloalquilo C_3-C_{12}, heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros, heteroarilo de 5 a 6 miembros, u $-OR^6$, donde el alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6 o alquinilo C_2-C_6 está opcionalmente sustituido con uno o más de halo u OR^6, y cada uno de R^l y R^m independientemente es alquilo C_1-C_6; y

R^{15} es H, halo, ciano u$-OR^6$.

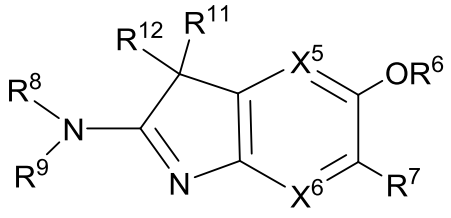
[006] Subconjuntos de los compuestos de Fórmulas (I0)-(IV0) incluyen los de Fórmulas (I)-(III):



(I),



(II) o



(III),

o un tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto o del tautómero, donde,

X^1 es N o CR^2;

X^2 es N o CR^3;

X^3 es N o CR^4;

X^4 es N o CR^5;

X^5 es N o CH;

X^6 es N o CR^{15};

X^7 es N o CH;

uno de X^{13} y X^{14} es independientemente NR^8R^9, y el otro es R^{10};

B es arilo C_6-C_{10} o heteroarilo de 5 a 10 miembros, opcionalmente sustituido con uno o más R^{15};

R^1 es H o alquilo C_1-C_4;

cada uno de R^2, R^3, R^4 y R^5, independientemente, se selecciona del grupo que consiste en H, halo, ciano, alcoxilo C_1-C_6, arilo C_6-C_{10}, OH, NR^aR^b, $C(O)NR^aR^b$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^a$, $OC(O)NR^aR^b$, $NR^aC(O)OR^b$, cicloalquilo C_3-C_8, heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros, heteroarilo de 5 a 6 miembros, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6 y alquinilo C_2-C_6, donde el arilo C_6-C_{10}, cicloalquilo C_3-C_8, heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros, heteroarilo de 5 a 6 miembros, alcoxilo C_1-C_6 , alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 y alquinilo C_2-C_6 están cada uno opcionalmente sustituidos con uno o más de halo, OR^a o NR^aR^b, en el que cada uno de R^a y R^b independientemente es H o alquilo C_1-C_6;

R^6 es $-Q^1$-T^1, en el que Q^1 es un enlace, o enlazador alquileno C_1-C_6, alquenileno C_2-C_6 o alquinileno C_2-C_6, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más de halo, ciano, hidroxilo, oxo o alcoxilo C_1-C_6, y T^1 es H, halo, ciano o R^{S1},

en el que R^{S1} es cicloalquilo C_3-C_8, fenilo, heterocicloalquilo de 4 a 12 miembros que contiene 1-4 heteroatomos seleccionadoss de N, O y S, o un heteroarilo de 5 o 6 miembros, y R^{S1} está opcionalmente sustituido con uno o más de halo, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, hidroxilo, oxo, $-C(O)R^c$, $-C(O)OR^c$, $-SO_2R^c$, $-SO_2N(R^c)_2$, $-NR^cC(O)R^d$, $-C(O)NR^cR^d$, $-NR^cC(O)OR^d$, $-OC(O)NR^cR^d$, NR^cR^d o alcoxilo C_1-C_6, en el que cada uno de R^c y R^d independientemente es H o alquilo C_1-C_6;

R^7 es $-Q^2$-T^2, en el que Q^2 es un enlace, $C(O)NR^e$ o $NR^eC(O)$, siendo R^e H o alquilo C_1-C_6 y T^2 es un heteroarilo de 5 a 10 miembros o heterocicloalquilo de 4 a 12 miembros, y donde el heteroarilo de 5 a 10 miembros o heterocicloalquilo de 4 a 12 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más $-Q^3$-T^3, donde cada uno de Q^3 independientemente es un enlace o enlazador alquileno C_1-C_3, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más de halo, ciano, hidroxilo o alcoxi C_1-C_6, y cada uno de T^3 independientemente se selecciona del grupo que consiste en H, halo, ciano, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, cicloalquilo C_3-C_8, arilo C_6-C_{10}, heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros que contiene 1-4 heteroatomos seleccionados de N, O y S, heteroarilo de 5 a 6 miembros, OR^f, $C(O)R^f$, $C(O)OR^f$, $OC(O)R^f$, $S(O)_2R^f$, NR^fR^g, $OC(O)NR^fR^g$, $NR^fC(O)OR^g$, $C(O)NR^fR^g$ y $NR^fC(O)R^g$, siendo cada uno de R^f y R^g independientemente H, cicloalquilo C_3-C_8 o alquilo C1-C6 opcionalmente sustituido con cicloalquilo C_3-C_8, en el que el cicloalquilo C_3-C_8, arilo C_6-C_{10},

heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros o heteroarilo de 5 a 6 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más halo, ciano, hidroxilo, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6 o alcoxi C_1-C_6; o $-Q^3$-T^3 es oxo;

R^8 es H o alquilo C_1-C_6;

R^9 es $-Q^4$-T^4, en el que Q^4 es un enlace o enlazador alquileno C_1-C_6, alquenileno C_2-C_6 o alquinileno C_2-C_6, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más de halo, ciano, hidroxilo, o alcoxilo C_1-C_6, y T^4 es H, halo, OR^h, NR^hR^i, $NR^hC(O)R^i$, $C(O)NR^hR^i$, $C(O)R^h$, $C(O)OR^h$, $NR^hC(O)OR^i$, $OC(O)NR^hR^i$, $S(O)_2R^h$, $S(O)_2NR^hR^i$ o R^{S2}, en el que cada uno de R^h y R^i, independientemente, es H o alquilo C_1-C_6, y R^{S2} es cicloalquilo C_3-C_8, arilo C_6-C_{10}, heterocicloalquilo de 4 a 12 miembros que contiene 1-4 heteroatomos seleccionados de N, O y S, o un heteroarilo de 5 a 10 miembros, y R^{S2} está opcionalmente sustituido con uno o más $-Q^5$-T^5, donde cada uno de Q^5 independientemente es un enlace o enlazador alquileno C_1-C_3, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más de halo, ciano, hidroxilo o alcoxi C_1-C_6, y cada uno de T^5 independientemente se selecciona del grupo que consiste en H, halo, ciano, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, cicloalquilo C_3-C_8, arilo C_6-C_{10}, heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros que contiene 1-4 heteroatomos seleccionadoss de N, O y S, heteroarilo de 5 a 6 miembros, OR^j, $C(O)R^j$, $C(O)OR^j$, $OC(O)R^j$, $S(O)_2R^j$, NR^jR^k,

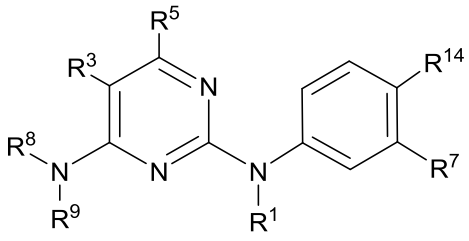
$OC(O)NR^jR^k$, $NR^jC(O)OR^k$, $C(O)NR^jR^k$ y $NR^jC(O)R^k$, siendo cada uno de R^j y R^k independientemente H o alquilo C_1-C_6, o $-Q^5$-T^5 es oxo;

R^{10} es halo, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, cicloalquilo C_3-C_8, o heterocicloalquilo de 4 a 12 miembros que contiene 1-4 heteroatomos seleccionadoss de N, O y S, donde cada uno de los alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, cicloalquilo C_3-C_8 y heterocicloalquilo de 4 a 12 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más halo, ciano, hidroxilo, oxo, amino, mono- o di-alquilamino, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, alcoxi C_1-C_6, $C(O)NR^jR^k$ o $NR^jC(O)R^k$;

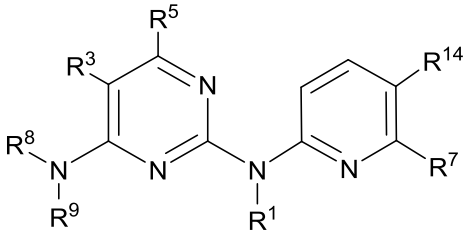
R^{11} y R^{12}, junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un cicloalquilo C_3-C_{12} o heterocicloalquilo de 4 a 12 miembros que contiene 1-4 heteroatomos seleccionadoss de N, O y S, donde el cicloalquilo C_3-C_{12} o heterocicloalquilo de 4 a 12 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más de halo, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, hidroxilo, oxo, amino, mono- o di-alquilamino o alcoxilo C_1-C_6; y

R^{15} es H, halo, ciano u-OR^6.

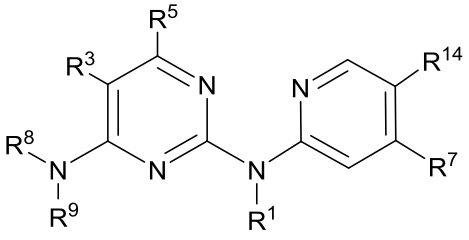
[007] Subconjuntos de los compuestos de Fórmula (I0) incluyen los de Fórmulas (I0a)-(I0l):

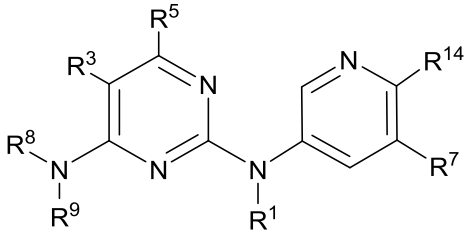


(I0a),



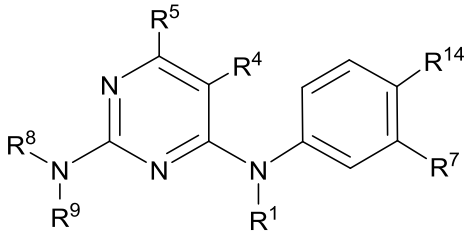
(I0b),



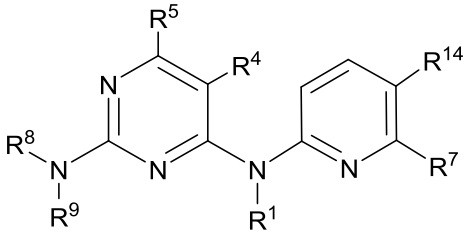


(I0c),

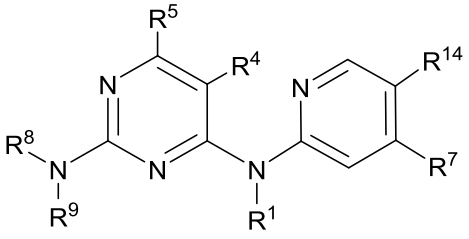
(I0d),

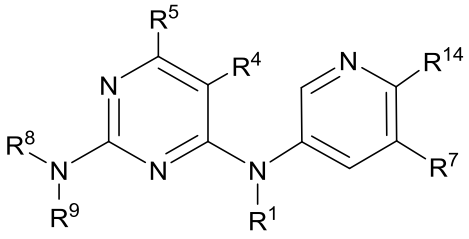


(I0e),



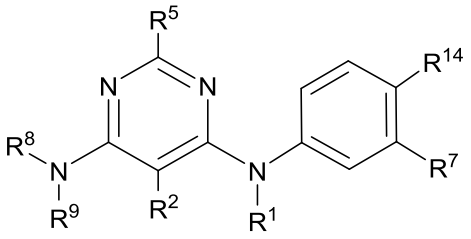
(I0f),



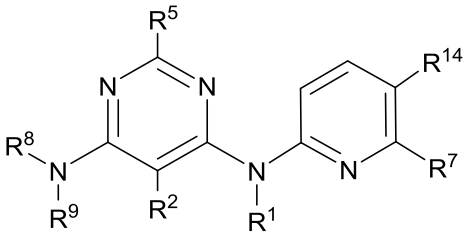


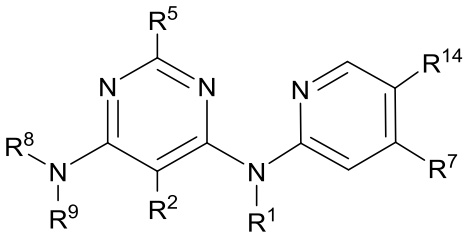
(I0g),

(I0h),



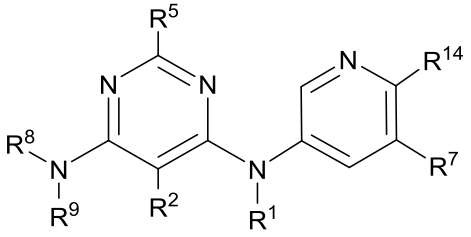
(I0i),





(I0j),

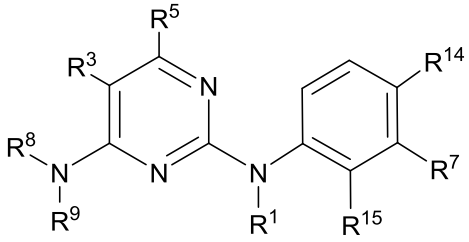
(I0k),



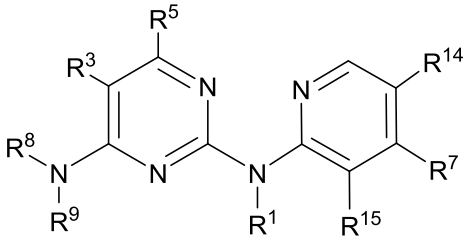
(I0l),

y tautómeros de estos, y sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos y de los tautómeros.

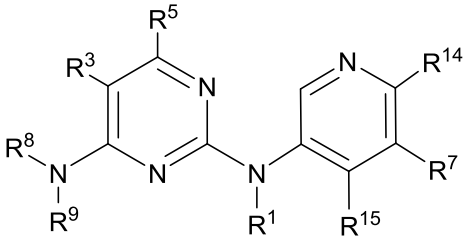
[008] Subconjuntos de los compuestos de Fórmula (I0) incluyen los de Fórmulas (I0a')-(I0i'):

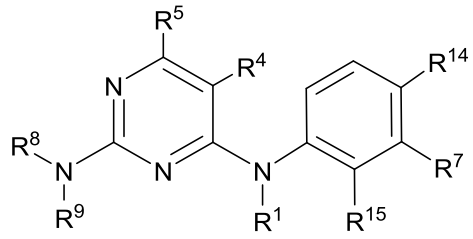


(I0a'),

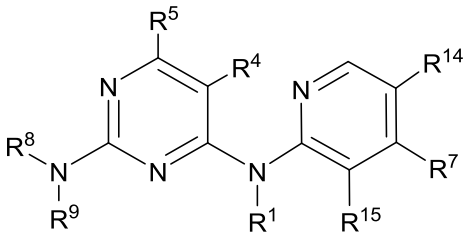


(I0b'),

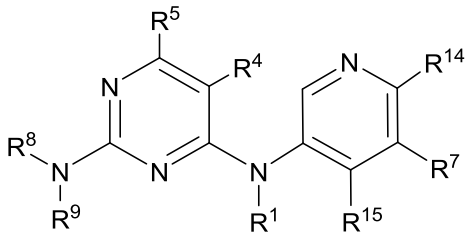




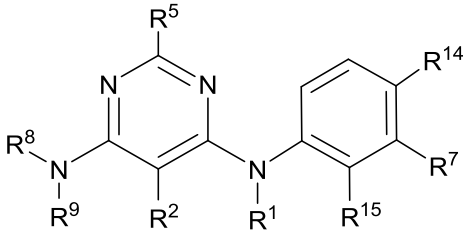
(I0c'),



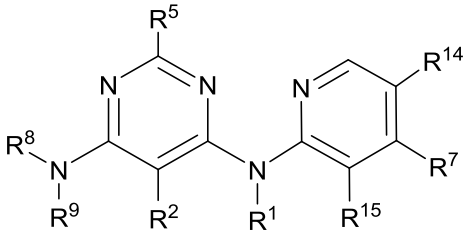
(I0d'),



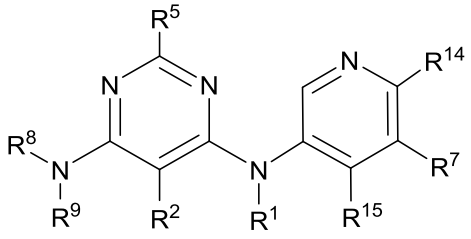
(I0e'),



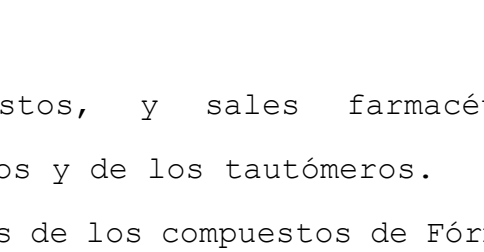
(I0f'),



(I0g'),



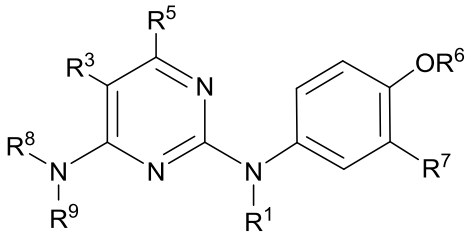
(I0h'),



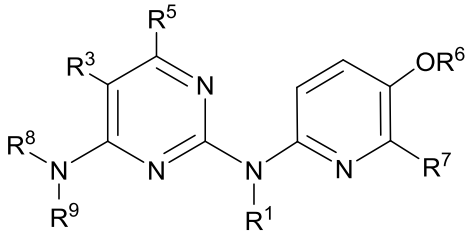
(I0i'),

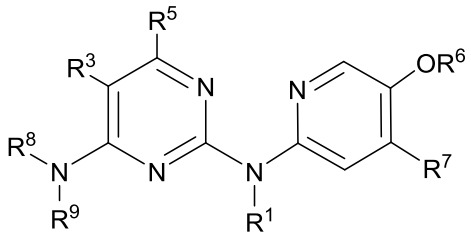
y tautómeros de estos, y sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos y de los tautómeros.

[009] Subconjuntos de los compuestos de Fórmula (I) incluyen los de Fórmulas (Ia)-(Il):



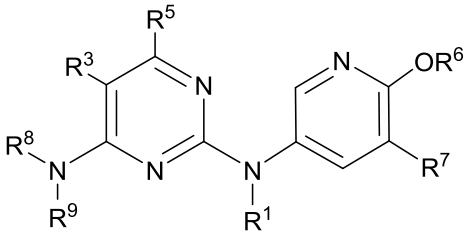
(Ia),



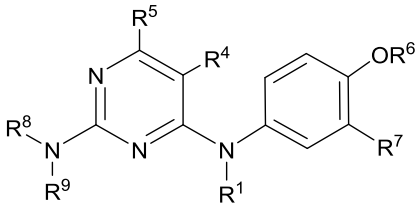


(Ib),

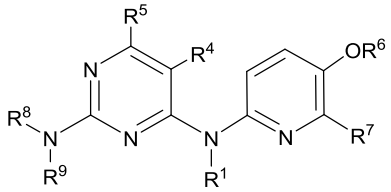
(Ic),



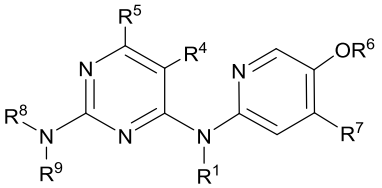
(Id),



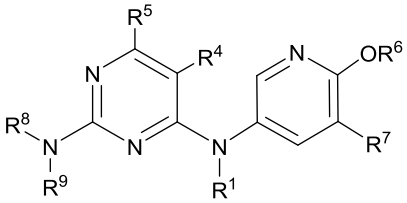
(Ie),



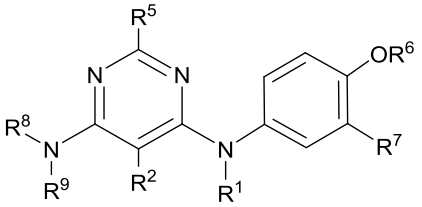
(If),



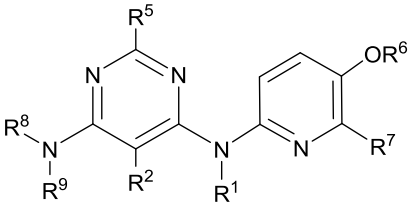
(Ig),



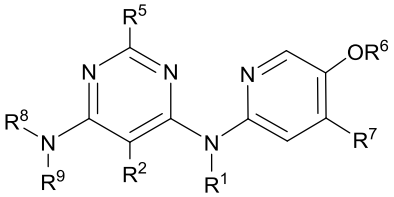
(Ih),



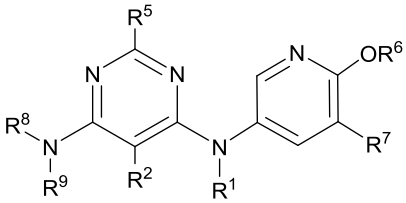
(Ii),



(Ij),



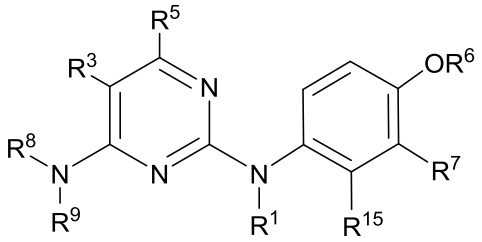
(Ik),



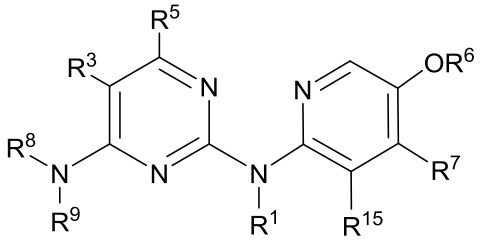
(Il),

y tautómeros de estos, y sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos o de los tautómeros.

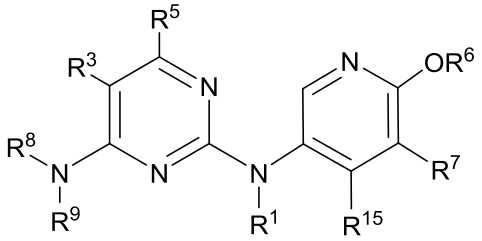
[010] Subconjuntos de los compuestos de Fórmula (I) incluyen los de Fórmulas (Ia')-(Ii'):



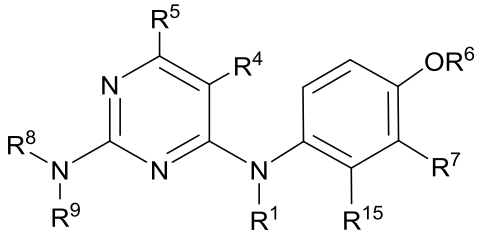
(Ia'),



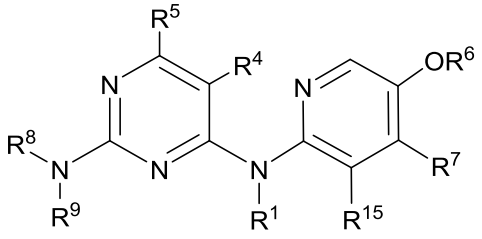
(Ib'),



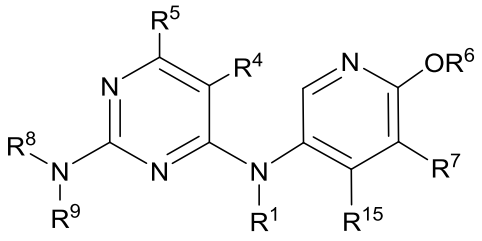
(Ic'),



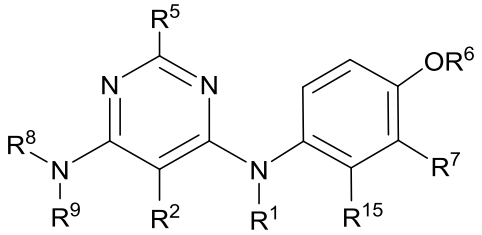
(Id'),



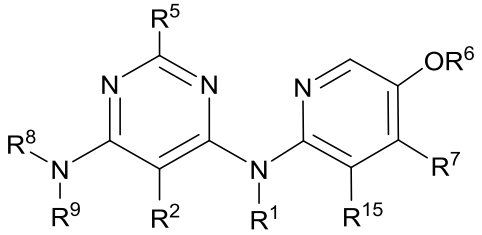
(Ie'),



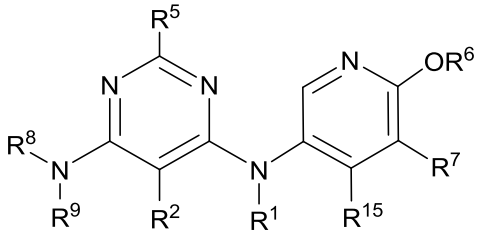
(If'),



(Ig'),



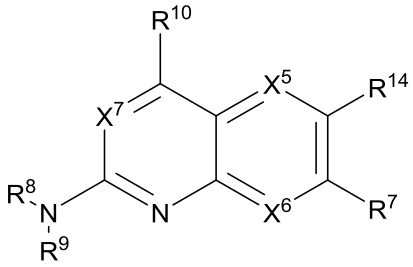
(Ih'),



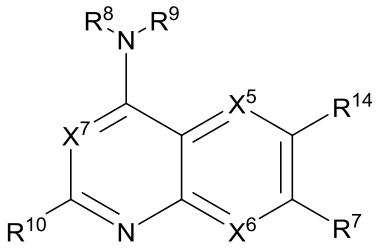
(Ii'),

y tautómeros de estos, y sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos o de los tautómeros.

[011] Subconjuntos de los compuestos de Fórmula (II0) incluyen los de Fórmulas (II0a) y (II0b):



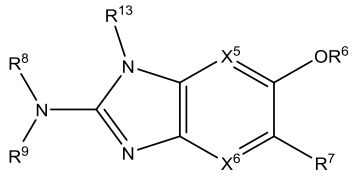
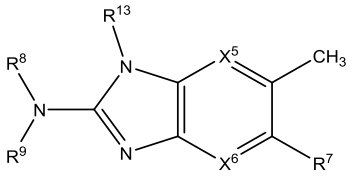
(II0a),



(II0b),

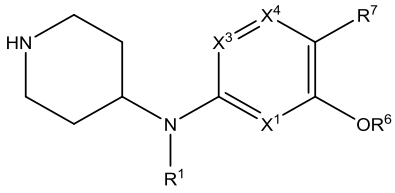
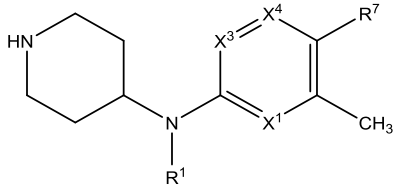
y tautómeros de estos, y sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos o de los tautómeros.

[012] Subconjuntos de los compuestos de Fórmula (III0) incluyen los de Fórmulas (III0a) y (III0b):


(III0a),

(III0b),

y tautómeros de estos, y sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos o de los tautómeros.

[013] Subconjuntos de los compuestos de Fórmula (IV0) incluyen los de Fórmulas (IV0a) y (IV0b):


(IV0a),

(IV0b),

y tautómeros de estos, y sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos o de los tautómeros.

[014] Subconjuntos de los compuestos de Fórmula (II) incluyen aquellos, donde (i) cada uno de X^5, X^6 y X^7 es CH; (ii) al menos uno de X^5, X^6 y X^7 es N; o (iii) a lo sumo uno de X^5, X^6 y X^7 es N, y tautómeros de estos, y sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos o de los tautómeros.

[015] Subconjuntos de los compuestos de Fórmula (III) incluyen aquellos, donde (i) cada uno de X^5 y X^6 es CH; (ii)

cada uno de X^5 y X^6 es N; o (iii) uno de X^5 y X^6 es CH y el otro es CH, y tautómeros de estos, y sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos o de los tautómeros.

[016] En algunas realizaciones, uno o más de los compuestos descritos en la presente son inhibidores selectivos de EHMT2. En algunas realizaciones, uno o más de los compuestos descritos en la presente inhiben EHMT2 con un valor de inhibición de la enzima CI_{50} de aproximadamente 1 µM o menos, aproximadamente 500 nM o menos, aproximadamente 200 nM o menos, aproximadamente 100 nM o menos, o aproximadamente 50 nM o menos.

[017] En algunas realizaciones, uno o más de los compuestos descritos en la presente inhiben una quinasa con un valor de inhibición de la enzima CI_{50} de aproximadamente 100 nM o más, 1 µM o más, 10 µM o más, 100 µM o más, o 1000 µM o más.

[018] En algunas realizaciones, uno o más de los compuestos descritos en la presente inhiben una quinasa con un valor de inhibición de la enzima CI_{50} de aproximadamente 1 mM o más.

[019] En algunas realizaciones, uno o más de los compuestos descritos en la presente inhiben una quinasa con un valor de inhibición de la enzima CI_{50} de 1 µM o más, 2 µM o más, 5 µM o más o 10 µM o más, donde la quinasa es una o más

de las siguientes: AbI, AurA, CHK1, MAP4K, IRAK4, JAK3, EphA2, FGFR3, KDR, Lck, MARK1, MNK2, PKCb2, SIK y Src.

[020] En la presente también se proporcionan composiciones farmacéuticas que comprenden uno o más portadores farmacéuticamente aceptables y uno o más compuestos de cualquiera de las Fórmulas descritas en la presente, tales como las Fórmulas (I0)-(IV0) y las Fórmulas (I)-(III) descritas en la presente.

[021] Otro aspecto de esta divulgación es un método de prevención o tratamiento de un trastorno mediado por EHMT. El método incluye administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de cualquiera de las Fórmulas descritas en la presente, tales como las Fórmulas (I0)-(IV0) y las Fórmulas (I)-(III), o un tautómero de estas, o una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto o del tautómero. El trastorno mediado por EHMT es una enfermedad, trastorno o afección que está mediado al menos en parte por la actividad de EHMT1 o EHMT2 o ambas. En una realización, el trastorno mediado por EHMT es una enfermedad o trastorno sanguíneo. En determinadas realizaciones, el trastorno mediado por EHMT se selecciona de trastornos proliferativos (*p. ej.*, cánceres, tales como leucemia, carcinoma hepatocelular, carcinoma de próstata y cáncer de pulmón), adicción (*p. ej.*, adicción a la cocaína) y retraso mental.

[022] A menos que se afirme lo contrario, cualquier descripción de un método de tratamiento incluye el uso de los compuestos para proporcionar un tratamiento o profilaxis de este tipo tal como se describe en la presente, así como también el uso de los compuestos para preparar un medicamento para tratar o prevenir una afección de este tipo. El tratamiento incluye el tratamiento de animales humanos o no humanos incluidos roedores y otros modelos de enfermedades. Los métodos descritos en la presente se pueden utilizar para identificar candidatos adecuados para tratar o prevenir trastornos mediados por EHMT. Por ejemplo, la divulgación también proporciona métodos para identificar un inhibidor de EHMT1 o EHMT2 o ambas.

[023] Por ejemplo, la enfermedad o trastorno mediado por EHMT comprende un trastorno que se asocia con el silenciamiento génico por parte de EHMT1 o EHMT2, por ejemplo, enfermedades o trastornos sanguíneos asociados con el silenciamiento génico por parte de EHMT2.

[024] Por ejemplo, el método comprende el paso de administrar a un sujeto que padece una enfermedad o trastorno asociado por el silenciamiento génico por parte de EHMT1 o EHMT2 una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más compuestos de las Fórmulas descritas en la presente, donde el(los) compuesto(s) inhibe(n) la actividad histona-metiltransferasa de EHMT1 o EHMT2, para tratar de esa manera la enfermedad o trastorno.

[025] Por ejemplo, la enfermedad o trastorno sanguíneo se selecciona a partir del grupo constituido por anemia drepanocítica y beta-talasemia.

[026] Por ejemplo, la enfermedad o trastorno sanguíneo es cáncer hematológico.

[027] Por ejemplo, el cáncer hematológico es leucemia mieloide aguda (LMA) o leucemia linfocítica crónica (LLC).

[028] Por ejemplo, el método comprende además los pasos de realizar un ensayo para detectar el grado de metilación de histonas por parte de EHMT1 o EHMT2 en una muestra que comprende células sanguíneas procedente de un sujeto que lo necesita.

[029] En una realización, llevar a cabo el ensayo para detectar la metilación de H3-K9 en el sustrato de tipo histona comprende medir la incorporación de grupos metilo marcados.

[030] En una realización, los grupos metilo marcados son grupos metilo marcados isotópicamente.

[031] En una realización, llevar a cabo el ensayo para detectar la metilación de H3-K9 en el sustrato de tipo histona comprende poner en contacto el sustrato de tipo histona con un anticuerpo que se une específicamente a la H3-K9 dimetilada.

[032] Otro aspecto más de la divulgación es un método para inhibir la conversión de H3-K9 en H3-K9 dimetilada. El método comprende el paso de poner en contacto una EHMT mutante, la EHMT natural, o ambas, con un sustrato de tipo histona que

comprende H3-K9 y una cantidad eficaz de un compuesto de la presente divulgación, donde el compuesto inhibe la actividad histona-metiltransferasa de EHMT, para inhibir de esta manera la conversión de H3-K9 en H3-K9 dimetilada.

[033] Además, los compuestos o métodos descritos en la presente se pueden utilizar en investigación (por ejemplo, estudiar las enzimas epigenéticas) y otros fines no terapéuticos.

[034] En algunos aspectos, la presente divulgación proporciona un compuesto descrito en la presente para uso en la prevención o el tratamiento de un trastorno sanguíneo mediante la inhibición de una enzima metiltransferasa seleccionada de EHMT1 y EHMT2.

[035] En algunos aspectos, la presente divulgación proporciona un compuesto descrito en la presente para uso en la prevención o el tratamiento de un cáncer mediante la inhibición de una enzima metiltransferasa seleccionada de EHMT1 y EHMT2.

[036] En algunos aspectos, la presente divulgación proporciona el uso de un compuesto descrito en la presente en la fabricación de un medicamento para la prevención o el tratamiento de un trastorno sanguíneo mediante la inhibición de una enzima metiltransferasa seleccionada de EHMT1 y EHMT2.

[037] En algunos aspectos, la presente divulgación proporciona el uso de un compuesto descrito en la presente en

la fabricación de un medicamento para la prevención o el tratamiento de un cáncer mediante la inhibición de una enzima metiltransferasa seleccionada de EHMT1 y EHMT2.

[038] A menos que se definan de otro modo, todas las expresiones y términos técnicos y científicos utilizados en la presente tienen el mismo significado entendido normalmente por un experto en la técnica a la que pertenece esta divulgación. En la memoria descriptiva, las formas en singular incluyen también los plurales, a menos que el contexto dictamine claramente otra cosa. Aunque los métodos y materiales similares o equivalentes a los descritos en la presente se pueden utilizar en la práctica o en el ensayo de la presente divulgación, a continuación se describen métodos y materiales adecuados Todas las publicaciones, solicitudes de patente, patentes y otras referencias mencionadas en la presente se incorporan a modo de referencia. No se debe considerar que las referencias citadas en la presente constituyan la técnica anterior de la invención reivindicada. En caso de conflicto, prevalecerá la presente memoria descriptiva, incluidas sus definiciones. Además, los materiales, métodos y ejemplos son meramente ilustrativos y no pretenden ser limitantes. En caso de conflicto entre las estructuras y nombres químicos de los compuestos divulgados en la presente, prevalecerán las estructuras químicas.

[039] Otras características y ventajas de la divulgación resultarán evidentes a partir de la siguiente descripción detallada y las reivindicaciones.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

[040] La presente divulgación proporciona nuevos compuestos heterocíclicos sustituidos con aminas, métodos sintéticos para preparar los compuestos, composiciones farmacéuticas que los contienen y diversos usos de los compuestos.

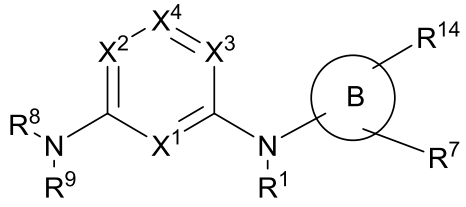
[041] En un aspecto, los compuestos descritos en la presente se pueden utilizar para tratar un trastorno sanguíneo, p. ej., anemia drepanocítica (es decir, enfermedad drepanocítica). Ejemplos no limitantes de formas de anemia drepanocítica que se pueden tratar utilizando los compuestos contemplados incluyen la enfermedad por hemoglobina SS, enfermedad por hemoglobina SC, enfermedad de talasemia por hemoglobina $S\beta^0$, enfermedad de talasemia por hemoglobina $S\beta^+$, enfermedad por hemoglobina SD y enfermedad por hemoglobina SE.

[042] Sin desear ceñirse a ninguna teoría, se cree que la anemia drepanocítica describe un grupo de trastornos de los eritrocitos heredados en los cuales al menos parte de los eritrocitos de un sujeto que padece anemia drepanocítica contienen hemoglobina S ("HbS"). La hemoglobina S es una forma mutada, anómala de la hemoglobina adulta. Sin desear ceñirse a ninguna teoría, se cree que los compuestos contemplados pueden

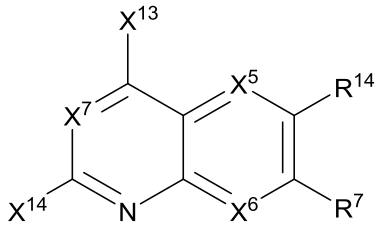
tratar la anemia drepanocítica induciendo la expresión de hemoglobina fetal ("HbF"). *Véase*, *p. ej.*, Renneville *et al.*, *Blood* 126(16): 1930-1939, 2015, cuyo contenido se incorpora a la presente a modo de referencia en su totalidad.

[043] En algunas realizaciones, una o más complicaciones de la anemia drepanocítica se pueden tratar o prevenir utilizando los compuestos contemplados descritos en la presente. Ejemplos no limitantes de complicaciones que se pueden tratar o prevenir utilizando los compuestos contemplados incluyen anemia (p. ej., anemia grave), síndrome palmo-plantar, secuestro esplénico, crecimiento retrasado del desarrollo, trastornos oculares (p. ej., pérdida de visión provocada, p. ej., por bloqueos en los vasos sanguíneos de suministro de los ojos), úlceras de la piel (p. ej., úlceras en las piernas), cardiopatía, síndrome torácico (p. ej., síndrome torácico agudo), priapismo y dolor.

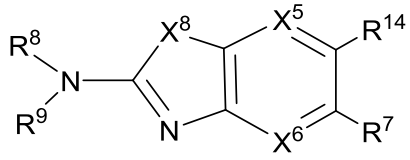
[044] La presente divulgación proporciona compuestos de cualquiera de las Fórmulas (I0)-(IV0) que figuran a continuación:



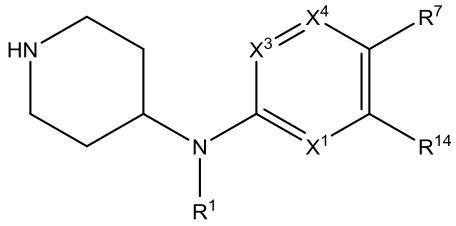
(I0),



(II0),



(III0), o



(IV0),

o un tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto o del tautómero, donde,

X^1 es N o CR^2;

X^2 es N o CR^3;

X^3 es N o CR^4;

X^4 es N o CR^5;

X^5 es N o CH;

X^6 es N o CR^{15};

X^7 es N o CH;

X^8 es NR^{13} o $CR^{11}R^{12}$;

uno de X^{13} y X^{14} es independientemente NR^8R^9, y el otro es R^{10};

B es arilo C_6-C_{10} o heteroarilo de 5 a 10 miembros, opcionalmente sustituido con uno o más R^{15};

R^1 es H o alquilo C_1-C_4;

cada uno de R^2, R^3, R^4 y R^5, independientemente, se selecciona del grupo que consiste en H, halo, ciano, alcoxilo C_1-C_6, arilo C_6-C_{10}, OH, NR^aR^b, $C(O)NR^aR^b$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^a$, $OC(O)NR^aR^b$, $NR^aC(O)OR^b$, cicloalquilo C_3-C_8, heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros, heteroarilo de 5 a 6 miembros, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6 y alquinilo C_2-C_6, donde el arilo C_6-C_{10}, cicloalquilo C_3-C_8, heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros, heteroarilo de 5 a 6 miembros, alcoxilo C_1-C_6 , alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 y alquinilo C_2-C_6 están cada uno opcionalmente sustituidos con uno o más de halo, OR^a o NR^aR^b, en el que cada uno de R^a y R^b independientemente es H o alquilo C_1-C_6;

R^6 es $-Q^1$-T^1, en el que Q^1 es un enlace, o enlazador alquileno C_1-C_6, alquenileno C_2-C_6 o alquinileno C_2-C_6, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más de halo, ciano, hidroxilo, oxo o alcoxilo C_1-C_6, y T^1 es H, halo, ciano o R^{S1}, en el que R^{S1} es cicloalquilo C_3-C_8, fenilo, heterocicloalquilo de 4 a 12 miembros que contiene 1-4 heteroatomos seleccionadoss de N, O y S, o un heteroarilo de 5 o 6 miembros, y R^{S1} está opcionalmente sustituido con uno o más de halo, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, hidroxilo, oxo, $-C(O)R^c$, $-C(O)OR^c$, $-SO_2R^c$, $-SO_2N(R^c)_2$, $-NR^cC(O)R^d$, $-C(O)NR^cR^d$, $-NR^cC(O)OR^d$, $-OC(O)NR^cR^d$, NR^cR^d o alcoxilo C_1-C_6, en el que cada uno de R^c y R^d independientemente es H o alquilo C_1-C_6;

R^7 es $-Q^2-T^2$, en el que Q^2 es un enlace, $C(O)NR^e$ o $NR^eC(O)$, siendo R^e H o alquilo C_1-C_6 y T^2 es un heteroarilo de 5 a 10 miembros o heterocicloalquilo de 4 a 12 miembros, y donde el heteroarilo de 5 a 10 miembros o heterocicloalquilo de 4 a 12 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más $-Q^3-T^3$, donde cada uno de Q^3 independientemente es un enlace o enlazador alquileno C_1-C_3, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más de halo, ciano, hidroxilo o alcoxi C_1-C_6, y cada uno de T^3 independientemente se selecciona del grupo que consiste en H, halo, ciano, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, cicloalquilo C_3-C_8, arilo C_6-C_{10}, heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros que contiene 1-4 heteroatomos seleccionados de N, O y S, heteroarilo de 5 a 6 miembros, OR^f, $C(O)R^f$, $C(O)OR^f$, $OC(O)R^f$, $S(O)_2R^f$, NR^fR^g, $OC(O)NR^fR^g$, $NR^fC(O)OR^g$, $C(O)NR^fR^g$ y $NR^fC(O)R^g$, siendo cada uno de R^f y R^g independientemente H, cicloalquilo C_3-C_8 o alquilo C1-C6 opcionalmente sustituido con cicloalquilo C_3-C_8, en el que el cicloalquilo C_3-C_8, arilo C_6-C_{10}, heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros o heteroarilo de 5 a 6 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más halo, ciano, hidroxilo, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6 o alcoxi C_1-C_6; o $-Q^3-T^3$ es oxo;

R^8 es H o alquilo C_1-C_6;

R^9 es $-Q^4-T^4$, en el que Q^4 es un enlace o enlazador alquileno C_1-C_6, alquenileno C_2-C_6 o alquinileno C_2-C_6, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más de halo, ciano,

hidroxilo, o alcoxilo C_1-C_6, y T^4 es H, halo, OR^h, NR^hR^i, $NR^hC(O)R^i$, $C(O)NR^hR^i$, $C(O)R^h$, $C(O)OR^h$, $NR^hC(O)OR^i$, $OC(O)NR^hR^i$, $S(O)_2R^h$, $S(O)_2NR^hR^i$ o R^{S2}, en el que cada uno de R^h y R^i, independientemente, es H o alquilo C_1-C_6, y R^{S2} es cicloalquilo C_3-C_8, arilo C_6-C_{10}, heterocicloalquilo de 4 a 12 miembros que contiene 1-4 heteroatomos seleccionados de N, O y S, o un heteroarilo de 5 a 10 miembros, y R^{S2} está opcionalmente sustituido con uno o más $-Q^5$-T^5, donde cada uno de Q^5 independientemente es un enlace o enlazador alquileno C_1-C_3, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más de halo, ciano, hidroxilo o alcoxi C_1-C_6, y cada uno de T^5 independientemente se selecciona del grupo que consiste en H, halo, ciano, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, cicloalquilo C_3-C_8, arilo C_6-C_{10}, heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros que contiene 1-4 heteroatomos seleccionadoss de N, O y S, heteroarilo de 5 a 6 miembros, OR^j, $C(O)R^j$, $C(O)OR^j$, $OC(O)R^j$, $S(O)_2R^j$, NR^jR^k, $OC(O)NR^jR^k$, $NR^jC(O)OR^k$, $C(O)NR^jR^k$ y $NR^jC(O)R^k$, siendo cada uno de R^j y R^k independientemente H o alquilo C_1-C_6, o $-Q^5$-T^5 es oxo;

R^{10} es halo, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, cicloalquilo C_3-C_8, o heterocicloalquilo de 4 a 12 miembros que contiene 1-4 heteroatomos seleccionadoss de N, O y S, donde cada uno de los alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, cicloalquilo C_3-C_8 y heterocicloalquilo de 4 a 12 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más halo, ciano, hidroxilo,

oxo, amino, mono- o di-alquilamino, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, alcoxi C_1-C_6, $C(O)NR^jR^k$ o $NR^jC(O)R^k$;

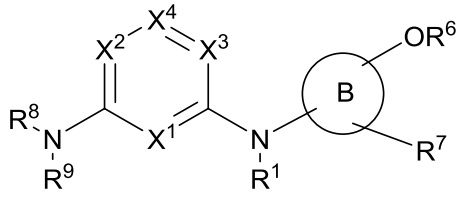
R^{11} y R^{12}, junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un cicloalquilo C_3-C_{12} o heterocicloalquilo de 4 a 12 miembros que contiene 1-4 heteroatomos seleccionadoss de N, O y S, donde el cicloalquilo C_3-C_{12} o heterocicloalquilo de 4 a 12 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más de halo, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, hidroxilo, oxo, amino, mono- o di-alquilamino o alcoxilo C_1-C_6;

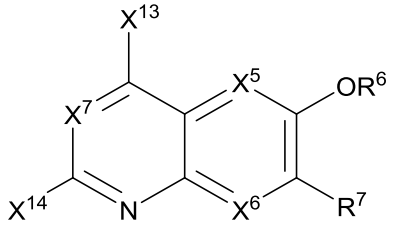
R^{13} es H, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, cicloalquilo C_3-C_{12} o heterocicloalquilo de 4 a 12 miembros que contiene 1-4 heteroatomos seleccionadoss de N, O y S; y

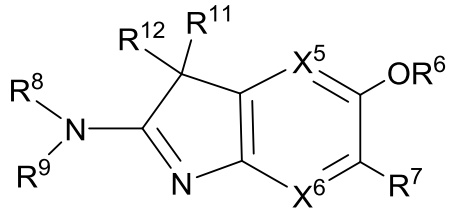
R^{14} es H, halo, ciano, $P(O)R^lR^m$, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, cicloalquilo C_3-C_{12}, heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros, heteroarilo de 5 a 6 miembros, u $-OR^6$, donde el alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6 o alquinilo C_2-C_6 está opcionalmente sustituido con uno o más de halo u OR^6, y cada uno de R^l y R^m independientemente es alquilo C_1-C_6; y

R^{15} es H, halo, ciano u$-OR^6$.

[045] La presente divulgación proporciona también compuestos de cualquiera de las Fórmulas (I)-(III) que figuran a continuación:


(I),


(II), o


(III),

o un tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto o del tautómero.

[046] Los compuestos de las Fórmulas descritas en la presente, tales como Fórmulas (I0)-(IV0) y las Fórmulas (I)-(III) pueden incluir una o más de las siguientes características cuando corresponda.

[047] En algunas realizaciones, el compuesto es de Fórmula (III0), en que X^8 es NR^{13}.

[048] En algunas realizaciones, R^{13} es H, alquilo C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_{12} (p. ej.,cicloalquilo C_3-C_8), o heterocicloalquilo de 4 a 12 miembros (p. ej., heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros) que contiene 1-4 heteroatomos seleccionadoss de N, O y S (p. ej., azetidinilo, oxetanilo, tietanilo, pirrolidinilo, imidazolidinilo, pirazolidinilo, oxazolidinilo, isoxazolidinilo,

triazolidinilo, tetrahidrofuranilo, piperidinilo, 1,2,3,6-tetrahidropiridinilo, piperazinilo, tetrahidro-2H-piranilo, 3,6-dihidro-2H-piranilo, tetrahidro-2H-tiopiranilo, 1,4-diazepanilo, 1,4-oxazepanilo, morfolinilo, etc.)

[049] En algunas realizaciones, R^{13} es alquenilo C_2-C_6 o alquinilo C_2-C_6.

[050] En algunas realizaciones, en el compuesto es de Fórmula (III0), en el que X^8 es $CR^{11}R^{12}$.

[051] En algunas realizaciones, en el compuesto es de Fórmula (I0), (II0) o (IV0), en el que R^{14} es H, halo o alquilo C_1-C_6.

[052] En algunas realizaciones, en el compuesto es de Fórmula (I0), (II0) o (IV0), en el que R^{14} es alquenilo C_2-C_6 o alquinilo C_2-C_6.

[053] En algunas realizaciones, en el compuesto es de Fórmula (I0), (II0) o (IV0), en el que R^{14} es $-OR^6$.

[054] En algunas realizaciones, R^{14} es H.

[055] En algunas realizaciones, R^{14} es halo (*p. ej.*, F, Cl, Br o I). En algunas realizaciones, R^{14} es F. En algunas realizaciones, R^{14} es Cl. En algunas realizaciones, R^{14} es Br. En algunas realizaciones, R^{14} es I.

[056] En algunas realizaciones, R^{14} es ciano.

[057] En algunas realizaciones, R^{14} es $P(O)R^1R^m$, donde cada uno de R^1 y R^m independientemente es alquilo C_1-C_6 (p. ej., cada uno de R^1 y R^m es CH_3).

[058] En algunas realizaciones, R^{14} es alquilo C_1-C_6, opcionalmente sustituido con uno o más de halo u OR^6. En algunas realizaciones, R^{14} es alquilo C_1-C_6 (p. ej., CH_3). En algunas realizaciones, R^{14} es alquilo C_1-C_6 sustituido con uno o más halo (p. ej., CF_3). En algunas realizaciones, R^{14} es alquilo C_1-C_6 sustituido con uno o más OR^6. En algunas realizaciones, R^{14} es alquilo C_1-C_6 sustituido con uno o más OCH_3.

[059] En algunas realizaciones, R^{14} es cicloalquilo C_3-C_{12} (p. ej., ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo).

[060] En algunas realizaciones, R^{14} es heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros (p. ej., oxetanilo o tetrahidrofuranilo).

[061] En algunas realizaciones, R^{14} es heteroarilo de 5 a 6 miembros (p. ej., isoxazolilo).

[062] En algunas realizaciones, R^{14} es $-OR^6$ (p. ej., OCH_3).

[063] En algunas realizaciones, R^{15} es H.

[064] En algunas realizaciones, R^{15} es halo (*p. ej.*, F, Cl, Br o I). En algunas realizaciones, R^{15} es F. En algunas realizaciones, R^{15} es Cl. En algunas realizaciones, R^{15} es Br. En algunas realizaciones, R^{15} es I.

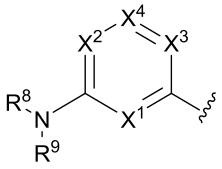
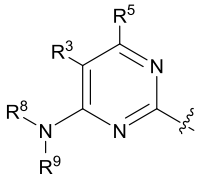
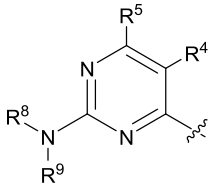
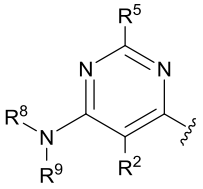
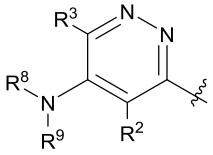
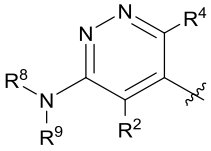
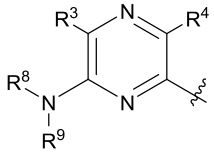
[065] En algunas realizaciones, R^{15} es ciano.

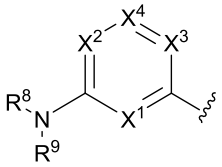
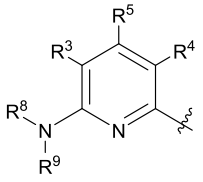
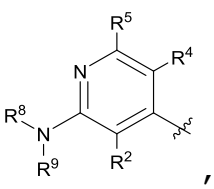
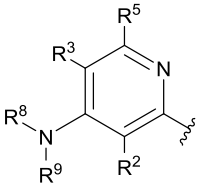
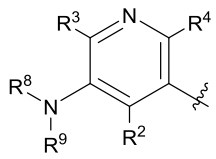
[066] En algunas realizaciones, R^{15} es $-OR^6$ (p. ej., OCH_3).

[067] En algunas realizaciones, el compuesto es de Fórmula (I0) o un tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto o del tautómero.

[068] En algunas realizaciones, al menos uno de X^1, X^2, X^3 y X^4 es N.

[069] En algunas realizaciones, X^1 y X^3 son N. En algunas realizaciones, X^2 es CR^3 y X^4 es CR^5.

[070] En algunas realizaciones,  es  ,  ,  ,  ,  ,  o .

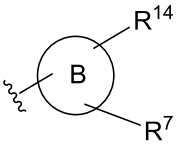
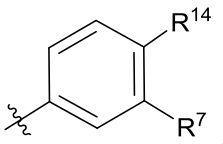
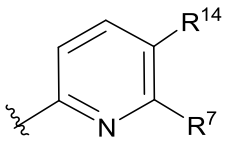
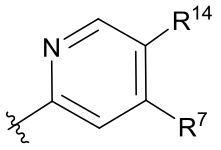
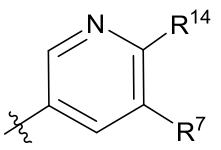
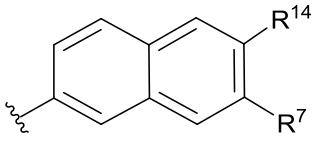
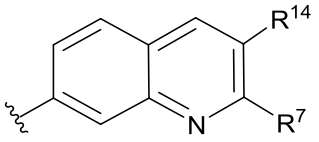
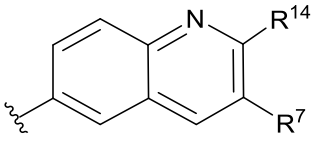
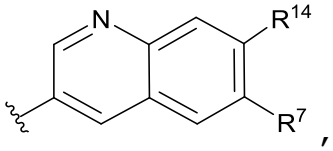
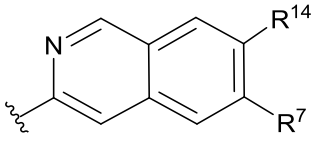
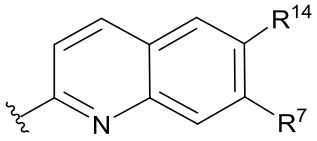
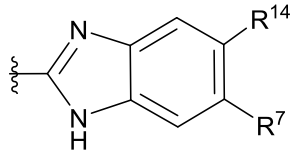
[071] En algunas realizaciones,  es  ,  ,  o  .

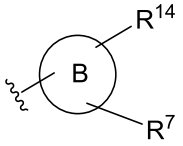
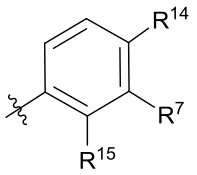
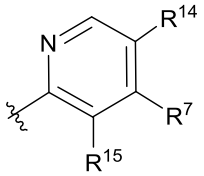
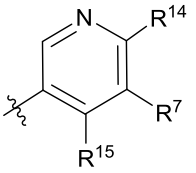
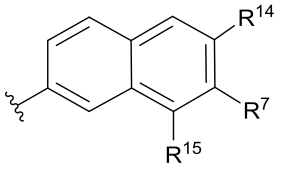
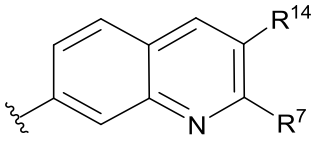
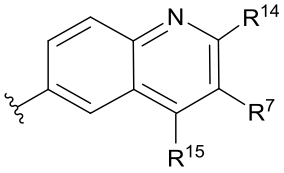
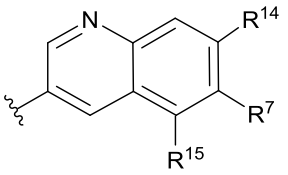
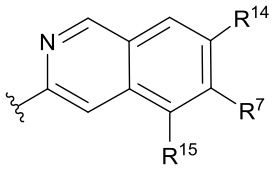
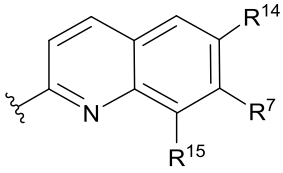
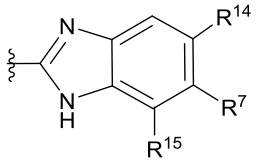
[072] En algunas realizaciones, el anillo B es arilo C_6-C_{10} o heteroarilo de 5 a 10 miembros.

[073] En algunas realizaciones, el anillo B es arilo C_6-C_{10} o heteroarilo de 5 a 10 miembros sustituido con uno o más R^{15}.

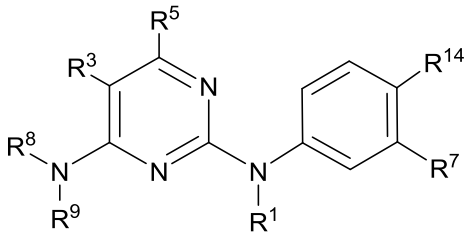
[074] En algunas realizaciones, el anillo B es arilo C_6-C_{10} o heteroarilo de 5 a 10 miembros, sustituido con un R^{15}.

[075] En algunas realizaciones, el anillo B es arilo C_6-C_{10} o heteroarilo de 5 a 10 miembros, sustituido con uno o más R^{15}.

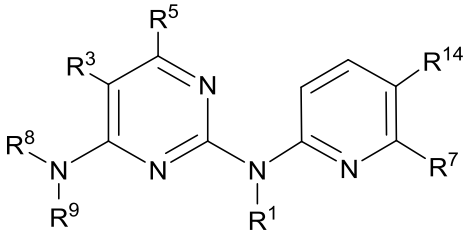
[076] En algunas realizaciones,  es  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , o  .

[077] En algunas realizaciones,  es  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , o .

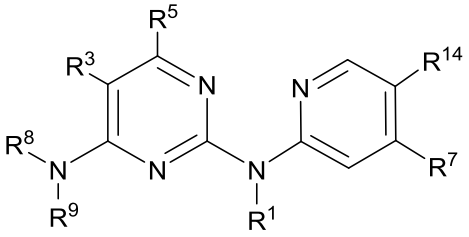
[078] En algunas realizaciones, los compuestos de Fórmula (I0) incluyen los de cualquiera de las Fórmulas (I0a)-(I0l):

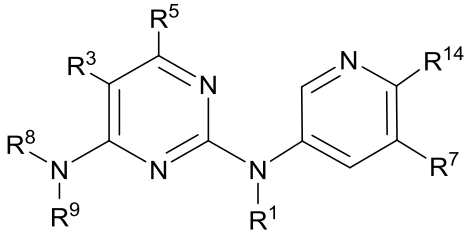


(I0a),



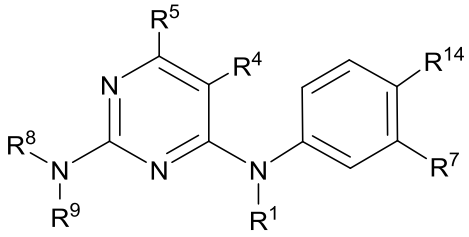
(I0b),



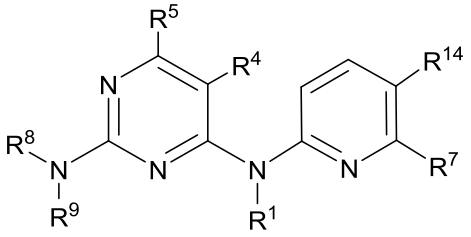


(I0c),

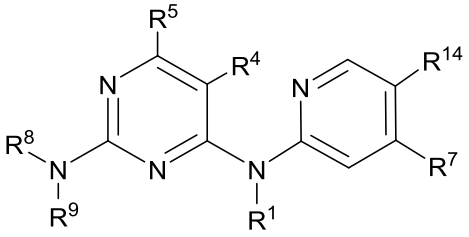
(I0d),

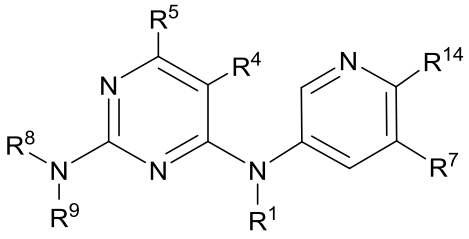


(I0e),



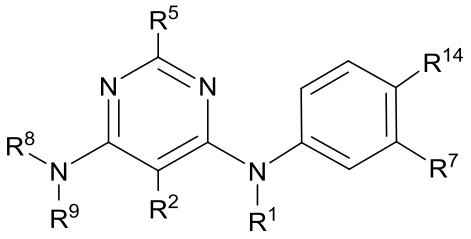
(I0f),



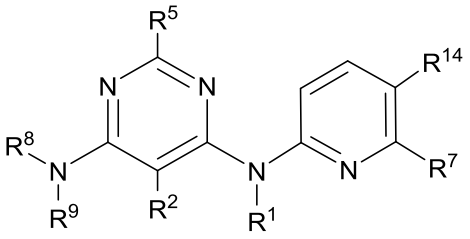


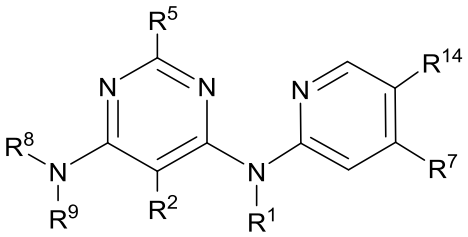
(I0g),

(I0h),



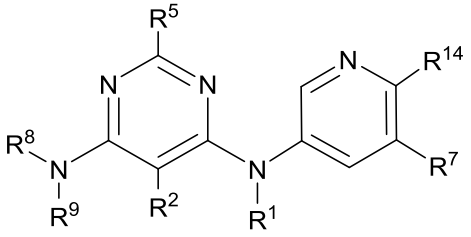
(I0i),





(I0j),

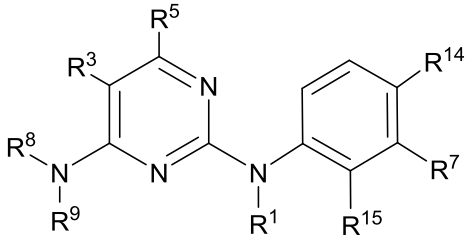
(I0k),



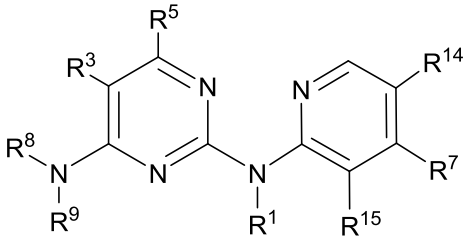
(I0l),

y tautómeros de estos, y sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos o de los tautómeros.

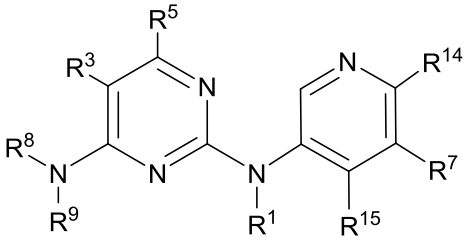
[079] En algunas realizaciones, los compuestos de Fórmula (I0) incluyen los de cualquiera de las Fórmulas (I0a')-(I0i'):

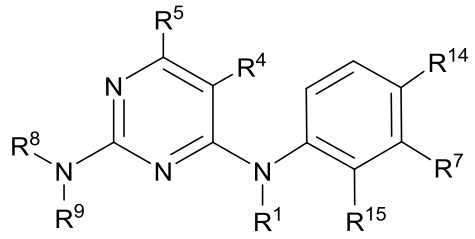


(I0a'),

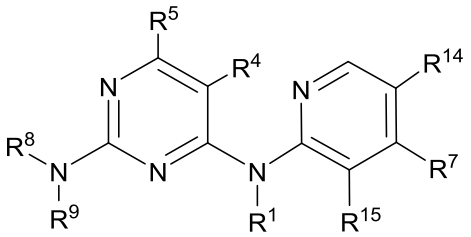


(I0b'),

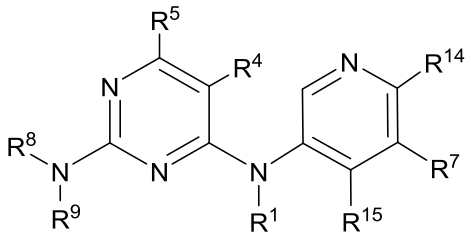




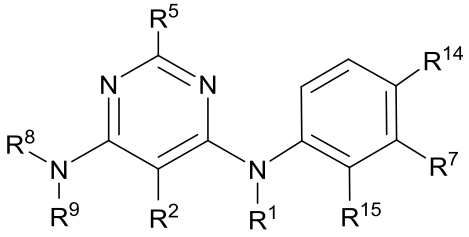
(I0c'),



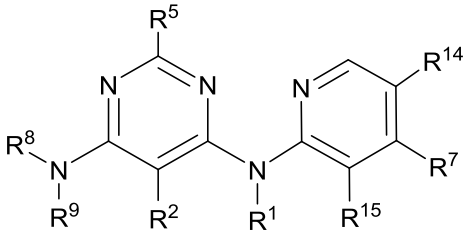
(I0d'),



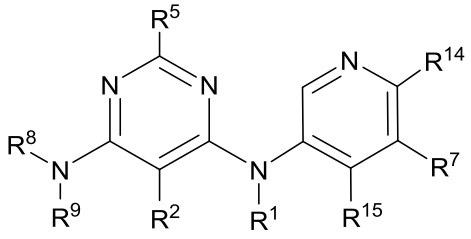
(I0e'),



(I0f'),



(I0g'),



(I0h'),

(I0i'),

y tautómeros de estos, y sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos y de los tautómeros.

[080] En algunas realizaciones, R^1 es alquilo C_1-C_4. En algunas realizaciones, R^1 es metilo. En algunas realizaciones, R^1 es H.

[081] En algunas realizaciones, R^3 es alquilo C_1-C_6. En algunas realizaciones, R^3 es metilo. En algunas realizaciones, R^3 es H.

[082] En algunas realizaciones, R^5 es alquilo C_1-C_6. En algunas realizaciones, R^5 es metilo.

[083] En algunas realizaciones, R^8 es alquilo C_1-C_6. En algunas realizaciones, R^8 es metilo. En algunas realizaciones, R^8 es H.

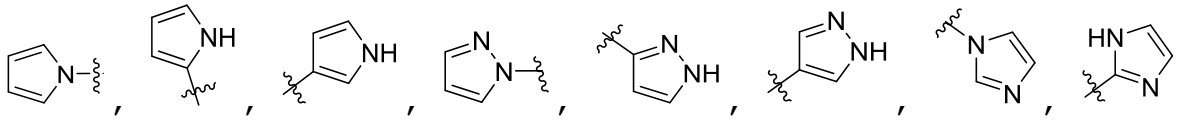
[084] En algunas realizaciones, R^9 es $-Q^4$-T^4, en el que Q^4 es alquileno C_1-C_6 y T^4 es H. Alguna vez R^9 es metilo.

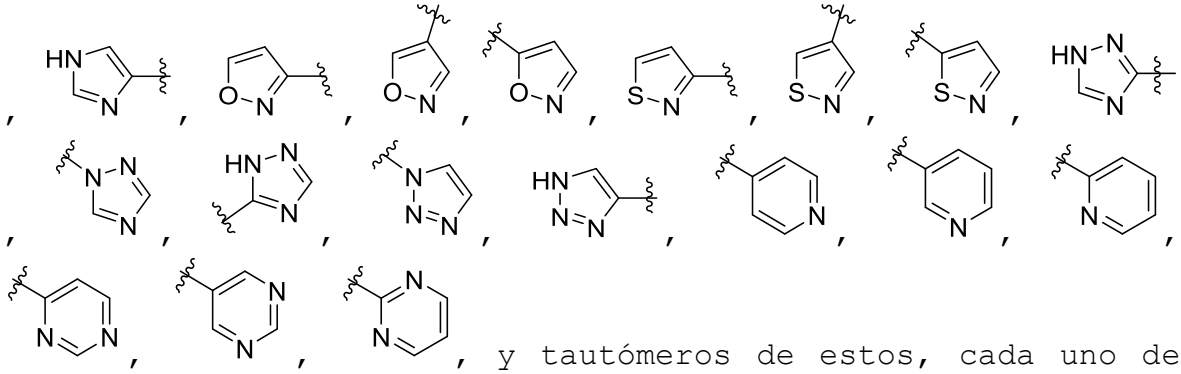
[085] En algunas realizaciones, R^7 es $-Q^2$-T^2, en el que Q^2 es un enlace o $C(O)NR^e$, y T^2 es un heteroarilo de 5 a 10 miembros o heterocicloalquilo de 4 a 12 miembros, donde el heteroarilo de 5 a 10 miembros o heterocicloalquilo de 4 a 12 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más $-Q^3$-T^3.

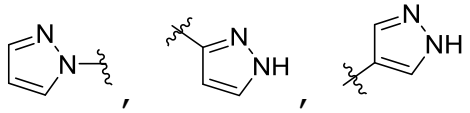
[086] En algunas realizaciones, R^7 es $-Q^2$-T^2, en el que Q^2 es un enlace, y T2 es heteroarilo de 5 a 10 miembros o heterocicloalquilo de 4 a 12 miembros, donde el heteroarilo de 5 a 10 miembros o heterocicloalquilo de 4 a 12 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más $-Q^3$-T^3.

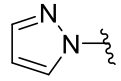
[087] En algunas realizaciones, R^7 es $-Q^2$-T^2, en el que Q^2 es un enlace, y T^2 es heteroarilo de 5 a 10 miembros, donde el heteroarilo de 5 a 10 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más $-Q^3$-T^3.

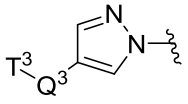
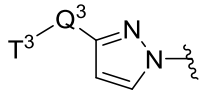
[088] En algunas realizaciones, T^2 se selecciona de

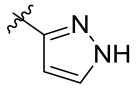


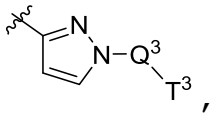
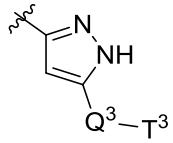
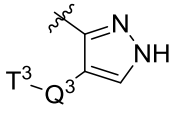

, y tautómeros de estos, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más $-Q^3-T^3$.

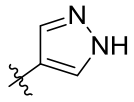
[089] En algunas realizaciones, T^2 se selecciona de  , y tautómeros de estos, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más $-Q^3-T^3$.

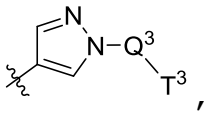
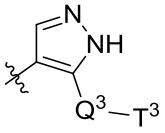
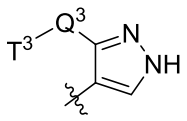
[090] En algunas realizaciones, T^2 es  opcionalmente sustituido con uno o más $-Q^3-T^3$.

[091] En algunas realizaciones, T^2 es  o  .

[092] En algunas realizaciones, T^2 es  opcionalmente sustituido con uno o más $-Q^3-T^3$.

[093] En algunas realizaciones, T^2 es  ,  o  .

[094] En algunas realizaciones, T^2 es  opcionalmente sustituido con uno o más $-Q^3-T^3$.

[095] En algunas realizaciones, T^2 es  ,  o  .

[096] En algunas realizaciones, cada Q^3 es independientemente un enlazador alquileno C_1-C_3, y cada T^3 se selecciona independientemente del grupo que consiste en OR^f, $C(O)R^f$, $C(O)OR^f$, $OC(O)R^f$, $S(O)_2R^f$, NR^fR^g, $OC(O)NR^fR^g$, $NR^fC(O)OR^g$, $C(O)NR^fR^g$ y $NR^fC(O)R^g$, siendo cada uno de R^f y R^g independientemente H, cicloalquilo C_3-C_8 o alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido con cicloalquilo C_3-C_8, en el que el cicloalquilo C_3-C_8, arilo C_6-C_{10}, heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros o heteroarilo de 5 a 6 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más halo, ciano, hidroxilo, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6 o alcoxi C_1-C_6.

[097] En algunas realizaciones, cada Q^3 independientemente es un enlazador alquileno C_1-C_3, y cada T^3 independientemente es NR^fR^g, siendo cada uno de R^f y R^g independientemente H, cicloalquilo C_3-C_8 o alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido con cicloalquilo C_3-C_8, en el que el cicloalquilo C_3-C_8, arilo C_6-C_{10}, heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros o heteroarilo de 5 a 6 miembros está opcionalmente

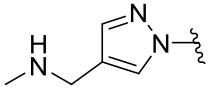
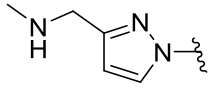
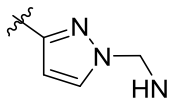
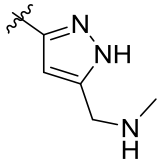
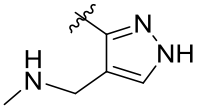
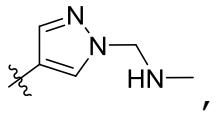
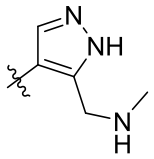
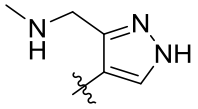
sustituido con uno o más halo, ciano, hidroxilo, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6 o alcoxi C_1-C_6.

[098] En algunas realizaciones, cada Q^3 independientemente es un enlazador alquileno C_1-C_3 y cada T^3 independientemente es NR^fR^g, siendo cada uno de R^f y R^g independientemente H o alquilo C_1-C_6.

[099] En algunas realizaciones, cada Q^3 independientemente es un enlazador alquileno C_1-C_3 y cada T^3 independientemente es NR^fR^g, siendo cada uno de R^f y R^g independientemente H o metilo.

[0100] En algunas realizaciones, cada Q^3 independientemente es un enlazador alquileno C_1-C_3 y cada T^3 independientemente es $NHCH_3$.

[0101] En algunas realizaciones, cada Q^3 independientemente es metileno y cada T^3 independientemente es $NHCH_3$.

[0102] En algunas realizaciones, R^7 es  ,  ,  ,  ,  ,  ,  o  .

[0103] En algunas realizaciones, R^{14} es H, halo u $-OR^6$.

[0104] En algunas realizaciones, R^{14} es halo u $-OR^6$.

[0105] En algunas realizaciones, R^{14} es H.

[0106] En algunas realizaciones, R^{14} es halo. En algunas realizaciones, R^{14} es F. En algunas realizaciones, R^{14} es Cl. En algunas realizaciones, R^{14} es Br. En algunas realizaciones, R^{14} es I.

[0107] En algunas realizaciones, R^{14} es $-OR^6$. En algunas realizaciones, R^6 es $-Q^1-T^1$, en el que Q^1 es un enlazador alquileno C_1-C_6, y T^1 es H. En algunas realizaciones, R^6 es $-Q^1-T^1$, en el que Q^1 es metileno y T^1 es H. En algunas realizaciones, R^{14} es $-OCH_3$.

[0108] En algunas realizaciones, R^{15} es H o halo.

[0109] En algunas realizaciones, R^{15} es H.

[0110] En algunas realizaciones, R^{15} es halo. En algunas realizaciones, R^{15} es F. En algunas realizaciones, R^{15} es Cl. En algunas realizaciones, R^{15} es Br. En algunas realizaciones, R^{15} es I.

[0111] En algunas realizaciones, R^{14} es halo u $-OR^6$, y R^{15} es H o halo.

[0112] En algunas realizaciones, R^{14} es halo, y R^{15} es H. En algunas realizaciones, R^{14} es F, y R^{15} es H. En algunas realizaciones, R^{14} es Cl, y R^{15} es H. En algunas realizaciones, R^{14} es Br, y R^{15} es H. En algunas realizaciones, R^{14} es I, y R^{15} es H.

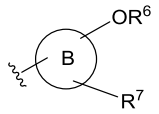
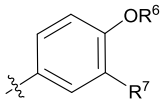
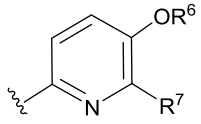
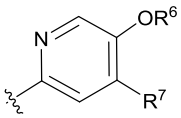
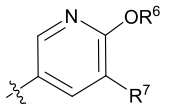
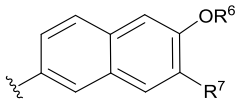
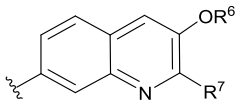
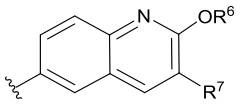
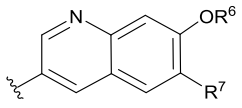
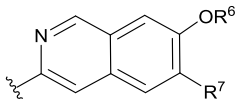
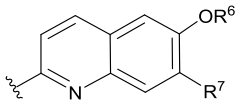
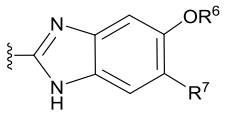
[0113] En algunas realizaciones, R^{14} es $-OR^6$, y R^{15} es H. En algunas realizaciones, R^{14} es $-OCH_3$, y R^{15} es H.

[0114] En algunas realizaciones, R^{14} es halo, y R^{15} es halo. En algunas realizaciones, R^{14} es F, y R^{15} es F. En algunas realizaciones, R^{14} es Cl, y R^{15} es F. En algunas realizaciones, R^{14} es Br, y R^{15} es F. En algunas realizaciones, R^{14} es I, y R^{15} es F. En algunas realizaciones, R^{14} es F, y R^{15} es Cl. En algunas realizaciones, R^{14} es Cl y R^{15} es Cl. En algunas realizaciones, R^{14} es Br, y R^{15} es Cl. En algunas realizaciones, R^{14} es I, y R^{15} es Cl. En algunas realizaciones, R^{14} es F, y R^{15} es Br. En algunas realizaciones, R^{14} es Cl, y R^{15} es Br. En algunas realizaciones, R^{14} es Br, y R^{15} es Br. En algunas realizaciones, R^{14} es I, y R^{15} es Br. En algunas realizaciones, R^{14} es F, y R^{15} es I. En algunas realizaciones, R^{14} es Cl, y R^{15} es I. En algunas realizaciones, R^{14} es Br, y R^{15} es I. En algunas realizaciones, R^{14} es I, y R^{15} es I.

[0115] En algunas realizaciones, R^{14} es $-OR^6$, y R^{15} es halo. En algunas realizaciones, R^{14} es $-OCH_3$, y R^{15} es halo. En algunas realizaciones, R^{14} es $-OCH_3$, y R^{15} es F. En algunas realizaciones, R^{14} es $-OCH_3$, y R^{15} es Cl. En algunas realizaciones, R^{14} es $-OCH_3$, y R^{15} es Br. En algunas realizaciones, R^{14} es $-OCH_3$, y R^{15} es I.

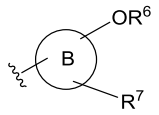
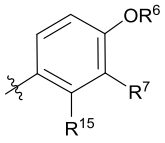
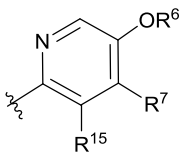
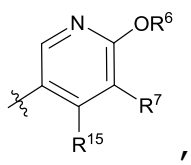
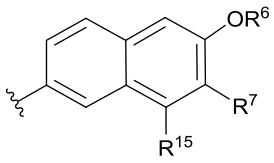
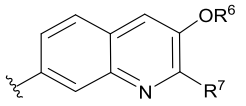
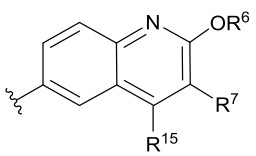
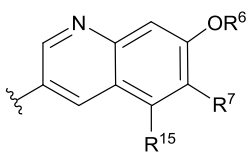
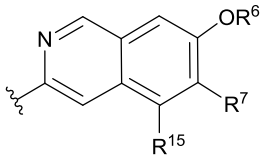
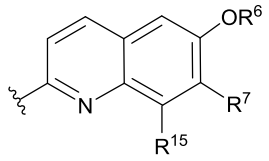
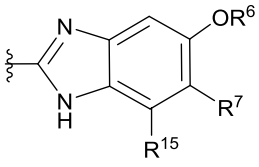
[0116] En algunas realizaciones, el compuesto es de Fórmula (I) o un tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto o del tautómero.

[0117] En algunas realizaciones, el anillo B es fenilo o heteroarilo de 6 miembros (p. ej., piridilo o pirimidilo).

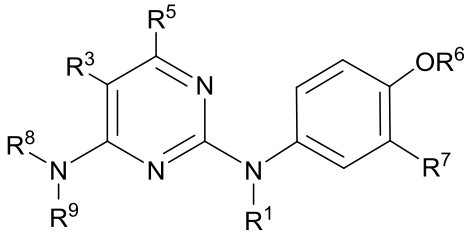
[0118] En algunas realizaciones,  es  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  o  .

[0119] En algunas realizaciones, el anillo B es fenilo o heteroarilo de 6 miembros (p. ej., piridilo o pirimidilo), opcionalmente sustituido con uno o más R^{15}.

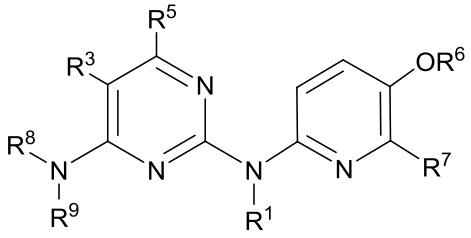
[0120] En algunas realizaciones, el anillo B es fenilo o heteroarilo de 6 miembros (p. ej., piridilo o pirimidilo), opcionalmente sustituido con un R^{15}.

[0121] En algunas realizaciones,  es  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  o  .

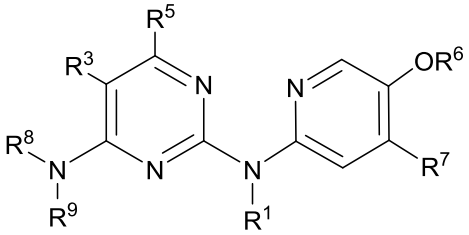
[0122] En algunas realizaciones, los compuestos de Fórmula (I) incluyen los de cualquiera de las Fórmulas (Ia)-(II):



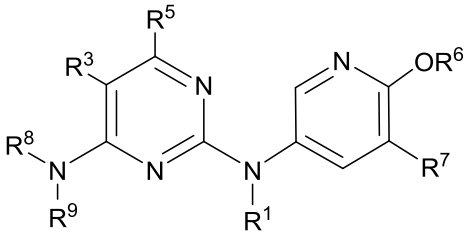
(Ia),



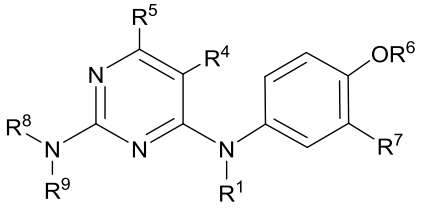
(Ib),



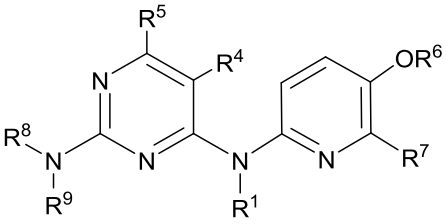
(Ic),



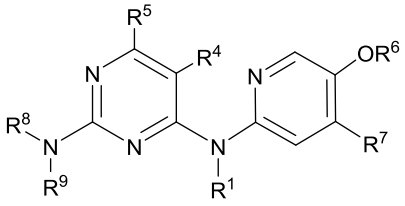
(Id),



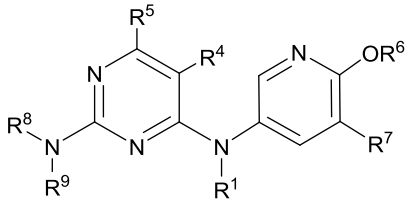
(Ie),



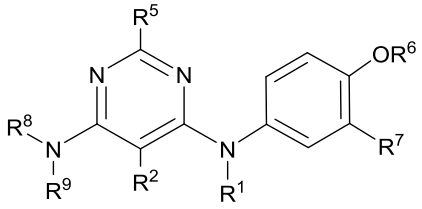
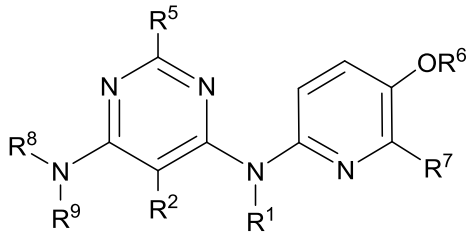
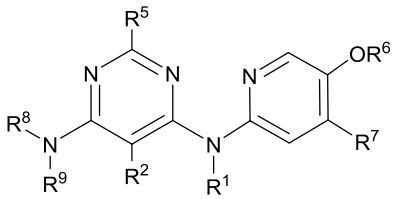
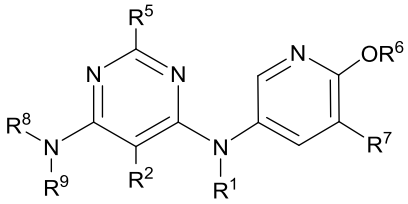
(If),



(Ig),

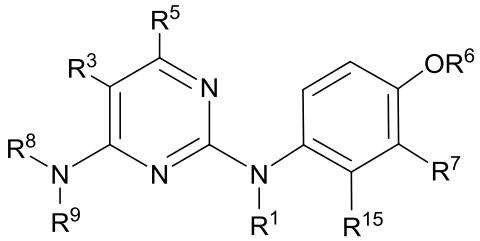
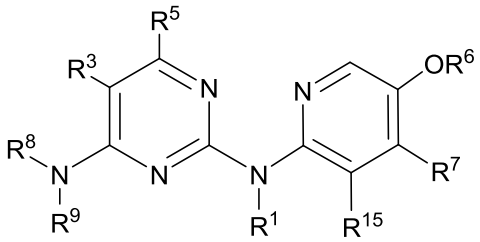
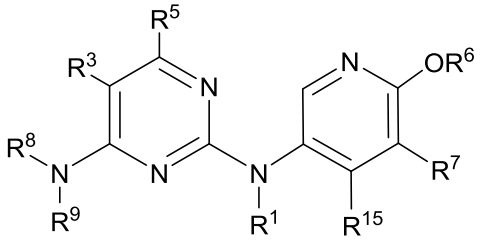


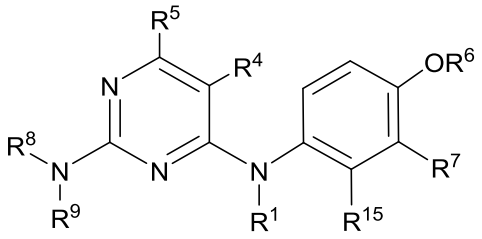
(Ih),


(Ii),

(Ij),

(Ik),

(Il),

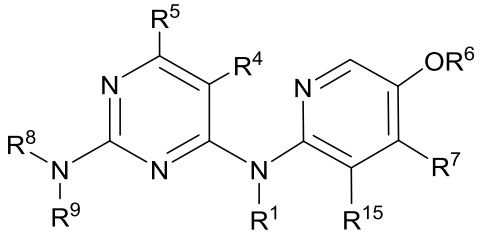
y tautómeros de estos, y sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos o de los tautómeros.

[0123] En algunas realizaciones, los compuestos de Fórmula (I) incluyen los de cualquiera de las Fórmulas (Ia')-(Ii'):

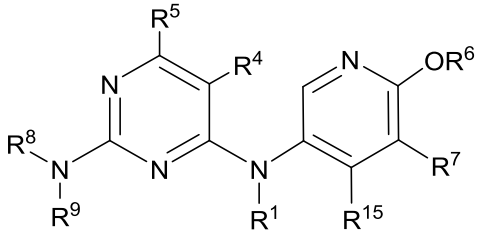

(Ia'),

(Ib'),

(Ic'),



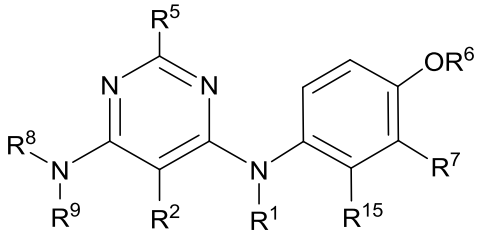
(Id'),



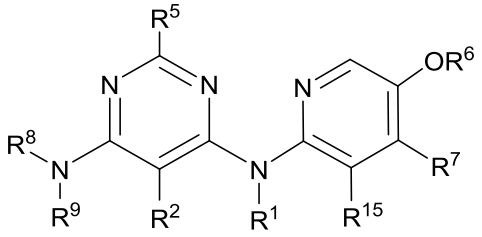
(Ie'),



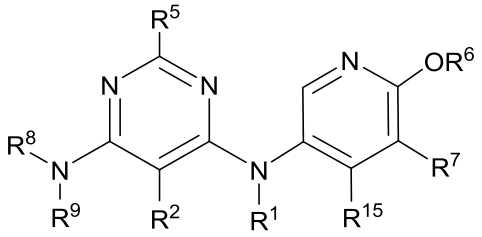
(If'),



(Ig'),



(Ih'),

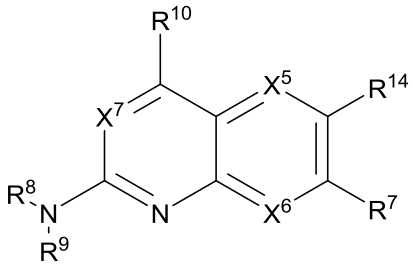


(Ii'),

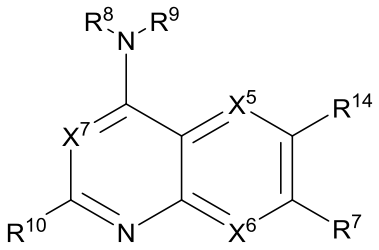
y tautómeros de estos, y sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos o de los tautómeros.

[0124] En algunas realizaciones, el compuesto es de Fórmula (II0) o un tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto o del tautómero.

[0125] En algunas realizaciones, los compuestos de Fórmula (II0) incluyen los de cualquiera de las Fórmulas (II0a) y (II0b):



(II0a),

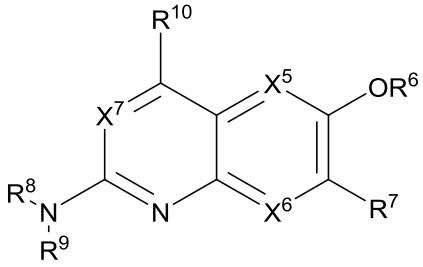


(II0b),

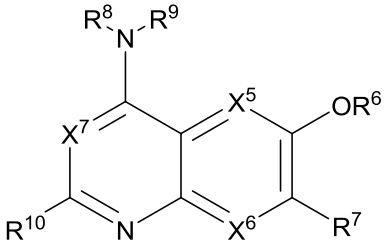
y tautómeros de estos, y sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos o de los tautómeros.

[0126] En algunas realizaciones, el compuesto es de Fórmula (II) o un tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto o del tautómero.

[0127] En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula (II) incluye los de cualquiera de las Fórmulas (IIa) y (IIb):



(II0a),

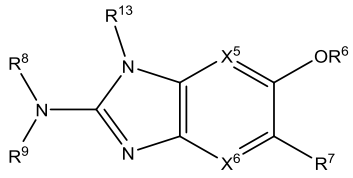
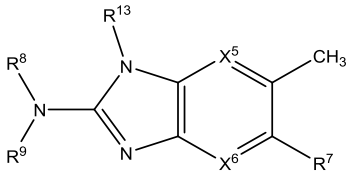


(II0b),

y tautómeros de estos, y sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos o de los tautómeros.

[0128] En algunas realizaciones, el compuesto es de Fórmula (III0) o un tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto o del tautómero.

[0129] En algunas realizaciones, los compuestos de Fórmula (III0) incluyen los de cualquiera de las Fórmulas (III0a) y (III0b):

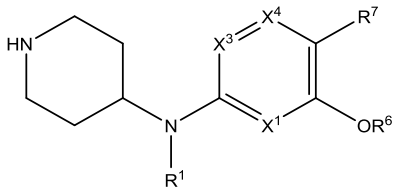

(III0a),

(III0b),

y tautómeros de estos, y sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos o de los tautómeros.

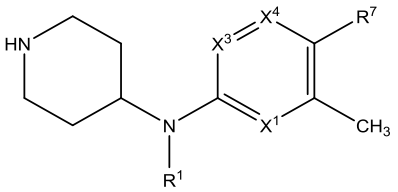
[0130] En algunas realizaciones, el compuesto es de Fórmula (III) o un tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto o del tautómero.

[0131] En algunas realizaciones, el compuesto es de Fórmula (IV0) o un tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto o del tautómero.

[0132] En algunas realizaciones, los compuestos de Fórmula (IV0) incluyen los de las Fórmulas (IV0a) y (IV0b):



(IV0a),



(IV0b), y tautómeros de estos, y sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos o de los tautómeros.

[0133] En algunas realizaciones, a lo sumo uno de R^3 y R^5 no es H.

[0134] En algunas realizaciones, al menos uno de R^3 y R^5 no es H.

[0135] En algunas realizaciones, R^3 es H o halo.

[0136] En algunas realizaciones, a lo sumo uno de R^4 y R^5 no es H.

[0137] En algunas realizaciones, al menos uno de R^4 y R^5 no es H.

[0138] En algunas realizaciones, R^4 es H, alquilo C_1-C_6 o halo.

[0139] En algunas realizaciones, a lo sumo uno de R^2 y R^5 no es H.

[0140] En algunas realizaciones, al menos uno de R^2 y R^5 no es H.

[0141] En algunas realizaciones, R^2 es H, alquilo C_1-C_6 o halo.

[0142] En algunas realizaciones, R^5 es alquilo C_1-C_6, opcionalmente sustituido con uno o más de halo, hidroxilo o

alcoxilo C_1-C_6. En algunas realizaciones, R^5 es alquilo C_1-C_6 no sustituido (p. ej., metilo o etilo).

[0143] En algunas realizaciones, cada uno de X^5, X^6 y X^7 es CH.

[0144] En algunas realizaciones, al menos uno de X^5, X^6 y X^7 es N.

[0145] En algunas realizaciones, a lo sumo uno de X^5, X^6 y X^7 es N.

[0146] En algunas realizaciones, R^{10} es heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros opcionalmente sustituido que contiene 1-4 heteroatomos seleccionadoss de N, O y S (p. ej., azetidinilo, oxetanilo, tietanilo, pirrolidinilo, imidazolidinilo, pirazolidinilo, oxazolidinilo, isoxazolidinilo, triazolidinilo, tetrahidrofuranilo, piperidinilo, 1,2,3,6-tetrahidropiridinilo, piperazinilo, tetrahidro-2H-piranilo, 3,6-dihidro-2H-piranilo, tetrahidro-2H-tiopiranilo, 1,4-diazepanilo, 1,4-oxazepanilo, morfolinilo, etc.). En algunas realizaciones, R^{10} está opcionalmente sustituido con uno o más halo, ciano, hidroxilo, oxo, amino, mono- o di-alquilamino, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, alcoxi C_1-C_6, $C(O)NR^jR^k$ o $NR^jC(O)R^k$.

[0147] En algunas realizaciones, R^{10} está conectado al grupo bicíclico de Fórmula (II) a través de un enlace carbono-carbono. En algunas realizaciones, R^{10} está conectado al grupo

bicíclico de Fórmula (II) a través de un enlace carbono-nitrógeno.

[0148] En algunas realizaciones, R^{10} es halo.

[0149] En algunas realizaciones, R^{10} es alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6 o alquinilo C_2-C_6, p. ej., opcionalmente sustituido con uno o más halo, ciano, hidroxilo, oxo, amino, mono- o di- alquilamino, alcoxi C_1-C_6, $C(O)NR^jR^k$ o $NR^jC(O)R^k$.

[0150] En algunas realizaciones, R^{10} es cicloalquilo C_3-C_8 opcionalmente sustituido con uno o más halo, ciano, hidroxilo, oxo, amino, mono- o di-alquilamino, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, alcoxi C_1-C_6, $C(O)NR^jR^k$ o $NR^jC(O)R^k$.

[0151] En algunas realizaciones, R^{10} es cicloalquilo C_3-C_8 opcionalmente sustituido con $C(O)NR^jR^k$ o $NR^jC(O)R^k$.

[0152] En algunas realizaciones, R^{11} y R^{12}, junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros que contiene 1-4 heteroatomos seleccionadoss de N, O y S (p. ej., azetidinilo, oxetanilo, tietanilo, pirrolidinilo, imidazolidinilo, pirazolidinilo, oxazolidinilo, isoxazolidinilo, triazolidinilo, tetrahidrofuranilo, piperidinilo, 1,2,3,6-tetrahidropiridinilo, piperazinilo, tetrahidro-2H-piranilo, 3,6-dihidro-2H-piranilo, tetrahidro-2H-tiopiranilo, 1,4-diazepanilo, 1,4-oxazepanilo, morfolinilo, etc.), donde el heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros está opcionalmente

sustituido con uno o más de halo, alquilo C_1-C_6, hidroxilo, oxo, amino, mono- o di- alquilamino o alcoxilo C_1-C_6.

[0153] En algunas realizaciones, R^{11} y R^{12}, junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros no sustituido que contiene 1-4 heteroatomos seleccionadoss de N, O y S (p. ej., azetidinilo, oxetanilo, tietanilo, pirrolidinilo, imidazolidinilo, pirazolidinilo, oxazolidinilo, isoxazolidinilo, triazolidinilo, tetrahidrofuranilo, piperidinilo, 1,2,3,6-tetrahidropiridinilo, piperazinilo, tetrahidro-2H-piranilo, 3,6-dihidro-2H-piranilo, tetrahidro-2H-tiopiranilo, 1,4-diazepanilo, 1,4-oxazepanilo, morfolinilo, etc.).

[0154] En algunas realizaciones, R^{11} y R^{12}, junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un cicloalquilo C_4-C_8 que está opcionalmente sustituido con uno o más de halo, alquilo C_1-C_6, hidroxilo, oxo, amino, mono- o di-alquilamino o alcoxilo C_1-C_6.

[0155] En algunas realizaciones, R^{11} y R^{12}, junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un cicloalquilo C_4-C_8 no sustituido.

[0156] En algunas realizaciones, cada uno de X^5 y X^6 es CH.

[0157] En algunas realizaciones, cada uno de X^5 y X^6 es N.

[0158] En algunas realizaciones, cada uno de X^5 y X^6 es CH y el otro es CH.

[0159] En algunas realizaciones, R^6 es $-Q^1-T^1$, en el que Q^1 es un enlace o enlazador alquileno C_1-C_6, opcionalmente sustituido con uno o más de halo, y T^1 es H, halo, ciano, o R^{S1}, en el que R^{S1} es cicloalquilo C_3-C_8, fenilo, heterocicloalquilo de 4 a 12 miembros que contiene 1-4 heteroatomos seleccionadoss de N, O y S, o un heteroarilo de 5 o 6 miembros, y R^{S1} está opcionalmente sustituido con uno o más de halo, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, hidroxilo, oxo, NR^cR^d o alcoxilo C_1-C_6.

[0160] En algunas realizaciones, R^6 es alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6 o alquinilo C_2-C_6, opcionalmente sustituido con uno o más de halo, ciano, hidroxilo o alcoxilo C_1-C_6.

[0161] En algunas realizaciones, R^6 es alquilo C_1-C_6 no sustituido (p. ej., metilo).

[0162] En algunas realizaciones, R^7 es $-Q^2-T^2$, en el que Q^2 es un enlace o $C(O)NR^e$, y T^2 es un heteroarilo de 5 a 10 miembros o heterocicloalquilo de 4 a 12 miembros, donde el heteroarilo de 5 a 10 miembros o heterocicloalquilo de 4 a 12 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más $-Q^3-T^3$.

[0163] En algunas realizaciones, Q^2 es un enlace.

[0164] En algunas realizaciones, Q^2 es CONH o NHCO.

[0165] En algunas realizaciones, T^2 es heterocicloalquilo de 4 a 12 miembros que contiene 1-4

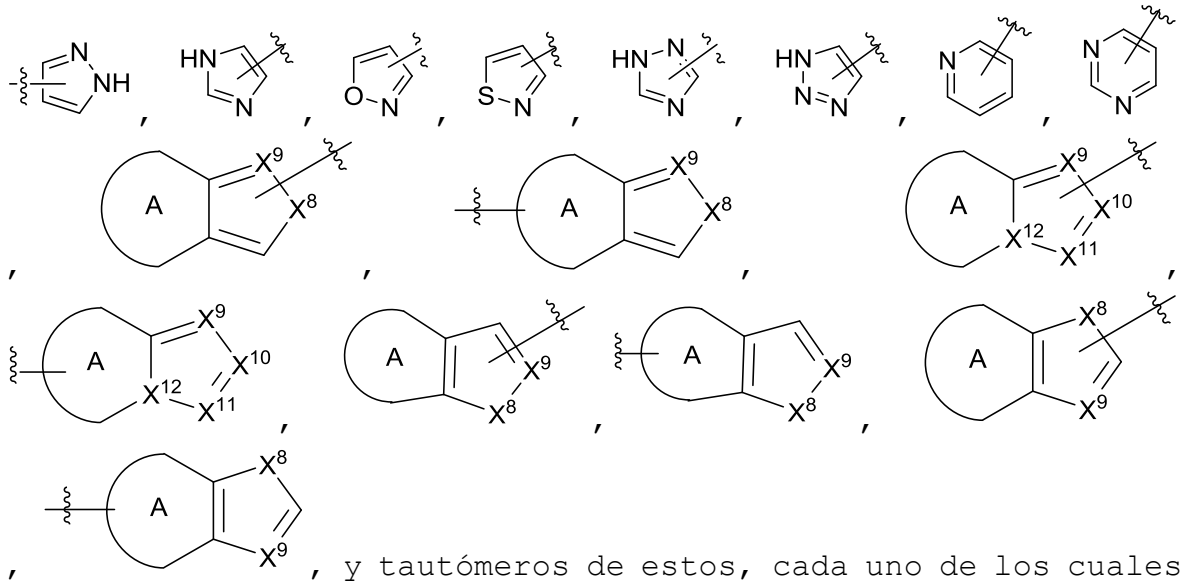
heteroatomos seleccionadoss de N, O y S (p. ej., un heterocicloalquilo monocíclico de 4 a 7 miembros o un heterocicloalquilo bicíclico de 7 a 12 miembros, tal como azetidinilo, oxetanilo, tietanilo, pirrolidinilo, imidazolidinilo, pirazolidinilo, oxazolidinilo, isoxazolidinilo, triazolidinilo, tetrahidrofuranilo, piperidinilo, 1,2,3,6-tetrahidropiridinilo, piperazinilo, tetrahidro-2H-piranilo, 3,6-dihidro-2H-piranilo, tetrahidro-2H-tiopiranilo, 1,4-diazepanilo, 1,4-oxazepanilo, 2-oxa-5-azabiciclo[2.2.1]heptanilo, 2,5-diazabiciclo[2.2.1]heptanilo, 2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptanilo, 2,6-diazaespiro[3.3]heptanilo, morfolinilo, 3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-ilo, 3-azabiciclo[3.1.0]hexanilo, 1,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-c]pirazolilo, 3,4,5,6,7,8-hexahidropirido[4,3-d]pirimidinilo, 4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-c]piridinilo, 5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidinilo, 2-azaespiro[3.3]heptanilo, 2-metil-2-azaespiro[3.3]heptanilo, 2-azaespiro[3.5]nonanilo, 2-metil-2-azaespiro[3.5]nonanilo, 2-azaespiro[4.5]decanilo, 2-metil-2-azaespiro[4.5]decanilo, 2-oxa-azaespiro[3.4]octanilo, 2-oxa-azaespiro[3.4]octan-6-ilo y similares), que está opcionalmente sustituido con uno o más $-Q^3-T^3$.

[0166] En algunas realizaciones, T^2 es heterocicloalquilo bicíclico de 8 a 12 miembros que comprende un anillo de arilo o heteroarilo 5 o 6 miembros condensado con

un anillo no aromático. En algunas realizaciones, el anillo de arilo o heteroarilo 5 o 6 miembros está conectado a Q^2.

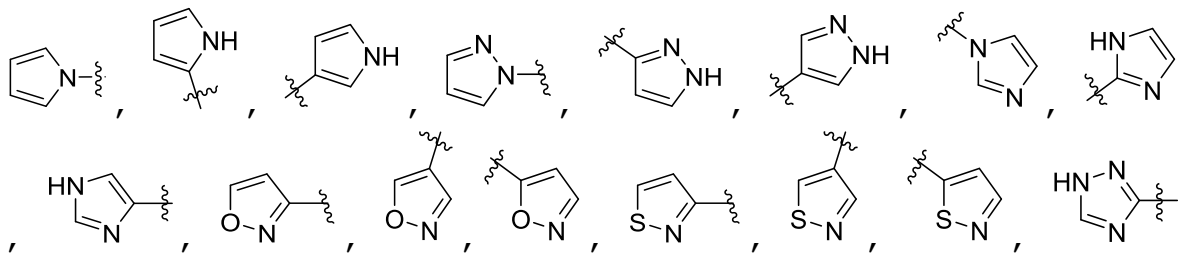
[0167] En algunas realizaciones, T^2 es heteroarilo de 5 a 10 miembros.

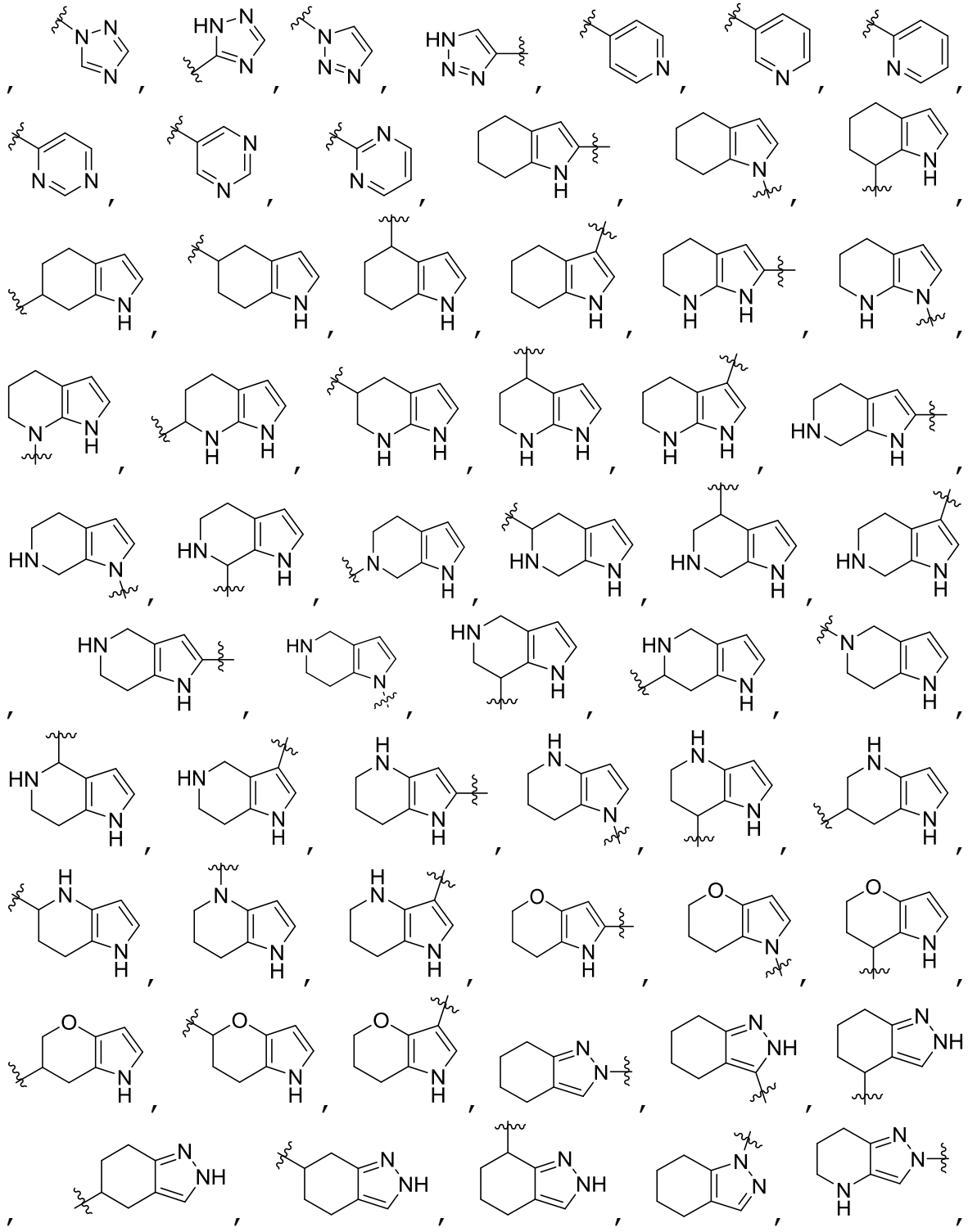
[0168] En algunas realizaciones, T2 se selecciona de

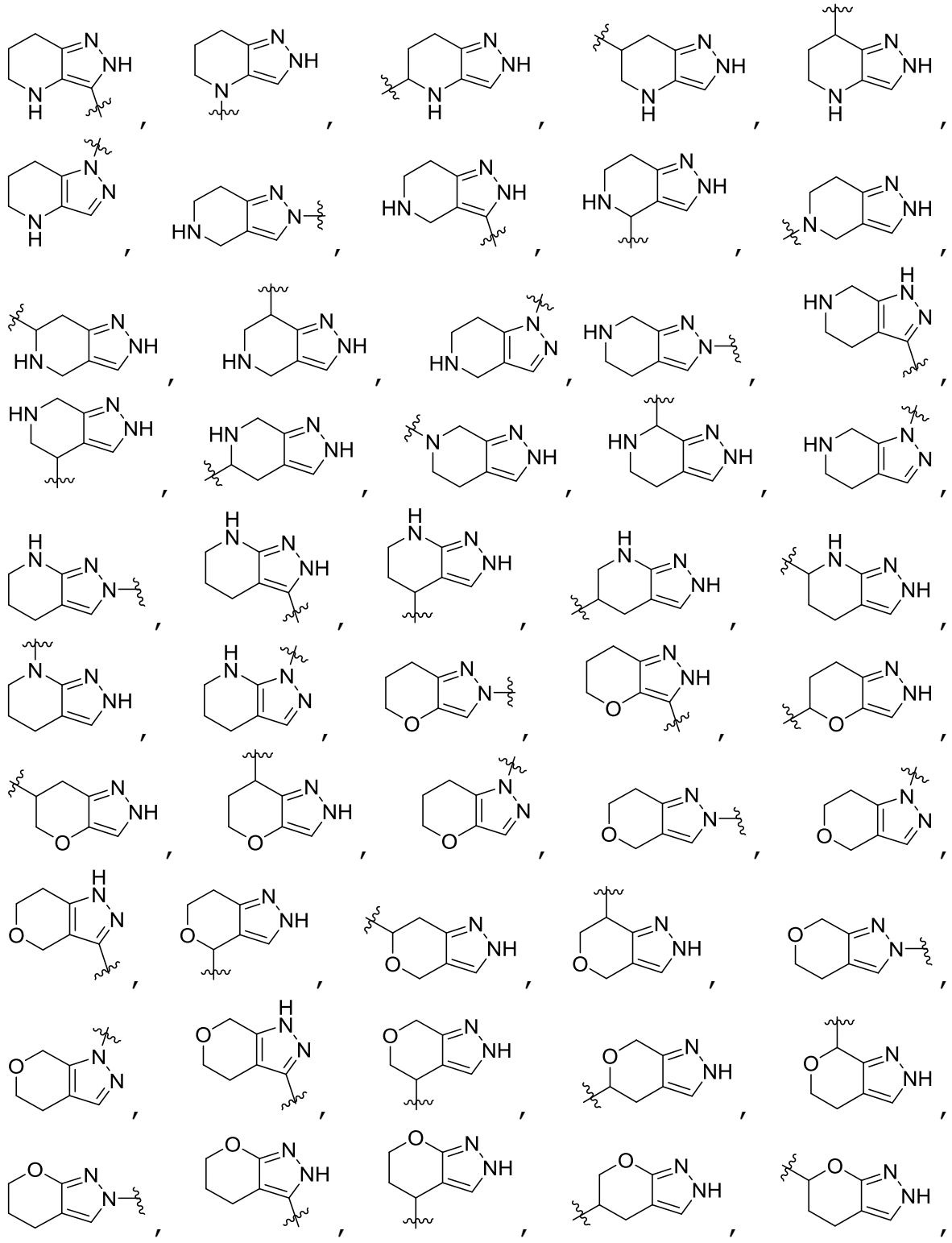


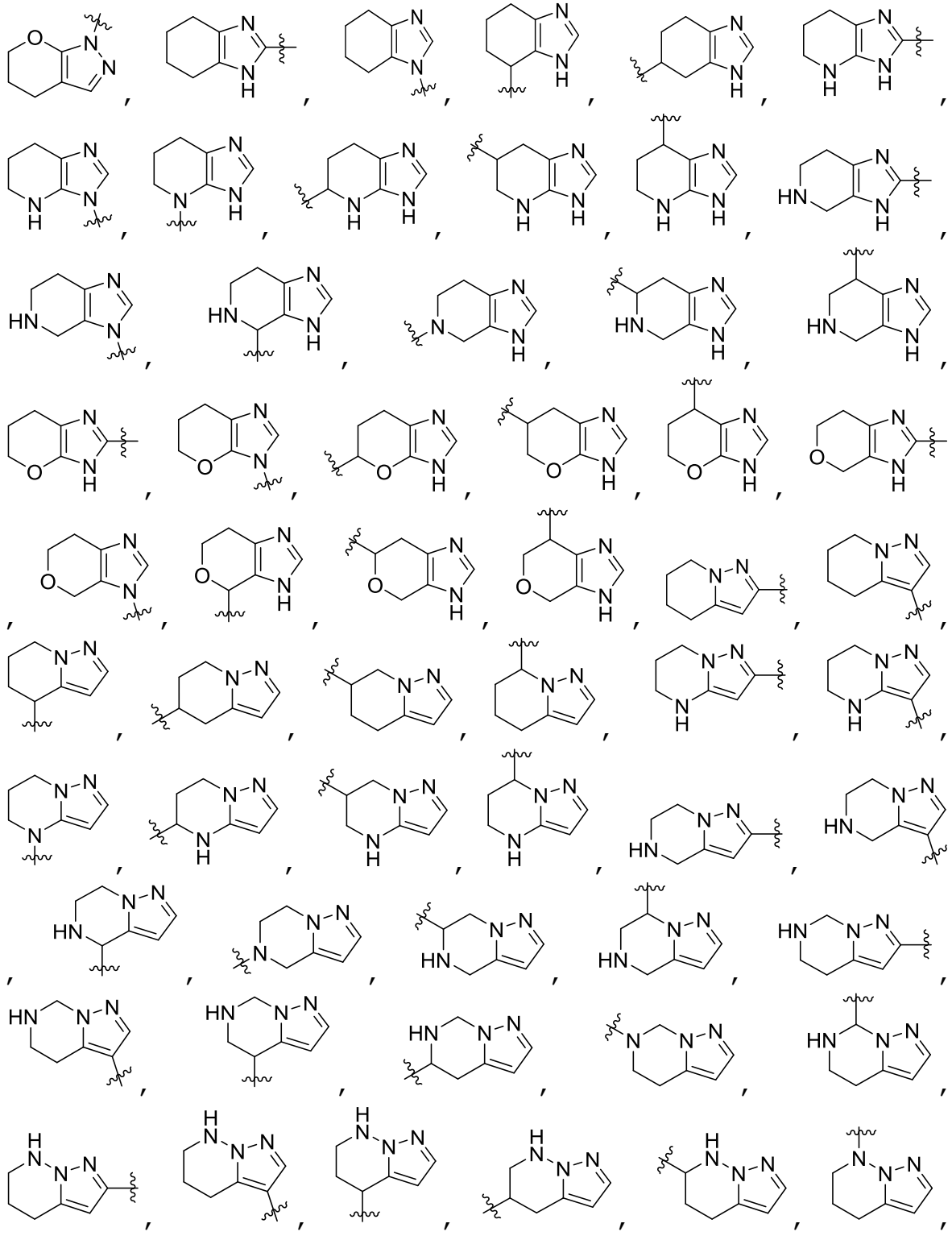
, y tautómeros de estos, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más $-Q^3-T^3$, donde X^8 es NH, O o S, cada uno de X^9, X^{10}, X^{11} y X^{12} es independientemente CH o N, y al menos uno de X^9, X^{10}, X^{11} y X^{12} es N, y anillo A es un cicloalquilo C_5-C_8, fenilo, heteroarilo de 6 miembros o heterocicloalquilo de 4 a 8 miembros que contiene 1-4 heteroatomos seleccionadoss de N, O y S.

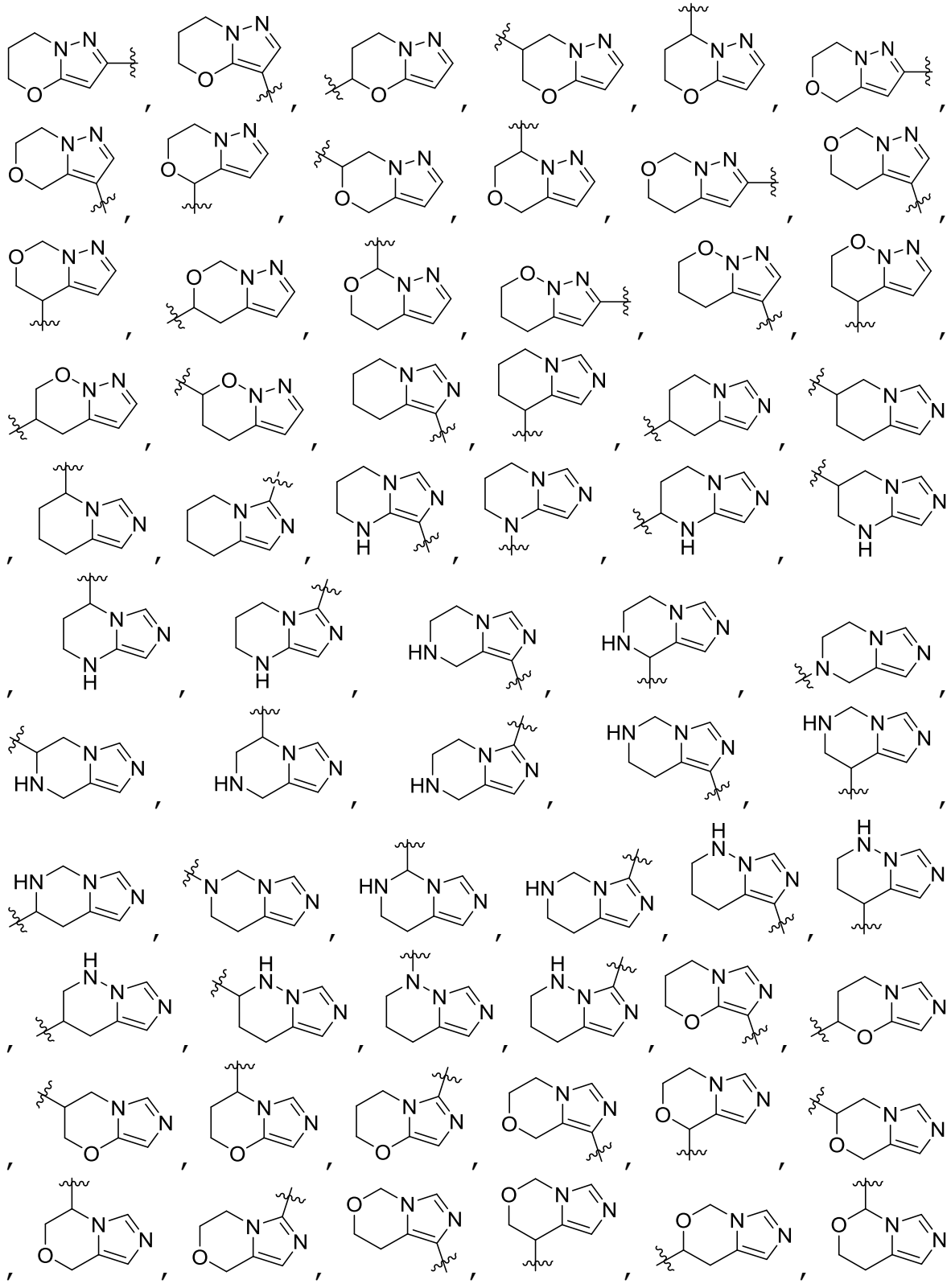
[0169] En algunas realizaciones, T^2 se selecciona de

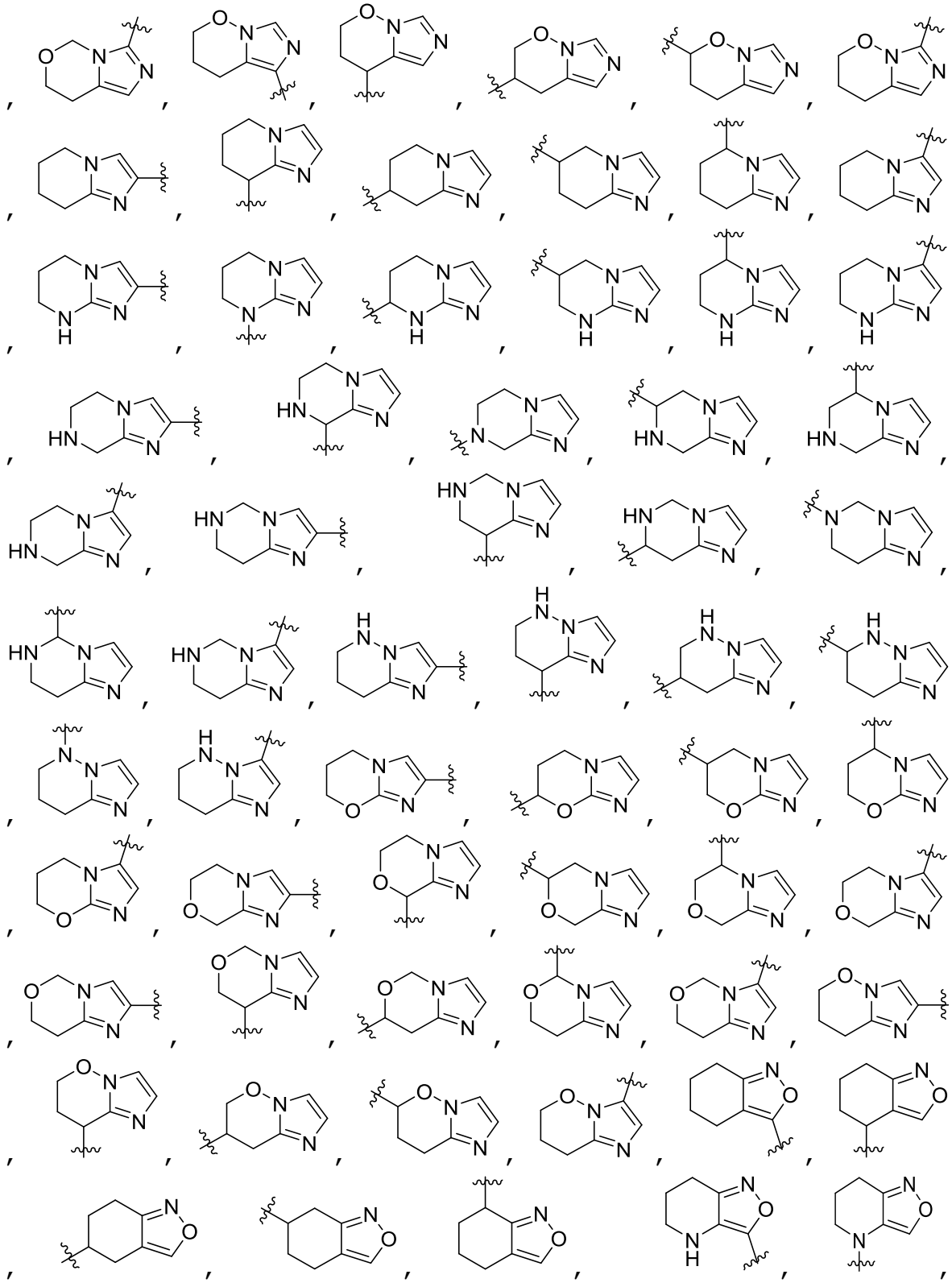


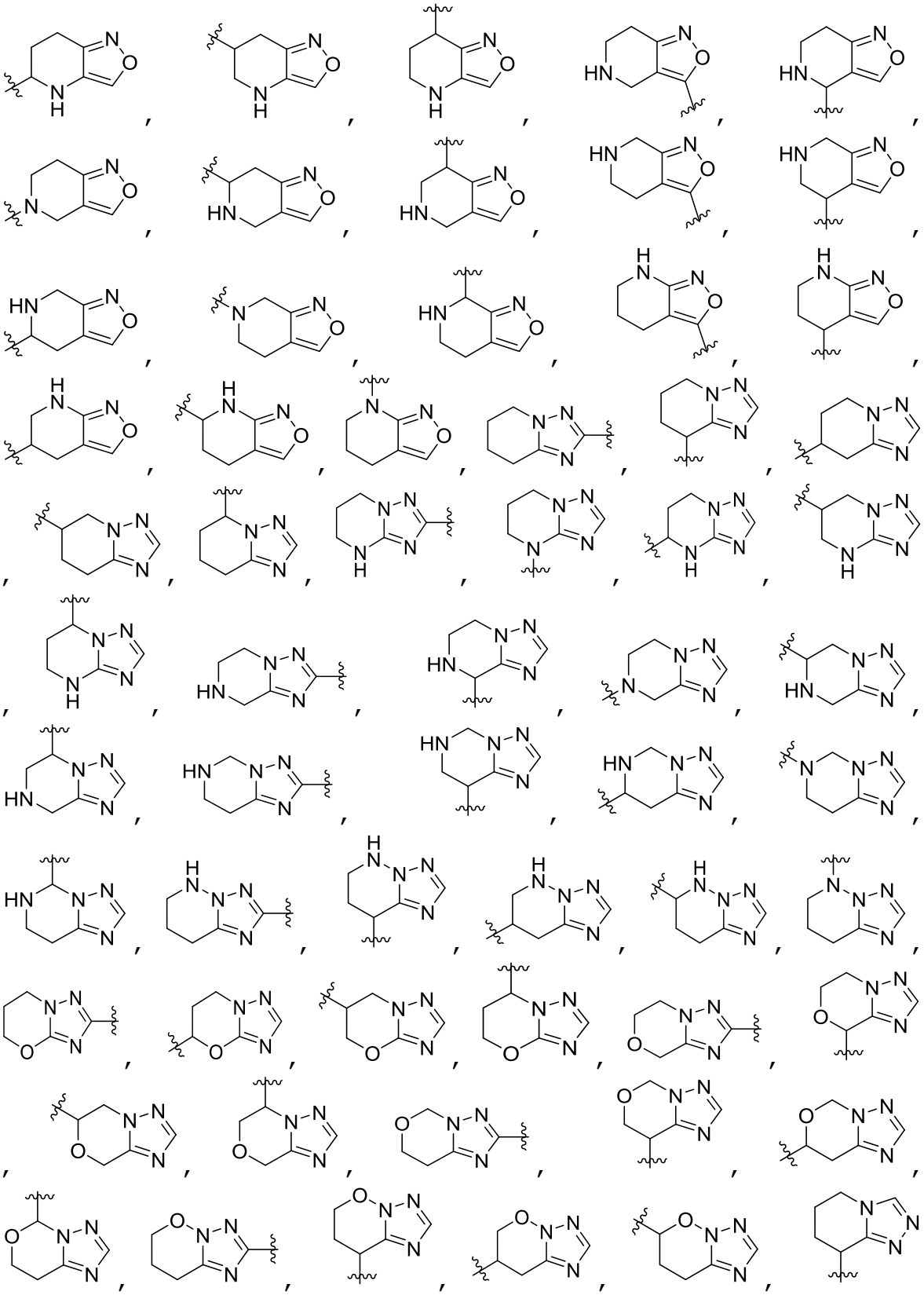


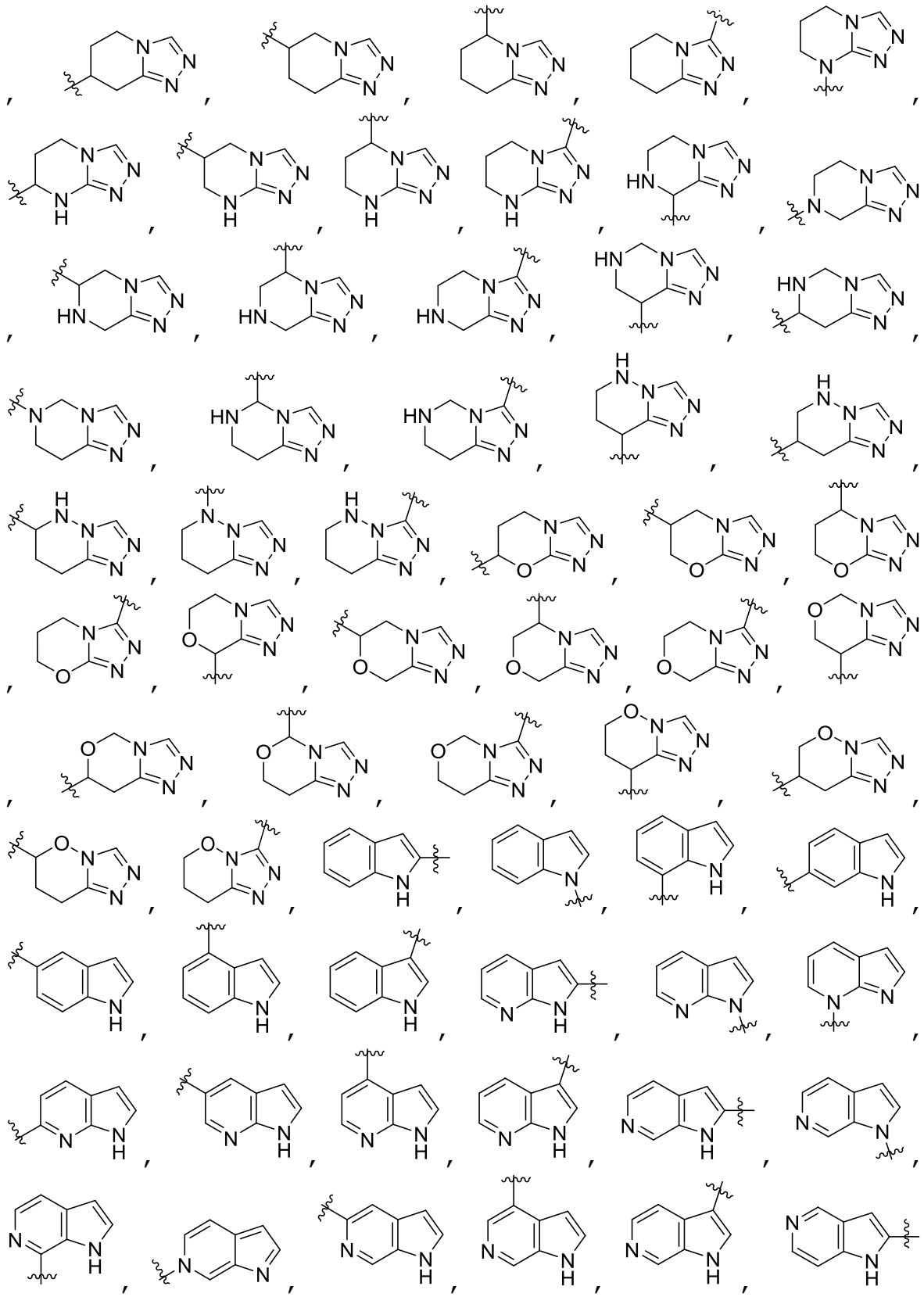


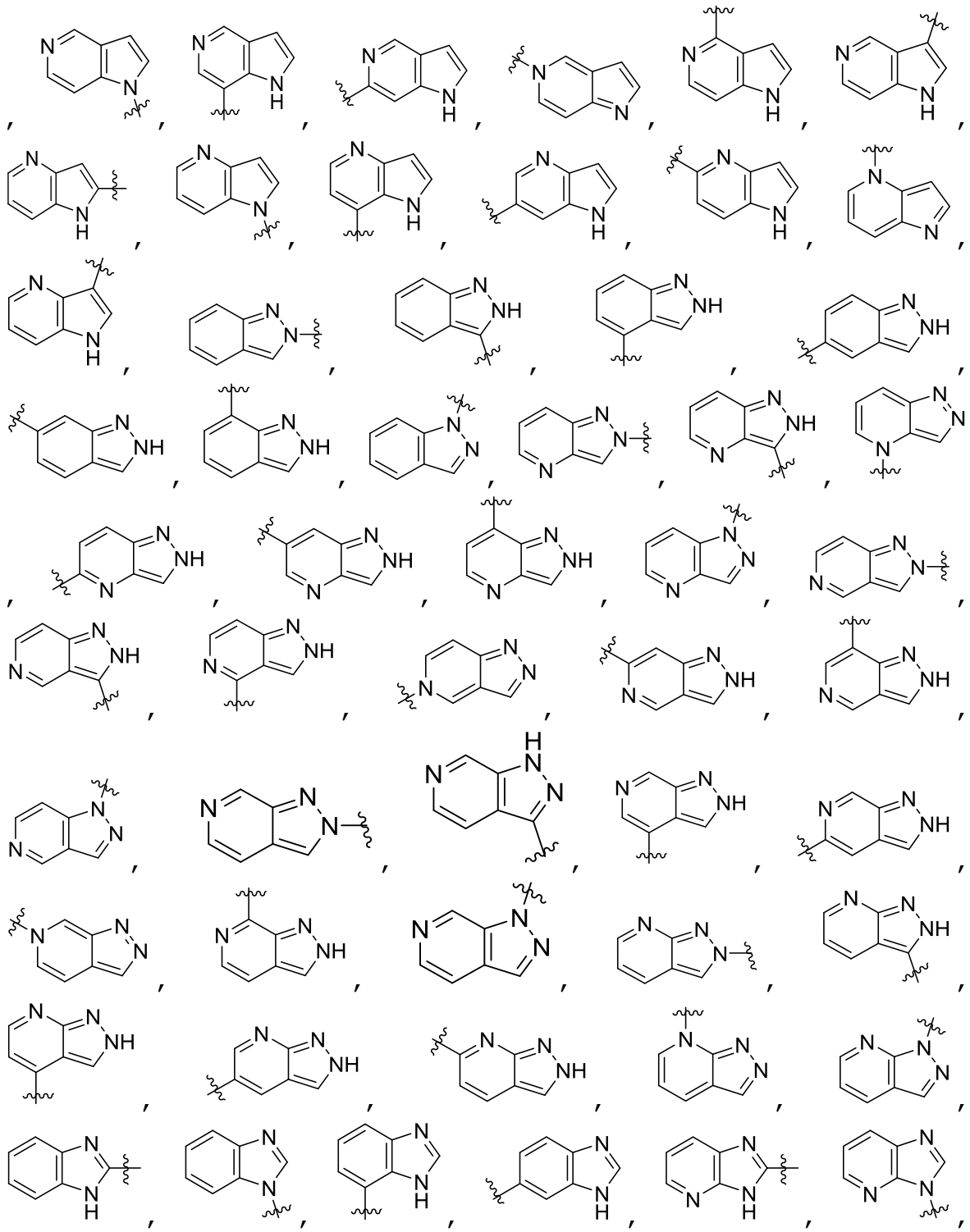


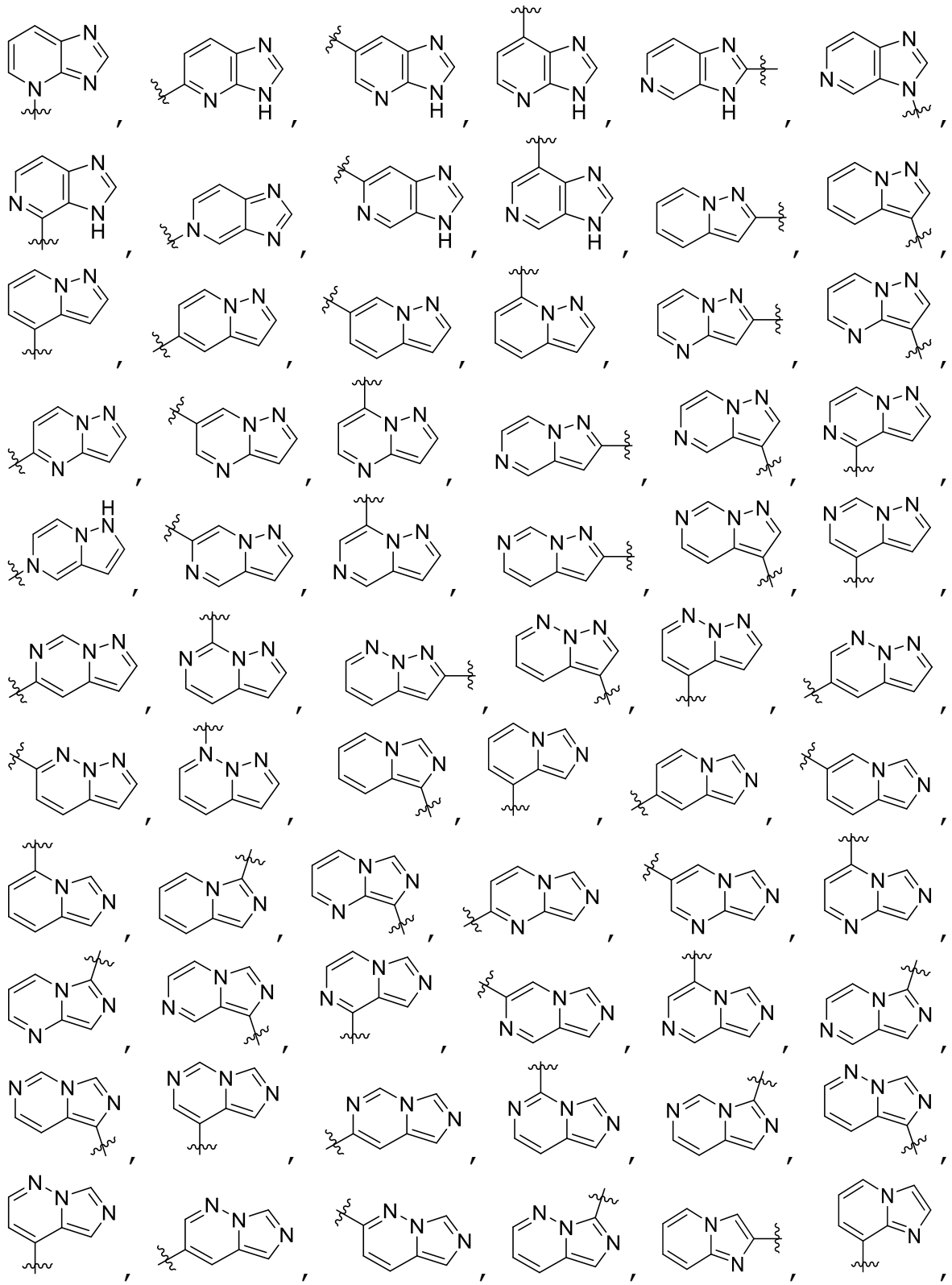


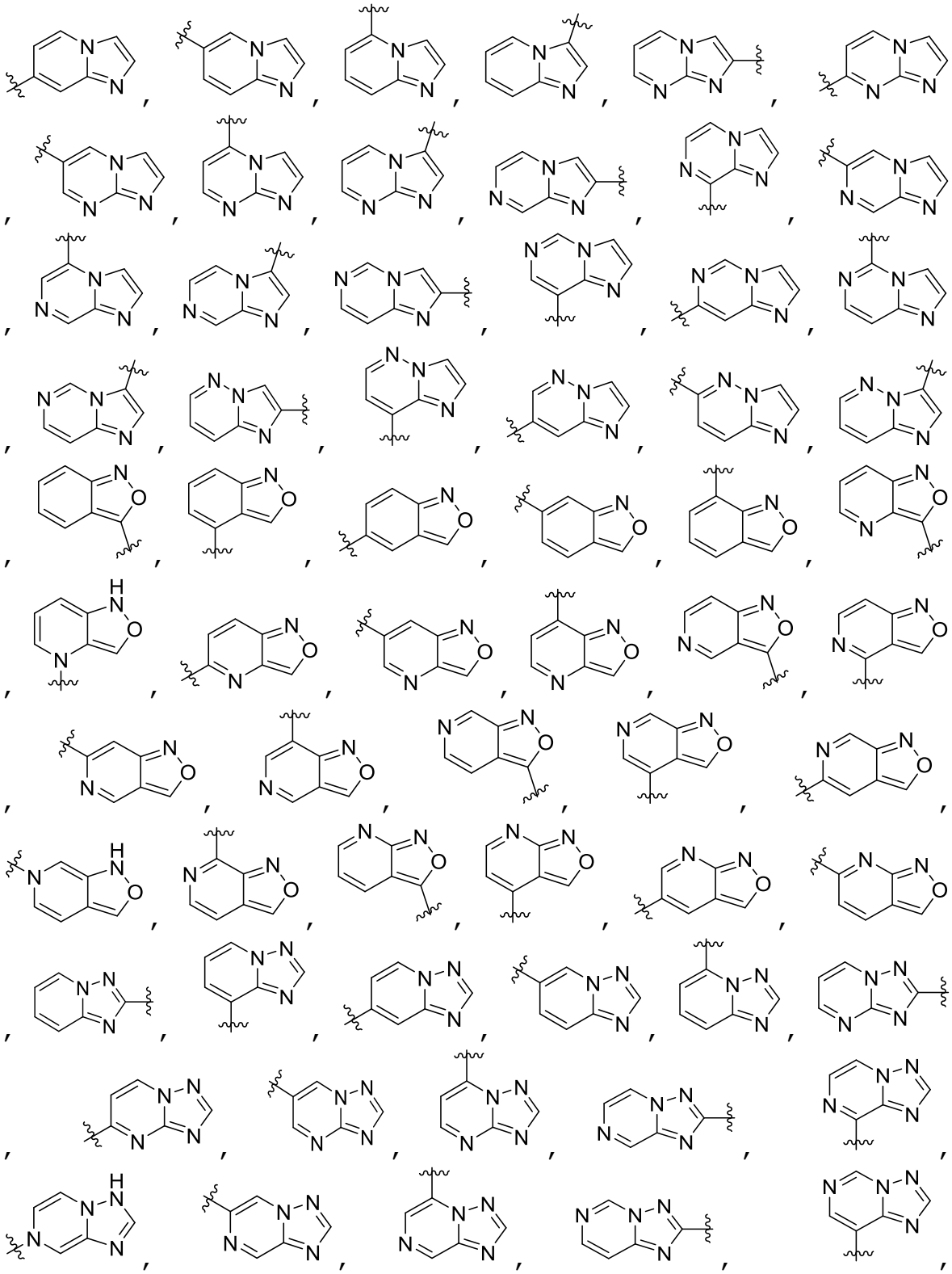


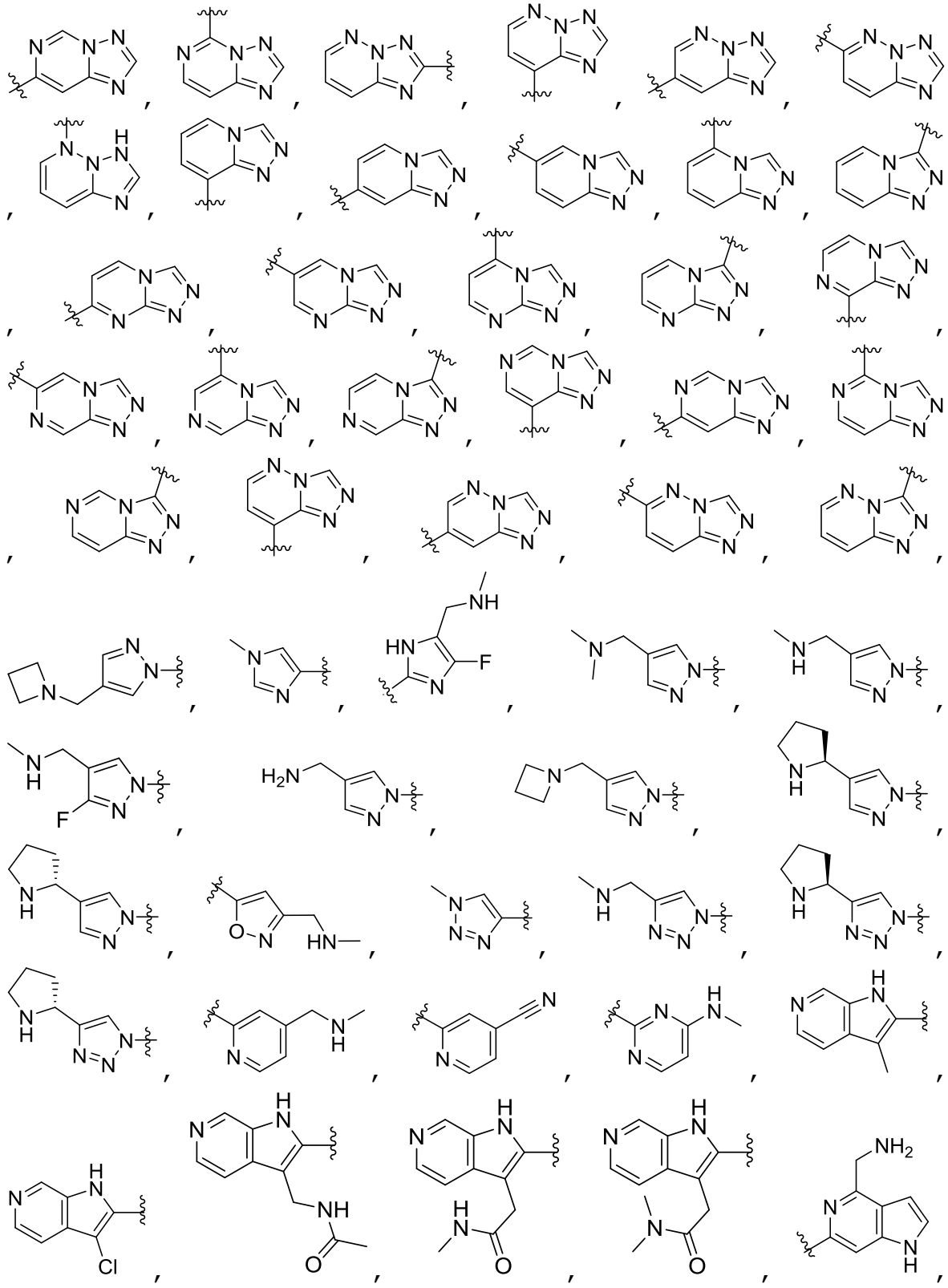


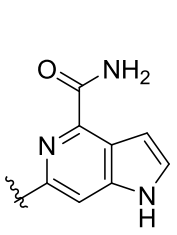
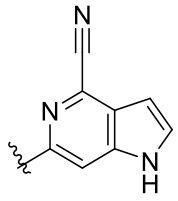
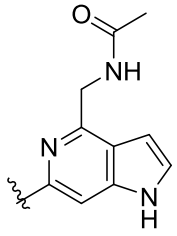
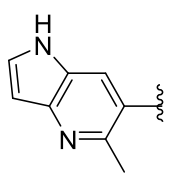
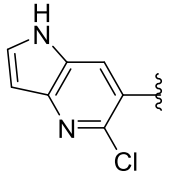




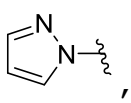
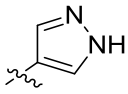
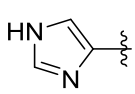
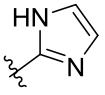
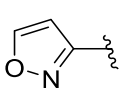
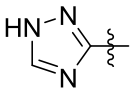
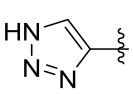
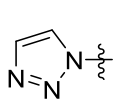
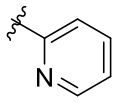
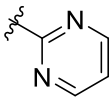
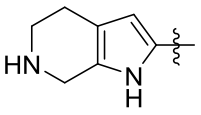
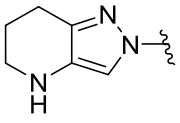
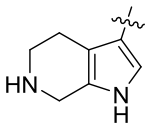
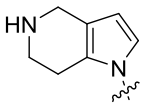
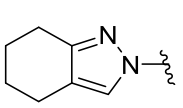
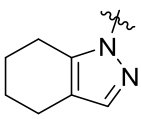
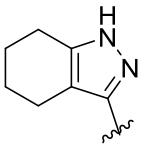
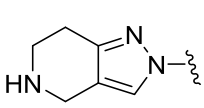
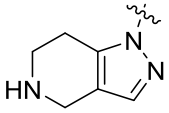
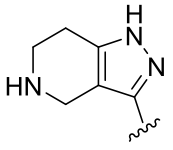
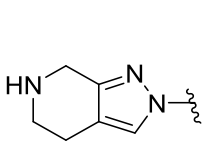
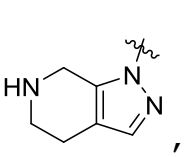
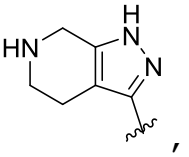
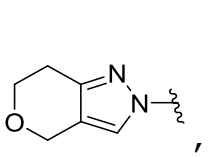


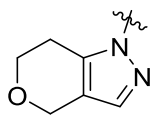
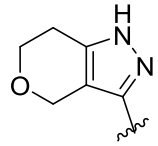
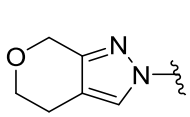
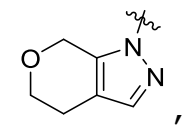
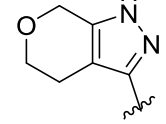
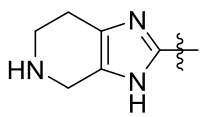
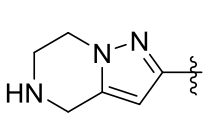
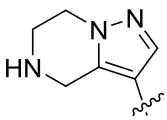
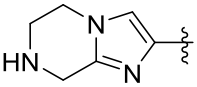
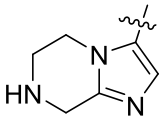
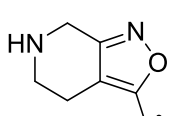
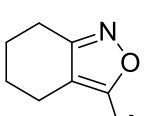
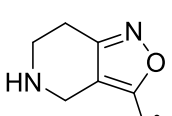
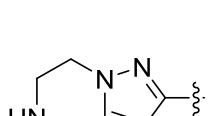
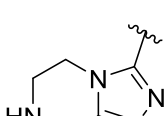
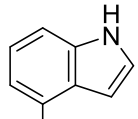
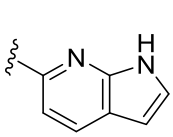
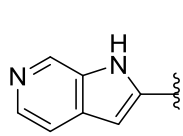
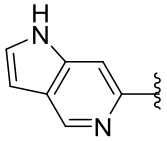
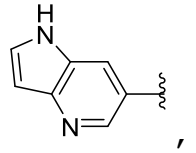
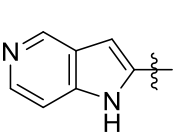


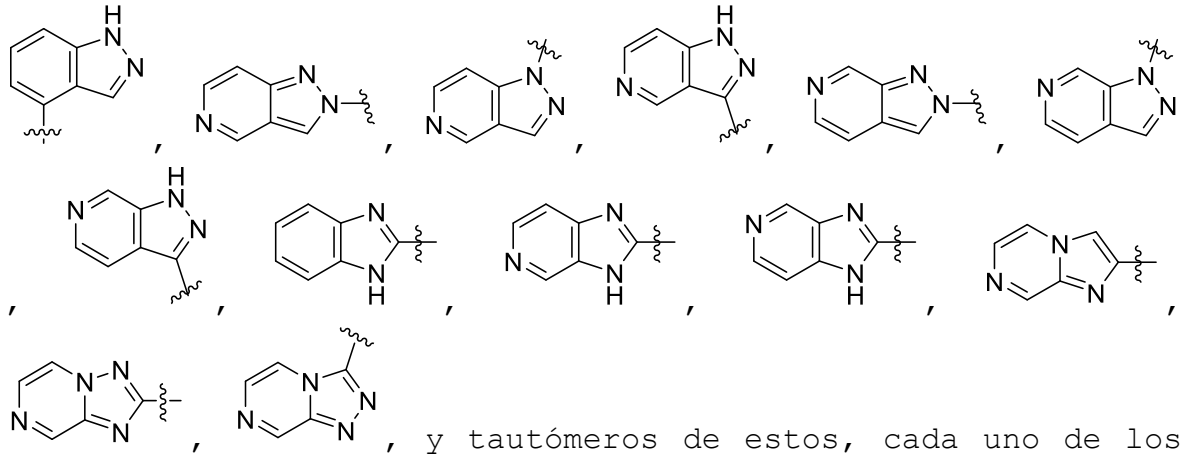







, y tautómeros de estos, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más $-Q^3-T^3$.

[0170] En algunas realizaciones, T^2 se selecciona de



, y tautómeros de estos, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más $-Q^3-T^3$.

[0171] En algunas realizaciones, cada Q^3 independientemente es un enlace o enlazador alquileno C_1-C_3, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más de halo, hidroxilo o alcoxi C_1-C_6.

[0172] En algunas realizaciones, cada T^3 independientemente se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_8, heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros, OR^f, $C(O)R^f$, $C(O)OR^f$, NR^fR^g, $C(O)NR^fR^g$ y $NR^fC(O)R^g$, en el que el cicloalquilo C_3-C_8 o el heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más halo, ciano, hidroxilo, alquilo C_1-C_6 o alcoxi C_1-C_6.

[0173] En algunas realizaciones, $-Q^3-T^3$ es oxo.

[0174] En algunas realizaciones, cada T^3 independientemente es NR^fR^g, $C(O)NR^fR^g$ o $NR^fC(O)R^g$. En algunas realizaciones, cada uno de R^f y R^g es H. En algunas realizaciones, cada uno de R^f y R^g independientemente es H, cicloalquilo C_3-C_8 o alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido con

cicloalquilo C_3-C_8. En algunas realizaciones, uno de R^f y R^g es H y el otro es alquilo C_1-C_6, opcionalmente sustituido con cicloalquilo C_3-C_8. En algunas realizaciones, uno de R^f y R^g es H y el otro es cicloalquilo C_3-C_8. En algunas realizaciones, uno de R^f y R^g es alquilo C_1-C_6 y el otro es cicloalquilo C_3-C_8.

[0175] En algunas realizaciones, al menos uno de R^8 y R^9 es H.

[0176] En algunas realizaciones, cada uno de R^8 y R^9 es H.

[0177] En algunas realizaciones, R^8 es H.

[0178] En algunas realizaciones, R^9 es $-Q^4$-T^4, en el que Q^4 es un enlace o enlazador alquileno C_1-C_6 opcionalmente sustituido con uno o más de halo, ciano, hidroxilo o alcoxilo C_1-C_6, y T^4 es H, halo, OR^h, NR^hR^i, $NR^hC(O)R^i$, $C(O)NR^hR^i$, $C(O)R^h$, $C(O)OR^h$ o R^{S2}, en el que R^{S2} es cicloalquilo C_3-C_8 o heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros, y R^{S2} está opcionalmente sustituido con uno o más $-Q^5$-T^5.

[0179] En algunas realizaciones, cada Q^5 es independientemente un enlace o enlazador alquileno C_1-C_3.

[0180] En algunas realizaciones, cada T^5 se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, halo, ciano, alquilo C_1-C_6, OR^j, $C(O)R^j$, $C(O)OR^j$, NR^jR^k, $C(O)NR^jR^k$ y $NR^jC(O)R^k$.

[0181] En algunas realizaciones, R^9 es alquilo C_1-C_3.

[0182] Para un compuesto de una cualquiera de las fórmulas (I0)-(IV0), (I)-(III), (I0a)-(I0l), (I0a')-(I0i'),

(Ia)-(Il), (Ia')-(Ii'), (II0a)-(II0b), (III0a)-(III0b) y (IV0a)-(IV0b), X^1, X^2, X^3, X^4, X^5, X^6, X^7, X^8, X^9, X^{10}, X^{11}, X^{12}, X^{13}, X^{14}, ring B, R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}, R^{15}, R^a, R^b, R^c, R^d, R^e, R^f, R^g, R^h, R^i, R^j, R^k, R^l y R^m cada uno, cuando se aplicable, se puede seleccionar de cualquiera de los grupos descritos en la presente, cualquiera de los grupos descritos en la presente para cualquiera de X^1, X^2, X^3, X^4, X^5, X^6, X^7, X^8, X^9, X^{10}, X^{11}, X^{12}, X^{13}, X^{14}, anillo B, R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}, R^{15}, R^a, R^b, R^c, R^d, R^e, R^f, R^g, R^h, R^i, R^j, R^k, R^l y R^m se pueden combinar, cuando sea aplicable, con cualquier grupo descrito en la presente para uno o más del resto de X^1, X^2, X^3, X^4, X^5, X^6, X^7, X^8, X^9, X^{10}, X^{11}, X^{12}, X^{13}, X^{14}, anillo B, R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}, R^{15}, R^a, R^b, R^c, R^d, R^e, R^f, R^g, R^h, R^i, R^j, R^k, R^l y R^m.

[0183] En algunas realizaciones, el compuesto se selecciona de los de la Tabla 1, tautómeros de estos y las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos y tautómeros.

[0184] En algunas realizaciones, uno o más de los compuestos descritos en la presente (p. ej., un compuesto de cualquiera de las Fórmulas (I0)-(IV0) y las Fórmulas (I)-(III)) inhiben una quinasa con un valor de inhibición de la enzima CI_{50} de aproximadamente 100 nM o más, 1 µM o más, 10 µM o más, 100 µM o más, o 1000 µM o más.

[0185] En algunas realizaciones, uno o más de los compuestos descritos en la presente (p. ej., un compuesto de cualquiera de las Fórmulas (I0)-(IV0) y las Fórmulas (I)-(III)) inhiben una quinasa con un valor de inhibición de la enzima CI_{50} de aproximadamente 1 mM o más.

[0186] En algunas realizaciones, uno o más de los compuestos descritos en la presente (p. ej., un compuesto de cualquiera de las Fórmulas (I0)-(IV0) y las Fórmulas (I)-(III)) inhiben una quinasa con un valor de inhibición de la enzima CI_{50} de 1 µM o más, 2 µM o más, 5 µM o más o 10 µM o más, donde la quinasa es una o más de las siguientes: AbI, AurA, CHK1, MAP4K, IRAK4, JAK3, EphA2, FGFR3, KDR, Lck, MARK1, MNK2, PKCb2, SIK y Src.

[0187] La presente divulgación proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de cualquiera de las Fórmulas descritas en la presente o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y un portador farmacéuticamente aceptable.

[0188] La presente divulgación proporciona un método para prevenir o tratar un trastorno sanguíneo mediante la inhibición de una enzima metiltransferasa seleccionada de EHMT1 y EHMT2, comprendiendo el método administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto descrito en la presente, p. ej., cualquiera de las Fórmulas (I0)-(IV0) y las Fórmulas (I)-(III).

[0189] La presente divulgación proporciona un método para prevenir o tratar un cáncer (p. ej., mediante la inhibición de una enzima metiltransferasa seleccionada de EHMT1 y EHMT2), comprendiendo el método administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto descrito en la presente, p. ej., cualquiera de las Fórmulas (I0)-(IV0) y las Fórmulas (I)-(III).

[0190] En algunas realizaciones, el trastorno sanguíneo es anemia de células falciformes o β-talasemia.

[0191] En algunas realizaciones, el trastorno sanguíneo es un cáncer hematológico.

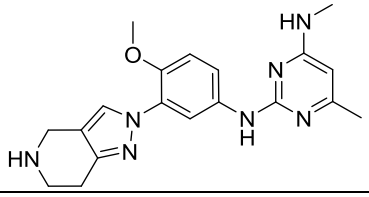
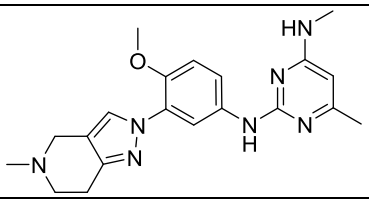
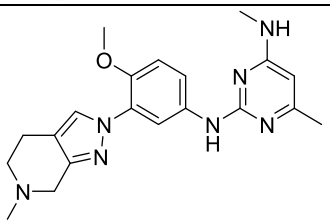
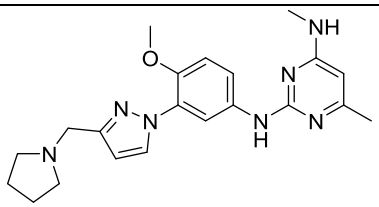
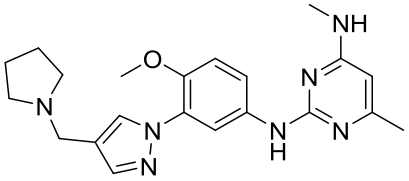
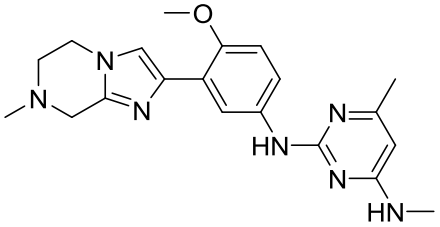
[0192] En algunas realizaciones, el cáncer es linfoma, leucemia, melanoma, cáncer de mama, cáncer de ovario, carcinoma hepatocelular, carcinoma de próstata, cáncer de pulmón, cáncer de cerebro o cáncer hematológico.

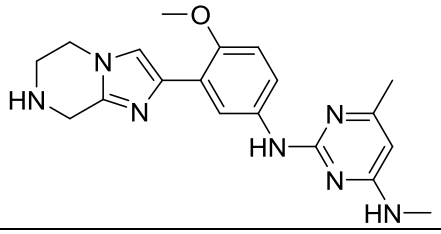
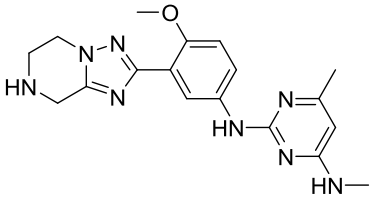
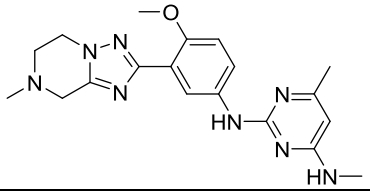
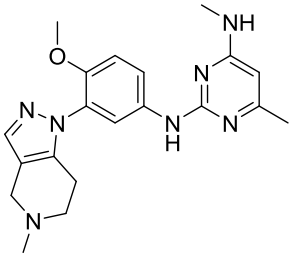
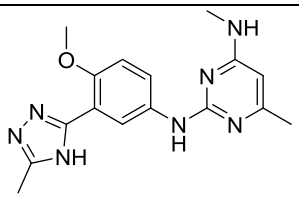
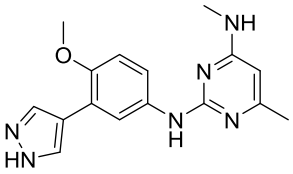
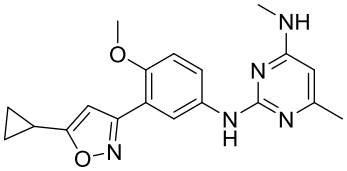
[0193] En algunas realizaciones, el cáncer hematológico es leucemia mieloide aguda (AML) o leucemia linfocítica crónica (CLL).

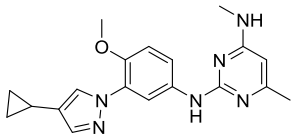
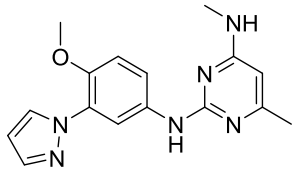
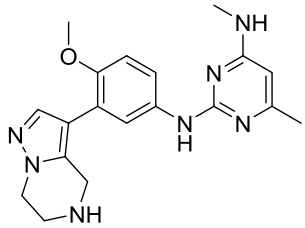
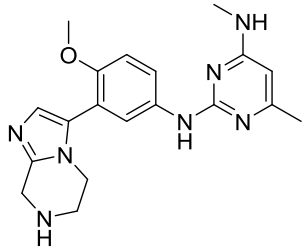
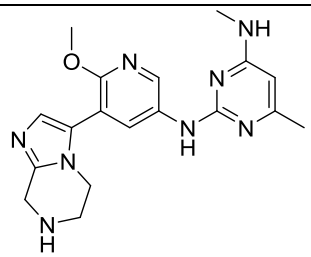
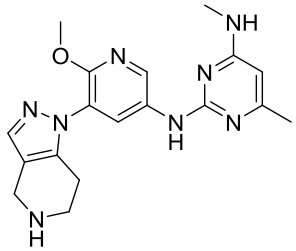
[0194] En algunas realizaciones, uno o más de los compuestos descritos en la presente (p. ej., un compuesto de cualquiera de las Fórmulas (I0)-(IV0) y las Fórmulas (I)-(III)) son inhibidores selectivos de EHMT2.

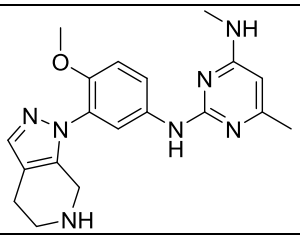
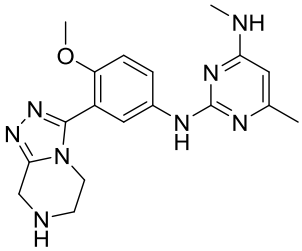
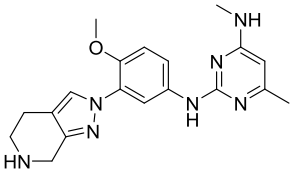
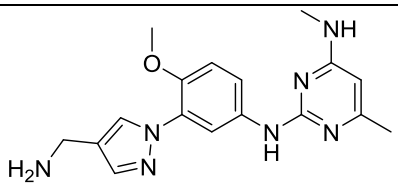
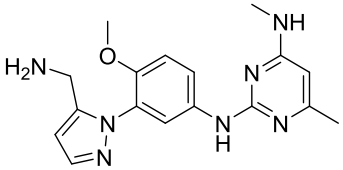
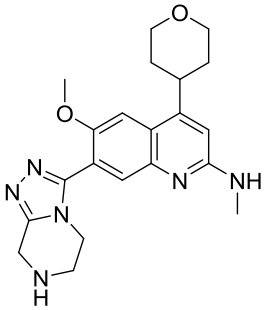
[0195] Compuestos representativos de la presente divulgación incluyen los compuestos enumerados en la Tabla 1 o tautómeros y sales de los mismos.

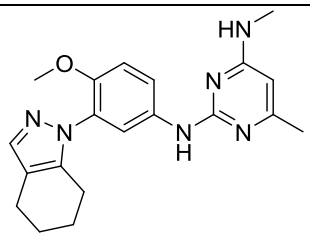
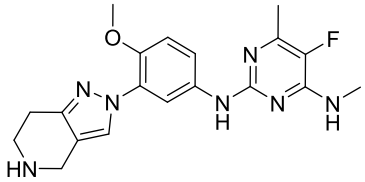
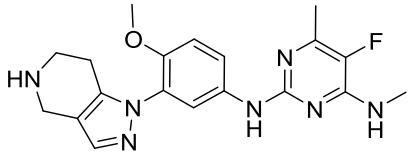
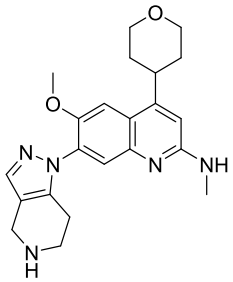
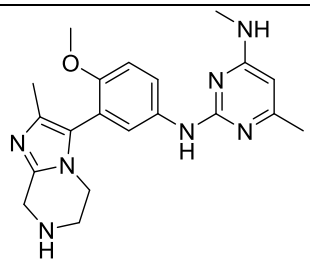
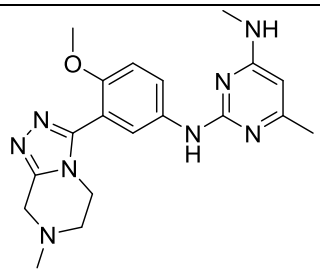
Tabla 1

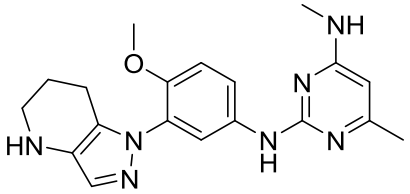
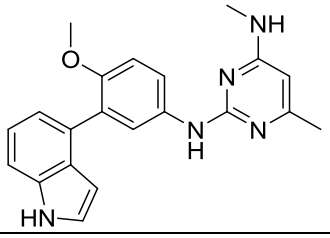
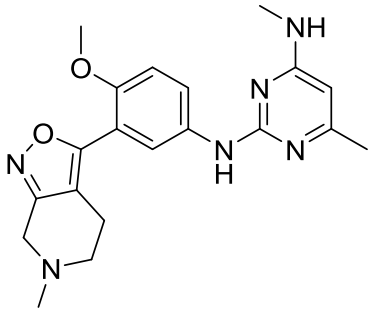
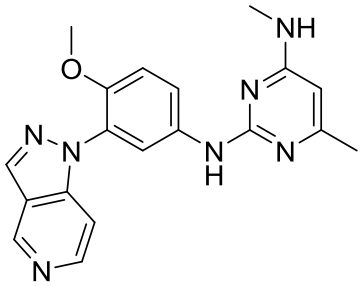
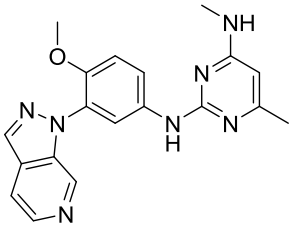
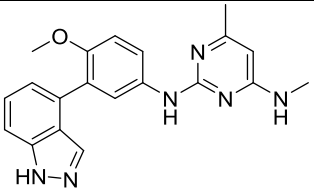
Compuesto n.°	**Estructura**
1	
2	
3	
4	
5	
6	

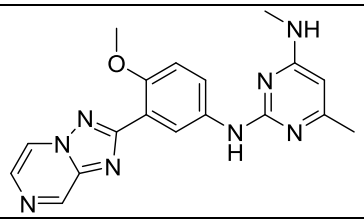
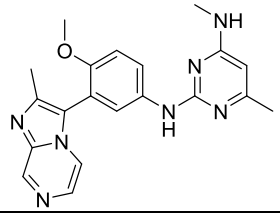
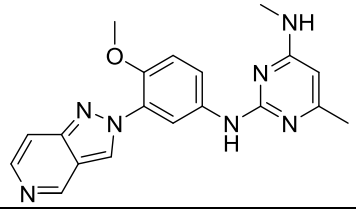
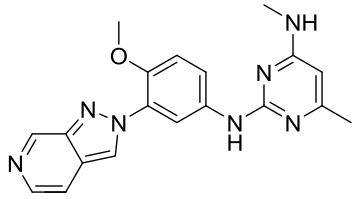
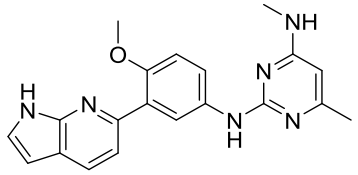
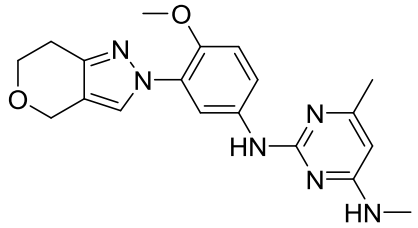
Compuesto n.°	**Estructura**
7	
8	
9	
10	
11	
12	
13	

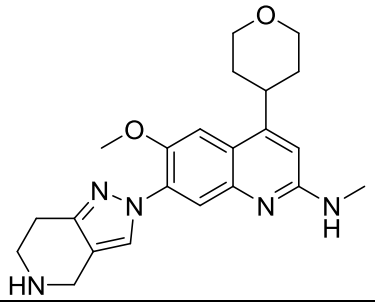
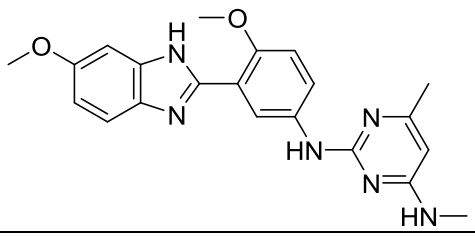
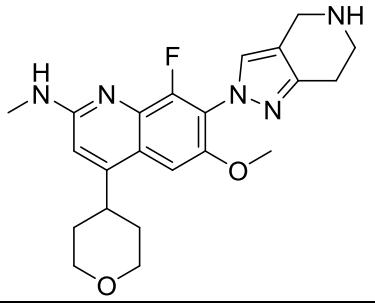
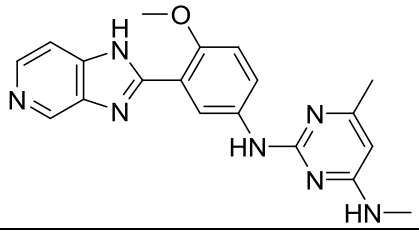
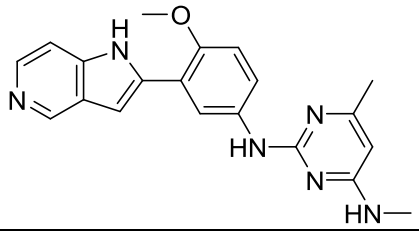
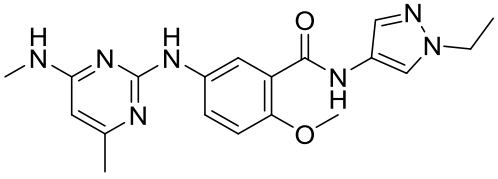
Compuesto n.°	**Estructura**
14	
15	
16	
17	
18	
19	

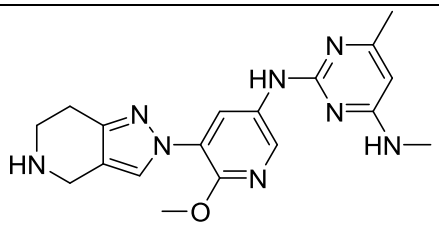
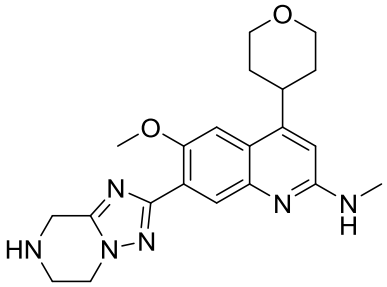
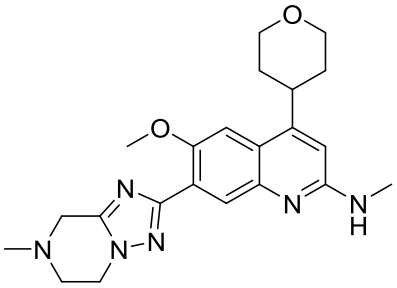
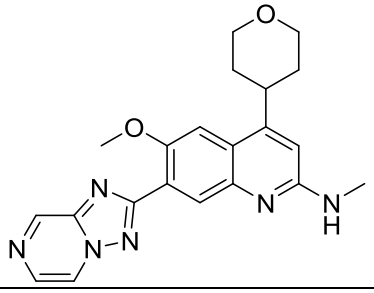
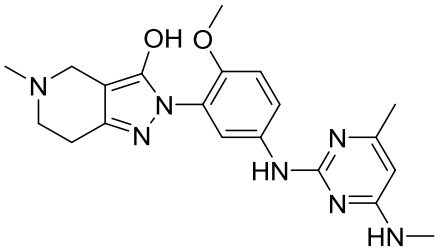
Compuesto n.°	**Estructura**
20	
21	
22	
23	
24	
25	

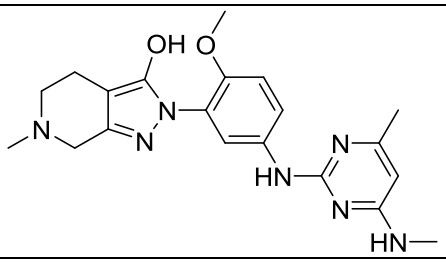
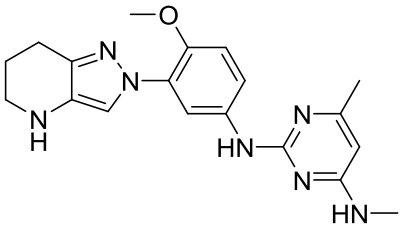
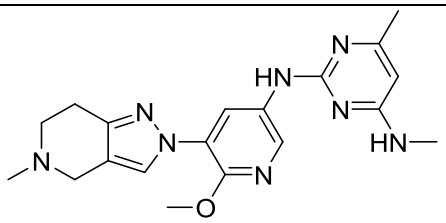
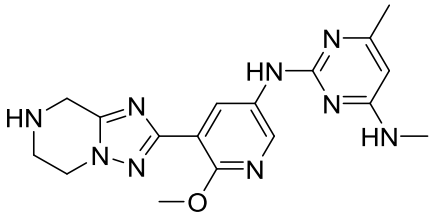
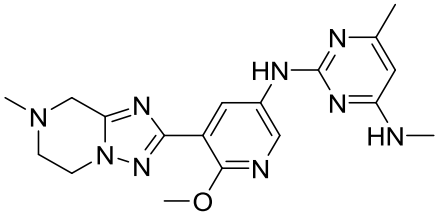
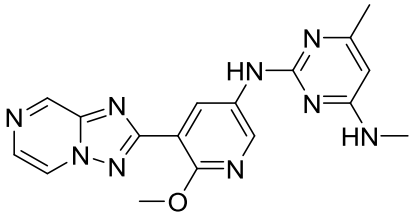
Compuesto n.°	**Estructura**
26	
27	
28	
29	
30	
31	

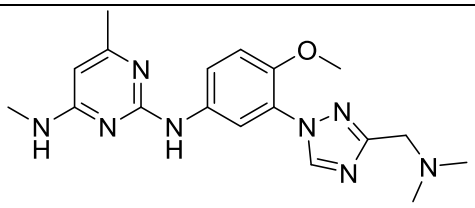
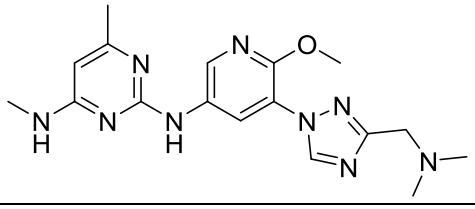
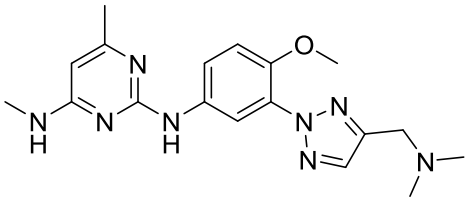
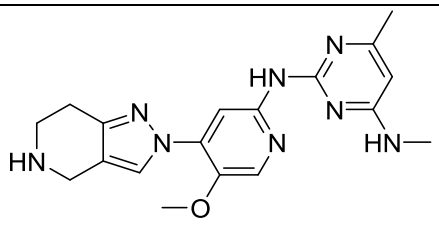
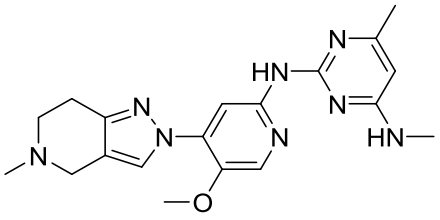
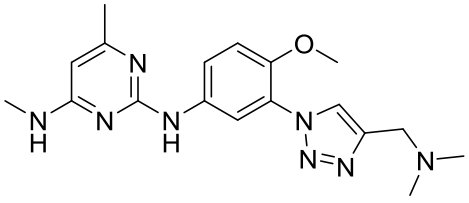
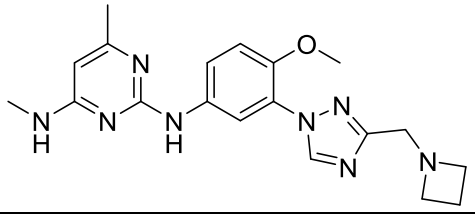
Compuesto n.°	**Estructura**
32	
33	
34	
35	
36	
37	

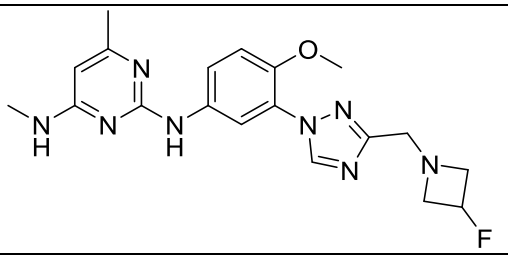
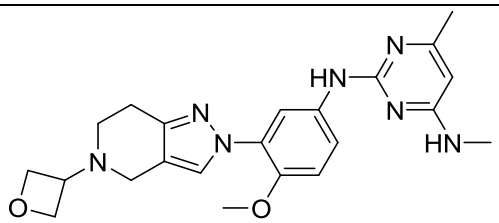
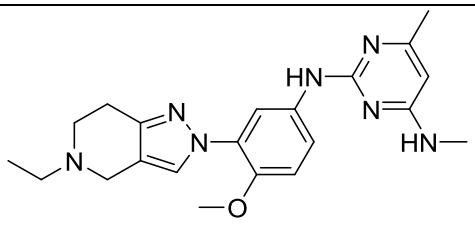
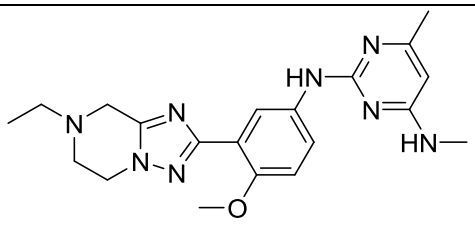
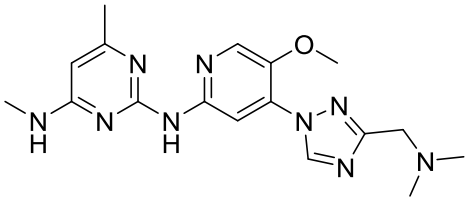
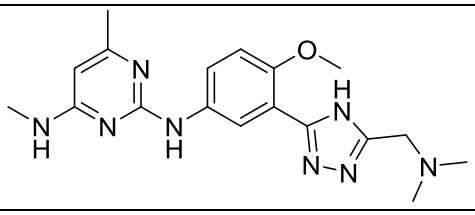
Compuesto n.°	**Estructura**
38	
39	
40	
41	
42	
43	

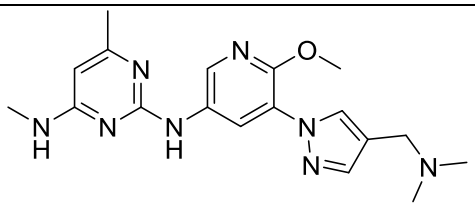
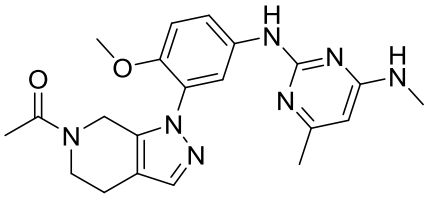
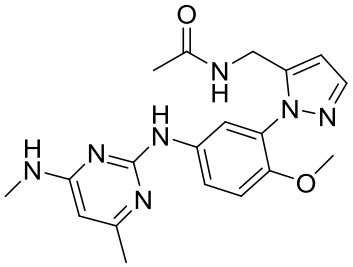
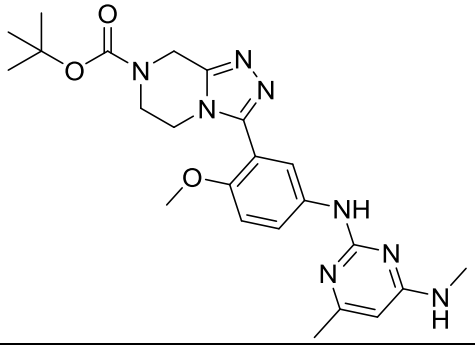
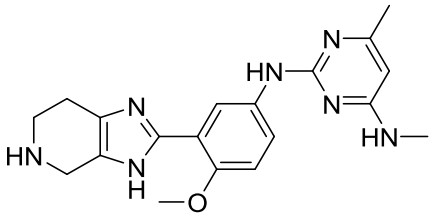
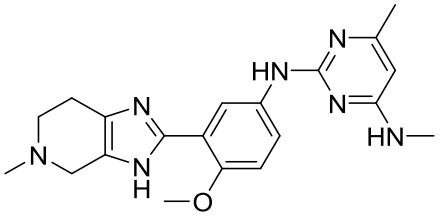
Compuesto n.°	**Estructura**
44	
45	
46	
47	
48	
49	

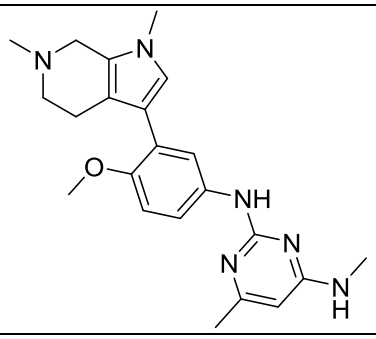
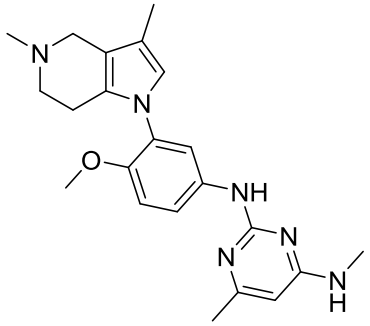
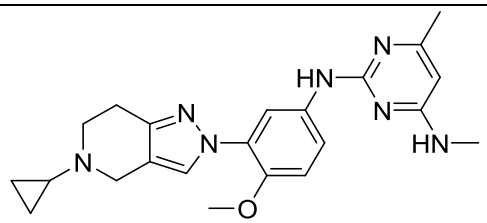
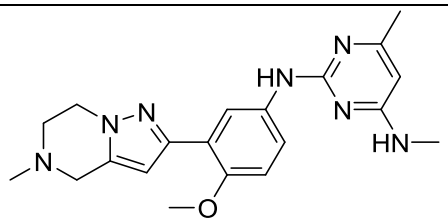
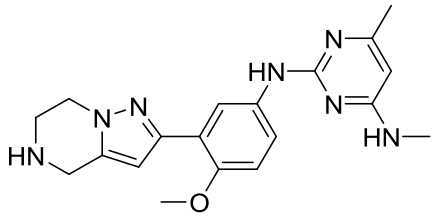
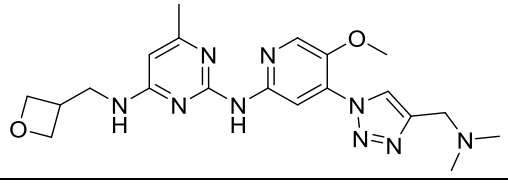
Compuesto n.°	**Estructura**
50	
51	
52	
53	
54	

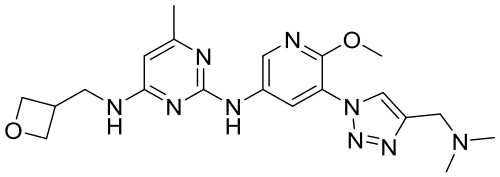
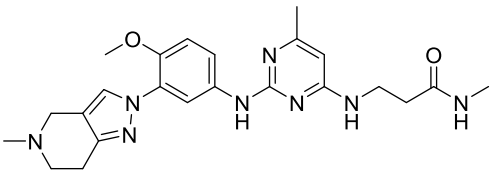
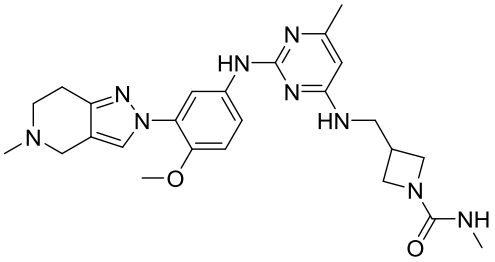
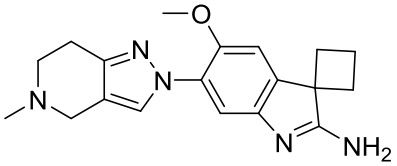
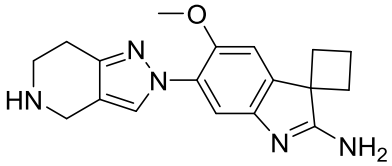
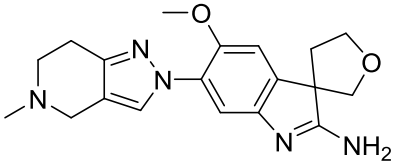
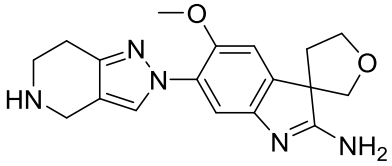
Compuesto n.°	**Estructura**
55	
56	
57	
58	
59	
60	

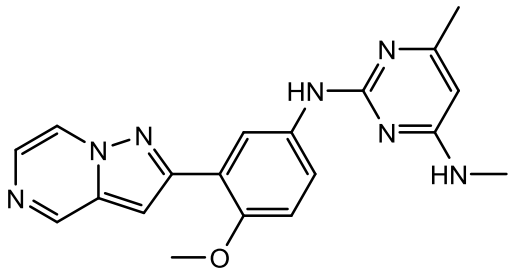
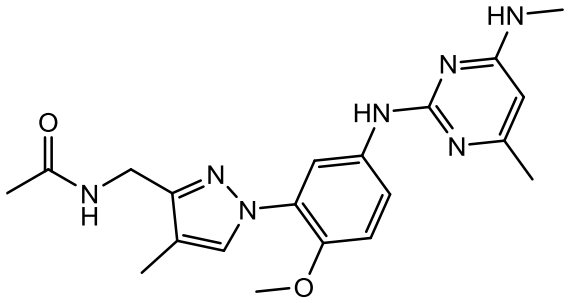
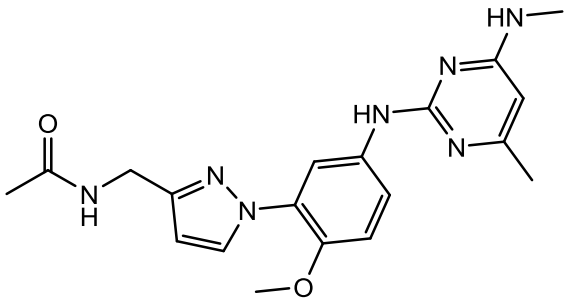
Compuesto n.°	**Estructura**
61	
62	
63	
64	
65	
66	
67	

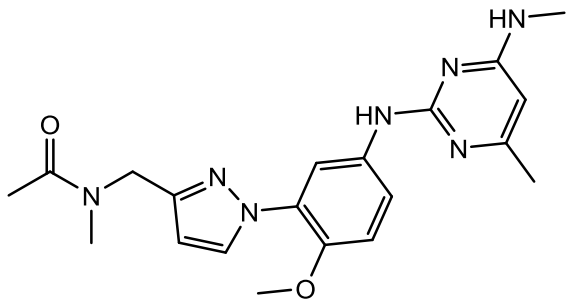
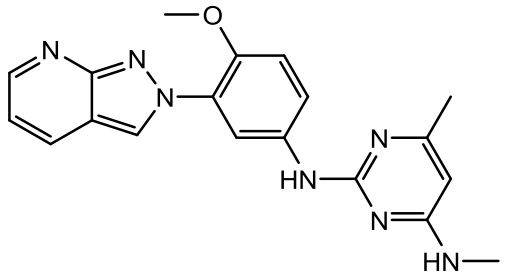
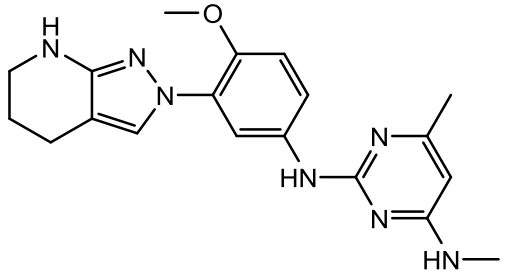
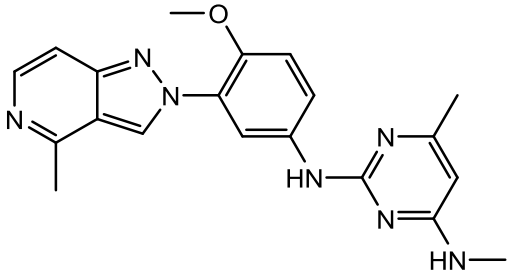
Compuesto n.°	**Estructura**
68	
69	
70	
71	
72	
73	

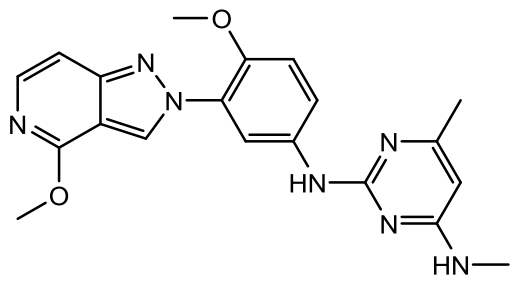
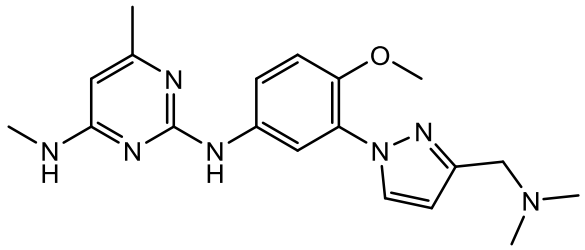
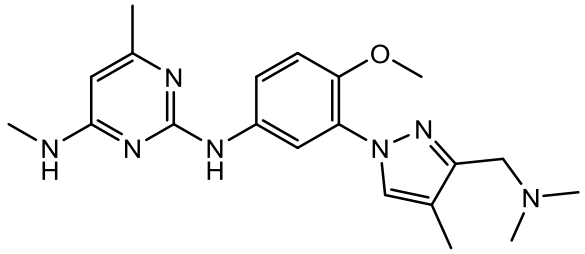
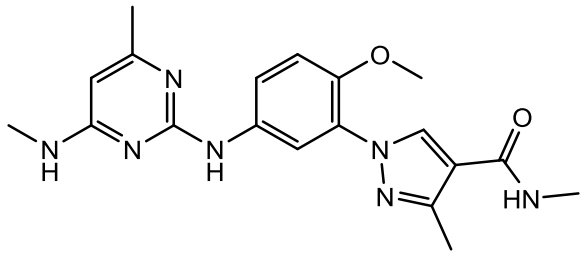
Compuesto n.°	**Estructura**
74	
75	
76	
77	
78	
79	

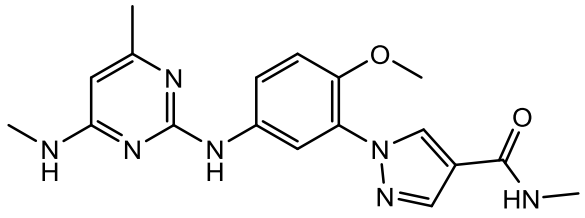
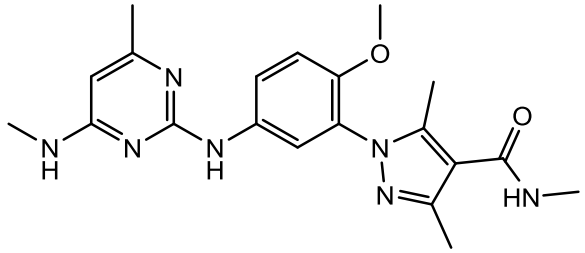
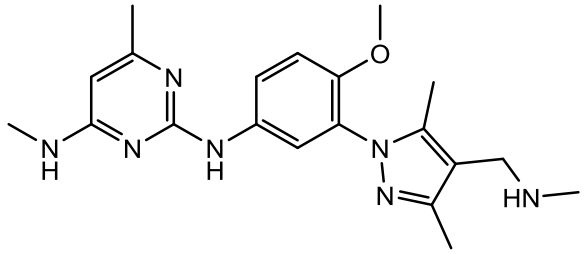
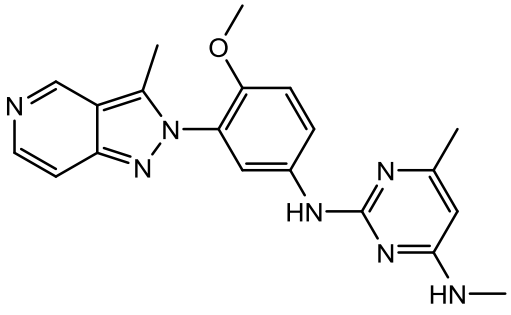
Compuesto n.°	**Estructura**
80	
81	
82	
83	
84	
85	

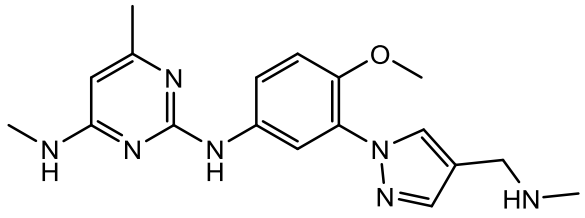
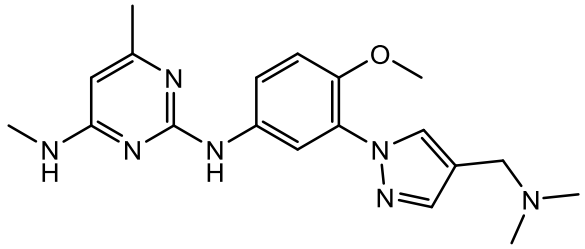
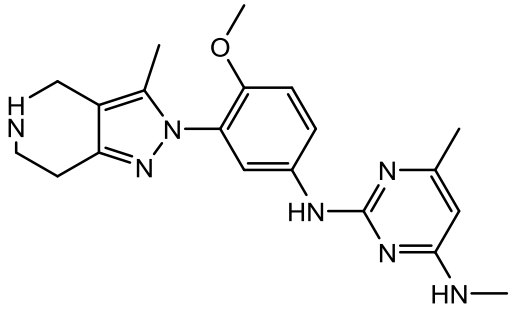
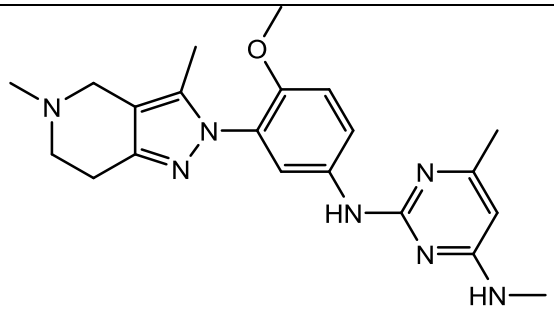
Compuesto n.°	**Estructura**
86	
87	
88	
89	
90	
91	
92	

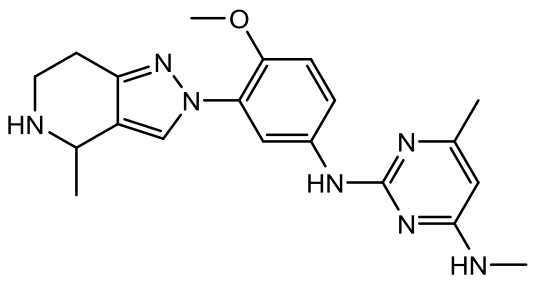
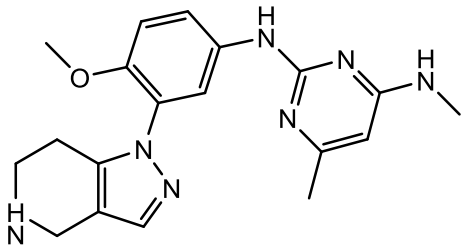
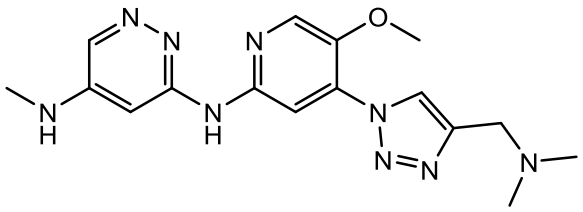
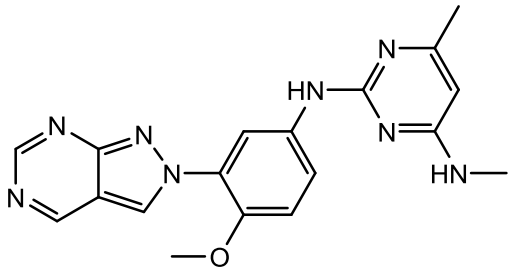
Compuesto n.°	**Estructura**
93	
94	
95	

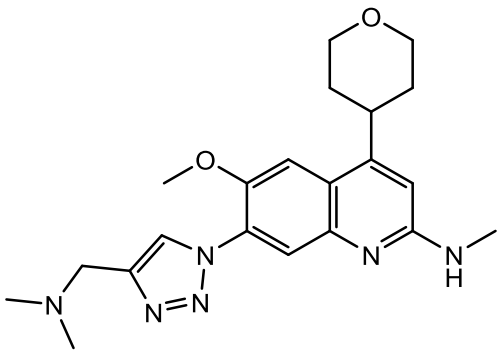
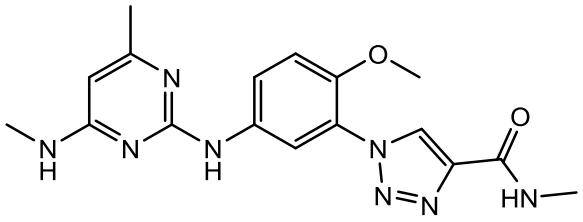
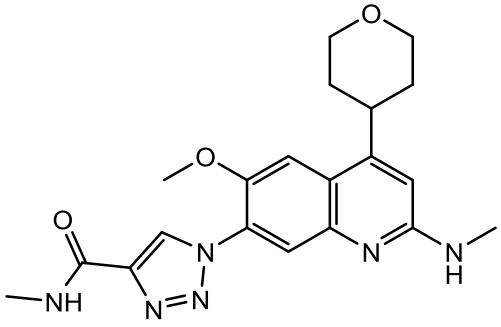
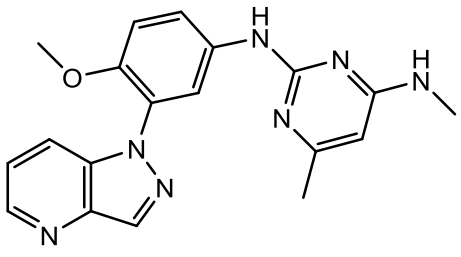
Compuesto n.°	**Estructura**
96	
97	
98	
99	

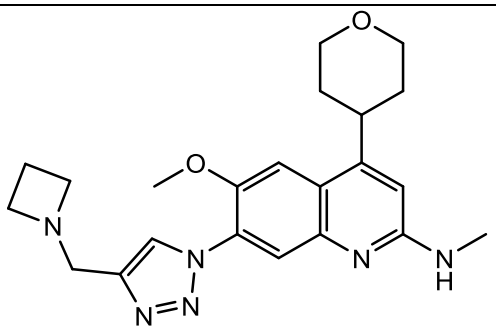
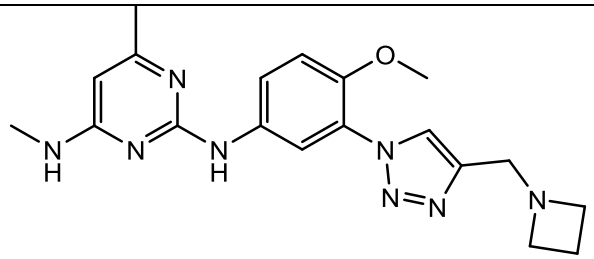
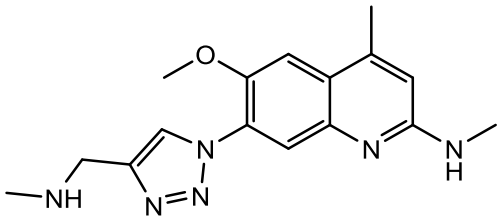
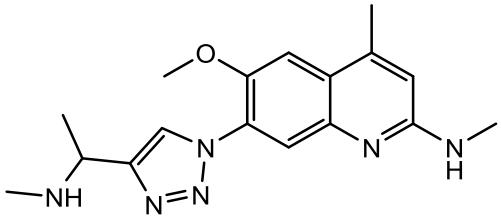
Compuesto n.°	**Estructura**
100	
101	
102	
103	

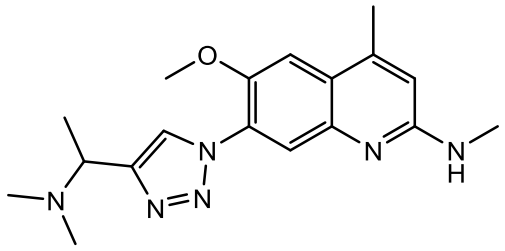
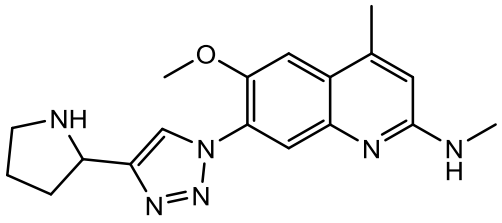
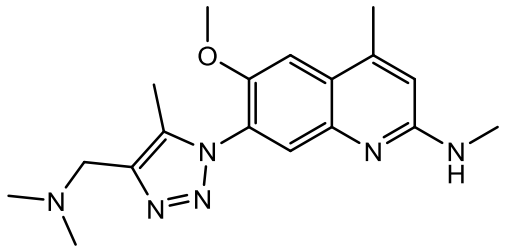
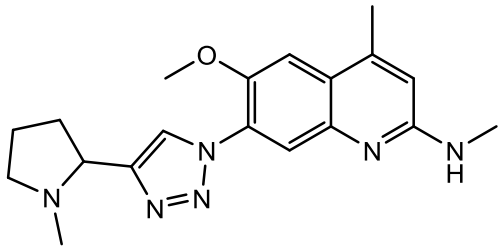
Compuesto n.°	**Estructura**
104	
105	
106	
107	

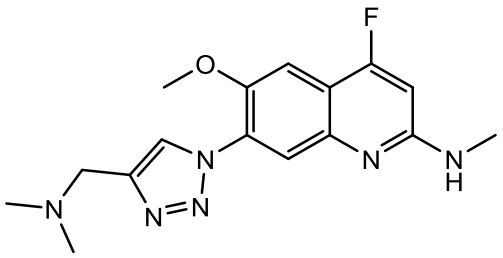
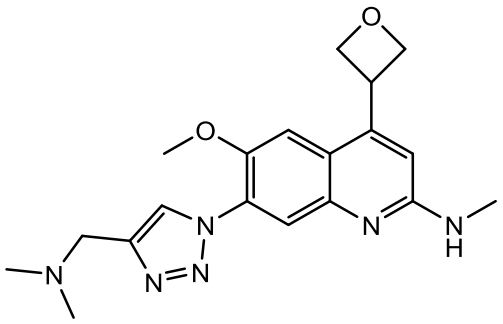
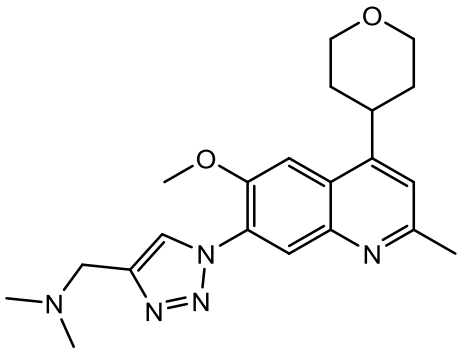
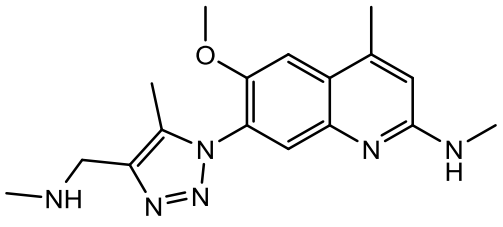
Compuesto n.°	**Estructura**
108	
109	
110	
111	

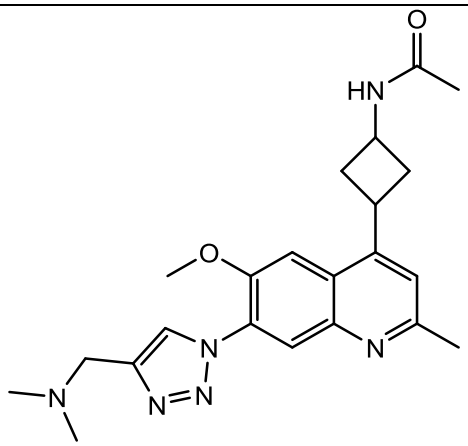
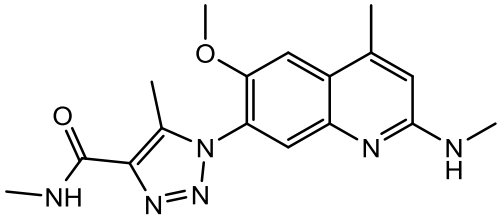
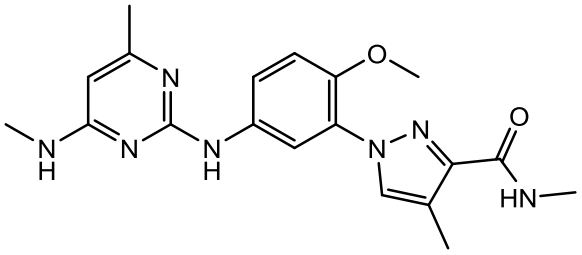
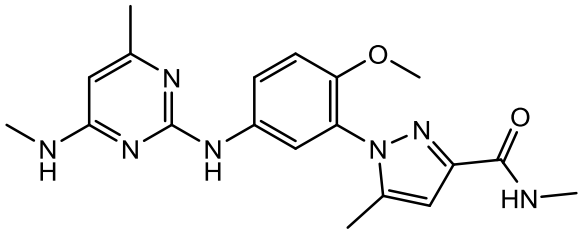
Compuesto n.°	**Estructura**
112	
113	
114	
115	

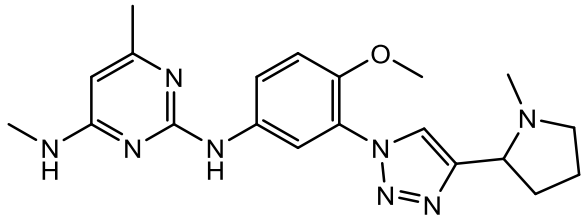
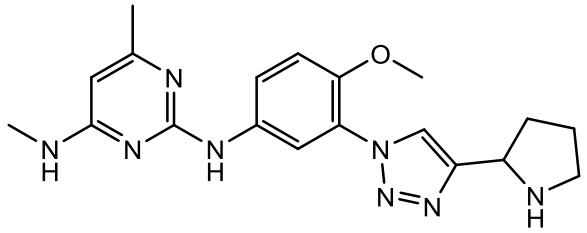
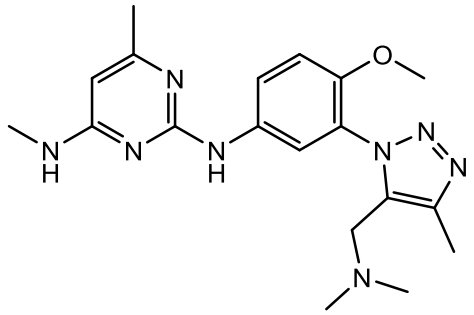
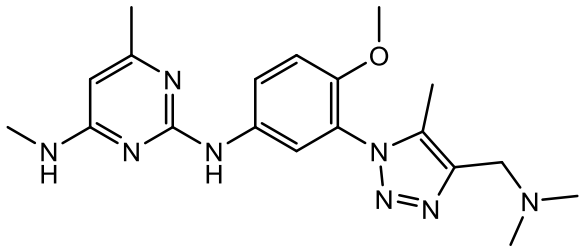
Compuesto n.°	**Estructura**
116	
117	
118	
119	

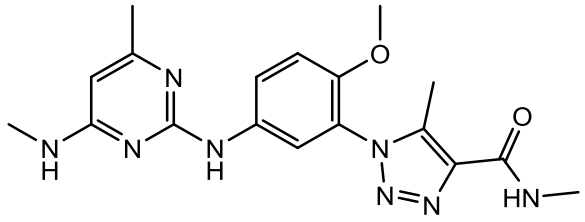
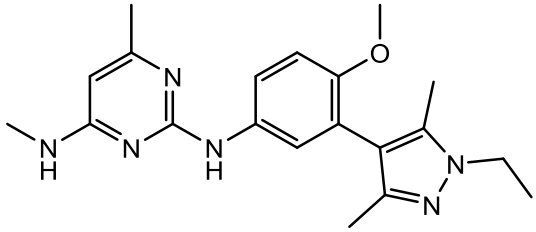
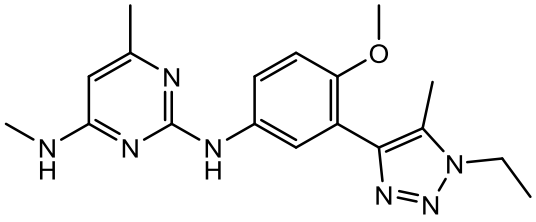
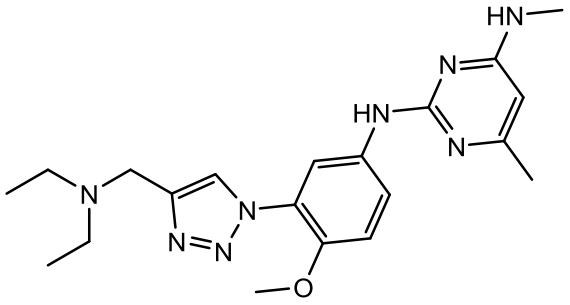
Compuesto n.°	**Estructura**
120	
121	
122	
123	

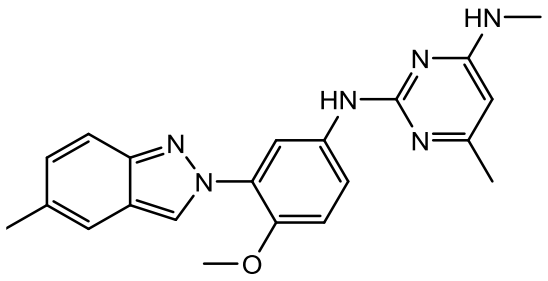
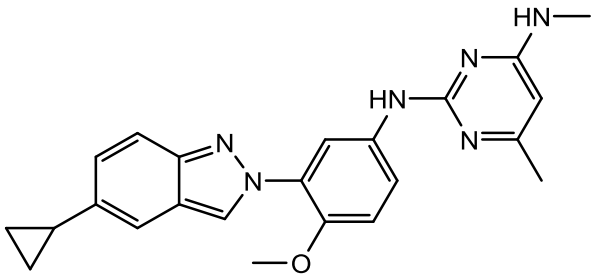
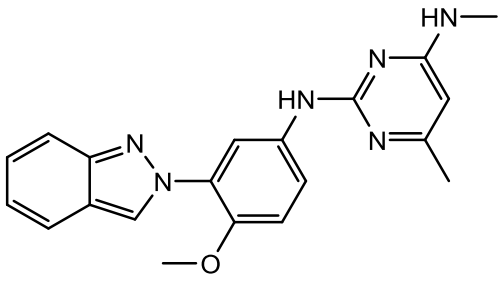
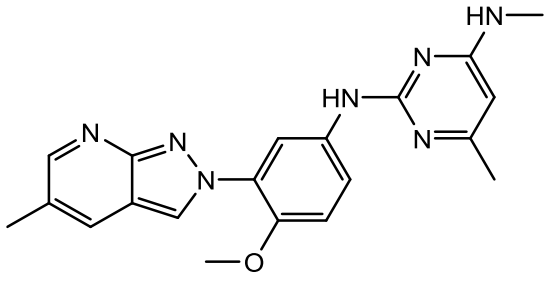
Compuesto n.°	**Estructura**
124	
125	
126	
127	

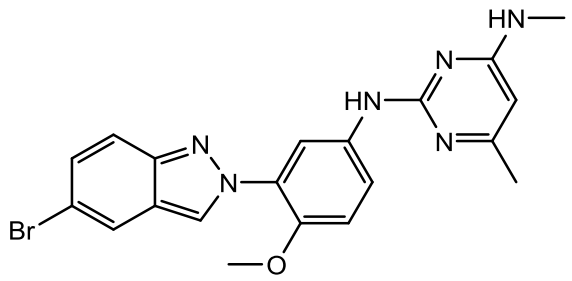
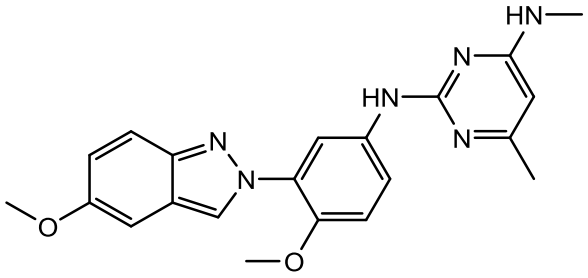
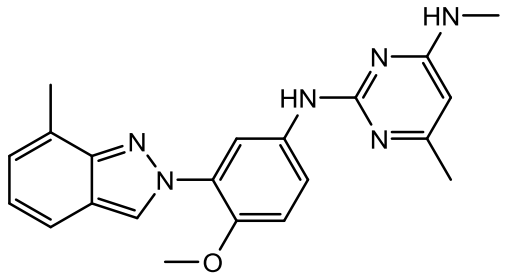
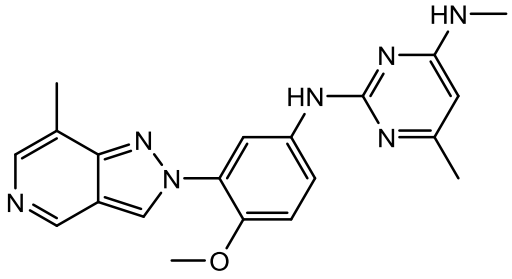
Compuesto n.°	**Estructura**
128	
129	
130	
131	

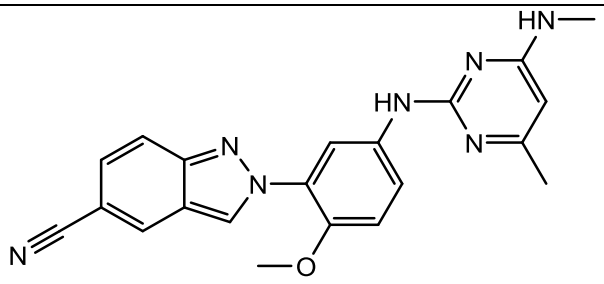
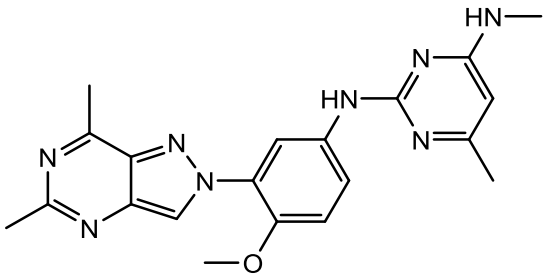
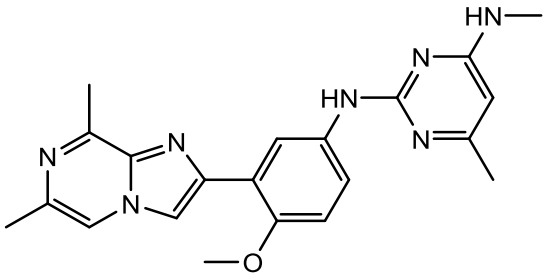
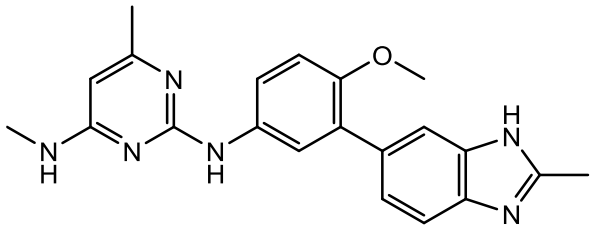
Compuesto n.°	**Estructura**
132	
133	
134	
135	

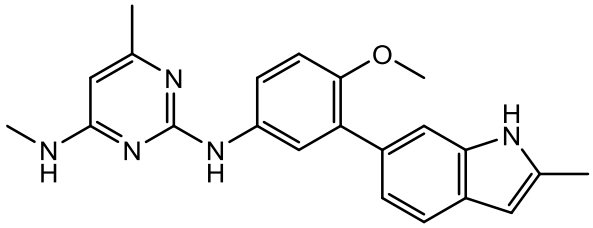
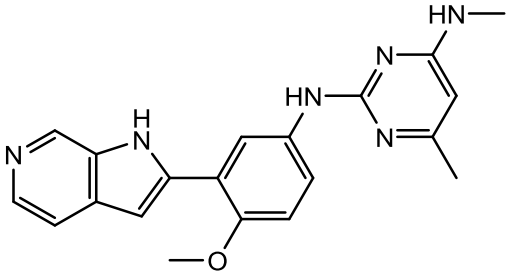
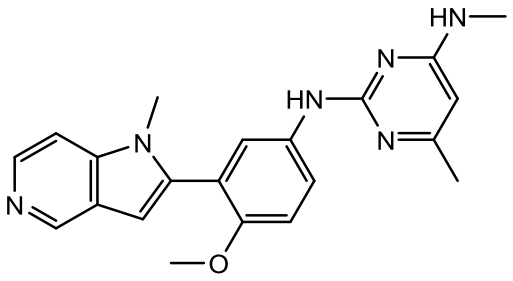
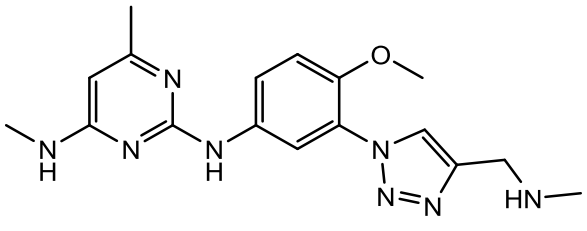
Compuesto n.°	**Estructura**
136	
137	
138	
139	

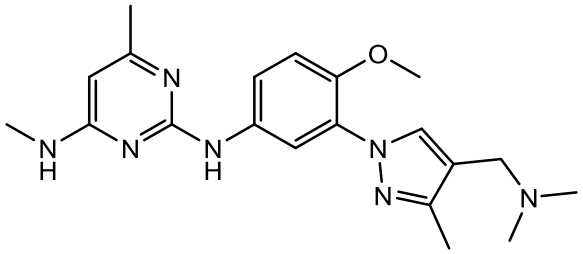
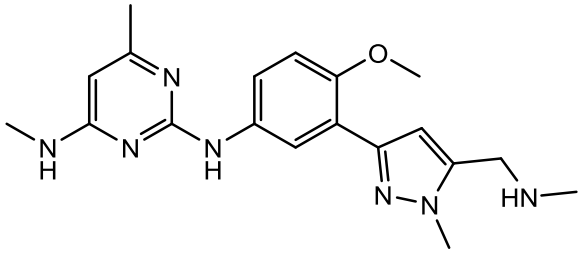
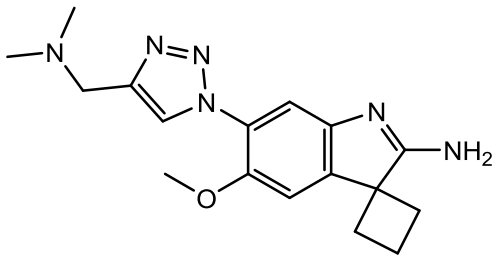
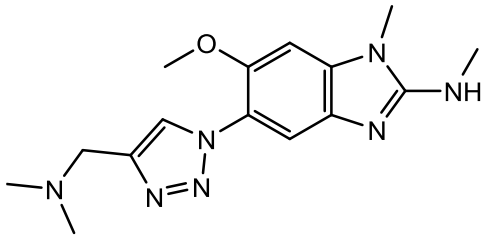
Compuesto n.°	**Estructura**
140	
141	
142	
143	

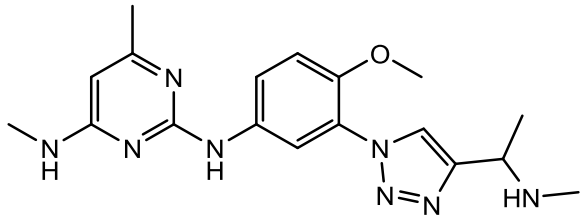
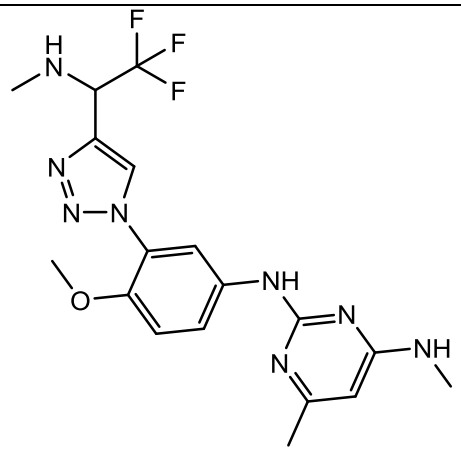
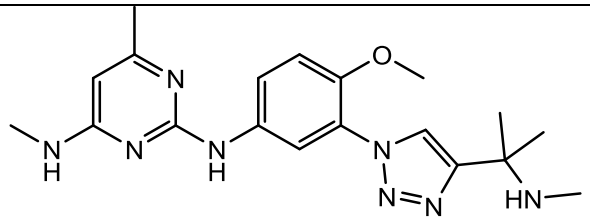
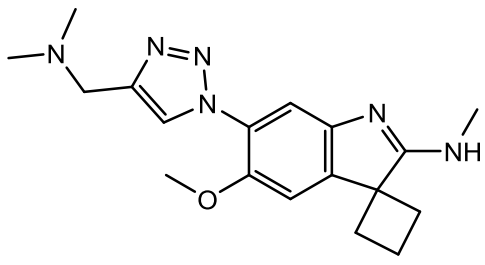
Compuesto n.°	**Estructura**
144	
145	
146	
147	

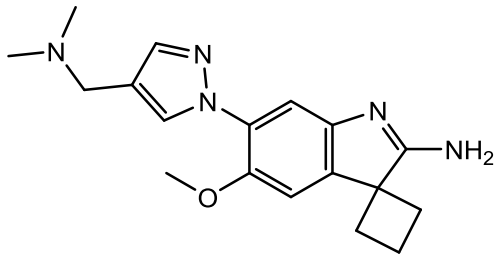
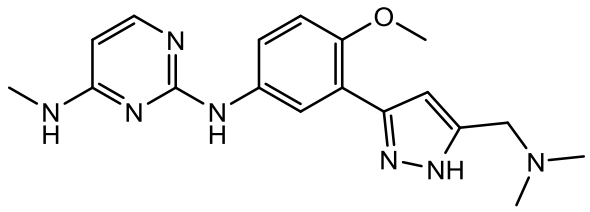
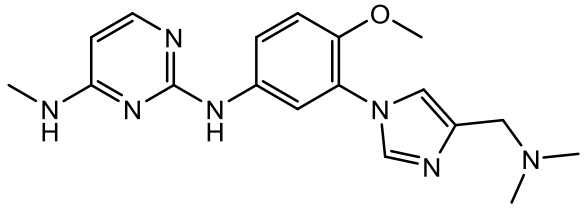
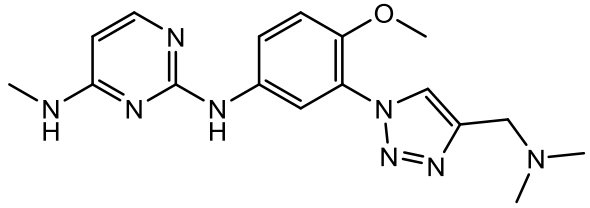
Compuesto n.°	**Estructura**
148	
149	
150	
151	

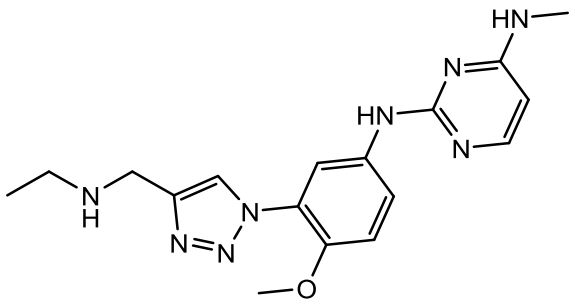
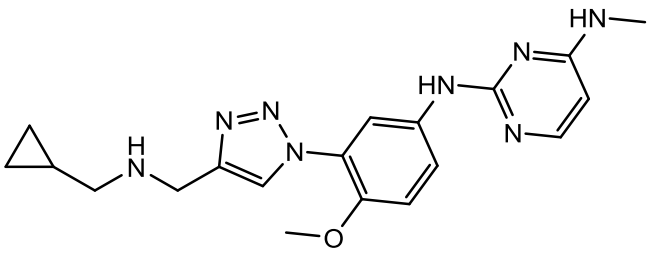
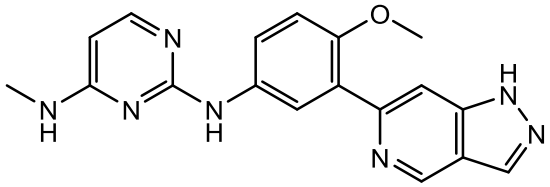
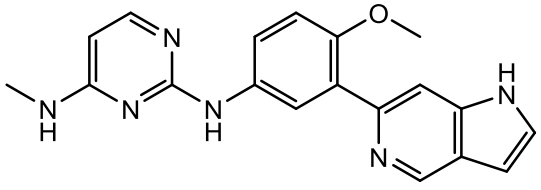
Compuesto n.°	**Estructura**
152	
153	
154	
155	

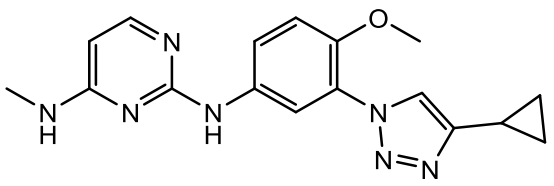
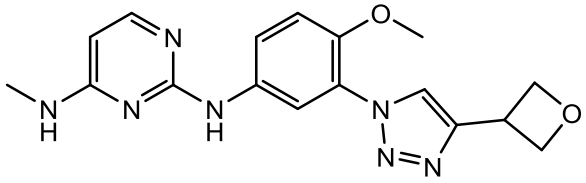
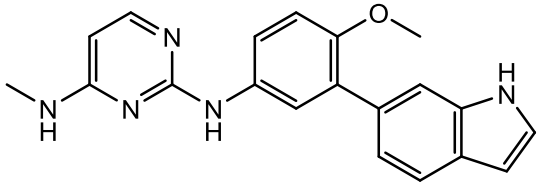
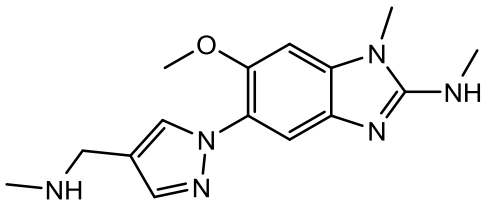
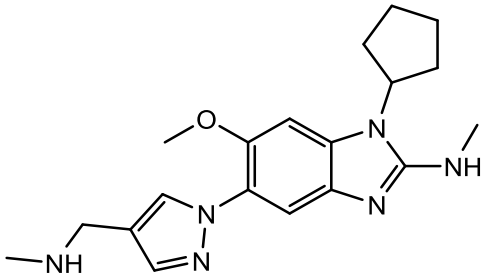
Compuesto n.°	**Estructura**
156	
157	
158	
159	

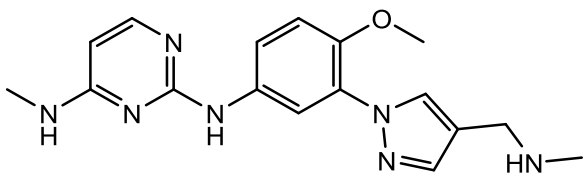
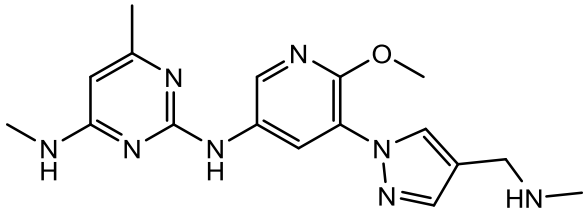
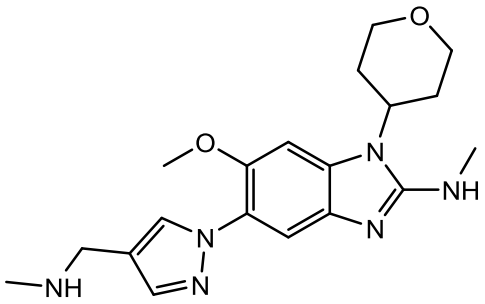
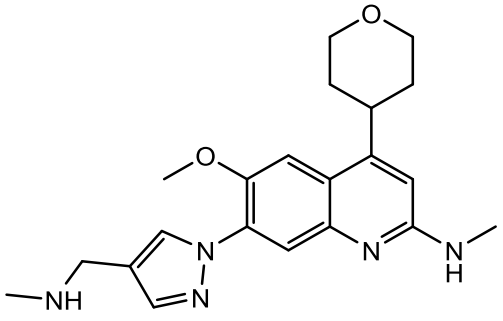
Compuesto n.°	**Estructura**
160	
161	
162	
163	

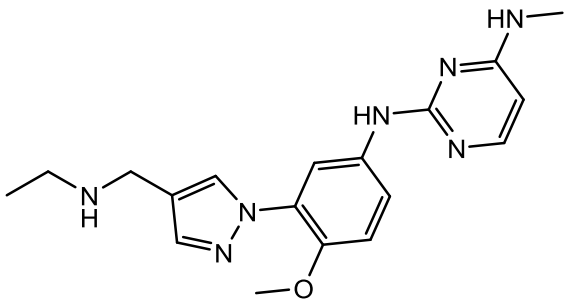
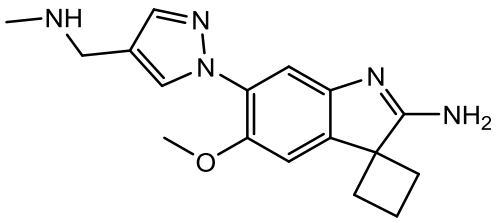
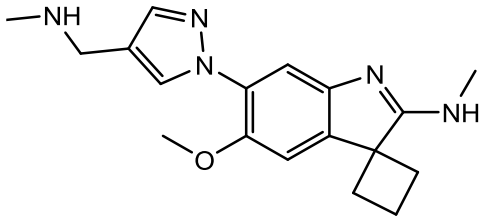
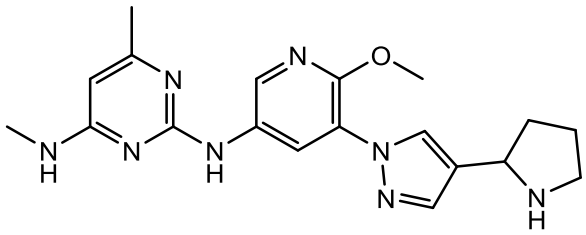
Compuesto n.°	**Estructura**
164	
165	
166	
167	

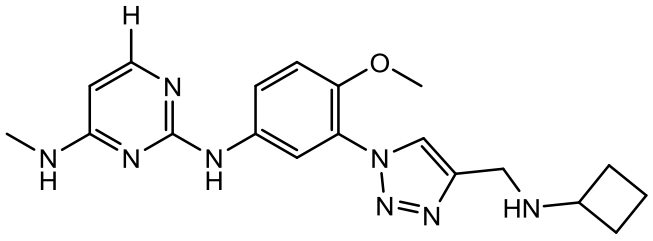
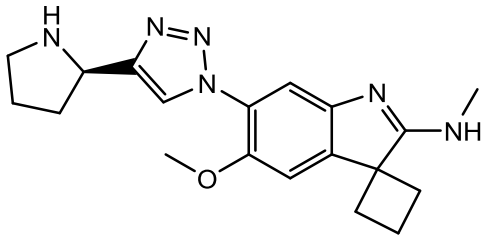
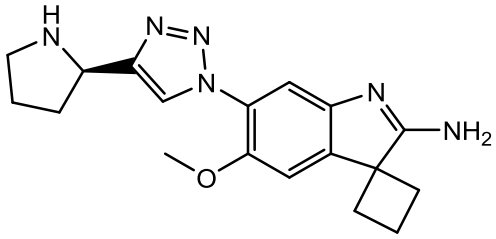
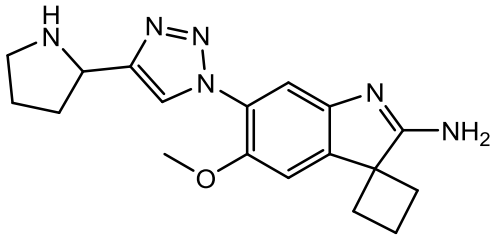
Compuesto n.°	**Estructura**
168	
169	
170	
171	

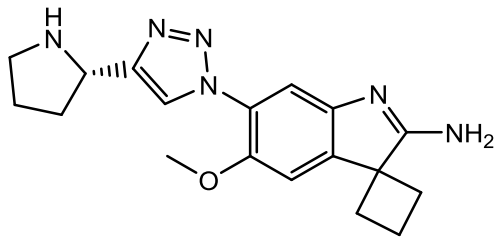
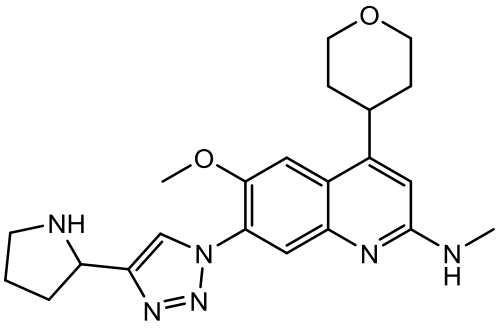
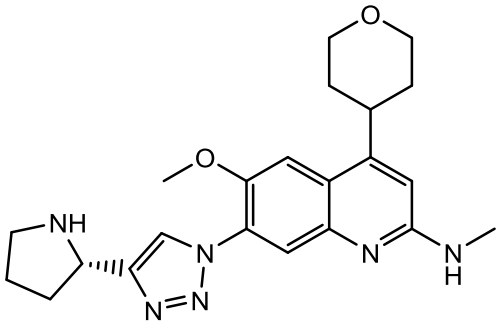
Compuesto n.°	**Estructura**
172	
173	
174	
175	

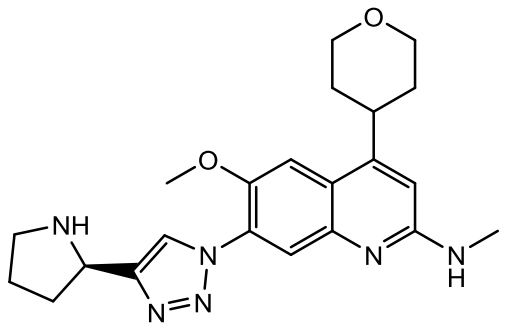
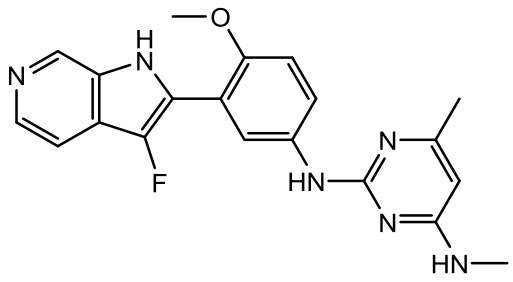
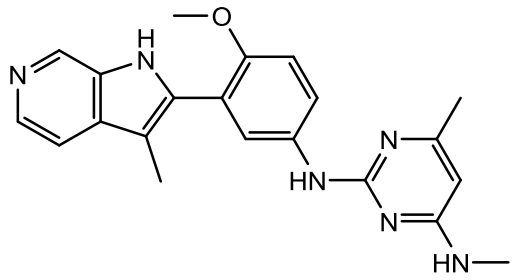
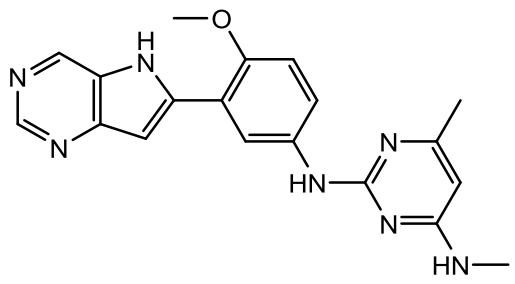
Compuesto n.°	**Estructura**
176	
177	
178	
179	
180	

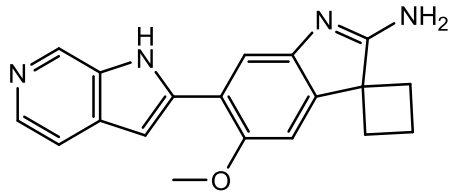
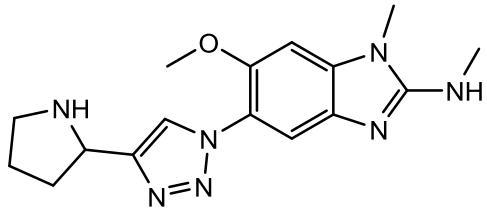
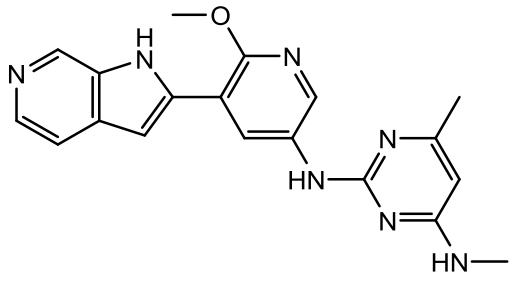
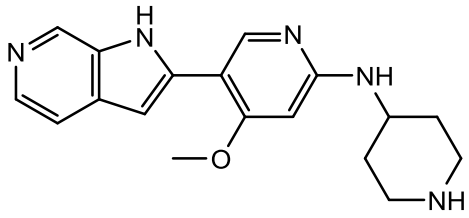
Compuesto n.°	**Estructura**
181	
182	
183	
184	

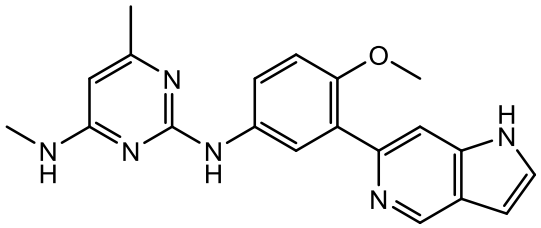
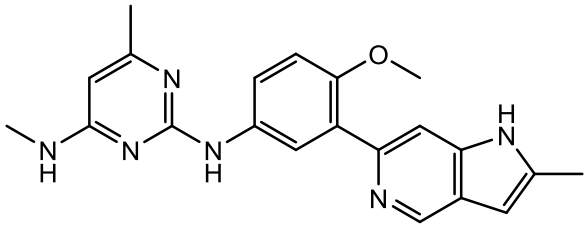
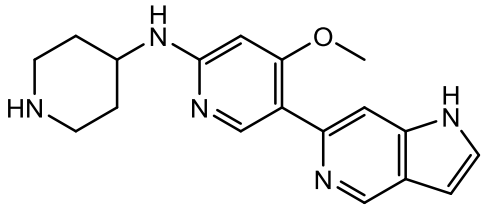
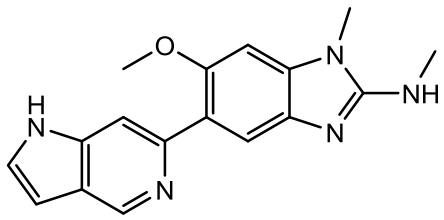
Compuesto n.°	**Estructura**
185	
186	
187	
188	

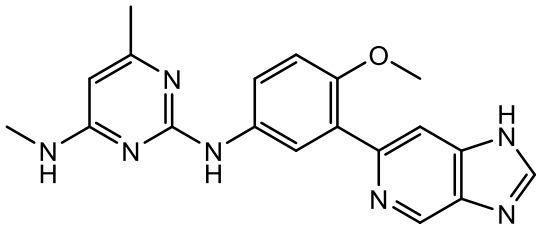
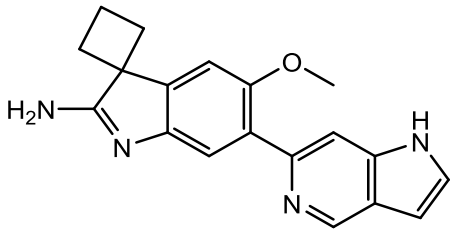
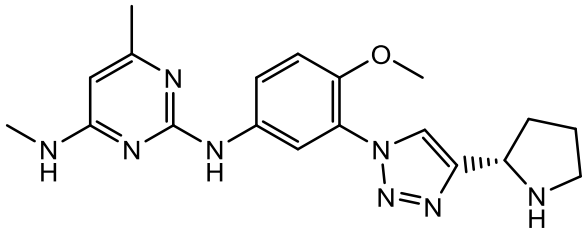
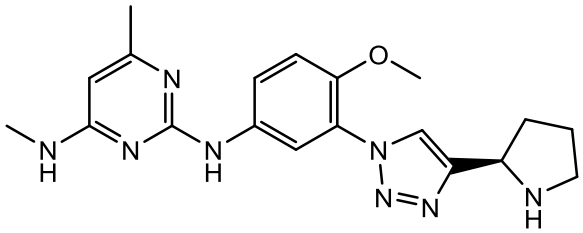
Compuesto n.°	**Estructura**
191	
192	
193	
194	

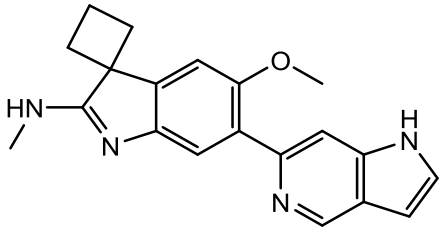
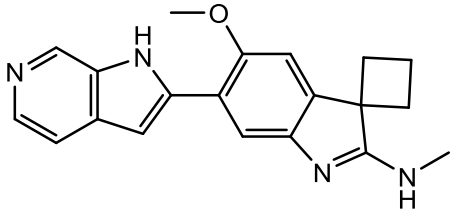
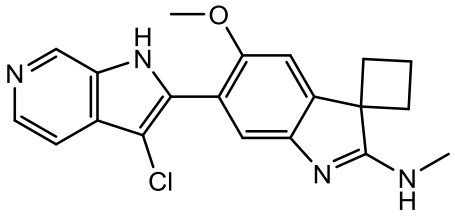
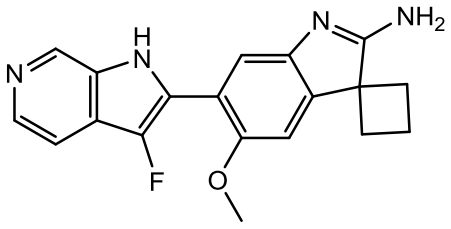
Compuesto n.°	**Estructura**
195	
196	
197	

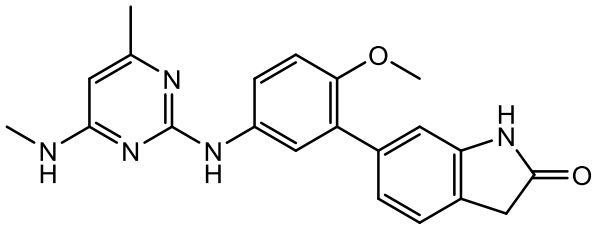
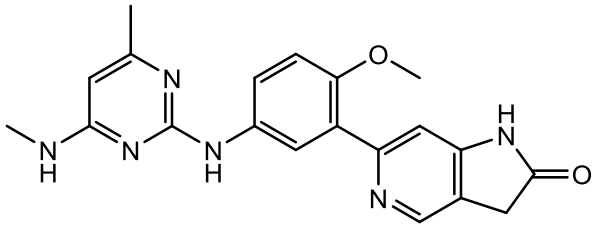
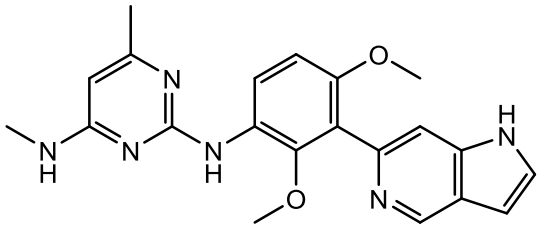
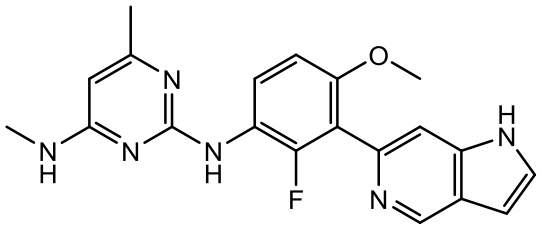
Compuesto n.°	**Estructura**
198	
199	
200	
201	

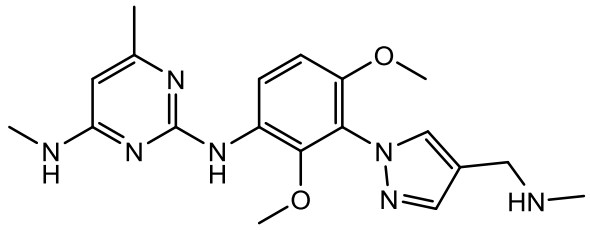
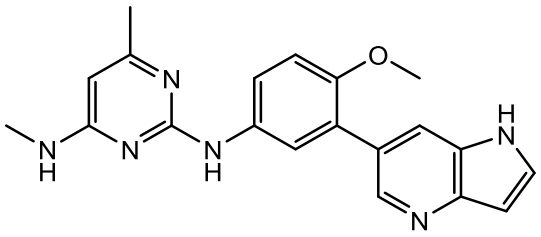
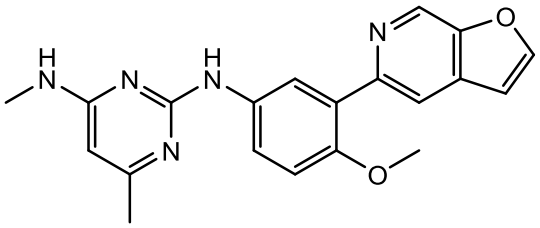
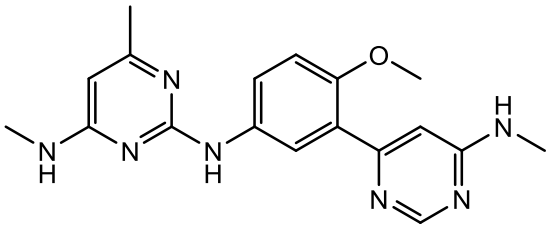
Compuesto n.°	**Estructura**
202	
203	
204	
205	

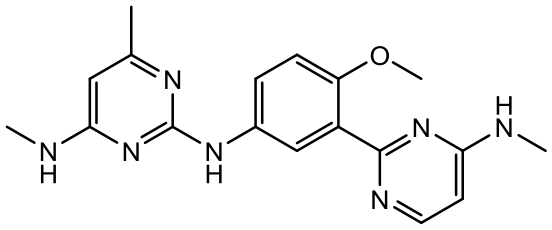
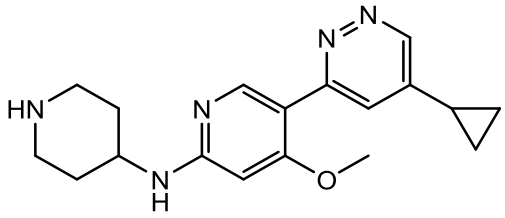
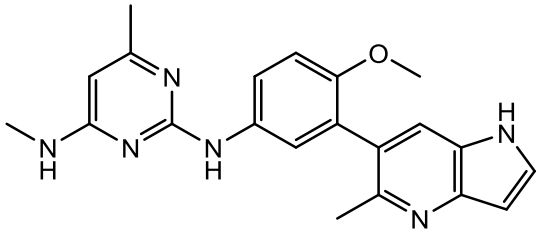
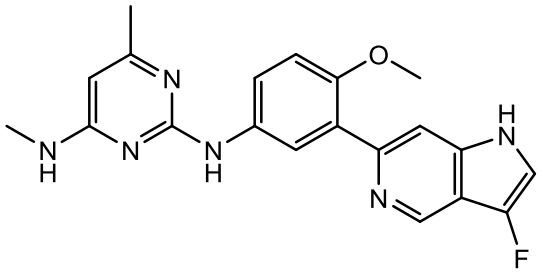
Compuesto n.°	**Estructura**
206	
207	
208	
209	

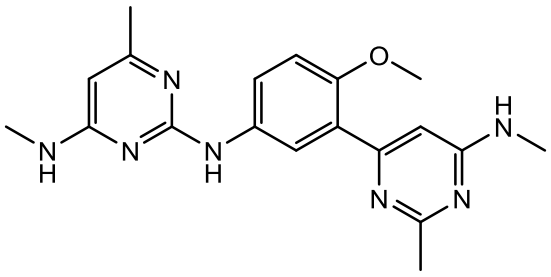
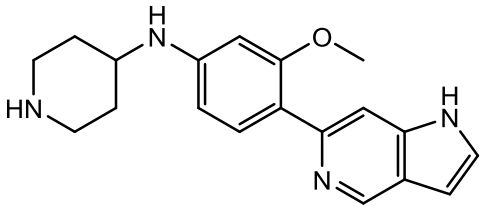
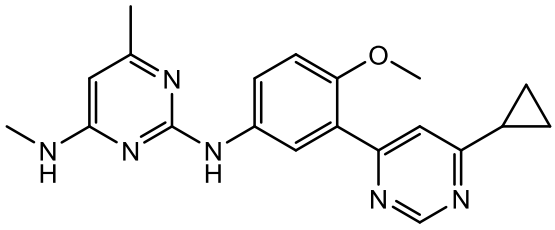
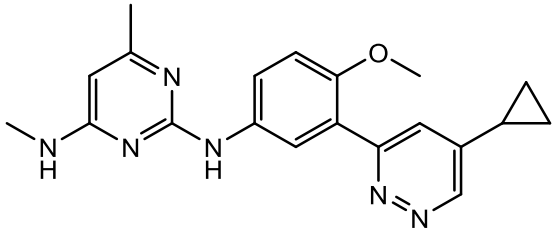
Compuesto n.°	**Estructura**
210	
211	
212	
213	

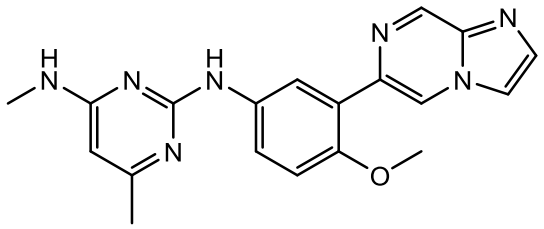
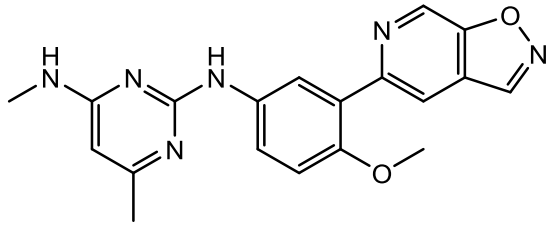
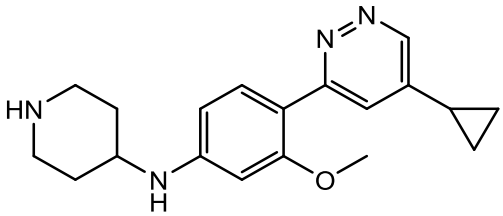
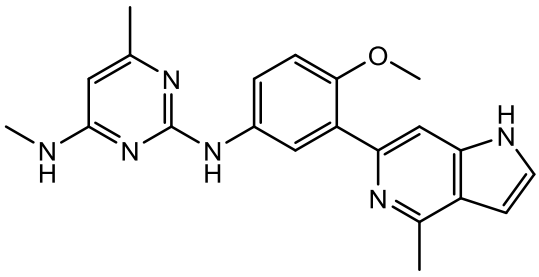
Compuesto n.°	**Estructura**
214	
215	
216	
217	

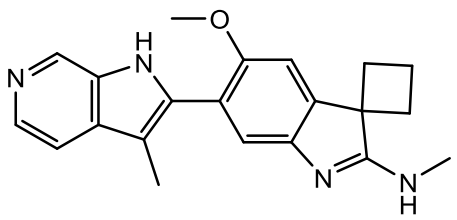
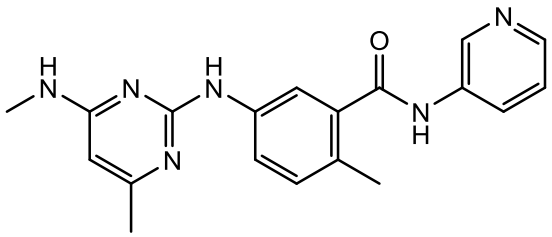
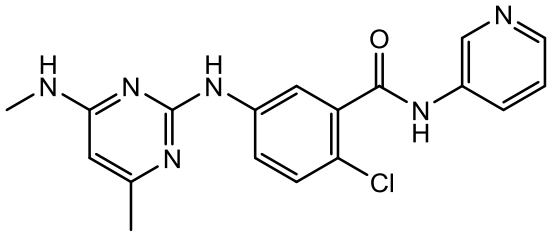
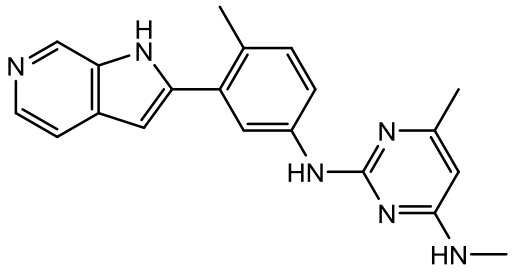
Compuesto n.°	**Estructura**
218	
219	
220	
221	

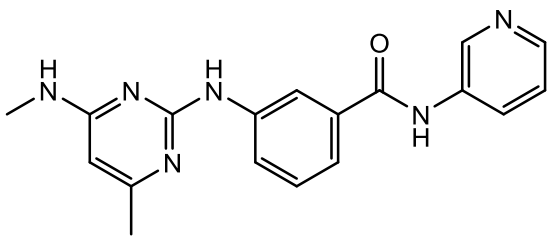
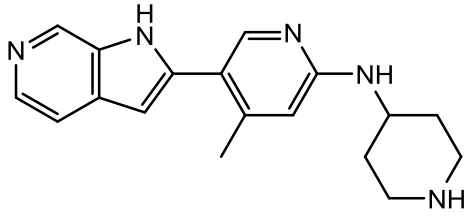
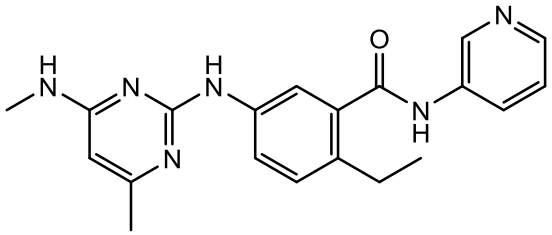
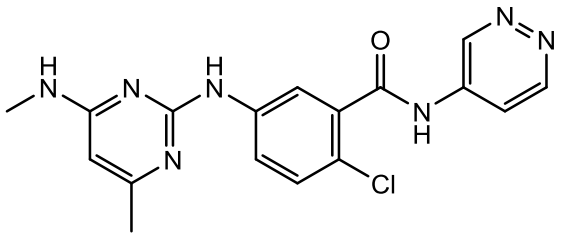
Compuesto n.°	**Estructura**
222	
223	
224	
225	

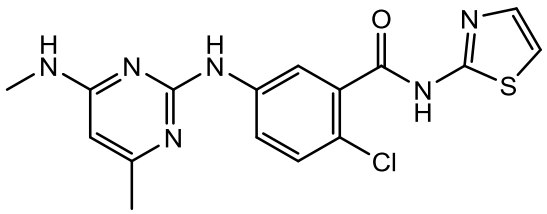
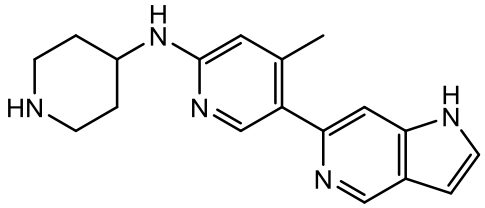
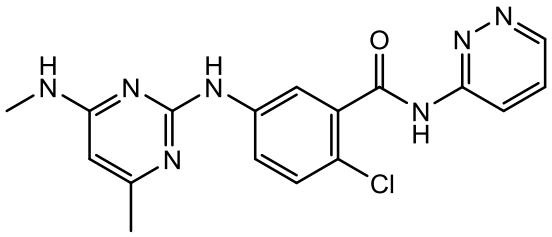
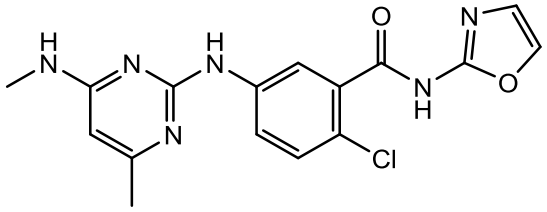
Compuesto n.°	**Estructura**
226	
227	
228	
229	

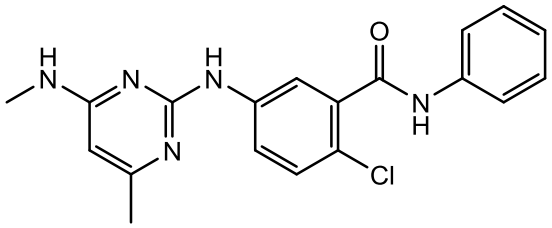
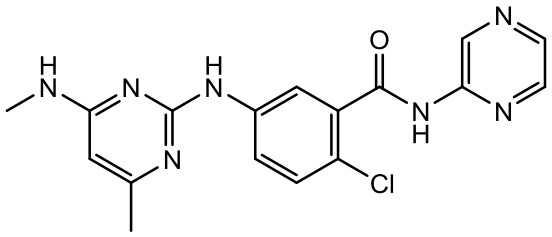
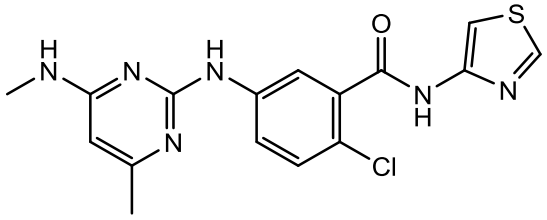
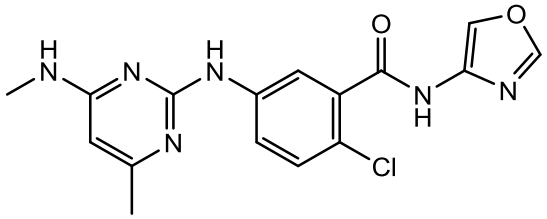
Compuesto n.°	**Estructura**
230	
231	
232	
233	

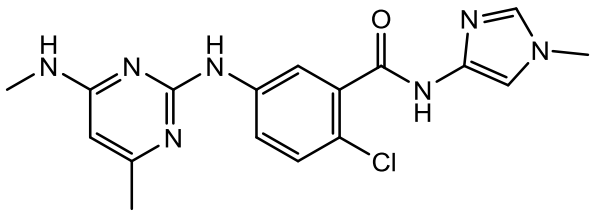
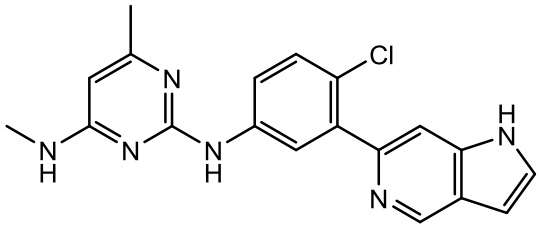
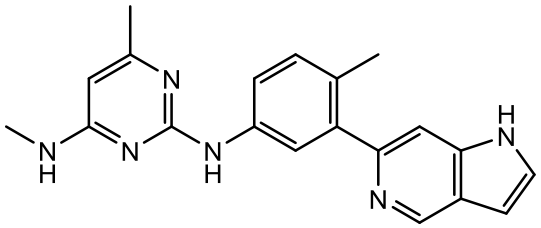
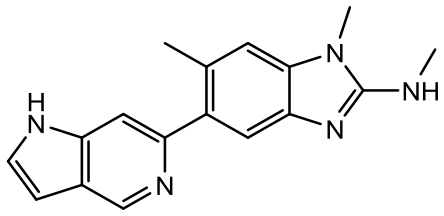
Compuesto n.°	**Estructura**
234	
235	
236	
237	

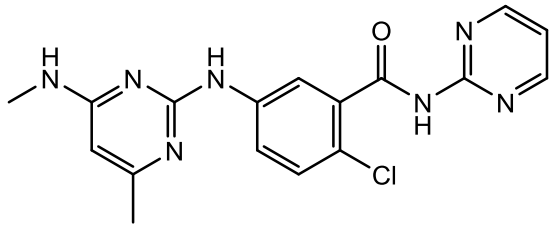
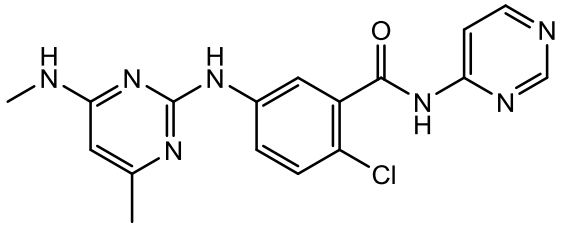
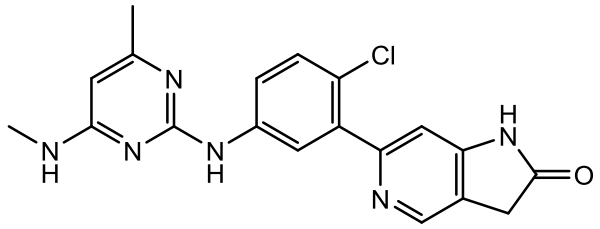
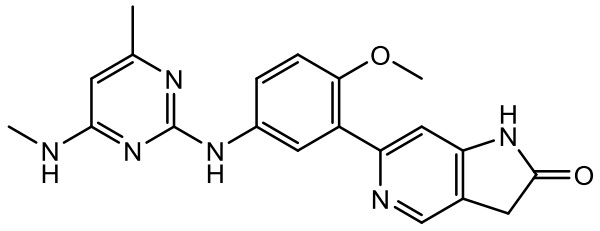
Compuesto n.°	**Estructura**
238	
239	
240	
241	

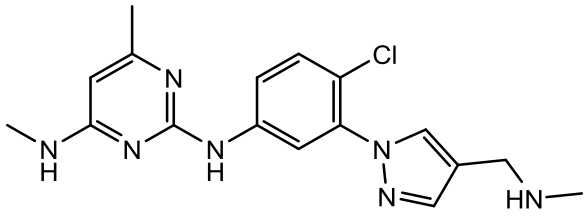
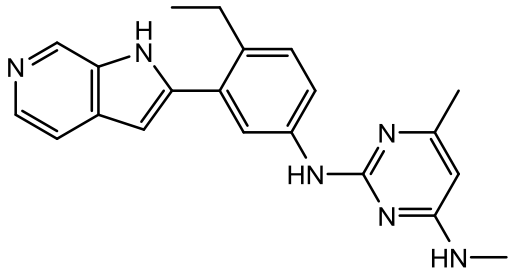
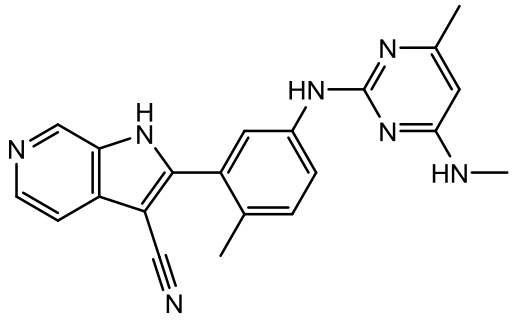
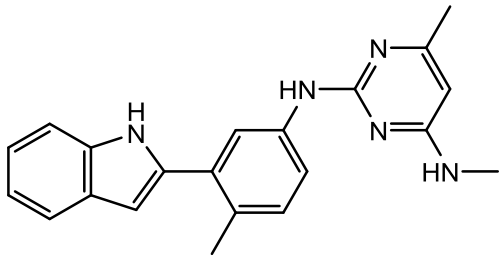
Compuesto n.°	**Estructura**
242	
243	
244	
245	

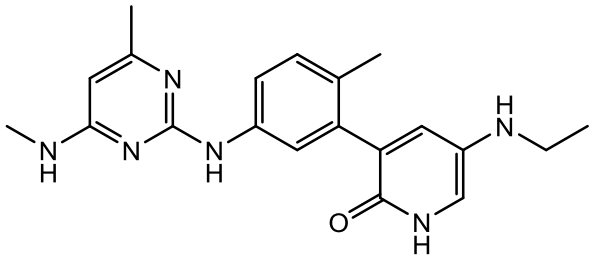
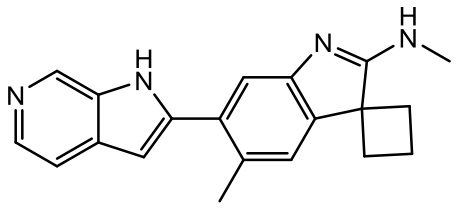
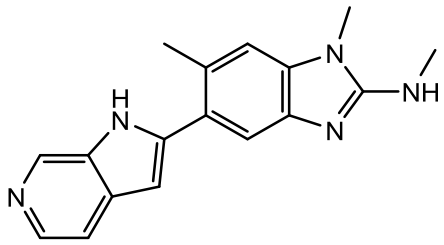
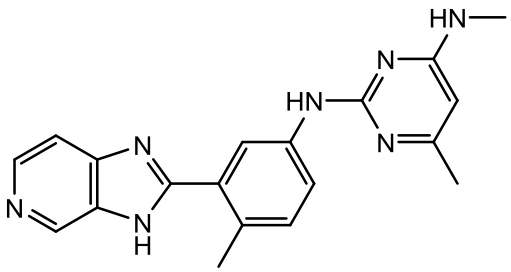
Compuesto n.°	**Estructura**
246	
247	
248	
249	

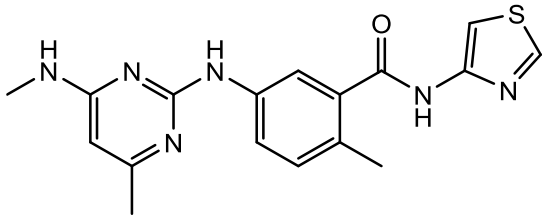
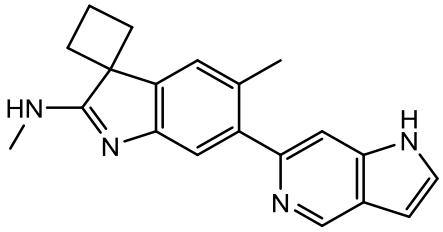
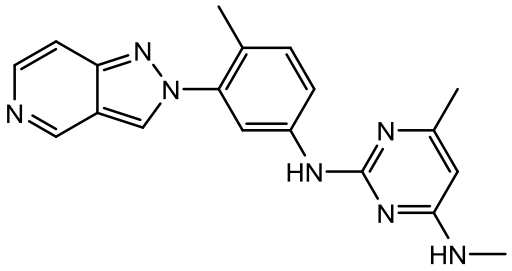
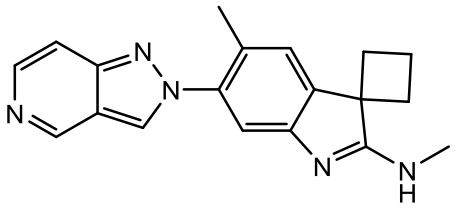
Compuesto n.°	**Estructura**
250	
251	
252	
253	

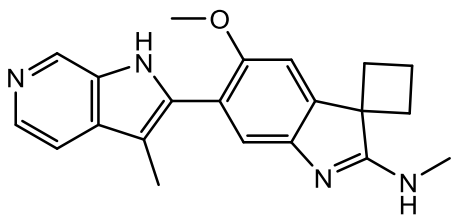
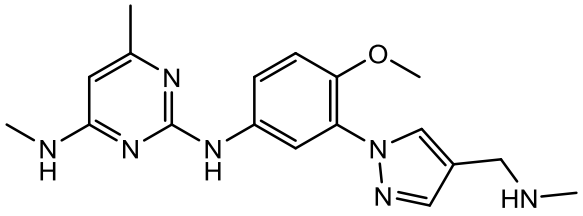
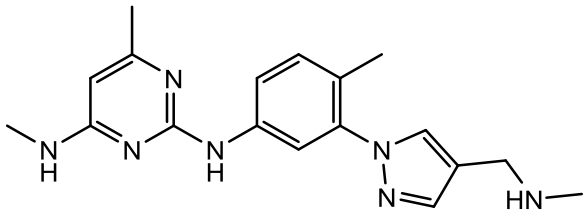
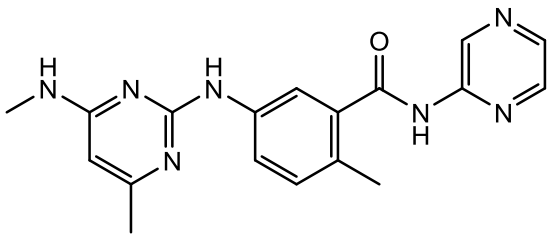
Compuesto n.°	**Estructura**
254	
255	
256	
257	

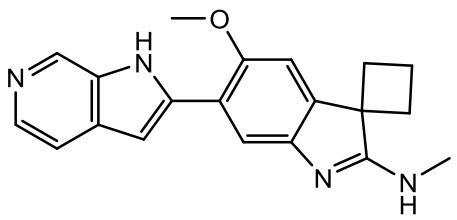
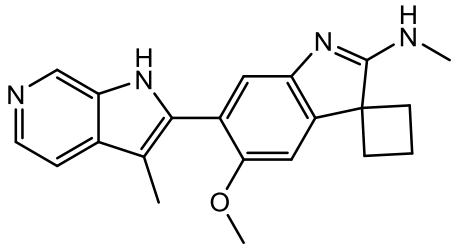
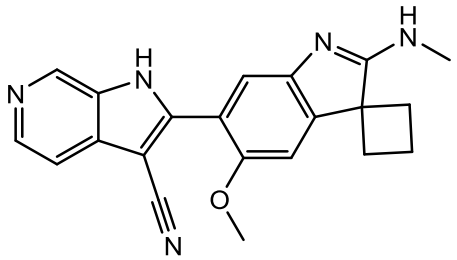
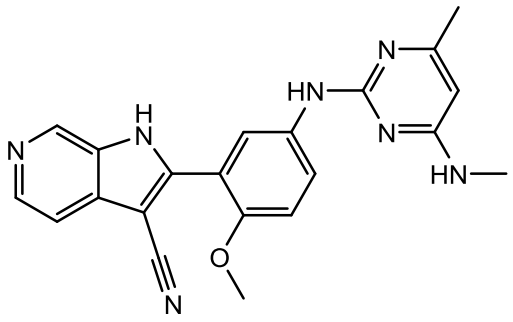
Compuesto n.°	**Estructura**
258	
259	
260	
261	

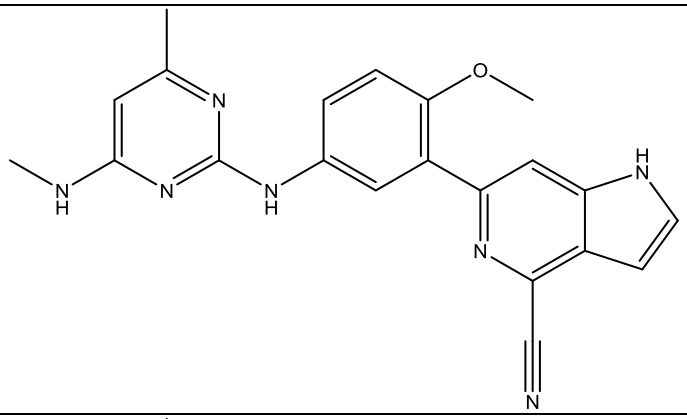
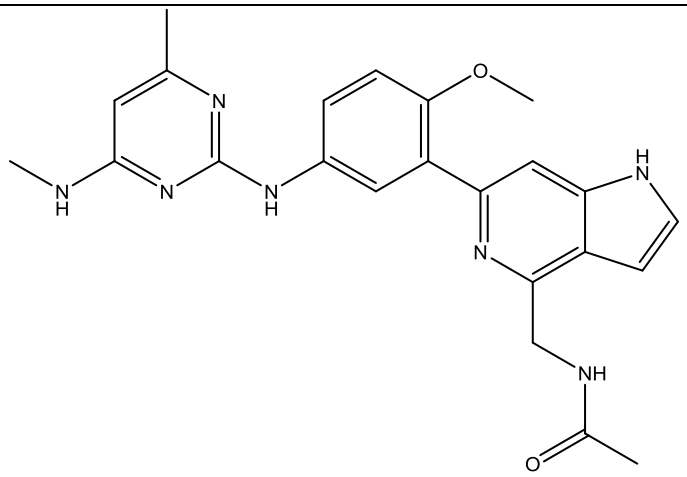
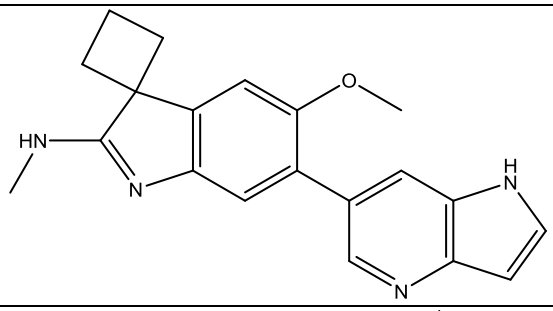
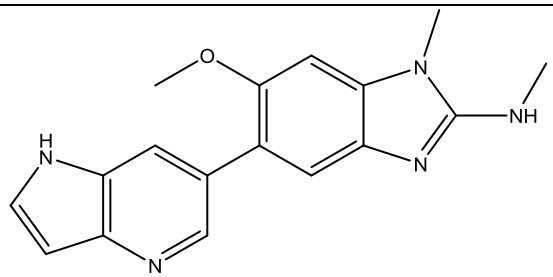
Compuesto n.°	**Estructura**
262	
269	
271	
274	

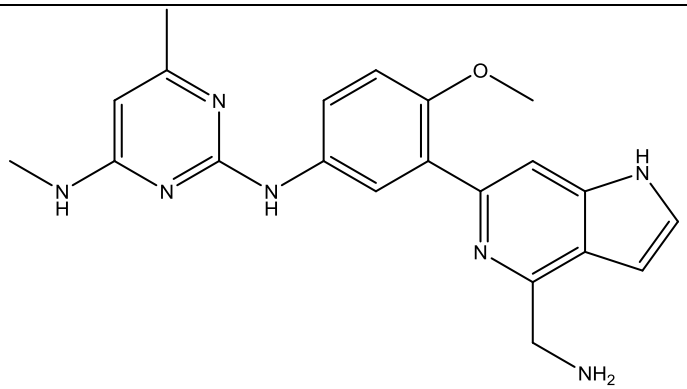
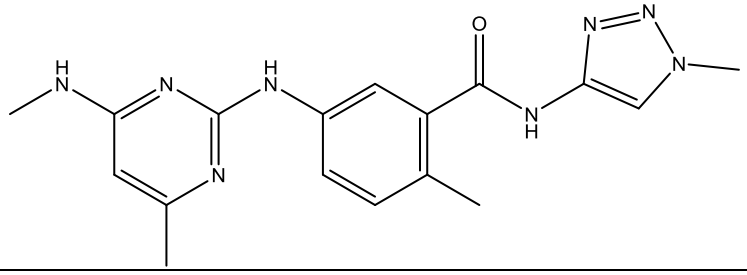
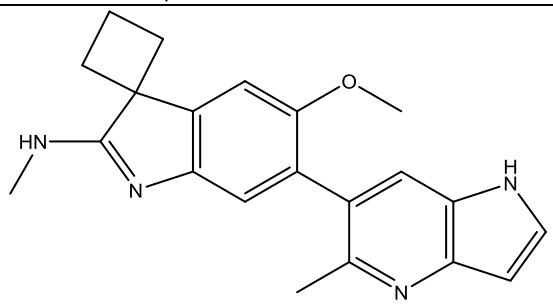
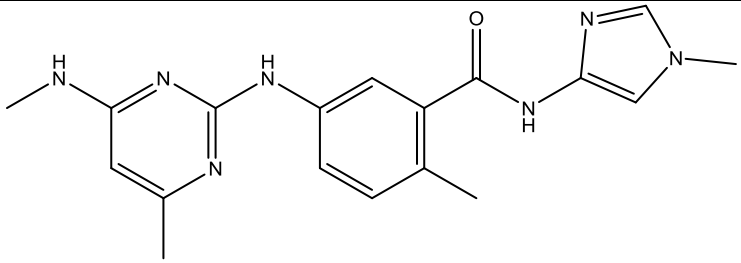
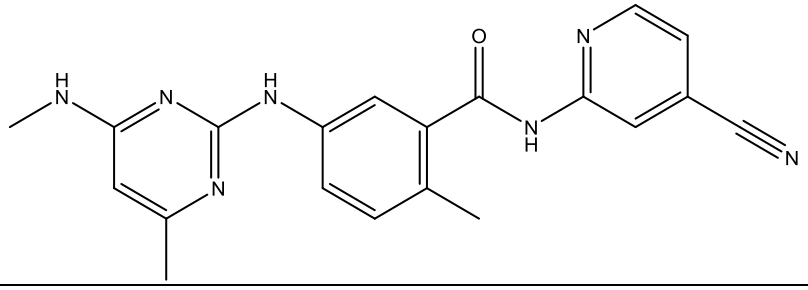
Compuesto n.°	**Estructura**
276	
277	
278	
279	

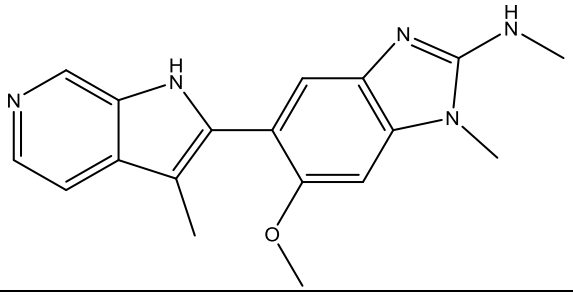
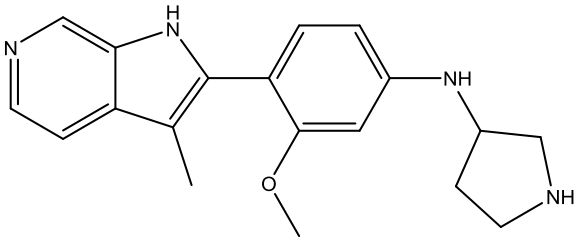
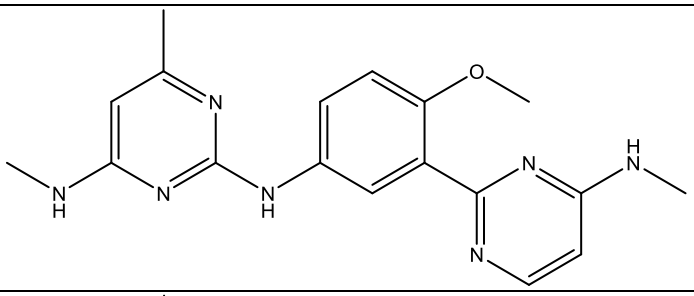
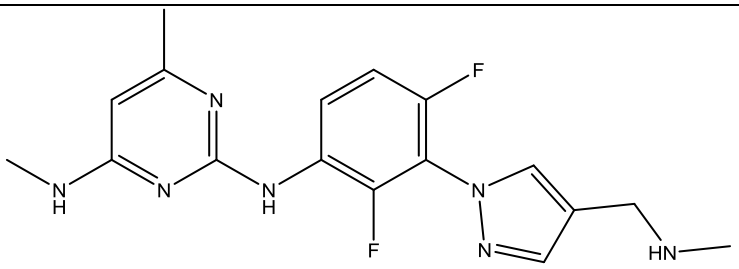
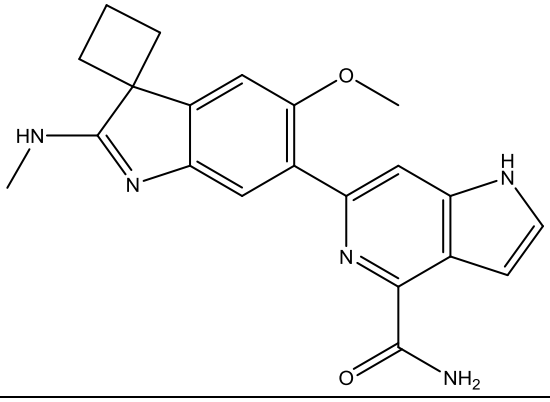
Compuesto n.°	**Estructura**
280	
281	
282	
283	

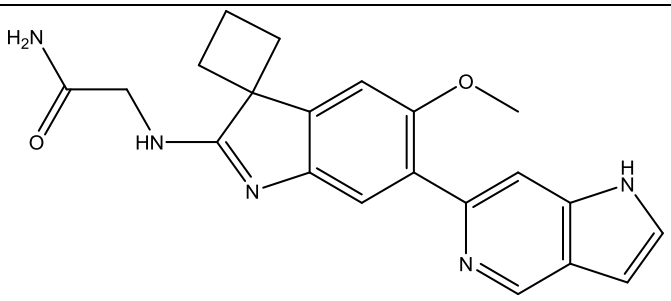
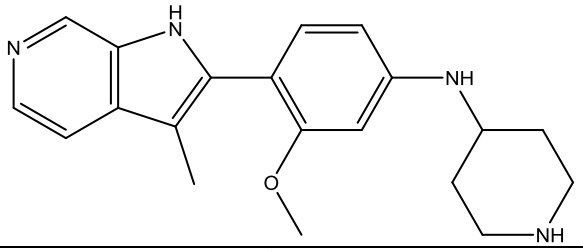
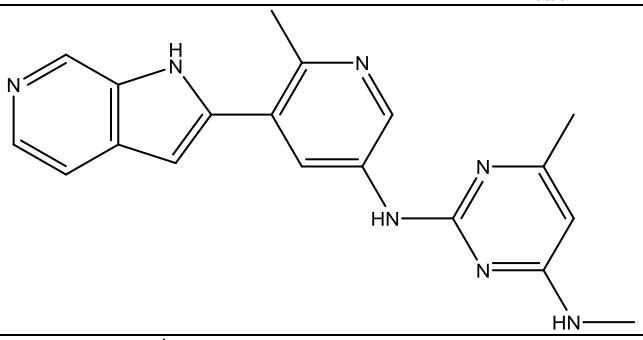
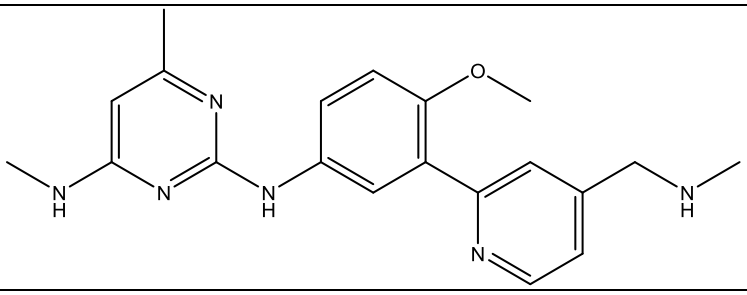
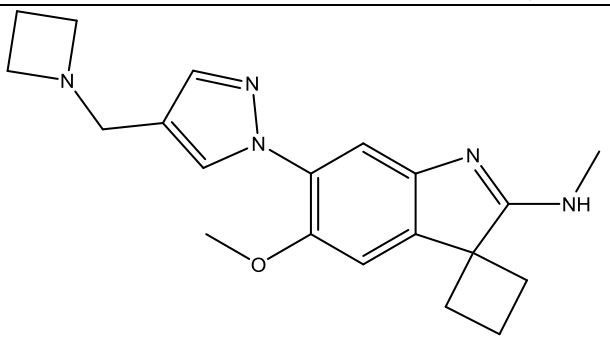
Compuesto n.°	**Estructura**
284	
285	
286	
287	

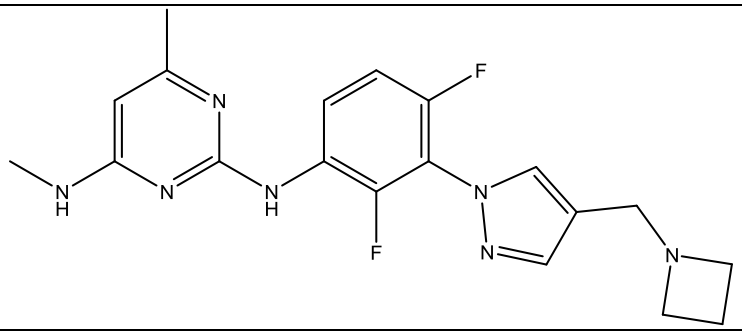
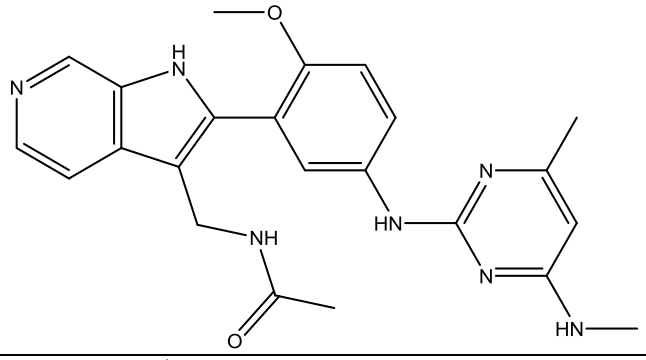
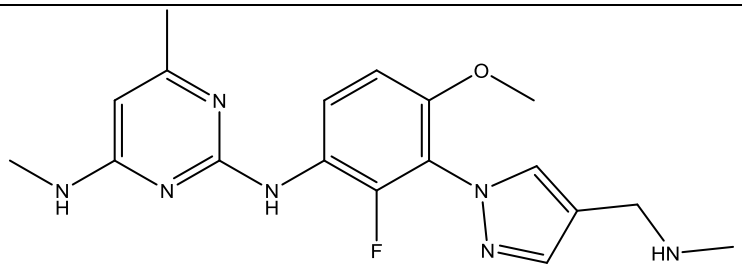
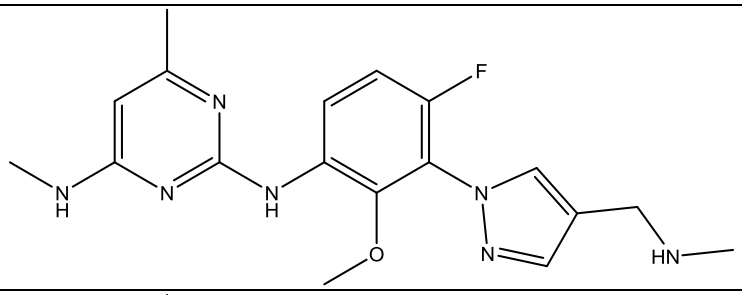
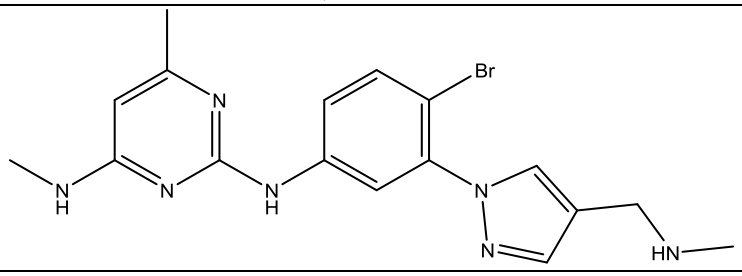
Compuesto n.°	**Estructura**
288	
289	
290	
291	

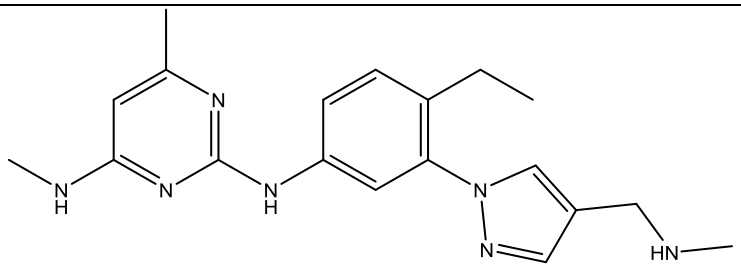
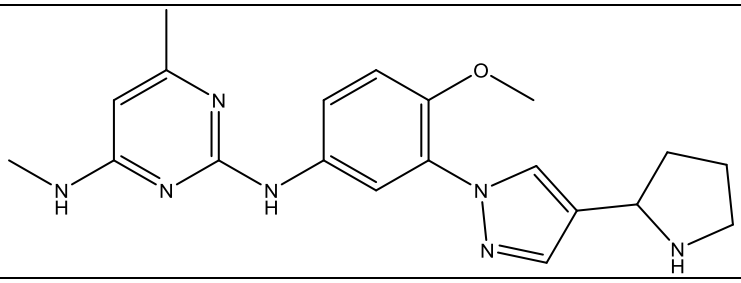
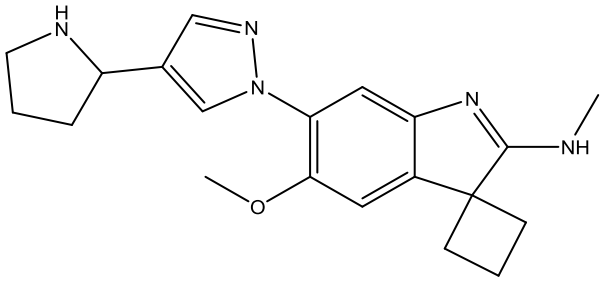
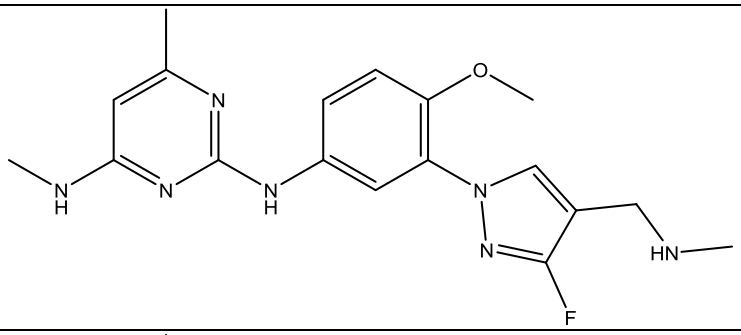
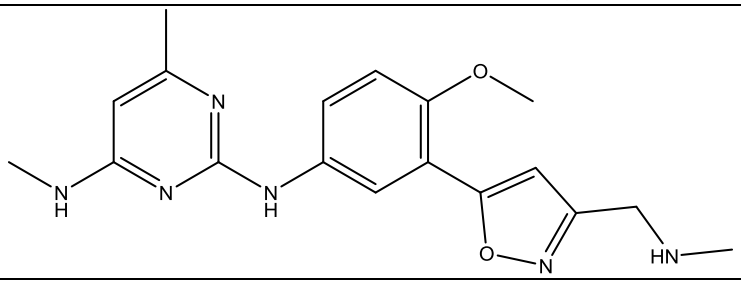
Compuesto n.°	**Estructura**
292	
293	
294	
295	

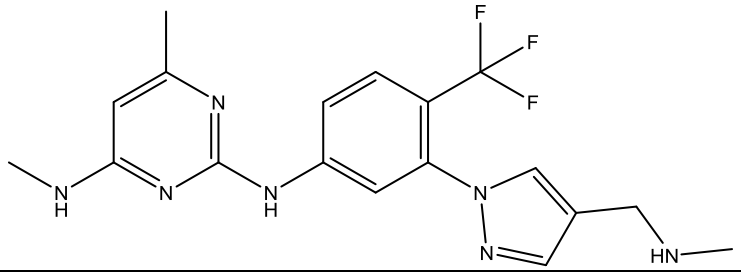
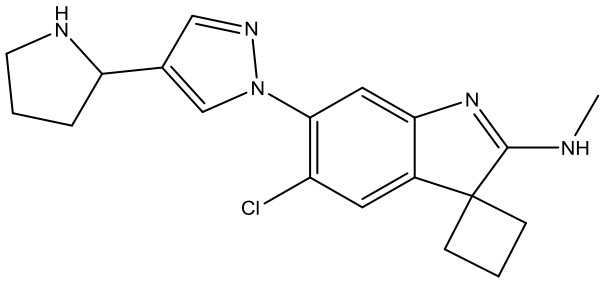
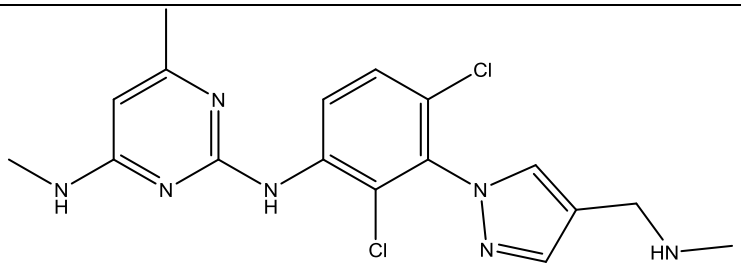
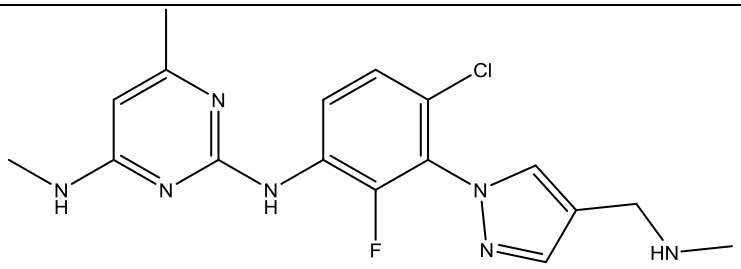
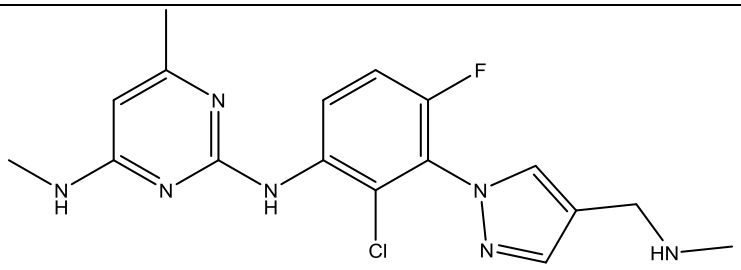
Compuesto n.°	**Estructura**
296	
299	
300	
302	
303	

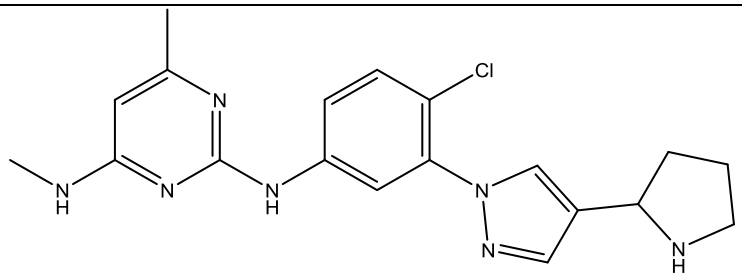
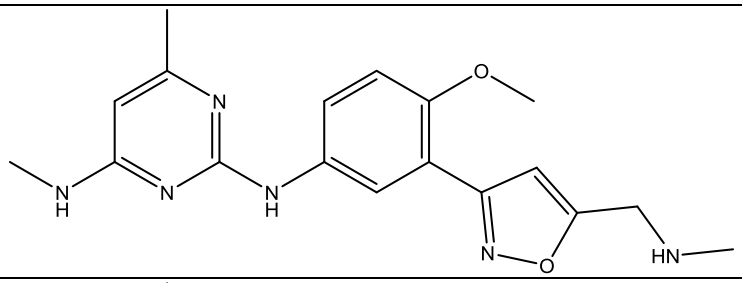
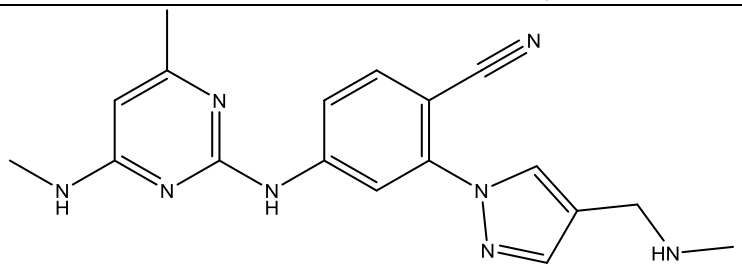
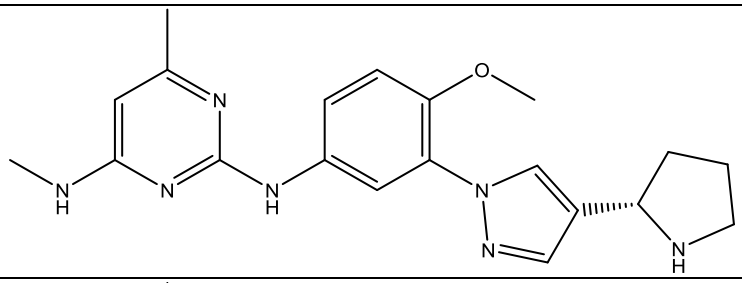
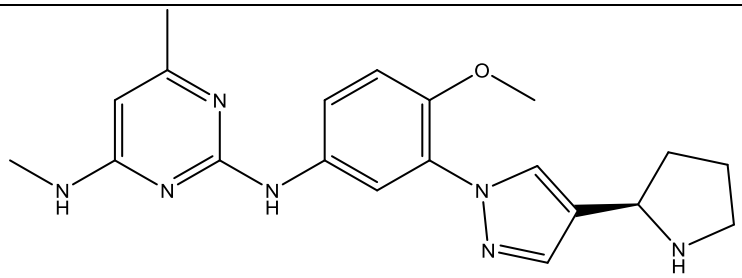
Compuesto n.°	**Estructura**
304	
305	
306	
307	
308	

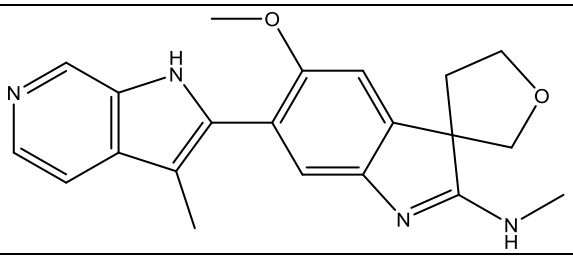
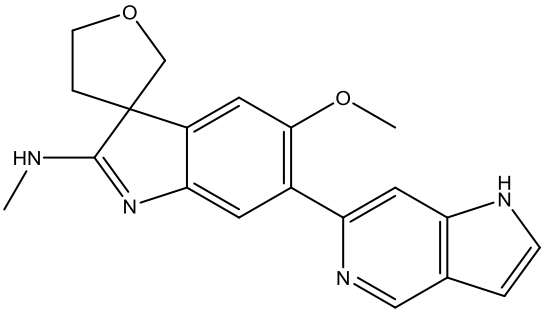
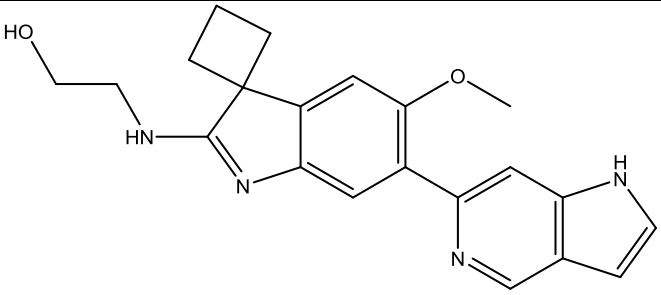
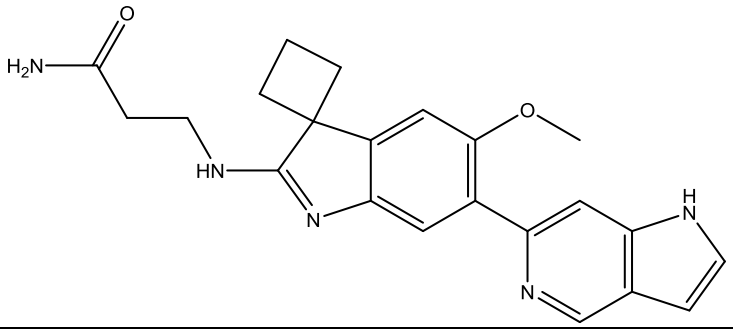
Compuesto n.°	**Estructura**
309	
310	
311	
313	
314	

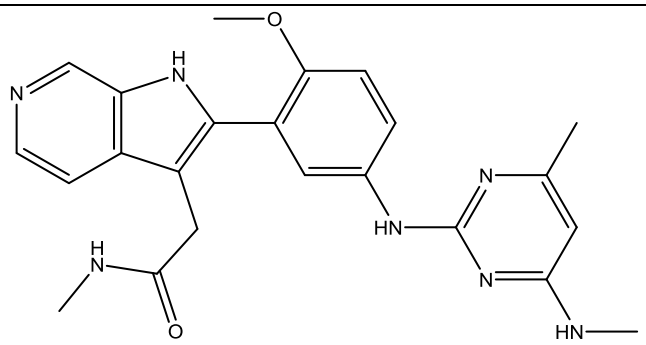
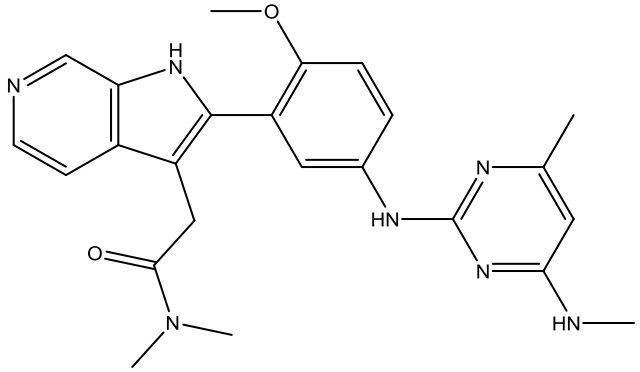
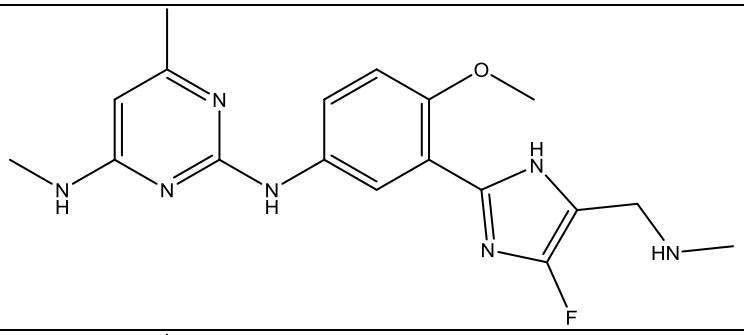
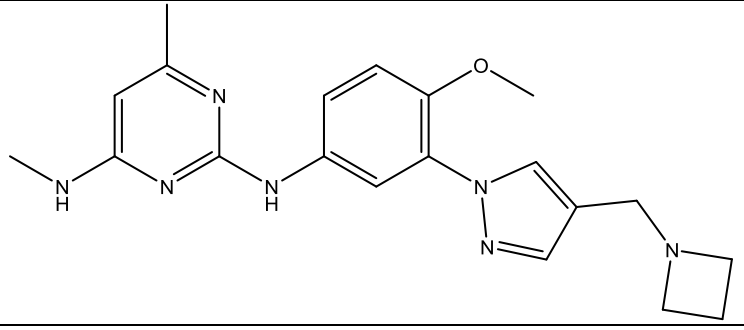
Compuesto n.°	**Estructura**
315	
316	
317	
318	
319	

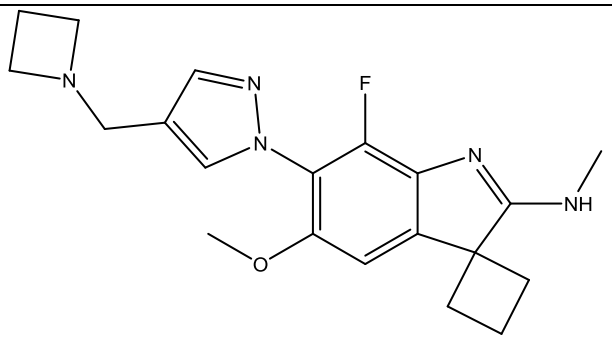
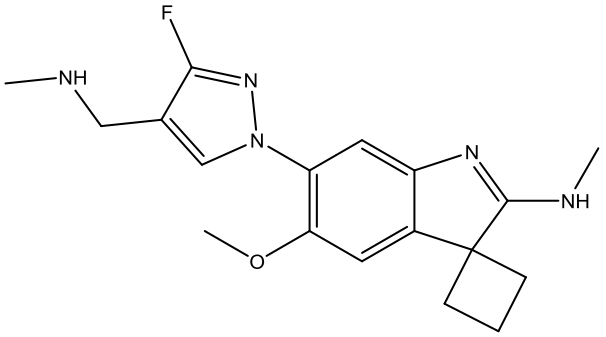
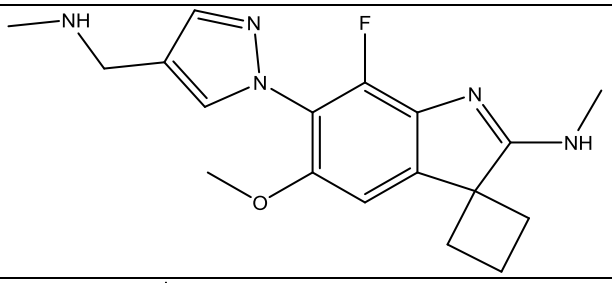
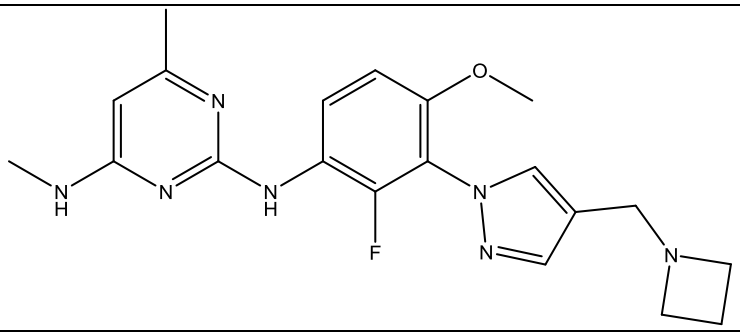
Compuesto n.°	**Estructura**
320	
321	
322	
323	
324	

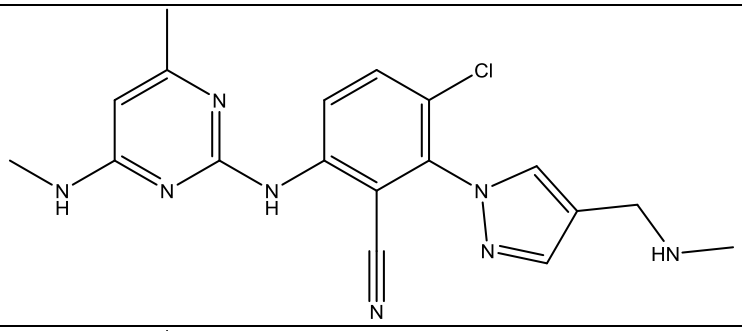
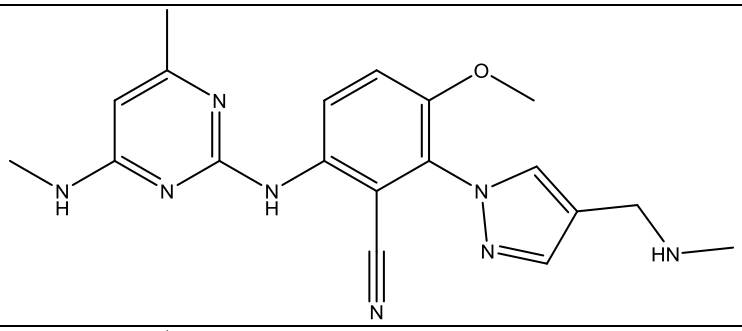
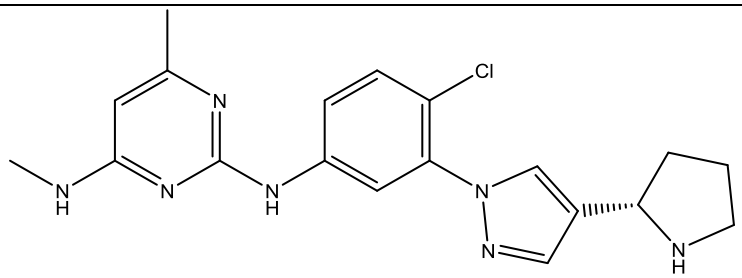
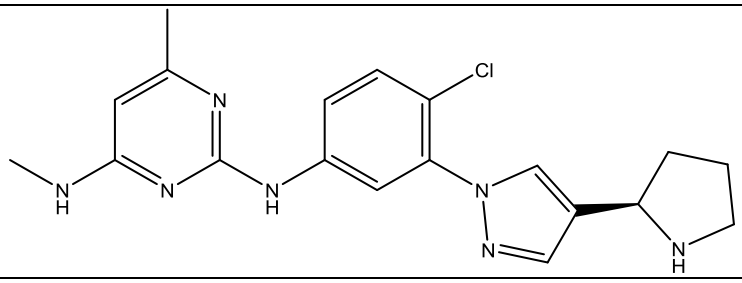
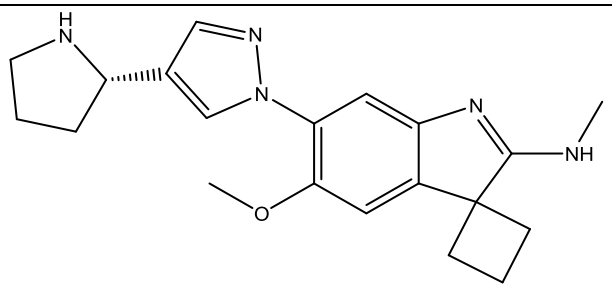
Compuesto n.°	**Estructura**
325	
326	
327	
328	
329	

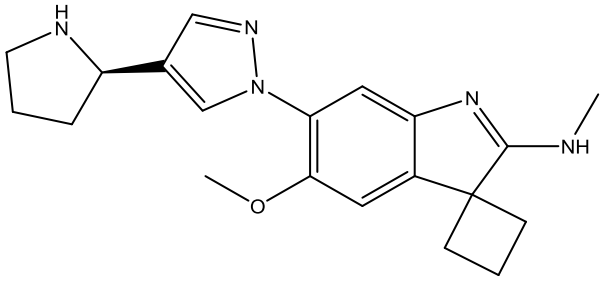
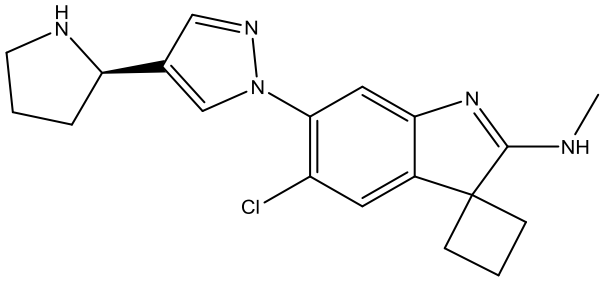
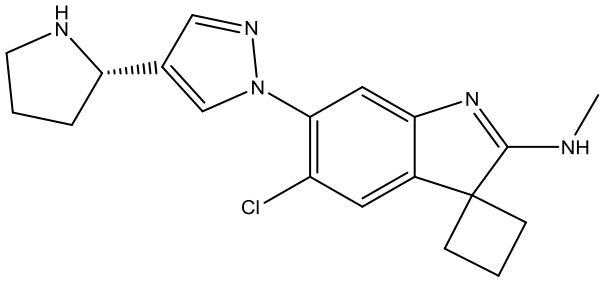
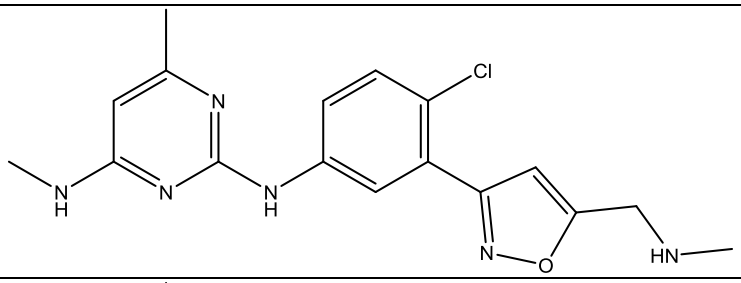
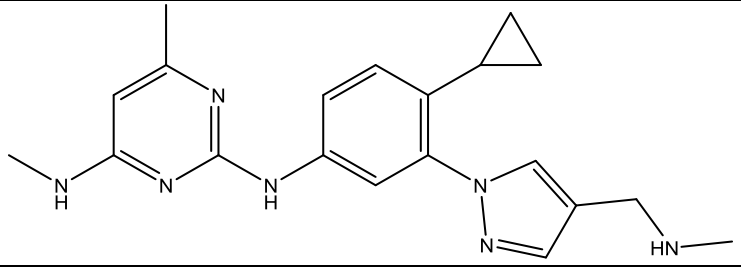
Compuesto n.°	**Estructura**
330	
331	
332	
333	
334	

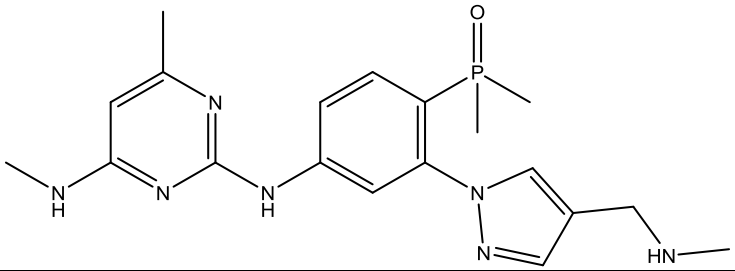
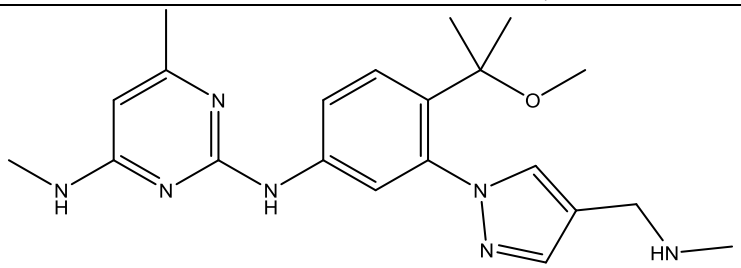
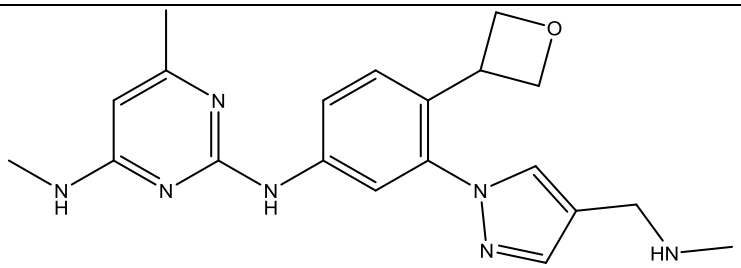
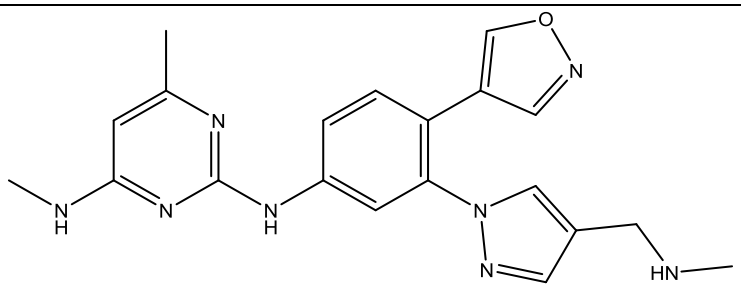
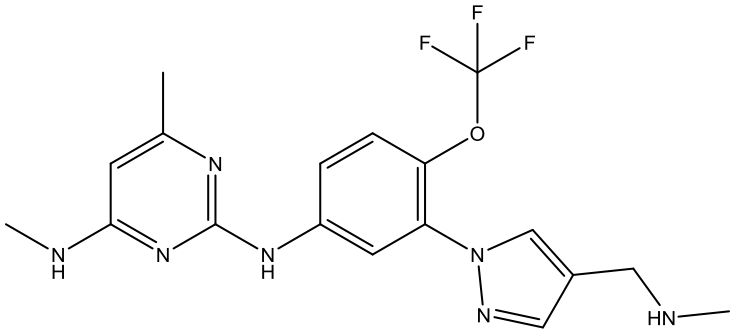
Compuesto n.°	**Estructura**
335	
336	
337	
338	

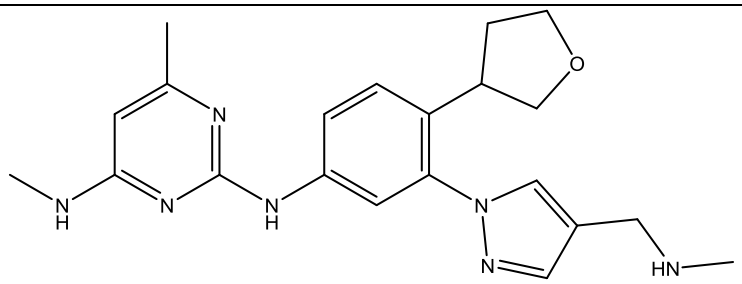
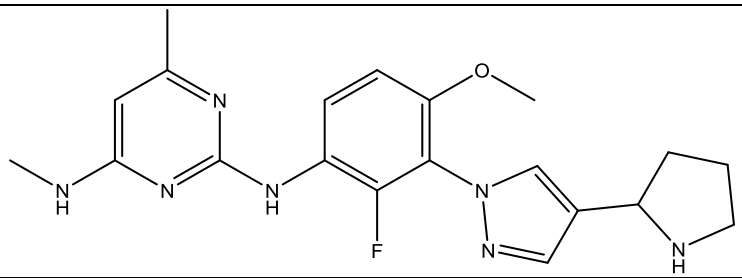
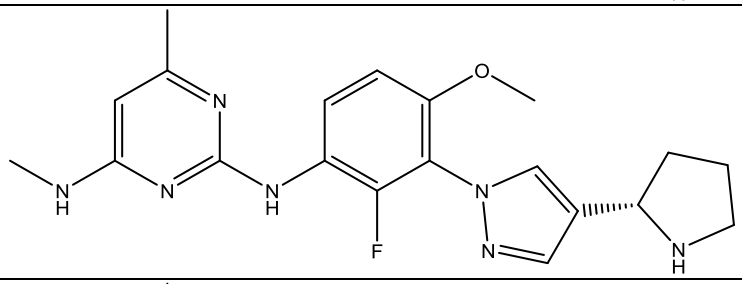
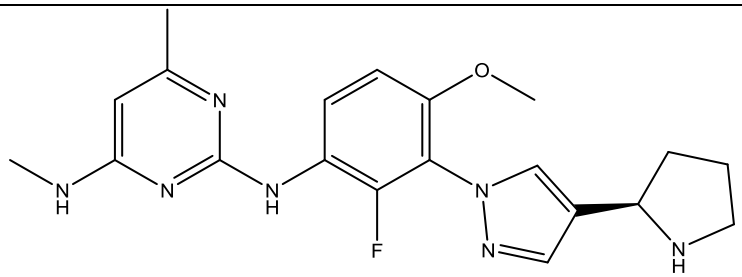
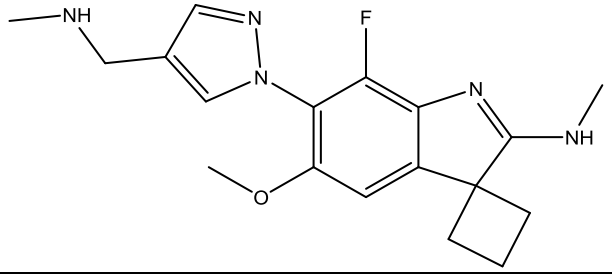
Compuesto n.°	**Estructura**
339	
340	
341	
342	

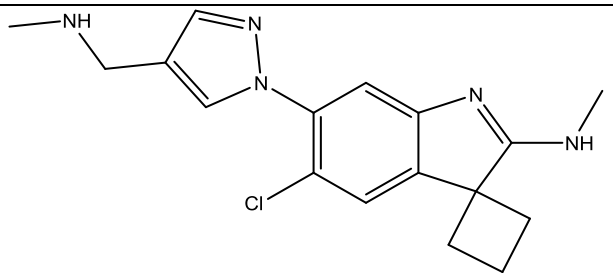
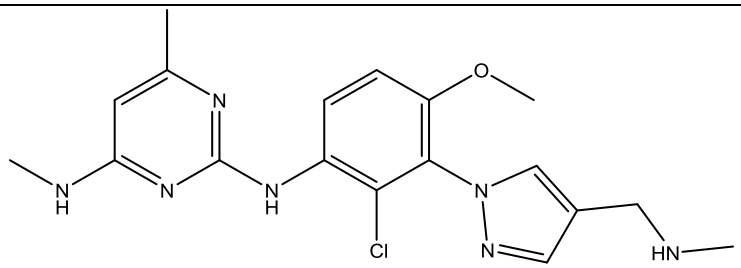
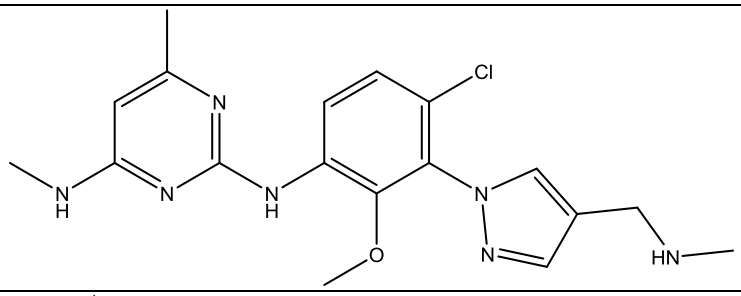
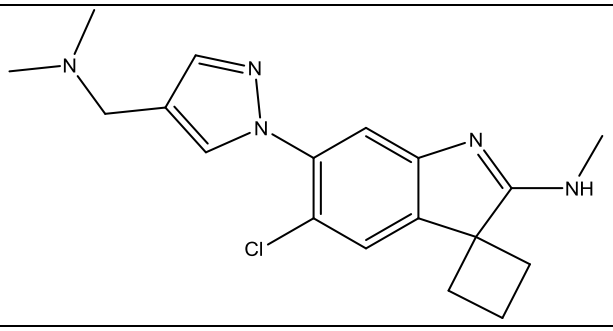
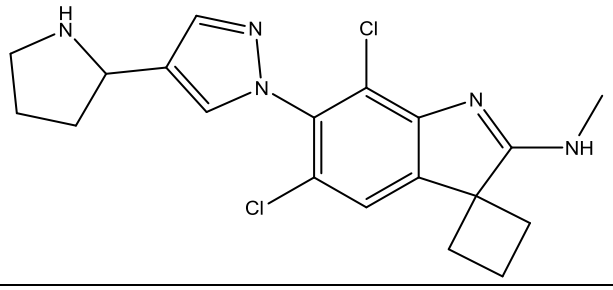
Compuesto n.°	**Estructura**
343	
344	
345	
346	

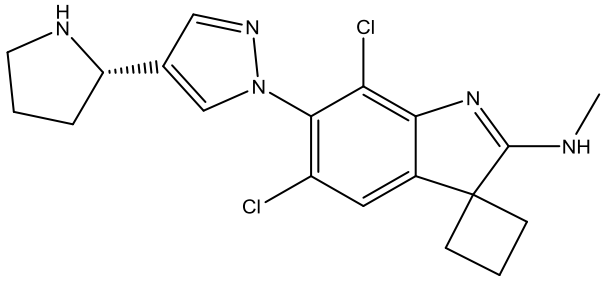
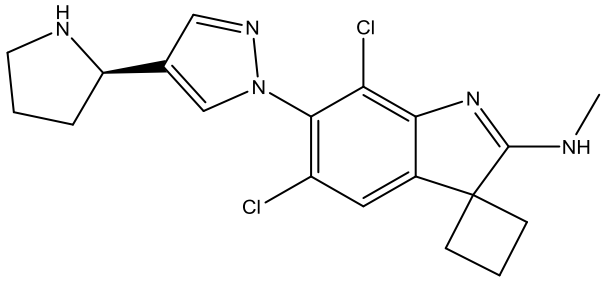
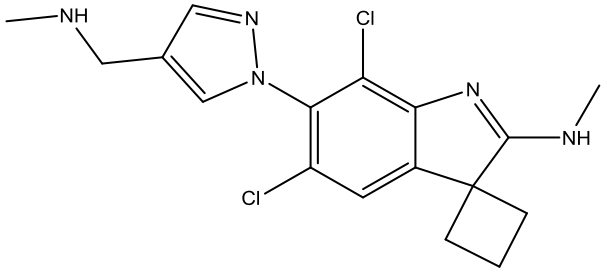
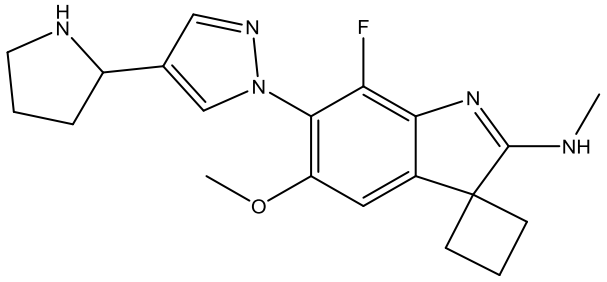
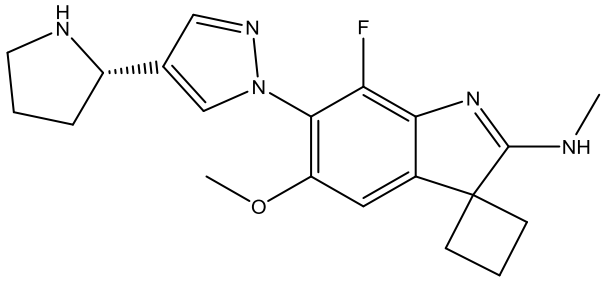
Compuesto n.°	**Estructura**
347	
348	
349	
350	
351	

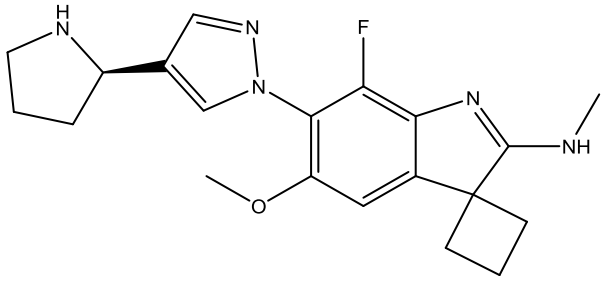
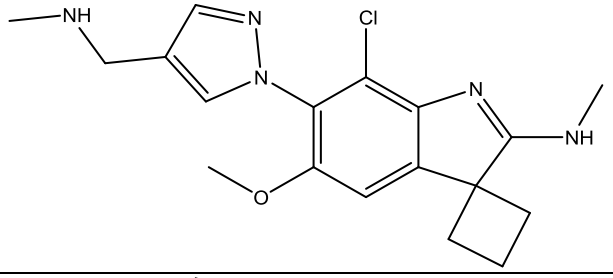
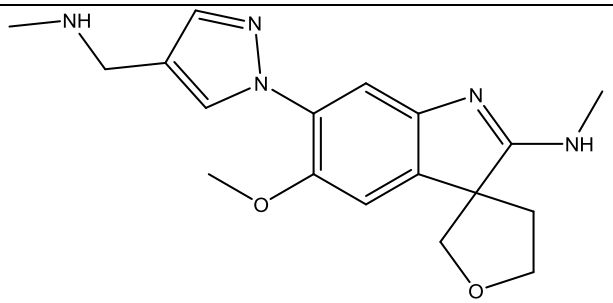
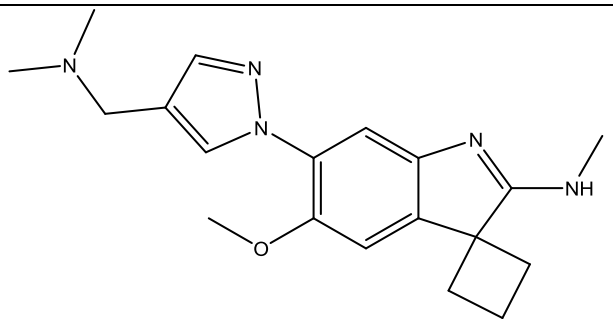
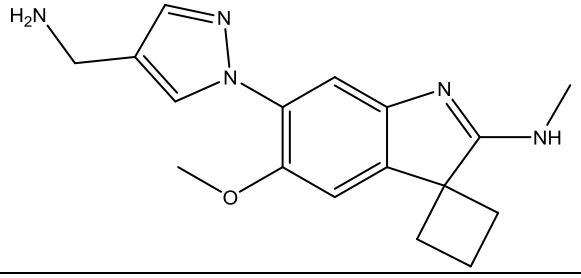
Compuesto n.°	**Estructura**
352	
353	
354	
355	
356	

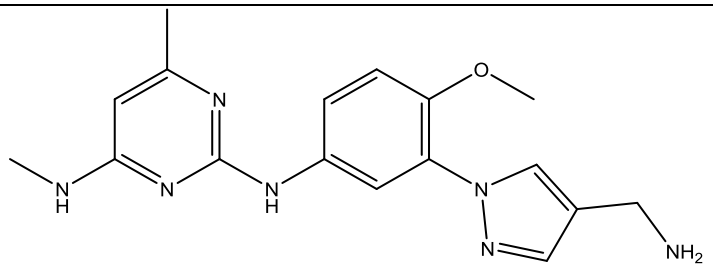
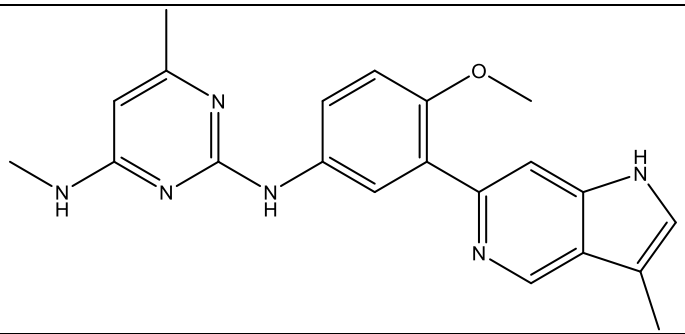
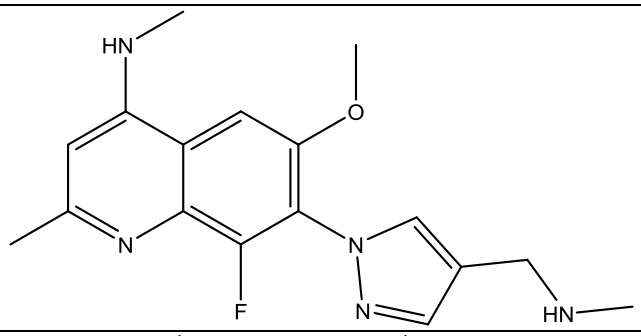
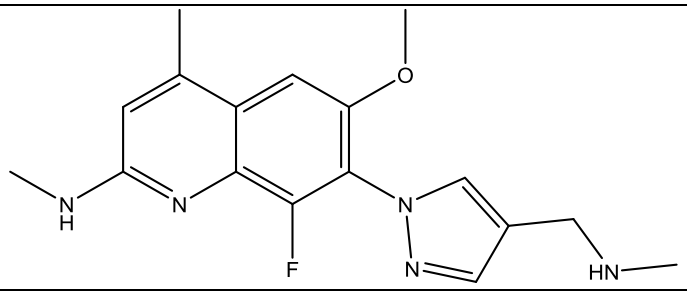
Compuesto n.°	**Estructura**
357	
358	
359	
360	
361	

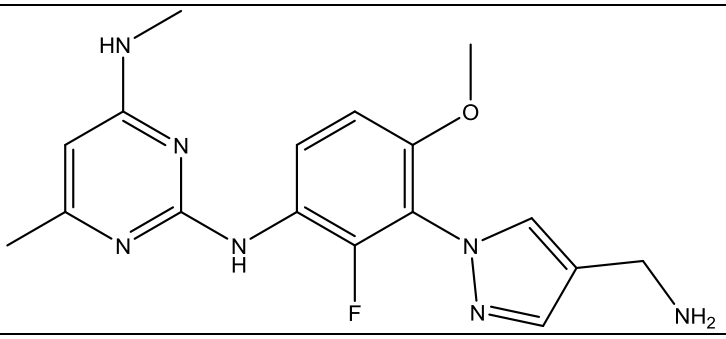
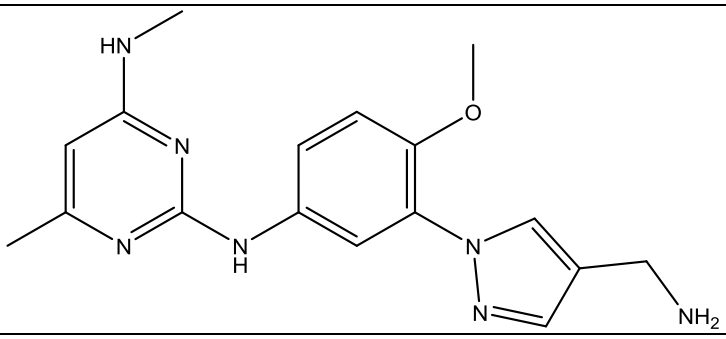
Compuesto n.°	**Estructura**
362	
363	
364	
365	
366	

Compuesto n.°	**Estructura**
367	
368	
369	
370	
371	

Compuesto n.°	**Estructura**
372	
373	
374	
375	
376	

Compuesto n.°	**Estructura**
377	
381	
382	
383	
384	

Compuesto n.°	**Estructura**
385	
386	
387	
388	

Compuesto n.°	**Estructura**
389	
390	

[0196] Tal como se utiliza en la presente, "alquilo", "alquilo C_1, C_2, C_3, C_4, C_5 o C_6" o "alquilo C_1-C_6" pretende incluir grupos hidrocarbonados C_1, C_2, C_3, C_4, C_5 o C_6 alifáticos saturados de cadena recta (lineal) y grupos hidrocarbonados C_3, C_4, C_5 o C_6 alifáticos saturados ramificados. En algunas realizaciones, alquilo C1-C6 pretende incluir grupos alquilo C1, C2, C3, C4, C5 y C6. Ejemplos de alquilo incluyen restos que tienen de uno a seis átomos de carbono tales como, sin carácter limitante, metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, s-butilo, t-butilo, n-pentilo, s-pentilo o n-hexilo.

[0197] En ciertas realizaciones, un alquilo de cadena lineal o ramificado tiene seis o menos átomos de carbono (*p. ej.*, C_1-C_6 para una cadena lineal, C_3-C_6 para una cadena

ramificada) y en otra realización, un alquilo de cadena lineal o ramificado tiene cuatro o menos átomos de carbono.

[0198] Tal como se utiliza en la presente, el término "cicloalquilo" se refiere a un sistema mono- o multi-anular (p. ej., anillos condensados, con puente o de tipo espiro) hidrocarbonado no aromático, saturado o insaturado que tiene de 3 a 30 átomos de carbono (p. ej., C_3-C_{12}, C_3-C_{10} o C_3-C_8). Ejemplos de cicloalquilo incluyen, sin carácter limitante, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, cicloheptenilo, 1,2,3,4-tetrahidronaftalenilo y adamantilo. El término "heterocicloalquilo" se refiere a un sistema anular saturado o insaturado, no aromático, monocíclico de 3-8 miembros, bicíclico de 7-12 miembros (anillos condensados, con puente o de tipo espiro) o tricíclico de 11-14 miembros (anillos condensados, con puente o de tipo espiro) que tienen uno o más heteroátomos (tales como O, N, S, P o Se), por ejemplo, 1 o 1-2 o 1-3 o 1-4 o 1-5 o 1-6 heteroátomos, o *p. ej.*, 1, 2, 3, 4, 5 o 6 heteroátomos, seleccionados independientemente a partir del grupo constituido por nitrógeno, oxígeno y azufre, a menos que se especifique de otro modo. Ejemplos de grupos heterocicloalquilo incluyen pero no se limitan a piperidinilo, piperazinilo, pirrolidinilo, dioxanilo, tetrahidrofuranilo, isoindolinilo, indolinilo, imidazolidinilo, pirazolidinilo, oxazolidinilo,

isoxazolidinilo, triazolidinilo, oxiranilo, azetidinilo, oxetanilo, tietanilo, 1,2,3,6-tetrahidropiridinilo, tetrahidropiranilo, dihidropiranilo, piranilo, morfolinilo, tetrahidrotiopiranilo, 1,4-diazepanilo, 1,4-oxazepanilo, 2-oxa-5-azabiciclo[2.2.1]heptanilo, 2,5-diazabiciclo[2.2.1]heptanilo, 2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptanilo, 2,6-diazaespiro[3.3]heptanilo, 1,4-dioxa-8-azaespiro[4.5]decanilo, 1,4-dioxaespiro[4.5]decanilo, 1-oxaespiro[4.5]decanilo, 1-azaespiro[4.5]decanilo, 3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-isobenzofuran]-ilo, 7'H-espiro[ciclohexano-1,5'-furo[3,4-b]piridin]-ilo, 3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-furo[3,4-c]piridin]-ilo, 3-azabiciclo[3.1.0]hexanilo, 3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-ilo, 1,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-c]pirazolilo, 3,4,5,6,7,8-hexahidropirido[4,3-d]pirimidinilo, 4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-c]piridinilo, 5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidinilo, 2-azaespiro[3.3]heptanilo, 2-metil-2-azaespiro[3.3]heptanilo, 2-azaespiro[3.5]nonanilo, 2-metil-2-azaespiro[3.5]nonanilo, 2-azaespiro[4.5]decanilo, 2-metil-2-azaespiro[4.5]decanilo, 2-oxa-azaespiro[3.4]octanilo, 2-oxa-azaespiro[3.4]octan-6-ilo, y similares. En el caso de anillos no aromáticos multicíclicos, solo es necesario que uno de los anillos sea no aromático (*p. ej.*, 1,2,3,4-tetrahidronaftalenilo o 2,3-dihidroindol).

[0199] La expresión “alquilo sustituido opcionalmente” se refiere a alquilo no sustituido o alquilo que tiene sustituyentes designados que reemplazan a uno o más átomos de hidrógeno en uno o más carbonos de la cadena principal hidrocarbonada. Los sustituyentes de este tipo pueden incluir, por ejemplo, alquilo, alquenilo, alquinilo, halógeno, hidroxilo, alquilcarboniloxi, arilcarboniloxi, alcoxicarboniloxi, ariloxicarboniloxi, carboxilato, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, alcoxicarbonilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, alquiltiocarbonilo, alcoxilo, fosfato, fosfonato, fosfinato, amino (incluidos alquilamino, dialquilamino, arilamino, diarilamino y alquilarilamino), acilamino (incluidos alquilcarbonilamino, arilcarbonilamino, carbamoílo y ureido), amidino, imino, sulfhidrilo, alquiltio, ariltio, tiocarboxilato, sulfatos, alquilsulfinilo, sulfonato, sulfamoílo, sulfonamido, nitro, trifluorometilo, ciano, azido, heterociclilo, alquilarilo, o un resto aromático o heteroaromático.

[0200] Tal como se utiliza en la presente, se pretende que el “enlazador alquilo” o “enlazador alquileno” incluya grupos hidrocarbonados C_1, C_2, C_3, C_4, C_5 o C_6 de cadena recta (lineales) saturados divalentes alifáticos y grupos hidrocarbonados C_3, C_4, C_5 o C_6 ramificados saturados alifáticos. En algunas realizaciones, enlazador alquileno C_1-

C_6 pretende incluir grupos enlazador alquileno C_1, C_2, C_3, C_4, C_5 y C_6 . Ejemplos de enlazador alquileno incluyen restos que tienen de uno a seis átomos de carbono, tales como, pero no limitados a metilo ($-CH_2-$), etilo ($-CH_2CH_2-$), n-propilo ($-CH_2CH_2CH_2-$), i-propilo ($-CHCH_3CH_2-$), n-butilo ($-CH_2CH_2CH_2CH_2-$), s-butilo ($-CHCH_3CH_2CH_2-$), i-butilo ($-C(CH_3)_2CH_2-$), n-pentilo ($-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2-$), s-pentilo ($-CHCH_3CH_2CH_2CH_2-$) o n-hexilo ($-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2-$).

[0201] El término "alquenilo" incluye grupos alifáticos insaturados análogos en longitud y posibles sustituciones a los alquilos descritos anteriormente, pero que contienen al menos un doble enlace. En algunas realizaciones, el término "alquenilo" incluye grupos alquenilo de cadena lineal (*p. ej.*, etenilo, propenilo, butenilo, pentenilo, hexenilo, heptenilo, octenilo, nonenilo, decenilo) y alquenilo ramificado.

[0202] En ciertas realizaciones, un grupo alquenilo de cadena lineal o ramificada tiene seis o menos átomos de carbono en su cadena principal (*p. ej.*, C_2-C_6 para cadena lineal, C_3-C_6 para cadena ramificada). El término "C_2-C_6" incluye grupos alquenilo que contienen de dos a seis átomos de carbono. El término "C_3-C_6" incluye grupos alquenilo que contienen de tres a seis átomos de carbono.

[0203] La expresión "alquenilo sustituido opcionalmente" se refiere a alquenilo no sustituido o alquenilo

que tiene sustituyentes designados que reemplazan a uno o más átomos de hidrógeno en uno o más átomos de carbono del esqueleto hidrocarbonado. Los sustituyentes de este tipo pueden incluir, por ejemplo, alquilo, alquenilo, alquinilo, halógeno, hidroxilo, alquilcarboniloxi, arilcarboniloxi, alcoxicarboniloxi, ariloxicarboniloxi, carboxilato, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, alcoxicarbonilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, alquiltiocarbonilo, alcoxilo, fosfato, fosfonato, fosfinato, amino (incluidos alquilamino, dialquilamino, arilamino, diarilamino y alquilarilamino), acilamino (incluidos alquilcarbonilamino, arilcarbonilamino, carbamoílo y ureido), amidino, imino, sulfhidrilo, alquiltio, ariltio, tiocarboxilato, sulfatos, alquilsulfinilo, sulfonato, sulfamoílo, sulfonamido, nitro, trifluorometilo, ciano, heterociclilo, alquilarilo, o un resto aromático o heteroaromático.

[0204] El término "alquinilo" incluye grupos alifáticos insaturados análogos en longitud y posibles sustituciones a los alquilos descritos anteriormente, pero que contienen al menos un triple enlace. En algunas realizaciones, "alquinilo" incluye grupos alquinilo de cadena lineal (*p. ej.*, etinilo, propinilo, butinilo, pentinilo, hexinilo, heptinilo, octinilo, noninilo, decinilo) y alquinilo ramificado. En ciertas realizaciones, un grupo alquinilo de cadena lineal o

ramificado tiene seis o menos átomos de carbono en su cadena principal (*p. ej.*, C_2-C_6 para una cadena lineal, C_3-C_6 para una cadena ramificada). El término "C_2-C_6" incluye grupos alquinilo que contienen de dos a seis átomos de carbono. El término "C_3-C_6" incluye grupos alquinilo que contienen de tres a seis átomos de carbono. Tal como se utiliza en la presente, se pretende que la expresión "enlazador alquenileno C_2-C_6" o "enlazador alquinileno C_2-C_6" incluya grupos hidrocarbonados de cadena C_2, C_3, C_4, C_5 o C_6 (lineales o ramificados) divalentes insaturados alifáticos. En algunas realizaciones, enlazador alquileno C_2-C_6 pretende incluir grupos enlazador alquenileno C_2, C_3, C_4, C_5y C_6.

[0205] La expresión "alquinilo sustituido opcionalmente" se refiere a alquinilo no sustituido o alquinilo que tiene sustituyentes designados que reemplazan a uno o más átomos de hidrógeno en uno o más átomos de carbono de la cadena principal hidrocarbonada. Sustituyentes de este tipo pueden incluir, por ejemplo, alquilo, alquenilo, alquinilo, halógeno, hidroxilo, alquilcarboniloxi, arilcarboniloxi, alcoxicarboniloxi, ariloxicarboniloxi, carboxilato, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, alcoxicarbonilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, alquiltiocarbonilo, alcoxilo, fosfato, fosfonato, fosfinato, amino (incluidos alquilamino, dialquilamino, arilamino, diarilamino y alquilarilamino), acilamino (incluidos

alquilcarbonilamino, arilcarbonilamino, carbamoílo y ureido), amidino, imino, sulfhidrilo, alquiltio, ariltio, tiocarboxilato, sulfatos, alquilsulfinilo, sulfonato, sulfamoílo, sulfonamido, nitro, trifluorometilo, ciano, azido, heterociclilo, alquilarilo, o un resto aromático o heteroaromático.

[0206] Otros restos sustituidos opcionalmente (tales como cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo sustituido opcionalmente) incluyen tanto los restos no sustituidos como los restos que tienen uno o más de los sustituyentes designados. En algunas realizaciones, heterocicloalquilo sustituido incluye los sustituidos con uno o más grupos alquilo, tales como 2,2,6,6-tetrametil-piperidinilo y 2,2,6,6-tetrametil-1,2,3,6-tetrahidropiridinilo.

[0207] El término "arilo" incluye grupos con aromaticidad, incluidos sistemas "conjugados" o multicíclicos con uno o más anillos aromáticos y no contienen ningún heteroátomo en la estructura anular. Ejemplos incluyen fenilo, naftalenilo, etc.

[0208] Grupos "heteroarilo" son grupos arilo tales como los definidos anteriormente, excepto que tienen de uno a cuatro heteroátomos en la estructura anular, y puede que también se les denomine "heterociclos de arilo" o "heteroaromáticos". Tal como se utiliza en la presente, se

pretende que el término "heteroarilo" incluya un anillo heterocíclico aromático monocíclico de 5, 6 o 7 miembros o bicíclico de 7, 8, 9, 10, 11 o 12 miembros estable, que está constituido por átomos de carbono y uno o más heteroátomos, *p. ej.*, 1 o 1-2 o 1-3 o 1-4 o 1-5 o 1-6 heteroátomos, o *p. ej.*, 1, 2, 3, 4, 5 o 6 heteroátomos, seleccionados independientemente a partir del grupo constituido por nitrógeno, oxígeno y azufre. El átomo de nitrógeno puede estar sustituido o no sustituido (*es decir*, N o NR, donde R es H u otros sustituyentes, según se defina). Los heteroátomos de nitrógeno y azufre pueden estar oxidados opcionalmente (*es decir*, N→O y $S(O)_p$, donde p = 1 o 2). Cabe destacar que el número total de átomos de S y O en el heterociclo aromático no es superior a 1.

[0209] Ejemplos de grupos heteroarilo incluyen pirrol, furano, tiofeno, tiazol, isotiazol, imidazol, triazol, tetrazol, pirazol, oxazol, isoxazol, piridina, pirazina, piridazina, pirimidina y similares.

[0210] Además, los términos "arilo" y "heteroarilo" incluyen grupos arilo y heteroarilo multicíclicos, *p. ej.*, tricíclicos, bicíclicos, *p. ej.*, naftaleno, benzoxazol, benzodioxazol, benzotiazol, benzoimidazol, benzotiofeno, quinolina, isoquinolina, naftiridina, indol, benzofurano, purina, benzofurano, desazapurina, indolizina.

[0211] El anillo de cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo puede estar sustituido en una o más posiciones del anillo (por ejemplo, el carbono o heteroátomo que forma el anillo tal como N) con sustituyentes des este tipo como los descritos anteriormente, por ejemplo, alquilo, alquenilo, alquinilo, halógeno, hidroxilo, alcoxi alquilcarboniloxi, arilcarboniloxi, alcoxicarboniloxi, ariloxicarboniloxi, carboxilato, alquilcarbonilo, alquilaminocarbonilo, aralquilaminocarbonilo, alquenilaminocarbonilo, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, aralquilcarbonilo, alquenilcarbonilo, alcoxicarbonilo, aminocarbonilo, alquiltiocarbonilo, fosfato, fosfonato, fosfinato, amino (incluidos alquilamino, dialquilamino, arilamino, diarilamino y alquilarilamino), acilamino (incluidos alquilcarbonilamino, arilcarbonilamino, carbamoílo y ureido), amidino, imino, sulfhidrilo, alquiltio, ariltio, tiocarboxilato, sulfatos, alquilsulfinilo, sulfonato, sulfamoílo, sulfonamido, nitro, trifluorometilo, ciano, azido, heterociclilo, alquilarilo, o un resto aromático o heteroaromático. Los grupos arilo y heteroarilo también pueden estar condensados o tener puente con anillos alicíclicos o heterocíclicos, los cuales no son aromáticos de manera que formen un sistema multicíclico (*p. ej.*, tetralina, metilenodioxifenilo tal como benzo[d][1,3]dioxol-5-ilo).

[0212] Tal como se utiliza en la presente, se pretende que "carbociclo" o "anillo carbocíclico" incluya cualquier anillo monocíclico, bicíclico o tricíclico estable que tiene el número especificado de carbonos, donde cualquiera de los cuales puede ser saturado, insaturado o aromático. El término "carbociclo" incluye cicloalquilo y arilo. En algunas realizaciones, un carbociclo C_3-C_{14} pretende incluir un anillo monocíclico, bicíclico o tricíclico que tiene 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 o 14 átomos de carbono. Ejemplos de carbociclos incluyen, sin carácter limitante, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclobutenilo, ciclopentilo, ciclopentenilo, ciclohexilo, cicloheptenilo, cicloheptilo, cicloheptenilo, adamantilo, ciclooctilo, ciclooctenilo, ciclooctadienilo, fluorenilo, fenilo, naftilo, indanilo, adamantilo y tetrahidronaftilo. Los anillos con puente también están incluidos en la definición de carbociclo, incluidos, por ejemplo, [3.3.0]biciclooctano, [4.3.0]biciclononano, [4.4.0]biciclodecano y [2.2.2]biciclooctano. Un anillo con puente se produce cuando uno o más átomos de carbono conectan dos átomos de carbono no adyacentes. En una realización, los anillos con puente son uno o dos átomos de carbono. Cabe señalar que un puente siempre convierte un anillo monocíclico en un anillo tricíclico. Cuando un anillo tiene puente, los sustituyentes citados para el anillo también pueden estar

presentes en el puente. También se incluyen anillos condensados (*p. ej.*, naftilo, tetrahidronaftilo) y de tipo espiro.

[0213] Tal como se utiliza en la presente, el término "heterociclo" o la expresión "grupo heterocíclico" incluye cualquier estructura anular (saturada, insaturada o aromática) que contiene al menos un heteroátomo anular (*p. ej.*, 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S). Heterociclo incluye heterocicloalquilo y heteroarilo. Ejemplos de heterociclos incluyen, sin carácter limitante, morfolina, pirrolidina, tetrahidrotiofeno, piperidina, piperazina, oxetano, pirano, tetrahidropirano, azetidina y tetrahidrofurano.

[0214] Ejemplos de grupos heterocíclicos incluyen, sin carácter limitante, acridinilo, azocinilo, bencimidazolilo, benzofuranilo, benzotiofuranilo, benzotiofenilo, benzoxazolilo, benzoxazolinilo, benztiazolilo, benztriazolilo, benztetrazolilo, bencisoxazolilo, benzisotiazolilo, bencimidazolinilo, carbazolilo, 4a*H*-carbazolilo, carbolinilo, cromanilo, cromenilo, cinnolinilo, decahidroquinolinilo, 2*H*,6*H*-1,5,2-ditiazinilo, dihidrofuro[2,3-*b*]tetrahidrofurano, furanilo, furazanilo, imidazolidinilo, imidazolinilo, imidazolilo, 1*H*-indazolilo, indolenilo, indolinilo, indolizinilo, indolilo, 3H-indolilo, isatinoilo, isobenzofuranilo, isocromanilo, isoindazolilo, isoindolinilo, isoindolilo, isoquinolinilo, isotiazolilo, isoxazolilo, metilenedioxifenilo (p. ej., benzo[d][1,3]dioxol-5-ilo),

morfolinilo, naftiridinilo, octahidroisoquinolinilo, oxadiazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazol5(4H)-ona, oxazolidinilo, oxazolilo, oxindolilo, pirimidinilo, fenantridinilo, fenantrolinilo fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxatinilo, fenoxazinilo, ftalazinilo, piperazinilo, piperidinilo, piperidonilo, 4-piperidonilo, piperonilo, pteridinilo, purinilo, piranilo, pirazinilo, pirazolidinilo, pirazolinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridooxazol, piridoimidazol, piridotiazol, piridinilo, piridilo, pirimidinilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, 2H-pirrolilo, pirrolilo, quinazolinilo, quinolinilo, 4*H*-quinolizinilo, quinoxalinilo, quinuclidinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidroisoquinolinilo, tetrahidroquinolinilo, tetrazolilo, 6*H*-1,2,5-tiadiazinilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, tiantrenilo, tiazolilo, tienilo, tienotiazolilo, tienooxazolilo, tienoimidazolilo, tiofenilo, triazinilo, 1,2,3-triazolil, 1,2,4-triazolil, 1,2,5-triazolil, 1,3,4-triazolilo y xantenilo.

[0215] El término “sustituido”, tal como se utiliza en la presente, significa que uno o más átomos de hidrógeno cualesquiera en el átomo designado son reemplazados por una selección de los grupos indicados, siempre que no se exceda de la valencia normal del átomo designado y que la sustitución de

como resultado un compuesto estable. Cuando un sustituyente es oxo o ceto (*es decir*, =O), entonces están reemplazados 2 átomos de hidrógeno en el átomo. Los sustituyentes ceto no están presentes en restos aromáticos. Los dobles enlaces anular, tal como se utiliza en esta memoria, son dobles enlaces que se forman entre dos átomos anulares adyacentes (*p. ej.*, C=C, C=N o N=N). Se pretende que "compuesto estable" y "estructura estable" indiquen un compuesto que es lo suficientemente robusto para sobrevivir al aislamiento hasta un grado de pureza útil a partir de una mezcla de reacción y la formulación en un agente terapéutico eficaz.

[0216] La expresión "opcionalmente sustituido", tal como se utiliza en la presente, significa que no está sustituido (p. ej., ninguno de los uno o más átomos de hidrógeno en la variable designada se reemplaza con cualquier otro grupo) o que está sustituido (p. ej., uno o más de los átomos de hidrógeno en la variable designada se reemplazan con una selección de los grupos indicados, siempre que no se exceda la valencia normal del átomo designado, y que la sustitución dé como resultado un compuesto estable).

[0217] Cuando un enlace a un sustituyente se muestra cruzando un enlace que conecta dos átomos en un anillo, entonces ese sustituyente puede que esté unido a cualquier átomo del anillo. Cuando un sustituyente se enumera sin indicar el átomo a través del cual ese sustituyente está unido al resto

del compuesto de una fórmula dada, entonces ese sustituyente puede que esté unido a través de cualquier átomo en esa fórmula. Son permisibles combinaciones de sustituyentes y/o variables, pero solo si esas combinaciones dan como resultado compuestos estables.

[0218] Cuando cualquier variable (*p. ej.*, R) aparece más de una vez en cualquier constituyente o fórmula para un compuesto, su definición en cada aparición es independiente de su definición en cualquier otra aparición. Por lo tanto, en algunas realizaciones, si se muestra que un grupo está sustituido con 0-2 restos R, entonces el grupo puede estar opcionalmente sustituido con hasta dos restos R y R en cada aparición se selecciona independientemente de la definición de R. Además, combinaciones de sustituyentes y/o variables son permisibles, pero solo si tales combinaciones dan como resultado compuestos estables.

[0219] El término "hidroxi" o "hidroxilo" incluye grupos con un -OH u $-O^-$.

[0220] "Halo" o "halógeno", tal como se utiliza en la presente, se refiere a fluoro, cloro, bromo y yodo. El término "perhalogenado" se refiere por lo general a un resto donde todos los átomos de hidrógeno son reemplazados por átomos de halógeno. El término "haloalquilo" o "haloalcoxilo" se refiere a un alquilo o alcoxilo sustituido con uno o más átomos de halógeno.

[0221] El término "carbonilo" incluye compuestos y restos que contienen un carbono conectado con un doble enlace a un átomo de oxígeno. Ejemplos de restos que contienen un carbonilo incluyen, sin carácter limitante, aldehídos, cetonas, ácidos carboxílicos, amidas, ésteres, anhídridos, etc.

[0222] El término "carboxilo" se refiere a -COOH o a su éster alquílico C_1-C_6.

[0223] "Acilo" incluye restos que contienen el radical acilo (R-C(O)-) o un grupo carbonilo. La expresión "acilo sustituido" incluye grupos acilo donde uno o más de los átomos de hidrógeno son reemplazados, por ejemplo, por grupos alquilo, grupos alquinilo, halógeno, hidroxilo, alquilcarboniloxi, arilcarboniloxi, alcoxicarboniloxi, ariloxicarboniloxi, carboxilato, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, alcoxicarbonilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, alquiltiocarbonilo, alcoxilo, fosfato, fosfonato, fosfinato, amino (incluidos alquilamino, dialquilamino, arilamino, diarilamino y alquilarilamino), acilamino (incluidos alquilcarbonilamino, arilcarbonilamino, carbamoílo y ureido), amidino, imino, sulfhidrilo, alquiltio, ariltio, tiocarboxilato, sulfatos, alquilsulfinilo, sulfonato, sulfamoílo, sulfonamido, nitro, trifluorometilo, ciano, azido, heterociclilo, alquilarilo, o un resto aromático o heteroaromático.

[0224] "Aroílo" incluye restos con un resto arilo o heteroaromático unido a un grupo carbonilo. Ejemplos de grupos aroílo incluyen fenilcarboxi, naftilcarboxi, etc.

[0225] "Alcoxialquilo", "alquilaminoalquilo" y "tioalcoxialquilo" incluyen grupos alquilo tal como se describe anteriormente, donde átomos de oxígeno, nitrógeno o azufre reemplazan uno o más átomos de carbono del esqueleto hidrocarbonado.

[0226] El término "alcoxi" o "alcoxilo" incluye grupos alquilo, alquenilo y alquinilo sustituidos y no sustituidos, conectados covalentemente a un átomo de oxígeno. Ejemplos de grupos alcoxi o radicales alcoxilo incluyen, sin carácter limitante, grupos metoxi, etoxi, isopropiloxi, propoxi, butoxi y pentoxi. Ejemplos de grupos alcoxi sustituidos incluyen grupos alcoxi halogenados. Los grupos alcoxi pueden estar sustituidos con grupos tales como alquenilo, alquinilo, halógeno, hidroxilo, alquilcarboniloxi, arilcarboniloxi, alcoxicarboniloxi, ariloxicarboniloxi, carboxilato, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, alcoxicarbonilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, alquiltiocarbonilo, alcoxilo, fosfato, fosfonato, fosfinato, amino (incluidos alquilamino, dialquilamino, arilamino, diarilamino y alquilarilamino), acilamino (incluidos alquilcarbonilamino, arilcarbonilamino, carbamoílo y ureido), amidino, imino, sulfhidrilo, alquiltio, ariltio,

tiocarboxilato, sulfatos, alquilsulfinilo, sulfonato, sulfamoílo, sulfonamido, nitro, trifluorometilo, ciano, azido, heterociclilo, alquilarilo, o un resto aromático o heteroaromático. Ejemplos de grupos alcoxi sustituidos con halógeno incluyen, sin carácter limitante, fluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, clorometoxi, diclorometoxi y triclorometoxi.

[0227] El término "éter" o "alcoxi" incluye compuestos o restos que contienen un oxígeno unido a dos átomos de carbono o heteroátomos. En algunas realizaciones, el término incluye "alcoxialquilo", que se refiere a un grupo alquilo, alquenilo o alquinilo unido por enlace covalente a un átomo de oxígeno que está unido por enlace covalente a un grupo alquilo.

[0228] El término "éster" incluye compuestos o restos que contienen un carbono o un heteroátomo unido a un átomo de oxígeno que está unido al carbono de un grupo carbonilo. El término "éster" incluye grupos alcoxicarboxi tales como metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, propoxicarbonilo, butoxicarbonilo, pentoxicarbonilo, etc.

[0229] El término "tioalquilo" incluye compuestos o restos que contienen un grupo alquilo conectado con un átomo de azufre. Los grupos tioalquilo pueden estar sustituidos con grupos tales como alquilo, alquenilo, alquinilo, halógeno, hidroxilo, alquilcarboniloxi, arilcarboniloxi, alcoxicarboniloxi, ariloxicarboniloxi, carboxilato,

carboxiácido, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, alcoxicarbonilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, alquiltiocarbonilo, alcoxilo, amino (incluidos alquilamino, dialquilamino, arilamino, diarilamino y alquilarilamino), acilamino (incluidos alquilcarbonilamino, arilcarbonilamino, carbamoílo y ureido), amidino, imino, sulfhidrilo, alquiltio, ariltio, tiocarboxilato, sulfatos, alquilsulfinilo, sulfonato, sulfamoílo, sulfonamido, nitro, trifluorometilo, ciano, azido, heterociclilo, alquilarilo, o un resto aromático o heteroaromático.

[0230] El término "tiocarbonilo" o "tiocarboxi" incluye compuestos y restos que contienen un carbono conectado con un doble enlace a un átomo de azufre.

[0231] El término "tioéter" incluye restos que contienen un átomo de azufre unido a dos átomos de carbono o heteroátomos. Ejemplos de tioéteres incluyen, sin carácter limitante, alctioalquilos, alctioalquenilos y alctioalquinilos. El término "alctioalquilos" incluye restos con un grupo alquilo, alquenilo o alquinilo unido a un átomo de azufre que está unido a un grupo alquilo. De manera similar, el término "alctioalquenilos" se refiere a restos donde un grupo alquilo, alquenilo o alquinilo está unido a un átomo de azufre que está unido covalentemente a un grupo alquenilo; y "alctioalquinilos" se refiere a restos donde un grupo alquilo,

alquenilo o alquinilo está unido a un átomo de azufre que está unido covalentemente a un grupo alquinilo.

[0232] Tal como se utiliza en la presente, el término "amina" o "amino" se refiere a $-NH_2$. "Alquilamino" incluye grupos de compuestos donde el nitrógeno de $-NH_2$ está unido a al menos un grupo alquilo. Ejemplos de grupos alquilamino incluyen bencilamino, metilamino, etilamino, fenetilamino, etc. El término "dialquilamino" incluye grupos donde el nitrógeno de $-NH_2$ está unido a dos grupos alquilo. Ejemplos de grupos dialquilamino incluyen, sin carácter limitante, dimetilamino y dietilamino. "Arilamino" y "diarilamino" incluyen grupos donde el nitrógeno está unido a al menos uno o dos grupos arilo, respectivamente. "Aminoarilo" y "aminoariloxi" se refieren a arilo y ariloxi sustituidos con amino. "Alquilarilamino", "alquilaminoarilo" o "arilaminoalquilo" se refiere a un grupo amino que está unido a al menos un grupo alquilo y a al menos un grupo arilo. "Alcaminoalquilo" se refiere a un grupo alquilo, alquenilo o alquinilo unido a un átomo de nitrógeno que también está unido a un grupo alquilo. "Acilamino" incluye grupos donde el nitrógeno está unido a un grupo acilo. Ejemplos de acilamino incluyen, sin carácter limitante, grupos alquilcarbonilamino, arilcarbonilamino, carbamoílo y ureido.

[0233] El término "amida" o "aminocarboxi" incluye compuestos o restos que contienen un átomo de nitrógeno que

está unido al carbono de un grupo carbonilo o tiocarbonilo. El término incluye grupos "alcaminocarboxi" que incluyen grupos alquilo, alquenilo o alquinilo unidos a un grupo amino que está unido al carbono de un grupo carbonilo o tiocarbonilo. También incluye grupos "arilaminocarboxi" que incluyen restos arilo o heteroarilo unidos a un grupo amino que está unido al carbono de un grupo carbonilo o tiocarbonilo. Los términos "alquilaminocarboxi", "alquenilaminocarboxi", "alquinilaminocarboxi" y "arilaminocarboxi" incluyen restos donde los restos alquilo, alquenilo, alquinilo y arilo, respectivamente, están unidos a un átomo de nitrógeno que a su vez está unido al carbono de un grupo carbonilo. Las amidas pueden estar sustituidas con sustituyentes tales como alquilo de cadena lineal, alquilo ramificado, cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclo. Sustituyentes en grupos amida pueden que estén sustituidos adicionalmente.

[0234] Compuestos de la presente divulgación que contienen nitrógenos se pueden convertir en N-óxidos mediante tratamiento con un agente oxidante (*p. ej.*, ácido 3-cloroperoxibenzoico (*m*-CPBA) y/o peróxidos de hidrógeno) para generar otros compuestos de la presente divulgación. Por lo tanto, todos los compuestos que contienen nitrógeno mostrados y reivindicados se consideran, cuando están permitidos por la valencia y la estructura, que incluyen tanto el compuesto como se muestra como su derivado de N-óxido (que se puede designar

como N→O o N^+-O^-). Además, en otros casos, los nitrógenos en los compuestos de la presente divulgación se pueden convertir en compuestos de tipo N-hidroxi o N-alcoxi. En algunas realizaciones, los compuestos N-hidroxi pueden prepararse por oxidación de la amina parental mediante un agente oxidante tal como *m*-CPBA. Todos los compuestos que contienen nitrógeno mostrados y reivindicados también se consideran, cuando están permitidos por la valencia y la estructura, que cubren tanto el compuesto como se muestra como sus derivados N-hidroxi (*es decir*, N-OH) y N-alcoxi (*es decir*, N-OR, donde R es alquilo C_1-C_6 sustituido o no sustituido, alquenilo C_1-C_6, alquinilo C_1-C_6 y carbociclo de 3-14 o heterociclo de 3-14 miembros).

[0235] En la presente memoria descriptiva, la fórmula estructural del compuesto representa un determinado isómero por conveniencia en algunos casos, pero la presente divulgación incluye todos los isómeros tales como isómeros geométricos, isómeros ópticos basados en un carbono asimétrico, estereoisómeros, tautómeros y similares, entendiéndose que puede que no todos los isómeros tengan el mismo nivel de actividad. Además, puede estar presente un polimorfismo cristalino para los compuestos representados por la fórmula. Cabe señalar que en el alcance de la presente divulgación está incluida cualquier forma cristalina, mezcla de formas cristalinas o anhídrido o hidrato de estas.

[0236] "Isomería" se refiere a compuestos que tienen fórmulas moleculares idénticas pero difieren en la secuencia de enlaces de sus átomos o en la disposición de sus átomos en el espacio. Los isómeros que difieren en la disposición de sus átomos en el espacio se denominan "estereoisómeros". Los estereoisómeros que no son imágenes especulares entre sí se denominan "diastereoisómeros" y los estereoisómeros que son imágenes especulares no superponibles entre sí se denominan "enantiómeros" o en algunas ocasiones isómeros ópticos. Una mezcla que contiene cantidades iguales de las formas enantioméricas individuales con quiralidad opuesta se denomina una "mezcla racémica".

[0237] Un átomo de carbono unido a cuatro sustituyentes no idénticos se denomina un "centro quiral".

[0238] La expresión "isómero quiral" se refiere a un compuesto con al menos un centro quiral. Los compuestos con más de un centro quiral pueden existir como un diastereómero individual o como una mezcla de diastereómeros, denominada "mezcla diastereomérica". Cuando un centro quiral está presente, un estereoisómero puede caracterizarse por la configuración absoluta (R o S) de ese centro quiral. La configuración absoluta se refiere a la disposición en el espacio de los sustituyentes unidos al centro quiral. Los sustituyentes unidos al centro quiral en consideración se clasifican de acuerdo con la *Regla de la Secuencia* de Cahn,

Ingold y Prelog. (Cahn *et al.*, *Angew. Chem. Inter. Edit.* 1966, 5, 385; errata 511; Cahn *et al.*, *Angew. Chem.* 1966, 78, 413; Cahn e Ingold, *J. Chem. Soc.* 1951 (Londres), 612; Cahn *et al.*, *Experientia* 1956, 12, 81; Cahn, *J. Chem. Educ.* 1964, 41, 116).

[0239] La expresión "isómero geométrico" se refiere a los diastereómeros que deben su existencia a una rotación impedida alrededor de los dobles enlaces o un conector de tipo cicloalquilo (por ejemplo, 1,3-ciclobutilo). Estas configuraciones se diferencian en sus nombres por los prefijos cis y trans, o Z y E, que indican que los grupos están en el mismo lado o en el lado opuesto del doble enlace en la molécula de acuerdo con las reglas de Cahn-Ingold-Prelog.

[0240] Se ha de entender que los compuestos de la presente divulgación se pueden representar como diferentes isómeros quirales o isómeros geométricos. También se debe entender que cuando los compuestos tienen formas isoméricas quirales o isoméricas geométricas, se pretende que todas las formas isoméricas estén incluidas en el alcance de la presente divulgación, y la denominación de los compuestos no excluye ninguna forma isomérica, entendiéndose que puede que no todos los isómeros tengan el mismo nivel de actividad.

[0241] Además, las estructuras y otros compuestos analizados en esta divulgación incluyen todos los isómeros atrópicos de estos, entendiéndose que puede que no todos los isómeros atrópicos tengan el mismo nivel de actividad. Los

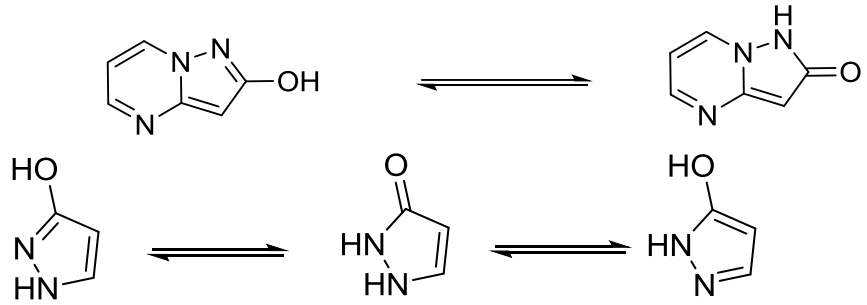
"isómeros atrópicos" son un tipo de estereoisómero en el que los átomos de dos isómeros están dispuestos de manera diferente en el espacio. Los isómeros atrópicos deben su existencia a una rotación restringida causada por el impedimento de rotación de los grupos grandes alrededor de un enlace central. Dichos isómeros atrópicos existen típicamente como una mezcla, aunque debido a los progresos recientes en las técnicas de cromatografía, ha sido posible separar mezclas de dos isómeros atrópicos en casos selectos.

[0242] El "tautómero" es uno de dos o más isómeros estructurales que existen en equilibrio y que se convierte fácilmente de una forma isomérica a otra. Esta conversión da como resultado la migración formal de un átomo de hidrógeno acompañado por un cambio de los dobles enlaces conjugados adyacentes. Los tautómeros existen como una mezcla de un conjunto tautomérico en solución. En las soluciones donde es posible la tautomerización, se alcanzará un equilibrio químico de los tautómeros. La proporción exacta de los tautómeros depende de varios factores, incluidos la temperatura, el disolvente y el pH. El concepto de tautómeros que pueden interconvertirse mediante tautomerizaciones se denomina tautomerismo.

[0243] De los diversos tipos de tautomería que son posibles, se observan normalmente dos. En la tautomería ceto-enol, se produce un cambio simultáneo de electrones y un átomo

de hidrógeno. La tautomería de anillo-cadena surge como resultado de la reacción del grupo aldehído (-CHO) en una molécula de cadena de azúcar con uno de los grupos hidroxi (-OH) de la misma molécula para darle una forma cíclica (en forma de anillo) como la mostrada por la glucosa.

[0244] Los pares tautoméricos comunes son: tautomería centona-enol, amida-nitrilo, lactama-lactima, amida-ácido imídico en los anillos heterocíclicos (*p. ej.*, en nucleobases, tales como guanina, timina y citosina), imina-enamina y enamina-enamina. Ejemplos de tautomería lactama-lactima son tal como se muestran a continuación.



[0245] Se ha de entender que los compuestos de la presente divulgación se pueden representar como diferentes tautómeros. También se debe entender que cuando los compuestos tienen formas tautoméricas, se pretende que todas las formas tautoméricas estén incluidas en el alcance de la presente divulgación, y la denominación de los compuestos no excluye a ninguna forma tautomérica. Se entenderá que puede que determinados tautómeros tengan un nivel de actividad superior a otros.

[0246] La expresión “polimorfos cristalinos”, “polimorfos” o “formas cristalinas” se refiere a estructuras cristalinas en las que un compuesto (o una sal o solvato de este) puede cristalizar en diferentes disposiciones de empaquetamiento cristalinas, todas las cuales tienen la misma composición elemental. Las diferentes formas cristalinas tienen habitualmente diferentes patrones de difracción de rayos X, espectros infrarrojos, puntos de fusión, dureza de densidad, forma cristalina, propiedades ópticas y eléctricas, estabilidad y solubilidad. El disolvente de recristalización, la velocidad de cristalización, la temperatura de almacenamiento y otros factores pueden provocar que domine una forma cristalina. Polimorfos cristalinos de los compuestos se pueden preparar mediante cristalización en diferentes condiciones.

[0247] Los compuestos de cualquier Fórmula descrita en la presente incluyen los propios compuestos así como también sus sales y sus solvatos, cuando proceda. Se puede formar una sal, por ejemplo, entre un anión y un grupo con carga positiva (por ejemplo, amino) en un compuesto bencénico sustituido. Aniones adecuados incluyen cloruro, bromuro, yoduro, sulfato, bisulfato, sulfamato, nitrato, fosfato, citrato, metanosulfonato, trifluoroacetato, glutamato, glucuronato, glutarato, malato, maleato, succinato, fumarato, tartrato, tosilato, salicilato, lactato, naftalenosulfonato y acetato

(por ejemplo, trifluoroacetato). La expresión "anión farmacéuticamente aceptable" se refiere a un anión adecuado para formar una sal farmacéuticamente aceptable. Asimismo, también se puede formar una sal entre un catión y un grupo con carga negativa (por ejemplo, carboxilato) en un compuesto bencénico sustituido. Los cationes adecuados incluyen el ion sodio, ion potasio, ion magnesio, ion calcio y un catión de amonio, tal como el ion tetrametilamonio. Los compuestos bencénicos sustituidos también incluyen aquellas sales que contienen átomos de nitrógeno cuaternario.

[0248] Adicionalmente, los compuestos de la presente divulgación, por ejemplo, las sales de los compuestos, pueden existir en forma hidratada o no hidratada (anhidra) o como solvatos con otras moléculas de disolvente. Los ejemplos no limitantes de hidratos incluyen monohidratos, dihidratos, etc. Los ejemplos no limitantes de solvatos incluyen solvatos de etanol, solvatos de acetona, etc.

[0249] “Solvato" se refiere a formas de adición de disolvente que contienen cantidades estequiométricas o no estequiométricas de disolvente. Algunos compuestos tienen tendencia a atrapar una proporción molar fija de moléculas de disolvente en el estado sólido cristalino, y formar así un solvato. En caso de que el disolvente sea agua, el solvato formado es un hidrato; y si el disolvente es alcohol, el solvato formado es un alcoholato. Los hidratos se forman por la

combinación de una o más moléculas de agua con una molécula de la sustancia en la que el agua mantiene su estado molecular como H_2O.

[0250] Tal como se utiliza en la presente, el término "análogo" se refiere a un compuesto químico que es estructuralmente similar a otro pero que difiere ligeramente en su composición (como en el remplazo de un átomo por un átomo de un elemento diferente o en la presencia de un grupo funcional particular, o el remplazo de un grupo funcional por otro grupo funcional). Por tanto, un análogo es un compuesto que es similar o comparable en su función y apariencia, pero no en la estructura u origen, al compuesto de referencia.

[0251] Tal como se define en la presente, el término "derivado" se refiere a compuestos que tienen una estructura central común y que están sustituidos con diversos grupos, como se describe en la presente. En algunas realizaciones, todos los compuestos representados por la Fórmula (II) son compuestos bi-heterocíclicos sustituidos y tienen la Fórmula (II) como un núcleo común.

[0252] El término "bioisóstero" se refiere a un compuesto que es el resultado del intercambio de un átomo o de un grupo de átomos con otro átomo o grupo de átomos, similar de manera amplia. El objetivo de un remplazo bioisostérico es crear un nuevo compuesto con propiedades biológicas similares al compuesto precursor. El reemplazo bioisostérico puede tener

una base fisicoquímica o topológica. Los ejemplos de bioisósteros de ácido carboxílico incluyen, sin carácter limitante, sulfonimidas de acilo, tetrazoles, sulfonatos y fosfonatos. Véase, *p. ej.*, Patani y LaVoie, *Chem. Rev.* 96, 3147-3176, 1996.

[0253] La presente divulgación pretende incluir todos los isótopos de los átomos que aparezcan en los presentes compuestos. Los isótopos incluyen aquellos átomos que tienen el mismo número atómico pero diferentes números másicos. A modo de ejemplo general y sin carácter limitante, los isótopos de hidrógeno incluyen tritio y deuterio y los isótopos de carbono incluyen C-13 y C-14.

[0254] Tal como se utiliza en la presente, las expresiones "una o más de A, B o C", "uno o más A, B o C", "uno o más de A, B y C", "una o más A, B y C", "seleccionado del grupo que consiste en A, B y C", "seleccionado de A, B y C", y similares se utilizan indistintamente y todos se refieren a una selección de un grupo que consiste en A, B y/o C, es decir, uno o más A, uno o más B, uno o más C, o cualquier combinación de los mismos, a menos que se indique lo contrario.

[0255] La presente divulgación proporciona métodos para la síntesis de los compuestos de cualquiera de las Fórmulas descritas en la presente. La presente divulgación también proporciona métodos detallados para la síntesis de diversos compuestos descritos de la presente divulgación de

acuerdo con los siguientes esquemas, así como los mostrados en los Ejemplos.

[0256] A lo largo de la descripción, cuando se describe que las composiciones tienen, incluyen o comprenden componentes específicos, se contempla que las composiciones también consistan esencialmente o consistan en los componentes citados. De manera similar, en los casos en que se describen métodos o procedimientos que tienen, incluyen o comprenden pasos del procedimiento específicos, los procedimientos también pueden estar constituidos esencialmente, o estar constituidos por, los pasos del procedimiento enumerados. Además, se debe entender que el orden de pasos o el orden para realizar determinadas acciones es inmaterial, en tanto que la invención siga siendo operativa. Además de ello, se pueden realizar simultáneamente dos o más pasos o acciones.

[0257] Los procedimientos sintéticos de la divulgación pueden tolerar una amplia variedad de grupos funcionales, por lo tanto se pueden utilizar diversos materiales de partida sustituidos. Los procedimientos proporcionan por lo general el compuesto final deseado en el final o casi el final del procedimiento global, aunque puede ser deseable en determinados casos convertir adicionalmente el compuesto en una sal farmacéuticamente aceptable de éste.

[0258] Compuestos de la presente divulgación se pueden preparar de varias maneras utilizando materiales de partida

comercializados, compuestos conocidos en la bibliografía o a partir de intermedios que se preparan fácilmente, empleando métodos y procedimientos sintéticos comunes conocidos por los expertos en la técnica o que resultarán evidentes para el experto tras la lectura del contenido de la presente. Métodos y procedimientos sintéticos comunes para la preparación de moléculas orgánicas y transformaciones y manipulaciones de grupos funcionales se pueden obtener a partir de la bibliografía científica relevante o a partir de libros de texto comunes en el campo. Aunque no se limita a ninguna o varias fuentes, textos clásicos, tales como Smith, M. B., March, J., *March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure*, 5ª edición, John Wiley & Sons: Nueva York, 2001; Greene, T.W., Wuts, P.G. M., *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3ª edición, John Wiley & Sons: Nueva York, 1999; R. Larock, *Comprehensive Organic Transformations*, VCH Publishers (1989); L. Fieser y M. Fieser, *Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley and Sons (1994); y L. Paquette, ed., *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley and Sons (1995), incorporados a modo de referencia a la presente, son libros de texto de síntesis orgánica de referencia útiles y reconocidos, conocidos por los profesionales de la técnica. Las siguientes descripciones de métodos sintéticos se designan para ilustrar, pero no limitar,

procedimientos generales para la preparación de compuestos de la presente divulgación.

[0259] Los compuestos de la presente divulgación se pueden preparar convenientemente mediante diversos métodos con los que estarán familiarizados los expertos en la técnica. Los compuestos de esta divulgación que tienen cualquiera de las Fórmulas descritas en la presente se pueden preparar de acuerdo con los procedimientos ilustrados en los siguientes Esquemas 1-4, a partir de materiales de partida comercializados o materiales de partida que se pueden preparar utilizando procesos de la bibliografía. Ciertas variables (tales como R^6 y R^7) en los Esquemas 1-4 son las definidas en cualquier Fórmula descrita en la presente, a menos que se especifique lo contrario.

[0260] Un experto ordinario en la técnica observará que durante las secuencias de reacción y los esquemas sintéticos descritos en la presente, se puede cambiar el orden de determinados pasos tal como la introducción y eliminación de grupos protectores.

[0261] Un experto ordinario en la técnica reconocerá que determinados grupos pueden requerir una protección de las condiciones de reacción mediante el uso de grupos protectores. También se pueden utilizar grupos protectores para diferenciar grupos funcionales similares en las moléculas. Una lista de grupos protectores y la forma de introducir y eliminar estos

grupos se puede consultar en Greene, T.W., Wuts, P.G. M., *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3ª edición, John Wiley & Sons: Nueva York, 1999.

[0262] Grupos protectores preferidos incluyen, sin carácter limitante:

[0263] Para un resto hidroxilo: TBS, bencilo, THP, Ac

[0264] Para ácidos carboxílicos: éster bencílico, éster metílico, éster etílico, éster alílico

[0265] Para aminas: Cbz, BOC, DMB

[0266] Para dioles: Ac (x2) TBS (x2), o cuando se consideran juntos, acetónidos

[0267] Para tioles: Ac

[0268] Para bencimidazoles: SEM, bencilo, PMB, DMB

[0269] Para aldehídos: acetales dialquílicos tales como dimetoxiacetal o dietilacetilo.

[0270] En los esquemas de reacción descritos en la presente, se pueden producir múltiples estereoisómeros. Cuando no se indica un estereoisómero en particular, se entiende que se refiere a todos los posibles estereoisómeros que se podrían producir a partir de la reacción. Un experto en la técnica reconocerá que las reacciones se pueden optimizar para obtener un isómero preferentemente, o se pueden diseñar nuevos esquemas para producir un único isómero. Si se producen mezclas, se pueden utilizar técnicas tales como cromatografía en capa fina

preparativa, HPLC preparativa, HPLC quiral preparativa o SFC preparativa para separar los isómeros.

[0271] Se utilizan las siguientes abreviaturas a lo largo de la memoria descriptiva y se definen como sigue:

[0272]	ACN	acetonitrilo
[0273]	Ac	acetilo
[0274]	AcOH	ácido acético
[0275]	$AlCl_3$	cloruro de aluminio
[0276]	BINAP	(2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo)
[0277]	t-BuOK	t-butóxido de potasio
[0278]	tBuONa o t-BuONa	t-butóxido de sodio
[0279]	a	ancho
[0280]	BOC	terc.-butoxicarbonilo
[0281]	Cbz	benciloxicarbonilo
[0282]	$CDCl_3CHCl_3$	cloroformo
[0283]	CH_2Cl_2	diclorometano
[0284]	CH_3CN	acetonitrilo
[0285]	$CsCO_3$	carbonato de cesio
[0286]	CH_3NO_3	nitrometano
[0287]	d	doblete
[0288]	dd	doble doblete
[0289]	dc	doble cuatriplete
[0290]	DCE	1,2 dicloroetano
[0291]	DCM	diclorometano

[0292]	Δ	calor
[0293]	δ	desplazamiento químico
[0294]	DIEA	N,N-diisopropiletilamina (base de Hunig)
[0295]	DMB	2,4-dimetoxibencilo
[0296]	DMF	N,N-dimetilformamida
[0297]	DMSO	dimetilsulfóxido
[0298]	DMSO-*d6*	dimetilsulfóxido deuterado
[0299]	EA o EtOAc	acetato de etilo
[0300]	ES	electronebulización
[0301]	Et_3N	trietilamina
[0302]	eq	equivalentes
[0303]	g	gramos
[0304]	h	horas
[0305]	H_2O	agua
[0306]	HCl	cloruro de hidrógeno o ácido clorhídrico
[0307]	HPLC	cromatografía líquida de alta resolución
[0308]	Hz	Hercio
[0309]	IPA	alcohol isopropílico
[0310]	i-PrOH	alcohol isopropílico
[0311]	J	constante de acoplamiento de RMN
[0312]	K_2CO_3	carbonato de potasio

[0313]	HI	yoduro de potasio
[0314]	KCN	cianuro de potasio
[0315]	LCMS o LC-MS	Cromatografía líquida-espectro de masas
[0316]	M	molar
[0317]	m	multiplete
[0318]	mg	miligramo
[0319]	MHz	megahercio
[0320]	mL	mililitro
[0321]	mm	milímetro
[0322]	mmol	milimol
[0323]	mol	mol
[0324]	[M+1]	ion molecular más una unidad de masa
[0325]	m/z	proporción masa/carga
[0326]	m-CPBA	ácido meta-cloroperbenzoico
[0327]	MeCN	Acetonitrilo
[0328]	MeOH	metanol
[0329]	MeI	Yoduro de metilo
[0330]	min	minutos
[0331]	µm	micras
[0332]	MsCl	Cloruro de mesilo
[0333]	MW	irradiación de microondas
[0334]	N	normal
[0335]	Na_2SO_4	sulfato de sodio

[0336]	NH_3	amoniaco
[0337]	$NaBH(AcO)_3$	triacetoxiborohidruro de sodio
[0338]	NaI	yoduro de sodio
[0339]	Na_2SO_4	sulfato de sodio
[0340]	NH_4Cl	cloruro de amonio
[0341]	NH_4HCO_3	bicarbonato de amonio
[0342]	nm	nanómetro
[0343]	NMP	N-metilpirrolidinona
[0344]	RMN	Resonancia Magnética Nuclear
[0345]	$Pd(OAc)_2$	acetato de paladio (II)
[0346]	Pd/C	Paladio sobre carbón
[0347]	$Pd_2(dba)_3$	Tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0)
[0348]	PMB	para metoxibencilo
[0349]	ppm	partes por millón
[0350]	$POCl_3$	cloruro de fosforilo
[0351]	HPLC-prep	Cromatografía Líquida de Alta Resolución preparativa
[0352]	PTSA	ácido para-toluenosulfónico
[0353]	p-TsOH	ácido para-toluenosulfónico
[0354]	TR	tiempo de retención
[0355]	TA	temperatura ambiente
[0356]	s	singulete
[0357]	t	triplete
[0358]	t-BuXPhos	2-Di-*tert*-butilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenilo

[0359] TEA Trietilamina

[0360] TFA ácido trifluoroacético

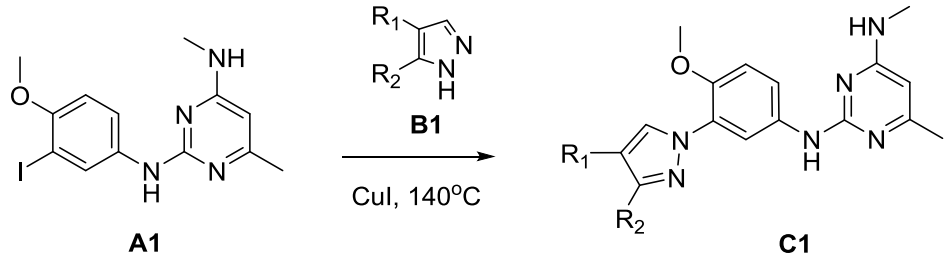
[0361] TfO triflato

[0362] THP tetrahidropirano

[0363] TsOH ácido tósico

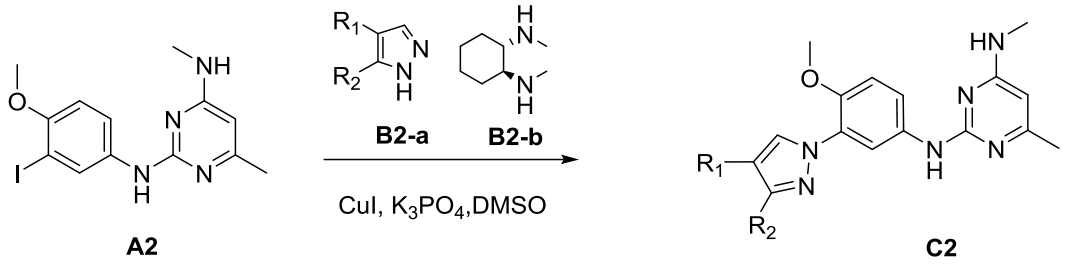
[0364] UV ultravioleta

Esquema 1



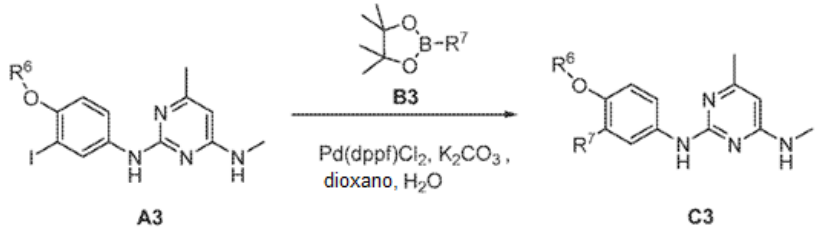
[0365] El esquema 1 muestra la síntesis de N2-(4-metoxi-3- (1H-pirazol-1-il) fenil)-N4,6-dimetilpirimidina-2,4-diamina **C1** siguiendo una ruta general. Un yoduro de arilo tal como N2-(3-yodo-4-metoxifenil)-N4,6-dimetilpirimidina-2,4-diamina **A1** o un reactivo similar se calienta en un disolvente orgánico (*p. ej.*, DMSO) con una sal de cobre (*p. ej.*, CuI) y un heterociclo que contiene nitrógeno (*p. ej.*, pirazol disustituido **B1**). El arilo o el análogo de heteroarilo **C1** sustituido resultante puede utilizarse en una elaboración adicional tal como la alquilación y la formación de sal.

Esquema 2



[0366] El esquema 2 muestra la síntesis de N2-(4-metoxi-3- (1H-pirazol-1-il) fenil)-N4,6-dimetilpirimidina-2,4-diamina **C2** siguiendo una ruta general alternativa. Un yoduro de arilo tal como N2-(3-yodo-4-metoxifenil)-N4,6-dimetilpirimidina-2,4-diamina **A2** o un reactivo similar se combina en un disolvente orgánico (*p. ej.*, DMSO) con una sal de cobre (*p. ej.*, CuI), una base suave (*p. ej.*, K_3PO_4), un ligando diamina (*p. ej.*, (1S,2S)-N1,N2-dimetilciclohexano-1,2-diamina **B2-b**) y un heterociclo que contiene nitrógeno (*p. ej.*, pirazol disustituido **B2-a**). El arilo o el análogo de heteroarilo **C2** sustituido resultante puede utilizarse en una elaboración adicional tal como la alquilación y la formación de sal.

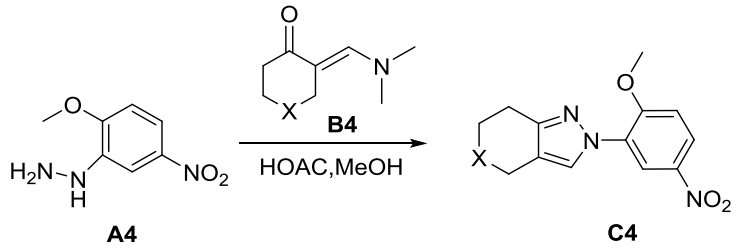
Esquema 3



[0367] El esquema 3 muestra la síntesis de N2-(4-fenil sustituido)-N4,6-dimetilpirimidina-2,4-diamina **C3** siguiendo

una ruta general. Un yoduro de ario tal como N2-(3-yodo-4-metoxifenil)-N4,6-dimetilpirimidina-2,4-diamina **A3** o un reactivo similar se combina en una mezcla de un disolvente orgánico (*p. ej.*, dioxano) y agua con un compuesto de paladio (II) (*p. ej.*, $Pd(dppf)Cl_2$), una base suave (*p. ej.*, K_2CO_3) y un boronato de arilo o heteroarilo (*p. ej.*, **B3**) para proporcionar un análogo de arilo o heteroarilo sustituido **C3**.

Esquema 4



[0368] El esquema 4 representa la síntesis del compuesto 2-(2-metoxi-5-nitrofenil)-2H-pirazolo **C4** siguiendo una ruta general (X puede ser CH_2 o NH u O) Una aril hidrazida, tal como (2-metoxi-5-nitrofenil) hidrazina **A4** o un reactivo similar se combina en un disolvente orgánico (*p. ej.*, metanol) con una enaminodicetona (*p. ej.*, **B4**) en presencia de un ácido (*p. ej.*, ácido acético) para proporcionar un compuesto intermedio de arilo o heteroarilo sustituido **C4** a través de una reacción de ciclocondensación.

[0369] Una persona experta ordinaria en la técnica reconocerá que en los esquemas anteriores el orden de muchos de los pasos es intercambiable.

[0370] Los compuestos de la presente divulgación inhiben la actividad histona-metiltransferasa de G9a, también conocida como KMT1C (lisina-metiltransferasa 1C) o EHMT2 (histona-metiltransferasa 2 eucromática), o un mutante de esta, y en consecuencia, en un aspecto de la divulgación, ciertos compuestos divulgados en la presente son candidatos para tratar o prevenir ciertas afecciones, enfermedades y trastornos en los que EHMT2 desempeña una función. La presente divulgación proporciona métodos para tratar afecciones y enfermedades cuya evolución se puede ver influida por la modulación del estado de metilación de histonas u otras proteínas, donde dicho estado de metilación está mediado al menos en parte por la actividad de EHMT2. La modulación del estado de metilación de histonas puede influir a su vez en el nivel de expresión de genes diana activados mediante metilación, y/o genes diana suprimidos mediante metilación. El método incluye administrar a un sujeto que necesite un tratamiento de este tipo, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente divulgación o un estereoisómero, solvato, polimorfo o sal farmacéuticamente aceptable de esta.

[0371] A menos que se afirme lo contrario, cualquier descripción de un método de tratamiento incluye el uso de los compuestos para proporcionar un tratamiento o profilaxis de este tipo tal como se describe en la presente, así como también el uso de los compuestos para preparar un medicamento para

tratar o prevenir una afección de este tipo. El tratamiento incluye el tratamiento de animales humanos o no humanos incluidos roedores y otros modelos de enfermedades.

[0372] En otro aspecto más, la divulgación se refiere a un método para modular la actividad de EHMT2, que cataliza la dimetilación de la lisina 9 en la histona H3 (H3K9) en un sujeto que lo necesite. En algunas realizaciones, el método comprende el paso de administrar a un sujeto que tiene un cáncer que expresa un EHMT2 mutante, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto descrito en la presente, en el que el o los compuestos inhibe o inhiben la actividad de histona metiltransferasa del EHMT2, tratando así el cáncer.

[0373] En algunas realizaciones, el cáncer mediado por EHMT2 se selecciona del grupo que consiste en leucemia, carcinoma de próstata, carcinoma hepatocelular y cáncer de pulmón.

[0374] En algunas realizaciones, los compuestos descritos en la presente pueden utilizarse para tratar el cáncer. En algunas realizaciones, el cáncer es un cáncer hematológico.

[0375] En algunas realizaciones, el cáncer se selecciona del grupo que consiste en cáncer de cerebro y del sistema nervioso central (SNC), cáncer de cabeza y cuello, cáncer de riñón, cáncer de ovario, cáncer de páncreas,

leucemia, cáncer de pulmón, linfoma, mieloma, sarcoma, cáncer de mama y cáncer de próstata. Preferentemente, un sujeto que lo necesita es uno que ha padecido, está padeciendo o está predispuesto a desarrollar cáncer de cerebro y del SNC, cáncer de riñón, cáncer de ovario, cáncer pancreático, leucemia, linfoma, mieloma y/o sarcoma. El cáncer de cerebro y del SNC central a modo de ejemplo incluye meduloblastoma, oligodendroglioma, tumor teratoide/rabdoide atípico, carcinoma de los plexos coroideos, papiloma de los plexos coroideos, ependimoma, glioblastoma, meningioma, tumor neuroglial, oligoastrocitoma, oligodendroglioma y pineoblastoma. El cáncer de ovario a modo de ejemplo incluye adenocarcinoma de células claras de ovario, adenocarcinoma endometrioide de ovario y adenocarcinoma seroso de ovario. El cáncer pancreático a modo de ejemplo incluye adenocarcinoma ductal pancreático y tumor endocrino pancreático. El sarcoma a modo de ejemplo incluye condrosarcoma, sarcoma de células claras de tejidos blandos, sarcoma de Ewing, tumor estromal gastrointestinal, osteosarcoma, rabdomiosarcoma y sarcoma no especificado (NOS, por sus siglas en inglés). Alternativamente, los cánceres a tratar por los compuestos de la divulgación son cánceres no NHL.

[0376] En algunas realizaciones, el cáncer se selecciona del grupo que consiste en leucemia mieloide aguda (AML) o leucemia linfocítica crónica (CLL), meduloblastoma,

oligodendroglioma, adenocarcinoma de células claras de ovario, adenocarcinoma endometrioide de ovario, adenocarcinoma seroso de ovario, adenocarcinoma pancreático ductal, tumor pancreático endocrino, tumor rabdoide maligno, astrocitoma, tumor teratoide/rabdoide atípico, carcinoma del plexo coroideo, papiloma del plexo coroideo, ependimoma, glioblastoma, meningioma, tumor neuroglial, oligoastrocitoma, oligodendroglioma, pineoblastoma, carcinosarcoma, cordoma, tumor de células germinales extragonadal, tumor rabdoide extrarrenal, schwannoma, carcinoma de células escamosas de la piel, condrosarcoma, sarcoma de células claras de tejido blando, sarcoma de ewing, tumor estromal gastrointestinal, osteosarcoma, rabdomiosarcoma y sarcoma no especificado de otra manera (NOS). Preferentemente, el cáncer es leucemia mieloide aguda (LMA), leucemia linfocítica crónica (LLC), meduloblastoma, adenocarcinoma de células claras de ovario, adenocarcinoma endometrioide de ovario, adenocarcinoma ductal pancreático, tumor rabdoide maligno, tumor teratoide/rabdoide atípico, carcinoma de los plexos coroideos, papiloma de los plexos coroideos, glioblastoma, meningioma, pineoblastoma, carcinosarcoma, tumor rabdoide extrarrenal, schwannoma, carcinoma de células escamosas de la piel, condrosarcoma, sarcoma de Ewing, sarcoma epitelioide, carcinoma medular renal, linfoma de linfocitos B grandes difuso, linfoma folicular y/o sarcoma NOS.

[0377] En algunas realizaciones, el cáncer es linfoma, leucemia o melanoma. En algunas realizaciones, el cáncer es un linfoma seleccionado del grupo que consiste en linfoma folicular, linfoma difuso de células B grandes (DLBCL) y linfoma de Burkitt y linfoma no Hodgkin. Preferiblemente, el linfoma es linfoma no Hodgkin (NHL), linfoma folicular o linfoma difuso de células B grandes. Alternativamente, la leucemia es leucemia mielógena crónica (CML), leucemia mieloide aguda, leucemia linfocítica aguda o leucemia de linaje mixto.

[0378] En algunas realizaciones, el trastorno mediado por EHMT2 es un trastorno hematológico.

[0379] El o los compuestos de la presente divulgación inhibe(n) la actividad histona-metiltransferasa de EHMT2 o un mutante de esta y, en consecuencia, la presente divulgación también proporciona métodos para tratar afecciones y enfermedades cuya evolución se puede ver influida por la modulación del estado de metilación de histonas u otras proteínas, donde dicho estado de metilación está mediado al menos en parte por la actividad de EHMT2. En un aspecto de la divulgación, ciertos compuestos divulgados en la presente son candidatos para tratar o prevenir ciertas afecciones, enfermedades y trastornos. La modulación del estado de metilación de histonas puede influir a su vez en el nivel de expresión de genes diana activados mediante metilación, y/o genes diana suprimidos mediante metilación. El método incluye

administrar a un sujeto que necesite un tratamiento de este tipo, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente divulgación.

[0380] Tal como se utiliza en la presente, un "sujeto" puede intercambiarse por un "sujeto que lo necesita", los cuales se refieren a un sujeto que padece un trastorno en el que la metilación de proteínas mediada por EHMT2 desempeña una función o un sujeto que presenta un riesgo mayor de desarrollar un trastorno de este tipo respecto al de la población en general. Un "sujeto" incluye un mamífero. El mamífero puede ser, *p. ej.*, un ser humano o mamífero no humano apropiado, tal como un primate, ratón, rata, perro, gato, vaca, caballo, cabra, camello, oveja o un cerdo. El sujeto puede ser también un pájaro o ave de corral. En una realización, el mamífero es un ser humano. Un sujeto que lo necesita puede ser uno al que previamente se le ha diagnosticado o se ha identificado que padece cáncer o una afección precancerosa. Un sujeto que lo necesita puede ser también uno que padece (por ejemplo, está aquejado de) cáncer o una afección precancerosa. Como alternativa, un sujeto que lo necesita puede ser uno que presenta un riesgo mayor de desarrollar un trastorno de este tipo respecto a la población en general (*es decir*, un sujeto que está predispuesto a desarrollar un trastorno de este tipo respecto a la población en general). Un sujeto que lo necesita puede padecer una afección precancerosa. Un sujeto que lo

necesite puede tener un cáncer resistente o refractario (es decir, un cáncer que no responde o que aún no ha respondido al tratamiento). El sujeto puede ser resistente al comienzo del tratamiento o se puede volver resistente durante el tratamiento. En algunas realizaciones, el sujeto que lo necesita padece recidiva del cáncer tras remisión con la terapia más reciente. En algunas realizaciones, el sujeto que lo necesita recibió todas las terapias eficaces conocidas para el tratamiento de cáncer y estas fracasaron. En algunas realizaciones, el sujeto que lo necesita recibió al menos una terapia previa. En una realización preferida, el sujeto padece cáncer o una afección cancerosa. En algunas realizaciones, el cáncer es leucemia, carcinoma de próstata, carcinoma hepatocelular y cáncer de pulmón.

[0381] Tal como se utiliza en la presente, la expresión "compuesto candidato" se refiere a un compuesto de la presente divulgación, o un solvato, polimorfo o sal farmacéuticamente aceptable del este, que se ha sometido o se someterá a pruebas en uno o más ensayos biológicos *in vitro* o *in vivo*, para determinar si es probable que ese compuesto produzca una respuesta biológica o médica deseada en una célula, tejido, sistema, animal o ser humano que está buscando un investigador o profesional sanitario. Un compuesto candidato es un compuesto de la presente divulgación, o un solvato, polimorfo o sal farmacéuticamente aceptable de este. La respuesta biológica o

médica puede ser el tratamiento del cáncer. La respuesta biológica o médica puede ser el tratamiento o la prevención de un trastorno proliferativo celular. La respuesta o efecto biológicos también puede incluir un cambio en la proliferación o crecimiento celulares que ocurre *in vitro* o en un modelo en animales, así como también otros cambios biológicos que se pueden observar *in vitro*. Los ensayos biológicos *in vitro* o *in vivo* pueden incluir, sin carácter limitante, ensayos de actividad enzimática, ensayos de desplazamiento de la movilidad electroforética, ensayos de genes indicadores, ensayos de viabilidad celular *in vitro* y los ensayos descritos en la presente.

[0382] En algunas realizaciones, un ensayo biológico *in vitro* que se puede utilizar incluye las etapas de (1) mezclar un sustrato de histona (*p. ej.*, una muestra de histona aislada o un péptido de histona aislado representativo de los residuos de histona H3 1-15) con enzimas EHMT2 recombinantes; (2) añadir un compuesto de la divulgación a esta mezcla; (3) añadir S-adenosil metionina (SAM) no radiactiva y marcada con ^{3}H para iniciar la reacción; (4) añadir una cantidad excesiva de SAM no radiactiva para detener la reacción; (4) separar por lavado la ^{3}H-SAM libre no incorporada; y (5) detectar la cantidad de sustrato de histona marcada con ^{3}H mediante cualquier método conocido en la técnica (*p. ej.*, mediante un lector de placas TopCount de PerkinElmer).

[0383] En algunas realizaciones, un estudio *in vitro* que se puede utilizar incluye los pasos de (1) tratar células cancerosas (*p. ej.*, células de cáncer de mama) con un compuesto de esta divulgación; (2) incubar las células durante un período de tiempo establecido; (3) fijar las células; (4) tratar las células con anticuerpos primarios que se unen a sustratos de histonas dimetiladas; (5) tratar las células con un anticuerpo secundario (*p. ej.*, un anticuerpo conjugado con un tinte infrarrojo); (6) detectar la cantidad de anticuerpo unido por cualquier método conocido en la técnica (*p. ej.*, mediante un escáner de infrarrojos Licor Odyssey).

[0384] Tal como se utiliza en la presente, el término "tratamiento" o "tratar" describe el manejo y cuidado de un paciente con el fin de combatir una enfermedad, afección o trastorno e incluye la administración de un compuesto de la presente divulgación, o un solvato, polimorfo o sal farmacéuticamente aceptable de este, para aliviar los síntomas o las complicaciones de una enfermedad, afección o trastorno, o para eliminar la enfermedad, afección o trastorno. El término "tratar" puede incluir también tratamiento de una célula *in vitro* o un modelo en animales.

[0385] Un compuesto de la presente divulgación, o un solvato, polimorfo o sal farmacéuticamente aceptable de este, también se puede utilizar para prevenir una enfermedad, afección o trastorno relevante o utilizar para identificar

candidatos adecuados para tales fines. Tal como se utiliza en la presente, la expresión "que previene", "prevenir" o "proteger contra" describe la reducción o eliminación de la aparición de los síntomas o complicaciones de tal enfermedad, afección o trastorno.

[0386] Un experto en la técnica se puede remitir a textos de referencia generales para consultar descripciones detalladas de técnicas conocidas comentadas en la presente o técnicas equivalentes. Estos textos incluyen Ausubel *et al.*, *Current Protocols in Molecular Biology*, John Wiley and Sons, Inc. (2005); Sambrook *et al.*, *Molecular Cloning, A Laboratory Manual* (3ª edición), Cold Spring Harbor Press, Cold Spring Harbor, Nueva York (2000); Coligan *et al.*, *Current Protocols in Immunology*, John Wiley & Sons, N.Y.; Enna *et al.*, *Current Protocols in Pharmacology*, John Wiley & Sons, N.Y.; Fingl *et al.*, *The Pharmacological Basis of Therapeutics* (1975), *Remington's Pharmaceutical Sciences*, Mack Publishing Co., Easton, PA, 18ª edición (1990). Por supuesto, también se puede hacer referencia a estos textos en la preparación o la utilización de un aspecto de la divulgación.

[0387] Tal como se utiliza en la presente, "terapia de combinación" o "co-terapia" incluye la administración de un compuesto de la presente divulgación, o una de sus sales, polimorfos o solvatos farmacéuticamente aceptables, y al menos un segundo agente como parte de un régimen de tratamiento

específico destinado a proporcionar el efecto beneficioso de la acción conjunta de estos agentes terapéuticos. El efecto beneficioso de la combinación incluye, sin carácter limitante, la acción conjunta farmacocinética o farmacodinámica que es el resultado de la combinación de los agentes terapéuticos.

[0388] La presente divulgación también proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de cualquiera de las Fórmulas descritas en la presente combinado con al menos un excipiente o portador farmacéuticamente aceptable.

[0389] Una "composición farmacéutica" es una formulación que contiene los compuestos de la presente divulgación en una forma adecuada para la administración a un sujeto. En una realización, la composición farmacéutica es a granel o en una forma farmacéutica unitaria. La forma farmacéutica unitaria es cualquiera de una variedad de formas, incluidas, por ejemplo, una cápsula, una bolsa i.v., un comprimido, una única bomba en un inhalador de aerosol o un vial. La cantidad de principio activo (*p. ej.*, una formulación del compuesto divulgado o una sal, hidrato, solvato o isómero de este) en una dosis unitaria de una composición es una cantidad eficaz y se varía de acuerdo con el tratamiento particular involucrado. Un experto en la técnica apreciará que a veces es necesario realizar variaciones habituales en la dosificación dependiendo de la edad y estado del paciente. La

dosificación también dependerá de la vía de administración. Se contemplan una variedad de vías, incluidas oral, pulmonar, rectal, parenteral, transdérmica, subcutánea, intravenosa, intramuscular, intraperitoneal, por inhalación, bucal, sublingual, intrapleural, intratecal, intranasal, y similares. Las formas farmacéuticas para la administración tópica o transdérmica de un compuesto de esta divulgación incluyen polvos, pulverizados, pomadas, pastas, cremas, lociones, geles, soluciones, parches e inhalantes. En una realización, el compuesto activo se mezcla en condiciones estériles con un portador farmacéuticamente aceptable, y con cualesquiera conservantes, tampones o propulsores que se requieran.

[0390] Tal como se utiliza en la presente, la frase "farmacéuticamente aceptable" se refiere a aquellos compuestos, aniones, cationes, materiales, composiciones, portadores y/o formas de dosificación que son, dentro del alcance del criterio médico razonable, adecuados para su uso en contacto con los tejidos de seres humanos y animales sin excesiva toxicidad, irritación, respuesta alérgica, u otro problema o complicación, acorde con una relación riesgo/beneficio razonable.

[0391] "Excipiente farmacéuticamente aceptable" se refiere a un excipiente que es útil para preparar una composición farmacéutica que es por lo general segura, atóxica y no es indeseable ni biológicamente ni de otro modo, e incluye

un excipiente que es aceptable para su uso veterinario así como también para su uso farmacéutico en seres humanos. Un "excipiente farmacéuticamente aceptable", tal como se utiliza en la memoria descriptiva y las reivindicaciones, incluye tanto uno como más de un excipiente de este tipo.

[0392] Una composición farmacéutica de la divulgación se formula para que sea compatible con su vía de administración prevista. Ejemplos de vías de administración incluyen administración parenteral, *p. ej.*, intravenosa, intradérmica, subcutánea, oral (*p. ej.*, inhalación), transdérmica (tópica) y transmucosa. Las soluciones o suspensiones utilizadas para la aplicación parenteral, intradérmica o subcutánea pueden incluir los siguientes componentes: un diluyente estéril tal como agua para inyección, solución salina, aceites fijos, polietilenglicoles, glicerina, propilenglicol u otros disolventes sintéticos; agentes antibacterianos tales como alcohol bencílico o metilparabenos; antioxidantes tales como ácido ascórbico o bisulfito de sodio; agentes quelantes tales como ácido etilendiaminotetraacético; tampones tales como acetatos, citratos o fosfatos, y agentes para ajustar la tonicidad tales como cloruro de sodio o dextrosa. Se puede ajustar el pH con ácidos o bases, tales como ácido clorhídrico o hidróxido de sodio. La preparación parenteral se puede introducir en ampollas, jeringuillas desechables o viales de múltiples dosis hechos de vidrio o plástico.

[0393] Un compuesto o composición farmacéutica de la divulgación se puede administrar a un sujeto en muchos de los métodos muy conocidos actualmente utilizados para el tratamiento quimioterapéutico. En algunas realizaciones, para el tratamiento de cánceres, un compuesto de la divulgación puede inyectarse directamente en tumores, inyectarse en el torrente sanguíneo o cavidades corporales o tomarse por vía oral o aplicarse a través de la piel con parches. La dosis elegida debe ser suficiente para constituir un tratamiento eficaz, pero no tan alta como para producir efectos secundarios inaceptables. El estado de la afección patológica (*p. ej.*, cáncer, estado precanceroso y similares) y la salud del paciente se deben monitorizar preferentemente de cerca durante el tratamiento y durante un periodo razonable después de este.

[0394] La expresión "cantidad terapéuticamente eficaz", tal como se utiliza en la presente, se refiere a una cantidad de un agente farmacéutico para tratar, mejorar o prevenir una enfermedad o afección identificada, o para presentar un efecto terapéutico o inhibidor detectable. El efecto se puede detectar mediante cualquier método de ensayo conocido en la técnica. La cantidad eficaz precisa para un sujeto dependerá del peso corporal, el tamaño y la salud del sujeto; la naturaleza y la extensión de la afección; y el agente terapéutico o la combinación de agentes terapéuticos seleccionados para la administración. Se pueden determinar

cantidades terapéuticamente eficaces para una situación dada mediante experimentación habitual que está comprendida en los conocimientos y el criterio del profesional sanitario. En un aspecto preferido, la enfermedad o afección que se va a tratar es cáncer. En otro aspecto, la enfermedad o afección que se va a tratar es un trastorno proliferativo celular.

[0395] Para cualquier compuesto, la cantidad terapéuticamente eficaz se puede estimar inicialmente bien en ensayos de cultivo celular, por ejemplo, de células neoplásicas, o bien en modelos en animales, normalmente ratas, ratones, conejos, perros o cerdos. El modelo en animales también se puede utilizar para determinar el intervalo de concentración y la vía de administración apropiados. Dicha información se puede utilizar después para determinar dosis y vías útiles para la administración en seres humanos. Se pueden determinar la toxicidad y eficacia terapéutica/profiláctica mediante procedimientos farmacéuticos convencionales en cultivos celulares o en animales de experimentación, por ejemplo, DE_{50} (la dosis terapéuticamente eficaz en un 50% de la población) y DL_{50} (la dosis letal para un 50% de la población). La relación de dosis entre los efectos tóxicos y terapéuticos es el índice terapéutico, y se puede expresar como la relación, DL_{50}/DE_{50}. Se prefieren composiciones farmacéuticas que presenten grandes índices terapéuticos. Puede que la dosificación varíe dentro de este intervalo dependiendo de la

forma farmacéutica empleada, la sensibilidad del paciente y la vía de administración.

[0396] Se ajustan la dosificación y administración para proporcionar niveles suficientes del principio o los principios activos o para mantener el efecto deseado. Los factores que puede que se tengan en cuenta incluyen la gravedad del estado patológico, salud general del sujeto, edad, peso y género del sujeto, dieta, momento y frecuencia de administración, combinación(combinaciones) de fármacos, sensibilidades de reacción y tolerancia/respuesta al tratamiento. Puede que se administren composiciones farmacéuticas de acción prolongada cada 3 o 4 días, cada semana o una vez cada dos semanas dependiendo de la semivida y de la velocidad de aclaramiento de la formulación particular.

[0397] Las composiciones farmacéuticas que contienen compuestos activos de la presente divulgación se pueden fabricar de una manera conocida generalmente, por ejemplo, por medio de procesos tradicionales de mezclado, disolución, granulación, preparación de grageas, levigación, emulsionamiento, encapsulación, atrapamiento o liofilización. Las composiciones farmacéuticas se pueden formular de manera tradicional utilizando uno o más portadores farmacéuticamente aceptables que comprenden excipientes y/o auxiliares que facilitan el procesamiento de los compuestos activos en preparados que se pueden utilizar desde un punto de vista

farmacéutico. Por supuesto, la formulación adecuada depende de la vía de administración elegida.

[0398] Las composiciones farmacéuticas adecuadas para uso inyectable incluyen soluciones acuosas estériles (cuando son solubles en agua) o dispersiones y polvos estériles para la preparación extemporánea de soluciones o dispersiones inyectables estériles. Para la administración intravenosa, los portadores adecuados incluyen solución salina fisiológica, agua bacteriostática, Cremophor EL™ (BASF, Parsippany, N.J,) o solución salina tamponada con fosfato (PBS). En todos los casos, la composición debe ser estéril y debe ser líquida en una medida en la que sea fácil de inyectar. Debe ser estable en las condiciones de fabricación y almacenamiento y se debe proteger frente a la acción contaminante de microorganismos tales como bacterias y hongos. El portador puede ser un disolvente o medio de dispersión que contiene, por ejemplo, agua, etanol, poliol (por ejemplo, glicerol, propilenglicol y polietilenglicol líquido, y similares), y mezclas adecuadas de estos. Se puede mantener la fluidez apropiada, por ejemplo, mediante el uso de un recubrimiento tal como lecitina, mediante el mantenimiento del tamaño de partícula requerido en el caso de dispersiones y mediante el uso de tensioactivos. Se puede lograr la prevención de la acción de microorganismos mediante diversos agentes antibacterianos y antifúngicos, por ejemplo, parabenos, clorobutanol, fenol, ácido ascórbico, timerosal y

similares. En muchos casos, será preferible incluir en la composición agentes isotónicos, por ejemplo, azúcares, polialcoholes, tales como manitol y sorbitol, y cloruro de sodio. Se puede conseguir la absorción prolongada de las composiciones inyectables incluyendo en la composición un agente que retrase la absorción, por ejemplo, monoestearato de aluminio y gelatina.

[0399] Se pueden preparar soluciones inyectables estériles incorporando el compuesto activo en la cantidad requerida en un disolvente adecuado con uno o una combinación de ingredientes enumerados anteriormente, según se requiera, seguido por esterilización por filtración. Generalmente, se preparan dispersiones incorporando el compuesto activo en un vehículo estéril que contiene un medio de dispersión básico y los otros componentes requeridos de los enumerados anteriormente. En el caso de polvos estériles para la preparación de soluciones inyectables estériles, los métodos de preparación son secado al vacío y liofilización que producen un polvo del principio activo más cualquier ingrediente deseado adicional a partir de una solución esterilizada por filtración con anterioridad de estos.

[0400] Las composiciones orales incluyen por lo general un diluyente inerte o un portador farmacéuticamente aceptable comestible. Se pueden introducir en cápsulas de gelatina o comprimirse para obtener comprimidos. A efectos de

la administración terapéutica oral, el compuesto activo se puede incorporar con excipientes y utilizarse en forma de comprimidos, pastillas o cápsulas. También se pueden preparar composiciones orales utilizando un portador líquido para su uso como colutorio, donde el compuesto en el portador líquido se aplica por vía oral, se hace un enjuague y se expectora o se traga. Se pueden incluir agentes aglutinantes y/o materiales adyuvantes farmacéuticamente compatibles como parte de la composición. Los comprimidos, píldoras, cápsulas, pastillas y similares pueden contener cualquiera de los siguientes ingredientes, o compuestos de naturaleza similar: un aglutinante tal como celulosa microcristalina, goma tragacanto o gelatina; un excipiente tal como almidón o lactosa, un agente desintegrante tal como ácido algínico, Primogel o almidón de maíz; un lubricante tal como estearato de magnesio o Sterotes; un deslizante tal como dióxido de silicio coloidal; un agente edulcorante tal como sacarosa o sacarina; o un agente saborizante tal como menta, salicilato de metilo o saborizante de naranja.

[0401] Para la administración por inhalación, los compuestos se suministran en forma de un pulverizado de aerosol desde un dispensador o recipiente presurizado, que contiene un propulsor adecuado, por ejemplo, un gas tal como dióxido de carbono, o un nebulizador.

[0402] La administración sistémica también puede ser por medios transmucosos o transdérmicos. Para la administración transmucosa o transdérmica, se utilizan en la formulación penetrantes apropiados para la barrera que deben penetrar. En general se conocen dichos penetrantes en la técnica e incluyen, por ejemplo, para la administración transmucosa, detergentes, sales biliares y derivados del ácido fusídico. La administración transmucosa se puede lograr mediante el uso de pulverizados nasales o supositorios. Para la administración transdérmica, los compuestos activos se formulan en pomadas, ungüentos, geles o cremas como se conoce de manera general en la técnica.

[0403] Los compuestos activos se pueden preparar con portadores farmacéuticamente aceptables que protegerán el compuesto frente a una rápida eliminación del cuerpo, tal como una formulación de liberación controlada, incluidos implantes y sistemas de suministro microencapsulados. Se pueden utilizar polímeros biodegradables, biocompatibles, tales como etileno-acetato de vinilo, polianhídridos, ácido poliglicólico, colágeno, poliortoésteres y ácido poliláctico. Resultarán evidentes para los expertos en la técnica los métodos para la preparación de tales formulaciones. Los materiales también se pueden obtener de proveedores comerciales como Alza Corporation y Nova Pharmaceuticals, Inc. También se pueden utilizar suspensiones liposomales (incluidos liposomas dirigidos a

células infectadas con anticuerpos monoclonales contra antígenos víricos) como portadores farmacéuticamente aceptables. Estos se pueden preparar de acuerdo con métodos conocidos por los expertos en la técnica, por ejemplo, tal como se describe en la pat. de EE. UU. n.º 4,522,811.

[0404] Resulta especialmente ventajoso formular composiciones orales o parenterales en una forma farmacéutica unitaria para una fácil administración y uniformidad de dosificación. La forma farmacéutica unitaria, tal como se utiliza en la presente, se refiere a unidades físicamente discretas adecuadas como dosificaciones unitarias para el sujeto que se va a tratar; conteniendo cada unidad una cantidad predeterminada del compuesto activo calculada para producir el efecto terapéutico deseado asociado con el portador farmacéutico requerido. Las especificaciones para las formas farmacéuticas unitarias de la divulgación están dictadas por las características únicas del compuesto activo y el efecto terapéutico particular que se quiere lograr y dependen directamente de estos.

[0405] En aplicaciones terapéuticas, las dosificaciones de las composiciones farmacéuticas utilizadas de acuerdo con la divulgación varían dependiendo del agente, la edad, peso y estado clínico del paciente receptor, y la experiencia y criterio del profesional sanitario o facultativo que administra el tratamiento, entre otros factores que afectan

a la dosificación seleccionada. Generalmente, la dosis debe ser suficiente para dar como resultado la ralentización, y preferiblemente la regresión, del crecimiento tumoral y también provocar preferentemente la regresión completa del cáncer. Las dosificaciones pueden estar comprendidas entre aproximadamente 0.01 mg/kg al día y aproximadamente 5000 mg/kg al día. En aspectos preferidos, las dosificaciones pueden estar comprendidas entre aproximadamente 1 mg/kg al día y aproximadamente 1000 mg/kg al día. En un aspecto, la dosis estará en el intervalo de aproximadamente 0.1 mg/día a aproximadamente 50 g/día; de aproximadamente 0.1 mg/día a aproximadamente 25 g/día; de aproximadamente 0.1 mg/día a aproximadamente 10 g/día; de aproximadamente 0.1 mg a aproximadamente 3 g/día; o de aproximadamente 0.1 mg a aproximadamente 1 g/día, en dosis individuales, divididas o continuas (dosis que se pueden ajustar para el peso del paciente en kg, área de superficie corporal en m^2 y edad en años). Una cantidad eficaz de un agente farmacéutico es la que proporciona una mejora identificable de manera objetiva que observa el profesional sanitario u otro observador cualificado. En algunas realizaciones, la regresión de un tumor en un paciente puede medirse con referencia al diámetro de un tumor. La disminución en el diámetro de un tumor indica regresión. La regresión también está indicada por la incapacidad de los tumores de reaparecer después de haber detenido el tratamiento.

Tal como se utiliza en la presente, la expresión "manera eficaz de dosificación" se refiere a una cantidad de un compuesto activo para producir el efecto biológico deseado en un sujeto o célula.

[0406] Las composiciones farmacéuticas se pueden incluir en un envase, paquete o dispensador junto con instrucciones para su administración.

[0407] Los compuestos de la presente divulgación pueden formar además sales. Todas estas formas también están contempladas dentro del alcance de la divulgación reivindicada.

[0408] Tal como se utiliza en la presente, la expresión "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a derivados de los compuestos de la presente divulgación donde el compuesto precursor se modifica preparando sales ácidas o básicas de este. Ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen, sin carácter limitante, sales de ácidos minerales u orgánicos de residuos básicos tales como aminas, sales alcalinas u orgánicas de residuos ácidos tales como ácidos carboxílicos y similares. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen las sales atóxicas tradicionales o las sales de amonio cuaternario del compuesto original formadas, por ejemplo, a partir de ácidos inorgánicos u orgánicos atóxicos. En algunas realizaciones, sales convencionales no tóxicas de este tipo incluyen, pero no se limitan a las derivadas de ácidos inorgánicos y orgánicos seleccionados de ácido 2-

acetoxibenzoico, 2-hidroxietanosulfónico, acético, ascórbico, bencenosulfónico, benzoico, bicarbónico, carbónico, cítrico, edético, etanodisulfónico, 1,2-etanosulfónico, fumárico, glucoheptónico, glucónico, glutámico, glicólico, glicolilarsanílico, hexilresorcínico, hidrabámico, bromhídrico, clorhídrico, yodhídrico, hidroximaleico, hidroxinaftoico, isetiónico, láctico, lactobiónico, laurilsulfónico, maleico, mandélico, metanosulfónico, napsílico, nítrico, oxálico, pamoico, pantoténico, fenilacético, fosfórico, poligalacturónico, propiónico, salicílico, esteárico, subacético, succínico, sulfámico, sulfanílico, sulfúrico, tánico, tartárico, toluenosulfónico, y los ácidos de amina que se aparecen comúnmente, *p. ej.*, glicina, alanina, fenilalanina, arginina, etc.

[0409] Otros ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen ácido hexanoico, ácido ciclopentanopropiónico, ácido pirúvico, ácido malónico, ácido 3-(4-hidroxibenzoil)benzoico, ácido cinámico, ácido 4-clorobencenosulfónico, ácido 2-naftalenosulfónico, ácido 4-toluenosulfónico, ácido canforsulfónico, ácido 4-metilbiciclo-[2.2.2]-oct-2-eno-1-carboxílico, ácido 3-fenilpropiónico, ácido trimetilacético, ácido butilacético terciario, ácido mucónico y similares. La presente divulgación también abarca las sales formadas cuando un protón ácido presente en el compuesto parental es reemplazado por un ion metálico, *p. ej.*,

un ion de metal alcalino, un ion alcalinotérreo o un ion de aluminio; o se coordina con una base orgánica tal como etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, trometamina, N-metilgiucamina y similares. En la forma salina, se entiende que la proporción del compuesto respecto al catión o anión de la sal puede ser de 1:1 o cualquier proporción que no sea 1:1, por ejemplo, 3:1, 2:1, 1:2 o 1:3.

[0410] Se debe entender que todas las referencias a sales farmacéuticamente aceptables incluyen formas de adición de disolvente (solvatos) o formas cristalinas (polimorfos) tal como se define en la presente, de la misma sal.

[0411] Los compuestos de la presente divulgación también se pueden preparar como ésteres, por ejemplo, ésteres farmacéuticamente aceptables. En algunas realizaciones, un grupo funcional de ácido carboxílico en un compuesto puede convertirse en su éster correspondiente, *p. ej.*, un metilo, etilo u otro éster. Asimismo, se puede convertir un grupo alcohol en un compuesto en su éster correspondiente, por ejemplo, éster de acetato, propionato u otros.

[0412] La compuestos, o sales farmacéuticamente aceptables de estos, se administran por vía oral, nasal, transdérmica, pulmonar, por inhalación, por vía bucal, sublingual, intraperitoneal, subcutánea, intramuscular, intravenosa, rectal, intrapleural, intratecal y parenteral. En una realización, el compuesto se administra por vía oral. Un

experto en la técnica reconocerá las ventajas de determinadas vías de administración.

[0413] La pauta posológica que utiliza los compuestos se selecciona de acuerdo con una diversidad de factores que incluyen el tipo, especie, edad, peso, sexo y estado clínico del paciente; la gravedad de la afección que se va a tratar; la vía de administración; la función renal y hepática del paciente; y el compuesto particular o sal de este empleada. Un médico o veterinario experto puede determinar y prescribir fácilmente la cantidad eficaz del fármaco requerida para prevenir, contrarrestar o detener el avance de la afección.

[0414] Se pueden consultar técnicas para la formulación y administración de los compuestos divulgados de la divulgación en *Remington: the Science and Practice of Pharmacy*, 19ª edición, Mack Publishing Co., Easton, PA (1995). En una realización, los compuestos descritos en la presente, y las sales farmacéuticamente aceptables de estos, se utilizan en preparados farmacéuticos combinados con un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable. Los portadores farmacéuticamente aceptables adecuados incluyen materiales de relleno o diluyentes sólidos inertes y soluciones acuosas u orgánicas estériles. Los compuestos estarán presentes en tales composiciones farmacéuticas en cantidades suficientes para proporcionar la cantidad posológica deseada en el intervalo descrito en la presente.

[0415] Todos los porcentajes y proporciones utilizados en la presente son en peso, a menos que se indique lo contrario. Otras características y ventajas de la presente divulgación serán evidentes a partir de los diferentes ejemplos. Los ejemplos proporcionados ilustran diferentes componentes y metodología útiles para poner en práctica la presente divulgación. Los ejemplos no limitan la divulgación reivindicada. Basándose en la presente divulgación, el experto puede identificar y emplear otros componentes y metodología útiles para poner en práctica la presente divulgación.

[0416] En los esquemas sintéticos descritos en la presente, los compuestos se pueden representar con una configuración particular por motivos de simplicidad. No se debe considerar que tales configuraciones particulares limitan la divulgación a uno u otro isómero, tautómero, regioisómero o estereoisómero, ni excluye mezclas de isómeros, tautómeros, regioisómeros o estereoisómeros; sin embargo, se entenderá que puede que un isómero, tautómero, regioisómero o estereoisómero concreto tenga un nivel de actividad más elevado que otro isómero, tautómero, regioisómero o estereoisómero.

[0417] Los compuestos diseñados, seleccionados y/u optimizados mediante los métodos descritos anteriormente, una vez se han producido, se pueden caracterizar utilizando diversos ensayos conocidos por los expertos en la técnica para determinar si los compuestos tienen actividad biológica. En

algunas realizaciones, las moléculas pueden caracterizarse por ensayos convencionales, que incluyen, pero no se limitan a, los ensayos descritos a continuación, para determinar si tienen una actividad predicha, actividad de unión y/o especificidad de unión.

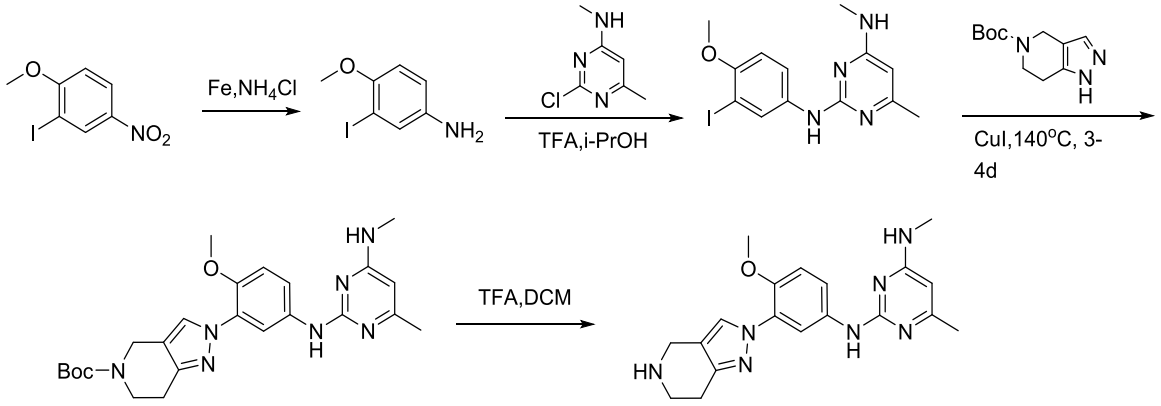
[0418] Además, se pueden utilizar cribados ultrarrápidos para aumentar la velocidad del análisis utilizando tales ensayos. El resultado es que es posible cribar rápidamente las moléculas descritas en la presente en función de su actividad, utilizando técnicas conocidas en la materia. Las metodologías generales para realizar cribados ultrarrápidos se describen, por ejemplo, en Devlin (1998) *High Throughput Screening*, Marcel Dekker; y la Patente de EE. UU. N.º 5 763 263. Los ensayos ultrarrápidos pueden utilizar una o más técnicas de ensayo diferentes incluidas, sin carácter limitante, las descritas más adelante.

[0419] Diversos ensayos biológicos *In vitro* o *in vivo* pueden ser adecuados para detectar el efecto de los compuestos de la presente divulgación. Estos ensayos biológicos i*n vitro* o *in vivo* pueden incluir, pero no se limitan a, ensayos enzimáticos de actividad, ensayos de desplazamiento de movilidad electroforética, ensayos de gen indicador, ensayos *in vitro* de viabilidad celular, y los ensayos descritos en la presente.

[0420] Todas las publicaciones y documentos de patente citados en la presente se incorporan a la presente a modo de referencia en la misma medida que si se indicase específica e individualmente que cada publicación o documento se incorpora a la presente a modo de referencia. La cita de publicaciones y documentos de patente no pretende ser un reconocimiento de que cualquiera de ellos sea técnica anterior relevante, ni constituye ningún reconocimiento en cuanto al contenido o la fecha de estos. Habiéndose descrito ahora la invención a modo de descripción por escrito, los expertos en la técnica reconocerán que la invención se puede poner en práctica en una variedad de realizaciones y que la descripción anterior y los ejemplos posteriores tienen el objetivo de ilustrar y no limitar las reivindicaciones que siguen.

Ejemplo 1: Síntesis de Compuesto 1

[0421] **Síntesis de 2-N-(4-metoxi-3-[1H,4H,5H,6H,7H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]fenil)-4-N,6-dimetilpirimidina-2,4-diamina:**



[0422] **Paso 1:** Síntesis de 3-yodo-4-metoxianilina:

[0423] En un matraz de fondo redondo de 250 mL se dispuso 2-yodo-1-metoxi-4-nitrobenceno (6 g, 21.50 mmol, 1.00 equiv.), Fe (3.61 g, 3.00 equiv.), NH_4Cl (3.42 g, 63.94 mmol, 3.00 equiv.), etanol (50 mL) y agua (10 mL). La solución resultante se agitó durante 1 h a 85 °C. Los sólidos se separaron por filtración y la mezcla resultante se concentró en vacío. Esto dio como resultado 5.35 g (100%) del compuesto del título en forma de un sólido pardo.

[0424] LC-MS: (ES, *m/z*): TR = 0.847 min, LCMS 53: *m/z* = 250 [M+1].

[0425] **Paso 2:** Síntesis de 2-N-(3-yodo-4-metoxifenil)-4-N,6-dimetilpirimidina-2,4-diamina:

[0426] En un matraz de fondo redondo de 250 mL se dispuso 3-yodo-4-metoxianilina (5.25 g, 21.08 mmol, 1.00 equiv.), 2-cloro-N, 6-dimetilpirimidin-4-amina (3.31 g , 21.00 mmol, 1.00 equiv.), ácido trifluoroacético (4.81 g, 42.55 mmol, 2.00 equiv.) e isopropanol (80 mL). La solución resultante se agitó durante 3 h a 85 °C. Los sólidos se recogieron por filtración. Esto dio como resultado 7.2 g (92%) del compuesto del título en forma de un sólido.

[0427] LC-MS: (ES, *m/z*): TR =1.041 min, LCMS 15: *m/z* = 371 [M+1]. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-*d*6) δ 10.23 (s, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.14 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 7.50 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 7.03 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 6.02 (s, 1H), 3.81 (s, 3H), 2.90 (d, *J* = 4.6 Hz,3H), 2.24 (s, 3H).

[0428] **Paso 3:** Síntesis de 1-(2-metoxi-5-[[4-metil-6-(metilamino)pirimidin-2-il]amino] fenil)-1H, 4H, 5H, 6H, 7H-pirazolo[4,3-c]piridina-5-carboxilato de terc.-butilo:

[0429] En un matraz de fondo redondo de 25 mL se dispuso 2-N-(3-yodo-4-metoxifenil) -4-N,6-dimetilpirimidina-2,4-diamina (2.8 g, 7.56 mmol) , 1.00 equiv., Cul (580 mg, 3.04 mmol, 0.40 equiv.), K_3PO_4 (4.88 g, 22.98 mmol, 3.00 equiv.), (1R,2R)-1-N,2-N-dimetilciclohexano-1,2-diamina (300 mg, 2.10 mmol, 0.20 equiv.), 2H,4H,5H,6H,7H-pirazolo[4,3-c]piridina-5-carboxilato de terc-butilo (2 g, 8.96 mmol, 1.10 equiv.) y DMSO (10 mL). La solución resultante se agitó durante 36 h a 140 °C en un baño de aceite. El producto crudo se purificó por columna C18: ACN:H_2O (TFA al 0.05%)=1/5. Esto dio como resultado 1.4 g (40%) del compuesto del título en forma de un sólido amarillo.

[0430] LC-MS: (ES, *m/z*): RT =1.552 min, LCMS33 *m/z* = 466 [M+1].

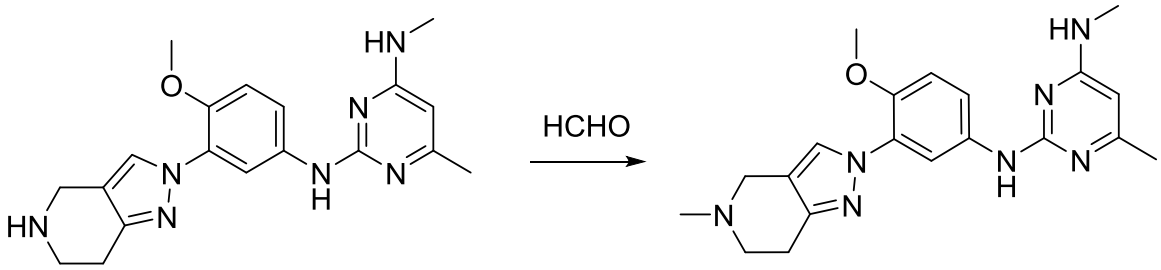
[0431] **Paso 4:** Síntesis de 2-N-(4-metoxi-3-[1H,4H,5H,6H,7H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]fenil)-4-N,6-dimetilpirimidina-2,4-diamina:

[0432] En un matraz de fondo redondo de 25 mL se dispuso 1-(2-metoxi-5-[[4-metil-6-(metilamino)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1H,4H,5H,6H,7H-pirazolo [4,3-c]piridina-5-carboxilato de terc-butilo (0.5 g, 1.07 mmol, 1.00 equiv.), ácido trifluoroacético (1 mL) y diclorometano (5 mL). La

solución resultante se agitó durante 1 h a 25 °C. La mezcla resultante se concentró en vacío. El producto bruto se purificó mediante HPLC preparativa; fase móvil, agua (10 mmol/L NH_4HCO_3) y ACN (ACN al 23.0% hasta 34.0% en 10 min); detector, UV 254/220 nm. Esto dio como resultado 55.9 mg (7%) del compuesto del título en forma de un sólido amarillo claro.

Ejemplo 2: Síntesis de Compuesto 2

[0433] **Síntesis de 2-N-(4-metoxi-3-[1H,4H,5H,6H,7H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]fenil)-4-N,6-dimetilpirimidina-2,4-diamina:**



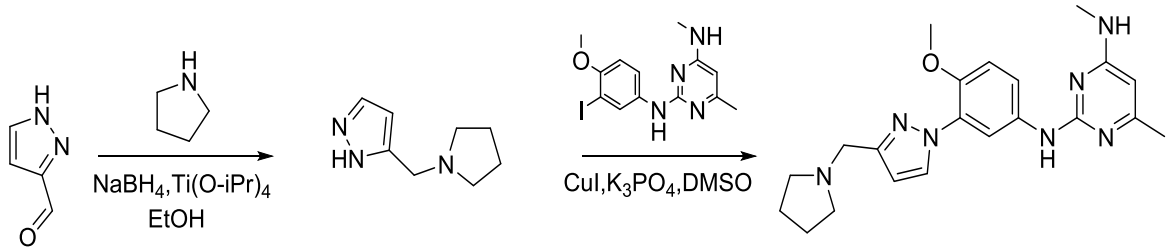
[0434] Síntesis de 2-N-(4-metoxi-3-[1H,4H,5H,6H,7H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]fenil)-4-N,6-dimetilpirimidina-2,4-diamina:

[0435] En un matraz de fondo redondo de 100 mL se dispuso 2-N-(4-metoxi-3-[1H,4H,5H,6H,7H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il] fenil)-4-N,6-dimetilpirimidina-2,4-diamina (500 mg, 1.37 mmol, 1.00 equiv.), metanol (6 mL) y formaldehído (82 mg, 2.56 mmol, 1.00 equiv.) y se agitó durante 30 min a 25 °C. Luego se añadió $NaBH_3CN$ (345 mg, 5.49 mmol, 4.00 equiv), HOAc (0.02 mL). La solución resultante se agitó durante 2 h a 25 °C. El valor del pH de la solución se ajustó a 8 con

bicarbonato de sodio. La solución resultante se extrajo con 2 x 50 mL de diclorometano y las capas orgánicas se combinaron y se concentraron en vacío. El producto bruto se purificó mediante HPLC preparativa; fase móvil, agua (10 mmol/L NH_4HCO_3) y ACN (ACN al 23.0% hasta 34.0% en 10 min); detector, UV 254/220 nm. Esto dio como resultado 16.3 mg (2%) del compuesto del título en forma de un sólido blanco.

Ejemplo 3: Síntesis de Compuesto 4

[0436] **Síntesis de 2-N-[3-[3-(ciclopentilnetil)-1H-pirazol-1-il]-4-metoxifenil]-4-N,6-dimetilpirimidina-2,4-diamina; ácido trifluoroacético:**



[0437] **Paso 1:** Síntesis de 5-(pirrolidin-1-ilmetil)-1H-pirazol:

[0438] En un matraz de fondo redondo de 250 mL se dispuso 1H-pirazol-4-carbaldehído (500 mg, 5.20 mmol, 1.00 equiv.), metanol (20 mL), $NaBH_3CN$ (656 mg, 10.44 mmol, 2.01 equiv.) y pirrolidina (370 mg, 5.20 mmol, 1.00 equiv). La solución resultante se agitó durante 1 h a 25 °C. El residuo se aplicó sobre una columna de gel de sílice con H_2O:CH_3CN (89/11). Esto dio como resultado 350 mg (44%) del compuesto del título en forma de un aceite amarillo.

[0439] LC-MS: (ES, *m/z*): RT=0.15 min, LCMS32, m/z=152.1 [M+1].

[0440] **Paso 2:** Síntesis de 2-N-[3-[3-(ciclopentilnetil)-1H-pirazol-1-il]-4-metoxifenil]-4-N,6-dimetilpirimidina-2,4-diamina; ácido trifluoroacético:

[0441] En un matraz de fondo redondo de 30 mL se dispuso 5-(pirrolidin-1-ilmetil)-1H-pirazol (190 mg, 1.26 mmol, 1.00 equiv.), DMSO (4 mL), 2-N-(3-yodo-4-metoxifenil)-4-N,6-dimetilpirimidina-2,4-diamina (230 mg, 0.62 mmol, 0.49 equiv.), 1-N,2-N-dimetilciclohexano-1,2-diamina (73 mg, 0.51 mmol, 0.41 equiv.), CuI (47 mg, 0.25 mmol, 0.20 equiv.) y K_3PO_4 (400 mg, 1.88 mmol, 1.50 equiv.). La solución resultante se agitó durante 12 h a 120 °C. El producto bruto se purificó mediante HPLC preparativa; Fase móvil A: Agua/TFA al 0.05%, Fase móvil B: ACN. Esto dio como resultado 18.2 mg (3%) del compuesto del título en forma de un sólido blanco.

[0442] LC-MS: (ES, *m/z*): TR=1.06 min, LCMS28, m/z=394.2 [M+1]. ^{1}H RMN (400 MHz, Metanol-d4) δ 8.26 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 8.12 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 7.74 – 7.65 (m, 1H), 7.26 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 6.66 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 5.99 (d, *J* = 1.1 Hz, 1H), 4.48 (s, 2H), 3.93 (d, *J* = 5.7 Hz, 3H), 3.65 (s, 2H), 3.30 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H), 3.02 (s, 3H), 2.34 – 2.29 (m, 3H), 2.21 – 2.11 (m, 2H), 2.10 – 1.99 (m, 2H).

[0443] **Paso 3:** Síntesis de 5-(pirrolidin-1-ilmetil)-1H-pirazol:

[0444] En un matraz de fondo redondo de 250 mL se dispuso 1H-pirazol-4-carbaldehído (500 mg, 5.20 mmol, 1.00 equiv.), metanol (20 mL), $NaBH_3CN$ (656 mg, 10.44 mmol, 2.01 equiv.) y pirrolidina (370 mg, 5.20 mmol, 1.00 equiv). La solución resultante se agitó durante 1 h a 25 °C. El residuo se aplicó sobre una columna de gel de sílice con H_2O:CH_3CN (89/11). Esto dio como resultado 350 mg (44%) de 5-(pirrolidin-1-ilmetil)-1H-pirazol en forma de un aceite amarillo.

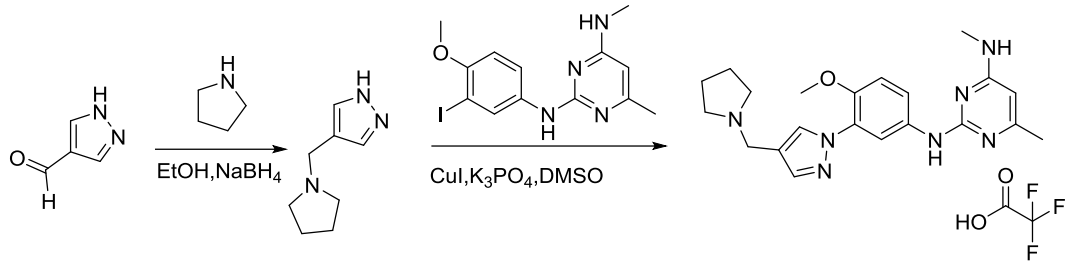
[0445] LC-MS: (ES, *m/z*): RT=0.15 min, LCMS32, m/z=152.1 [M+1].

[0446] **Paso 4:** Síntesis de 2-N-[3-[3-(ciclopentilnetil)-1H-pirazol-1-il]-4-metoxifenilJ-4-N,6-dimetilpirimidina-2,4-diamina; ácido trifluoroacético:

[0447] En un matraz de fondo redondo de 30 mL se dispuso 5-(pirrolidin-1-ilmetil)-1H-pirazol (190 mg, 1.26 mmol, 1.00 equiv.), DMSO (4 mL), 2-N-(3-yodo-4-metoxifenil)-4-N,6-dimetilpirimidina-2,4-diamina (230 mg, 0.62 mmol, 0.49 equiv.), 1-N,2-N-dimetilciclohexano-1,2-diamina (73 mg, 0.51 mmol, 0.41 equiv.), Cul (47 mg, 0.25 mmol, 0.20 equiv.) y K_3PO_4 (400 mg, 1.88 mmol, 1.50 equiv.). La solución resultante se agitó durante 12 h a 120 °C. El producto bruto se purificó mediante HPLC preparativa; Fase móvil A: Agua/TFA al 0.05%, Fase móvil B: ACN. Esto dio como resultado 18.2 mg (3%) del compuesto del título en forma de un sólido blanco.

Ejemplo 4: Síntesis de Compuesto 5

[0448] **Síntesis de 2-N-[4-metoxi-3-[4-(pirrolidin-1-ilmetil)-1H-pirazol-1-il]fenil]-4-N,6-dimetilpirimidina-2,4 -diamina:**



[0449] **Paso 1:** Síntesis de 4-(pirrolidin-1-ilmetil)-1H-pirazol:

[0450] En un matraz de fondo redondo de 250 mL se dispuso 1H-pirazol-3-carbaldehído (1 g, 10.41 mmol, 1.00 equiv.), $Ti(OiPr)_4$ (10 g), etanol (20 mL), pirrolidina (740 mg, 10.40 mmol, 1.00 equiv) y $NaBH_3$ (792 mg). La solución resultante se agitó durante 2 h a 25 °C. El residuo se aplicó sobre una columna de gel de sílice con H_2O:CH_3CN (83/17). Esto dio como resultado 570 mg (36%) del compuesto del título en forma de un sólido blanco.

[0451] LC-MS: (ES, *m/z*): RT = 0.395 min, LCMS31, m/z = 152.2 [M+1].

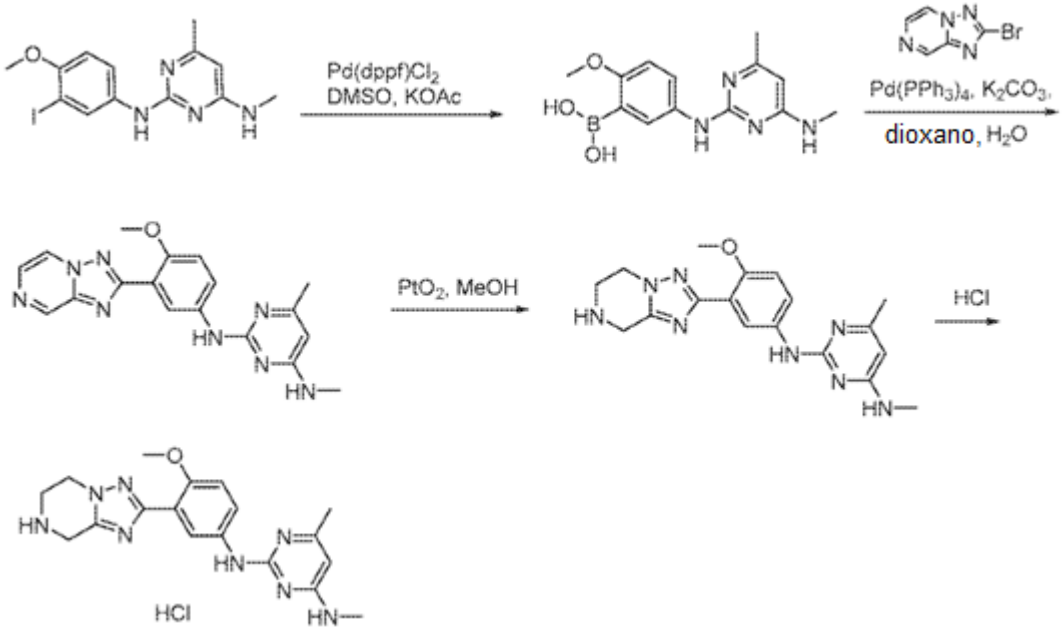
[0452] **Paso 2:** Síntesis de 2-N-[4-metoxi-3-[4-(pirrolidin-1-ilmetil)-1H-pirazol-1-il]fenil]-4-N,6-dimetilpirimidina-2,4 -diamina, ácido trifluoroacético:

[0453] En un matraz de fondo redondo de 30 mL se dispuso 4-(pirrolidin-1-ilmetil)-1H-pirazol (80 mg, 0.53 mmol, 1.00 equiv.), DMSO (5 mL), K_3PO_4 (171 mg, 0.81 mmol, 1.52

equiv), CuI (21 mg, 0.11 mmol, 0.21 equiv) y 2-N-(3-yodo-4-metoxifenil)-4-N,6-dimetilpirimidina-2,4-diamina (100 mg, 0.27 mmol, 0.51 equiv).. La solución resultante se agitó durante 16 h a 140 °C. El producto bruto se purificó mediante HPLC preparativa; Fase móvil A: Agua/TFA al 0.05%, Fase móvil B: ACN. Esto dio como resultado 26.6 mg (10%) del compuesto del título en forma de un sólido amarillo claro.

Ejemplo 5: Síntesis de Compuesto 8

[0454] **Síntesis de hidrocloruro de 2-N-(4-metoxi-3-[4H,5H,6H,7H-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il]fenil)-4-N,6-dimetilpirimidina-2,4-diamina:**



[0455] Síntesis de 2-bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazina:

[0456] En un matraz de fondo redondo de 250 mL se dispuso [1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-amina (5 g, 37.00

mmol, 1.00 equiv), $NaNO_2$ (2 g, 28.99 mmol, 0.78 equiv), CuBr (1.8 g), AcOH (40 mL) y agua (15 mL), HBr (25 mL). La solución resultante se agitó durante 10 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo se aplicó a una columna de gel de sílice con diclorometano/metanol (20:1). Esto dio como resultado 1.5 g (20%) del compuesto del título en forma de un sólido blanco.

[0457] LC-MS: (ES, *m/z*): TR = 1.189 min, LCMS 07: *m/z* = 199 [M+1].

[0458] **Paso 1:** Síntesis de ácido (2-metoxi-5-[[4-metil-6-(metilamino)pirimidin-2-il]amino]fenil)borónico:

[0459] En un matraz de fondo redondo de 500 mL purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno se dispuso 2-N-(3-yodo-4-metoxifenil)-4-N,6-dimetilpirimidina-2,4-diamina. (2 g, 5.40 mmol, 1.00 equiv), B_2pin_2 (5 g), KOAc (3 g, 30.57 mmol, 5.66 equiv.), $Pd(dppf)Cl_2$ (600 mg, 0.82 mmol, 0.15 equiv.) y dioxano (200 mL). La solución resultante se agitó durante 2 h a 80 °C en un baño de aceite. La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo se aplicó a una columna de gel de sílice con diclorometano/metanol (20:1). Esto dio como resultado 1.2 g (77%) del compuesto del título en forma de un sólido amarillo.

[0460] LC-MS: (ES, *m/z*): TR = 0.981 min, LCMS 07: *m/z* = 289 [M+1].

[0461] **Paso 2:** Síntesis de 2-N-(4-metoxi-3-[[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il]fenil)-4-N,6-dimetilpirimidina-2,4-diamina:

[0462] En un matraz de fondo redondo de 125 mL purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno se dispuso ácido (2-metoxi-5-[[4-metil-6-(metilamino)pirimidin-2-il]amino]fenil)borónico (500 mg, 1.74 mmol, 1.00 equiv.), 2-bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazina (350 mg, 1.76 mmol) , 1.01 equiv.), $Pd(PPh_3)_4$ (100 mg, 0.09 mmol, 0.05 equiv), K_2CO_3 (800 mg, 2.46 mmol, 1.41 equiv), dioxano (8 mL) y agua (1.5 mL). La solución resultante se agitó durante 2 h a 80 °C en un baño de aceite. La mezcla resultante se concentró en vacío. El residuo se aplicó a una columna de gel de sílice con diclorometano/metanol (20:1). Esto dio como resultado 600 mg (95%) del compuesto del título en forma de un sólido blanco.

[0463] LC-MS: (ES, *m/z*): TR = 1.003 min, LCMS 07: *m/z* = 363 [M+1].

[0464] **Paso 3:** Síntesis de 2-N-(4-metoxi-3-[4H,5H,6H,7H-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazina-2-il]fenil)-4-N,6-dimetilpirimidina-2,4-diamina:

[0465] En un matraz de fondo redondo de 125 mL se dispuso 2-N-(4-metoxi-3-[[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il]fenil)-4-N,6-dimetilpirimidina-2,4-diamina (300 mg, 0.83 mmol, 1.00 equiv), PtO_2 (20 mg), metanol (10 mL) e hidrógeno. La solución resultante se agitó durante 2 h a temperatura

ambiente. Los sólidos se filtraron. La mezcla resultante se concentró al vacío. Esto dio como resultado 280 mg (92%) del compuesto del título en forma de un sólido amarillo.

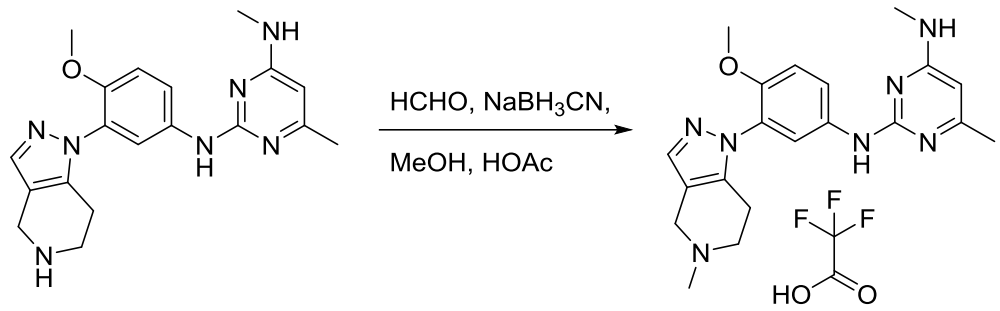
[0466] LC-MS: (ES, *m/z*): TR = 2.985 min, LCMS 07: *m/z* = 367 [M+1].

[0467] **Paso 4:** Síntesis de hidrocloruro de 2-N-(4-metoxi-3-[4H,5H,6H,7H-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il]fenil)-4-N,6-dimetilpirimidina-2,4-diamina:

[0468] En un matraz de fondo redondo de 25 mL se dispuso 2-N-(4-metoxi-3-[4H,5H,6H,7H-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il]fenil)-4-N,6-dimetilpirimidina-2,4-diamina (100 mg, 0.27 mmol, 1.00 equiv) y cloruro de hidrógeno (2 mL). La solución resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró al vacío. El producto bruto se purificó mediante HPLC preparativa de resolución instantánea; fase móvil, agua (HCl al 0.05%) y ACN (ACN al 5% hasta 15% en 7 min); detector, 254/220 nm. Esto dio como resultado 40.1 mg (97%) del compuesto del título en forma de un sólido blanco.

Ejemplo 6: Síntesis de Compuesto 10

[0469] **Síntesis de 2-N-(4-metoxi-3-[5-metil-octahidro-1H-pirazolidino[4,3-c]piridin-2-il]ciclohexil)-4-N,6-dimetil-1,3-diazinano-2,4-diamina; ácido trifluoroacético:**

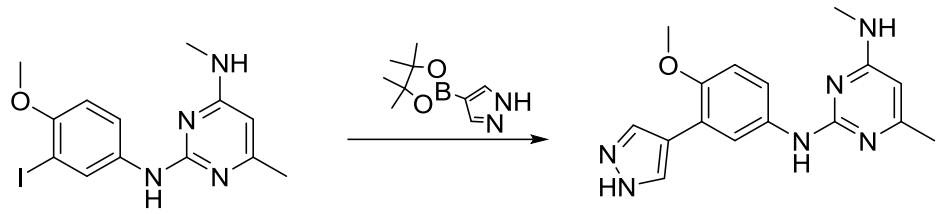


[0470] Síntesis de 2-N-(4-metoxi-3-[5-metil-octahidro-1H-pirazolidino[4,3-c]piridin-2-il]ciclohexil)-4-N,6-dimetil-1,3-diazinano-2,4-diamina:

[0471] En un matraz de fondo redondo de 25 mL se dispuso 2-N-(4-metoxi-3-[2H,4H,5H,6H,7H-pirazolo[4,3-c]piridin-2-il]fenil)-4-N,6-dimetilpirimidina-2,4-diamina (100 mg, 0.27 mmol, 1.00 equiv), HCHO (16 mg, 2.00 equiv), metanol (2 mL), $NaBH_3CN$ (69 mg, 1.10 mmol, 4.00 equiv) y ácido acético (0.002 mL). La solución resultante se agitó durante 30 min a 25 °C. Se permitió que la solución resultante reaccionara, con agitación, durante 2 h más a 25 °C. La mezcla resultante se concentró al vacío. El producto bruto (mL) se purificó mediante HPLC preparativa de resolución instantánea; fase móvil, H_2O/ACN=38%, detector, UV 254 nm. Esto dio como resultado 10 mg (7%) del compuesto del título en forma de un sólido blanco.

Ejemplo 7: Síntesis de Compuesto 12

[0472] **Síntesis de: 2-N-[4-metoxi-3-(1H-pirazol-4-il)fenil]-4-N,6-dimetilpirimidina-2,4-diamina:**

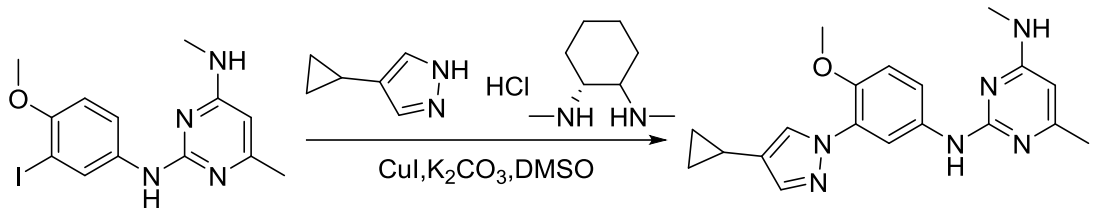


[0473] Síntesis de 2-N-[4-metoxi-3-(1H-pirazol-4-il)fenil]-4-N,6-dimetilpirimidina-2,4-diamina:

[0474] En un matraz de fondo redondo de 100 mL se dispuso 2-N-(3-yodo-4-metoxifenil)-4-N,6-dimetilpirimidina-2,4-diamina (500 mg, 1.35 mmol, 1.00 equiv), 1,4-dioxano (15 mL), agua (5 mL), Cs_2CO_3 (1321.6 mg, 4.06 mmol, 3.00 equiv), Pd(pph3)4 (156.2 mg, 0.14 mmol, 0.10 equiv) y 4-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (393 mg, 2.03 mmol, 1.50 equiv). La solución resultante se agitó durante 6 h a 80 °C. La solución resultante se diluyó con 50 mL de agua y la solución resultante se extrajo con 3 x 50 mL de acetato de etilo. Las capas orgánicas se lavaron con 3 x 50 mL de salmuera y se concentraron en vacío. El producto bruto se purificó mediante HPLC preparativa; fase móvil, agua (10 mmol/L NH_4HCO_3) y ACN (ACN al 10.0% hasta 60.0% en 5 min); detector, UV 254/220 nm. Esto dio como resultado 36.9 mg (8.8%) del compuesto del título en forma de un sólido blanco.

Ejemplo 8: Síntesis de Compuesto 14

[0475] **Síntesis de 2-N-[3-(4-ciclopropil-1H-pirazol-1-il)-4-metoxifenil]-4-N,6-dimetilpirimidina-2,4-diamina:**

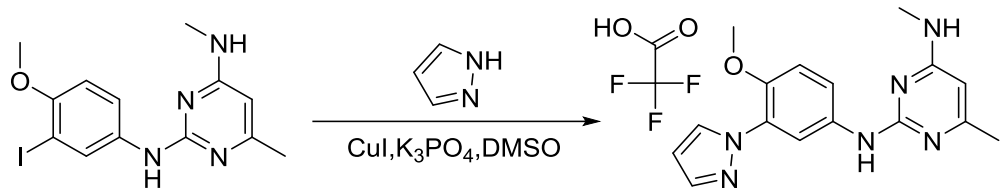


[0476] Síntesis de 2-N-[3-(4-ciclopropil-1H-pirazol-1-il)-4-metoxifenil]-4-N,6-dimetilpirimidina-2,4-diamina:

[0477] En un matraz de fondo redondo de 50 mL purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno se dispuso 2-N-(3-yodo-4-metoxifenil)-4-N,6-dimetilpirimidina-2,4-diamina (300 mg, 0.81 mmol, 1.00 equiv), hidrocloruro de 4-ciclopropil-1H-pirazol (140 mg, 0.97 mmol, 1.20 equiv), (1R)-1-N,2-N-dimetilciclohexano-1,2-diamina (80 mg, 0.56 mmol, 0.6 equiv), carbonato de potasio (335 mg, 2.42 mmol, 3.00 equiv), DMSO (8 mL) y CuI (123 mg, 0.65 mmol, 0.80 equiv). La solución resultante se agitó durante 4 h a 140 °C en un baño de aceite. La mezcla resultante se concentró en vacío. El producto bruto se purificó mediante HPLC preparativa; fase móvil, agua (10 mmol/L NH_4HCO_3) y ACN (ACN al 20.0% hasta 45.0% en 7 min); detector, UV 254 nm. Esto dio como resultado 38.9 mg (14%) del compuesto del título en forma de un sólido blanco.

Ejemplo 9: Síntesis de Compuesto 15

[0478] **Síntesis de 2-N-[4-metoxi-3-(1H-pirazol-1-il)fenil]-4-N,6-dimetilpirimidina-2,4-diamina; ácido trifluoroacético:**

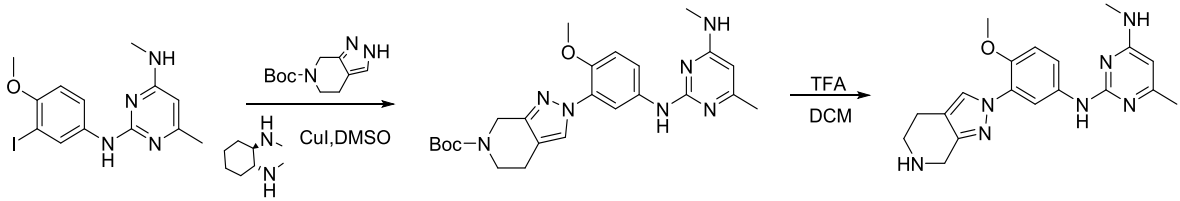


[0479] Síntesis de 2-N-[4-metoxi-3-(1H-pirazol-1-il)fenil]-4-N,6-dimetilpirimidina-2,4-diamina:

[0480] En un matraz de fondo redondo de 100 mL se dispuso DMSO (20 mL), 2-N-(3-yodo-4-metoxifenil)-4-N,6-dimetilpirimidina-2,4-diamina (300 mg, 0.81 mmol, 1.00 equiv), 1H-pirazol (165 mg, 2.42 mmol, 2.99 equiv), (1R,2R)-1-N,2-N-dimetilciclohexano-1,2-diamina (92 mg, 0.65 mmol, 0.80 equiv), CuI (62 mg, 0.33 mmol, 0.40 equiv) y K_3PO_4 (516 mg, 2.43 mmol, 3.00 equiv). El matraz se purgó y se mantuvo con N_2. La solución resultante se agitó durante 12 h a 120 °C y luego se concentró en vacío. El producto bruto (102 mg) se purificó mediante HPLC preparativa; fase móvil, Agua (TFA al 0.05%) y ACN (ACN al 3.0% hasta 18.0% en 8 min), detector, UV 254/220 nm. Esto dio como resultado 53.3 mg (15%) del compuesto del título en forma de un sólido gris.

Ejemplo 10: Síntesis de Compuesto 22

[0481] **Síntesis de hidrocloruro de 2-N-(4-metoxi-3-[2H,4H,5H,6H,7H-pirazolo[3,4-c]piridin-2-il]fenil)-4-N,6-dimetilpirimidina-2,4-diamina:**



[0482] **Paso 1:** Síntesis de 2-(2-metoxi-5-[[4-metil-6-(metilamino)pirimidin-2-il]amino] fenil)-2H, 4H, 5H, 6H, 7H-pirazolo[3,4-c]piridina-5-carboxilato de terc.-butilo:

[0483] En un matraz de fondo redondo de 25 mL, purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se dispuso 2-N-(3-yodo-4-metoxifenil)-4-N,6-dimetilpirimidina-2,4-diamina (1 g, 2.70 mmol, 1.00 equiv), CuI (15 mg, 0.08 mmol, 0.10 equiv), DMSO (10 mL), K_3PO_4 (2.51 g, 8.12 mmol, 3.00 equiv), (1R,2R)-1-N,2-N-dimetilciclohexano-1,2-diamina (110 mg, 0.54 mmol, 0.20 equiv) y 2H,4H,5H,6H,7H-pirazolo[3,4-c]piridina-6-carboxilato de terc.-butilo (1.2 g, 5.37 mmol, 2.00 equiv). La solución resultante se agitó durante 4 días a 140 °C en un baño de aceite. Los sólidos se filtraron. El residuo se aplicó sobre una columna de gel de sílice con H_2O (TFA al 0.05%TFA):ACN (2:1). Esto dio como resultado 200 mg (15%) del compuesto del título en forma de un sólido blanco.

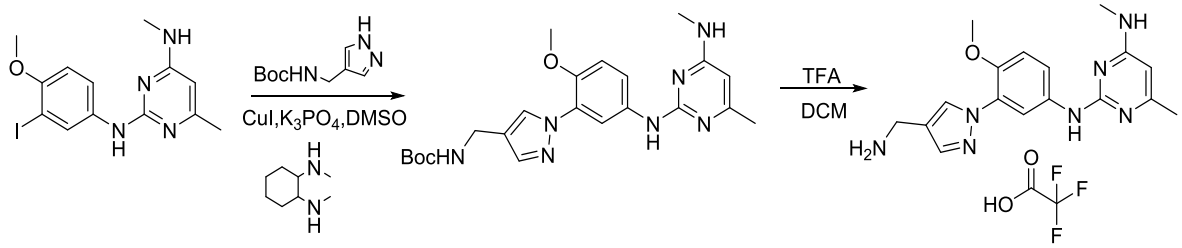
[0484] LC-MS: (ES, *m/z*): TR = 1.142 min; LCMS 33: m/z =466 [M+1]. ^{1}H-RMN:δ8.55 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 8.27 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 8.03 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.41 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 6.06 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 4.42 (s, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.56 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H), 3.13 – 2.97 (m, 5H), 2.48 – 2.26 (m, 3H), 1.52 (s, 9H).

[0485] **Paso 2:** Síntesis de hidrocloruro de 2-N-(4-metoxi-3-[2H,4H,5H,6H,7H-pirazolo[3,4-c]piridin-2-il]fenil)-4-N,6-dimetilpirimidina-2,4-diamina:

[0486] En un matraz de fondo redondo de 50 mL se dispuso 2-(2-metoxi-5-[[4-metil-6-(metilamino)pirimidin-2-il]amino]fenil)-2H,4H,5H,6H,7H-pirazolo[3,4-c]piridina-6-carboxilato de terc.-butilo (200 mg, 0.43 mmol, 1.00 equiv), ácido trifluoroacético (147 mg, 1.30 mmol, 3.00 equiv) y diclorometano (10 mL). La solución resultante se agitó durante 14 h a 25 °C.. La mezcla resultante se concentró en vacío. El residuo se aplicó sobre una columna de gel de sílice con H_2O (TFA al 0.05%):ACN (1:1). Esto dio como resultado 9.3 mg (5%) del compuesto del título en forma de un sólido amarillo claro.

Ejemplo 11: Síntesis de Compuesto 23

[0487] **Síntesis de 2-N-[3-[4-(aminometil)-1H-pirazol-1-il]-4-metoxifenil]-4-N,6-dimetilpirimidina-2,4-diamina; ácido trifluoroacético:**



[0488] **Paso 1:** Síntesis de N-[[1-(2-metoxi-5-[[4-metil-6-(metilamino)pirimidin-2-il] amino]fenil)-1H-pirazol-4-il]metil]carbamato de terc.-butilo:

[0489] En un matraz de fondo redondo de 30 mL se dispuso 2-N-(3-yodo-4-metoxifenil)-4-N,6-dimetilpirimidina-2,4-diamina (100 mg, 0.27 mmol, 1.00 equiv), DMSO (4 mL), CuI (21 mg, 0.11 mmol, 0.41 equiv), K_3PO_4 (172 mg, 0.81 mmol, 3.00 equiv), N-(1H-pirazol-4-ilmetil)carbamato de terc.-butilo (212

mg, 1.07 mmol, 3.98 equiv) y 1-N,2-N-dimetilciclohexano-1,2-diamina (31 mg, 0.22 mmol, 0.81 equiv). La solución resultante se agitó durante 12 h a 120 °C. El producto bruto se purificó mediante HPLC preparativa de resolución instantánea; fase móvil, H_2O/CH_3CN=1/1; Detector, UV 254 nm. Esto dio como resultado 80 mg (67%) del compuesto del título en forma de un sólido blanco.

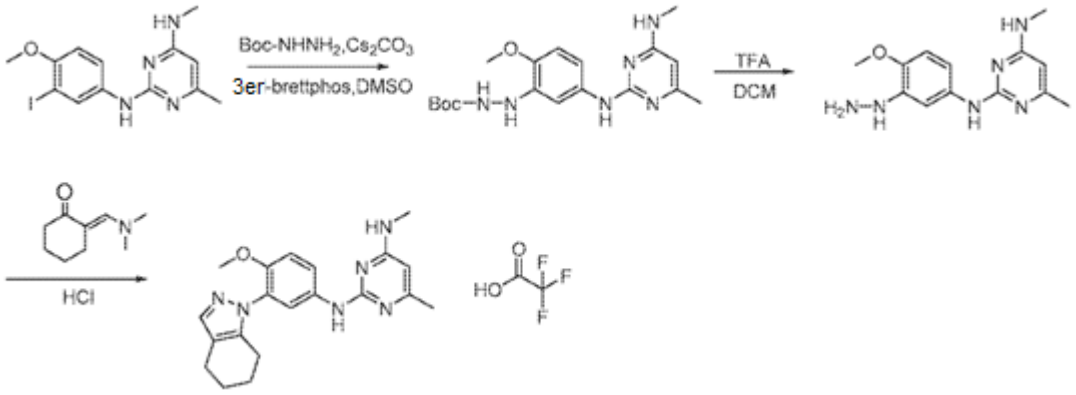
[0490] LC-MS: (ES, *m/z*): RT=1.096 min, LCMS28, m/z=440.2 [M+1].

[0491] **Paso 2:** Síntesis de 2-N-[3-[4-(aminometil)-1H-pirazol-1-il]-4-metoxifenil]-4-N,6-dimetilpirimidina-2,4-diamina:

[0492] En un matraz de fondo redondo de 50 mL se dispuso N-[[1-(2-metoxi-5-[[4-metil-6-(metilamino)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1H-pirazol-4-il]metil]carbamato de terc.-butilo (80 mg, 0.18 mmol, 1.00 equiv), diclorometano (3 mL) y ácido trifluoroacético (1 mL). La solución resultante se agitó durante 1 h a 25 °C. El producto bruto se purificó mediante HPLC preparativa; Fase móvil A: Agua/TFA al 0.05%, Fase móvil B: ACN. Esto dio como resultado 52.4 mg del compuesto del título en forma de un sólido blanco.

Ejemplo 12: Síntesis de Compuesto 26

[0493] **Síntesis de 2-N-[4-metoxi-3-(4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il)fenil]-4-N,6-dimetilpirimidina-2,4-diamina ácido trifluoroacético:**



[0494] **Paso 1:** Síntesis de 2-(2-metoxi-5-((4-metil-6-(metilamino)pirimidin-2-il)amino)fenil)hidrazina-1-carboxilato de terc.-butilo:

[0495] En un matraz de fondo redondo de 100 mL se dispuso 2-N-(3-yodo-4-metoxifenil)-4-N,6-dimetilpirimidina-2,4-diamina (2 g, 5.40 mmol, 1.00 equiv), DMSO (20 mL), 3er-brettphos (388 mg), (terc.-butoxi)carbohidrazida (566 mg, 4.28 mmol, 0.79 equiv), carbonato de cesio (4.2 g, 12.85 mmol, 2.38 equiv). La solución resultante se agitó durante 12 h a 80 °C. La solución resultante se extrajo con 3x100 mL de acetato de etilo y se combinaron las fases orgánicas. La mezcla resultante se lavó con 5 x 100 mL de agua y 1 x 100 mL de cloruro de sodio. La mezcla se secó con sulfato de sodio anhidro y se concentró en vacío. Esto dio como resultado 1.5 g (74%) del compuesto del título en forma de un sólido pardo.

[0496] LC-MS: (ES, *m/z*): RT=0.699 min, LCMS30, m/z=375.1 [M+1].

[0497] **Paso 2:** Síntesis de (2E)-2-[(dimetilamino)metilideno]ciclohexan-1-ona:

[0498] En un matraz de fondo redondo de 30 mL se dispuso ciclohexanona (1 g, 10.19 mmol, 1.00 equiv). DMFDMA (1.3 g, 56.46 mmol, 5.54 equiv). La solución resultante se agitó durante 12 h a 80 °C. El producto bruto se purificó mediante HPLC preparativa de resolución instantánea; fase móvil, diclorometano/CH_3OH = 60/40; Detector, UV 254 nm. Esto dio como resultado 150 mg (10%) del compuesto del título en forma de un aceite amarillo.

[0499] LC-MS: (ES, *m/z*): RT = 4.90 min, GCMS04, m/z = 153 [M].

[0500] **Paso 3:** Síntesis de 2-N-(3-hidrazinil-4-metoxifenil)-4-N,6-dimetilpirimidina-2,4-diamina:

[0501] En un matraz de fondo redondo de 100 mL se dispuso N-2-metoxi-5-[[4-metil-6-(metilamino)pirimidin-2-il]amino]fenil)(terc.-butoxi)carbohidrazida (600 mg, 1.60 mmol, 1.00 equiv), diclorometano (5 mL) y ácido trifluoroacético (3 mL). La solución resultante se agitó durante 1 h a 25 °C. La mezcla resultante se concentró en vacío. Esto dio como resultado 300 mg (68%) del compuesto del título en forma de un sólido negro.

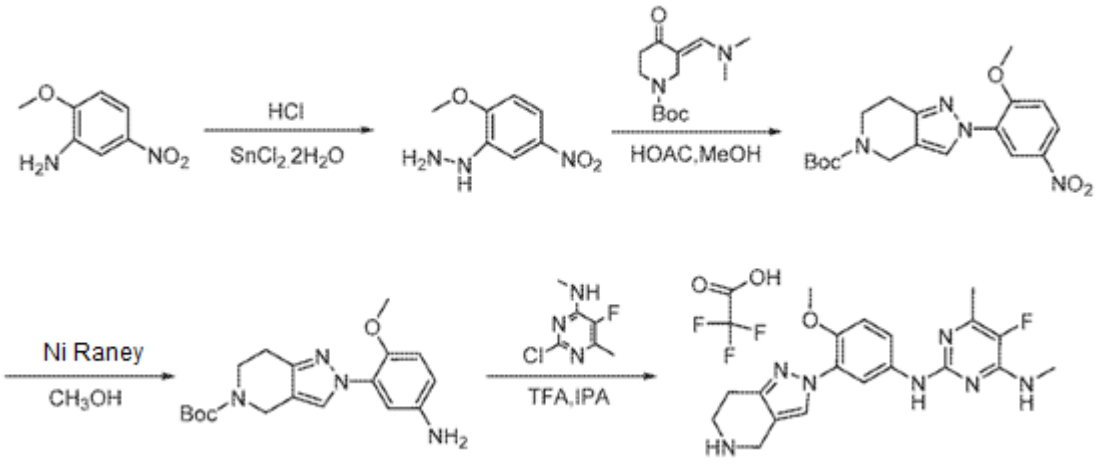
[0502] LC-MS: (ES, *m/z*): RT=0.500 min, LCMS45, m/z=275.2 [M+1].

[0503] **Paso 4:** Síntesis de 2-N-[4-metoxi-3-(4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il)fenil]-4-N,6-dimetilpirimidina-2,4-diamina:

[0504] En un matraz de fondo redondo de 50 mL se dispuso 2-N-(3-hidrazinil-4-metoxifenil)-4-N,6-dimetilpirimidina-2,4-diamina (180 mg, 0.66 mmol, 1.00 equiv), (2E)-2-[(dimetilamino)metilideno]ciclohexan-1-ona (100 mg, 0.65 mmol, 0.99 equiv) y cloruro de hidrógeno (0.1 mL). La solución resultante se agitó durante 1 h a 70 °C. El producto bruto se purificó mediante HPLC preparativa; Fase móvil A: Agua/TFA al 0.05%, Fase móvil B: ACN. Esto dio como resultado 22.5 mg (7%) del compuesto del título en forma de un sólido amarillo claro.

Ejemplo 13: Síntesis de Compuesto 27

[0505] **Síntesis de 5-fluoro-2-N-(4-metoxi-3-[2H,4H,5H,6H,7H-pirazolo[4,3-c]piridin-2-il]fenil)-4-N,6-dimetilpirimidina-2,4-diamina ácido trifluoroacético:**



[0506] Síntesis de 2,4-dicloro-5-fluoro-6-metilpirimidina:

[0507] En un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 250 mL se dispuso bromo(metil)magnesio (6 mL, 1.50 equiv),

oxolano (10 mL), 2,4-dicloro-5-fluoropirimidina (2 g, 11.98 mmol, 1.00 equiv), etilenglicol dimetil éter (10 mL), TEA (2 mL) y diyodano (3 g, 11.82 mmol, 1.00 equiv). La solución resultante se agitó durante 1 h a 15 °C. La solución resultante se dejó reaccionar, con agitación, durante 1 min adicional al tiempo que la temperatura se mantenía a -5 °C en un baño de hielo/sal. A continuación, la reacción se desactivó mediante la adición de 100 mL de agua. La solución resultante se extrajo con 3x100 mL de acetato de etilo y se combinaron las fases orgánicas. El residuo se aplicó a una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:5). Esto dio como resultado 700 mg (32%) del compuesto del título en forma de un aceite amarillo.

[0508] LC-MS: (ES, *m/z*): RT = 0.84 min, LCMS15 m/z = 181 [M+1].

[0509] Síntesis de 2-cloro-5-fluoro-N,6-dimetilpirimidin-4-amina:

[0510] En un matraz de fondo redondo de 50 mL se dispuso 2,4-dicloro-5-fluoro-6-metilpirimidina (700 mg, 3.87 mmol, 1.00 equiv), CH_3NH_2.THF (5 mL), TEA (1.2 g, 11.86 mmol, 3.00 equiv) y tetrahidrofurano (10 mL). La solución resultante se agitó durante 2 h a 20 °C. La mezcla resultante se concentró en vacío. El producto bruto (700 mg) se purificó mediante HPLC preparativa de resolución instantánea; fase móvil, CH_3CN/H_2O=30%/70% aumentando a CH_3CN/H_2O=40%/60% en el espacio

de 10 min; detector, UV 254 nm. Esto dio como resultado 400 mg (59%) del compuesto del título en forma de un sólido blancuzco.

[0511] LC-MS: (ES, *m/z*): TR = 1.01 min, LCMS15: m/z = 176.03 [M+1]. ^{1}H RMN (400 MHz, Metanol-d4) δ 2.97 (s, 3H), 2.27 (d, *J* = 3.0 Hz, 3H).

[0512] Síntesis de (3E)-3-[(dimetilamino)metilideno]-4-oxopiperidina-1-carboxilato de terc.-butilo (para uso en el **Paso 2**):

[0513] En un matraz de fondo redondo de 20 mL se dispuso 4-oxopiperidina-1-carboxilato de terc.-butilo (1 g, 5.02 mmol, 1.00 equiv), N,N-dimetilformamida (5 mL) y DMF-DMA (598 mg, 1.10 equiv). La solución resultante se agitó durante 6 h a 80 °C en un baño de aceite. El producto bruto (1 g) se purificó mediante HPLC preparativa de resolución instantánea; fase móvil, CH_3CN/ H_2O (NH_4HCO_3) =30%/70% aumentando a $CH_3CN/H_2O(NH_4HCO_3)$=40%/60% en el espacio de 10 min, detector, UV 254 nm. Esto dio como resultado 800 mg (63%) del compuesto del título en forma de un aceite amarillo.

[0514] LC-MS: (ES, *m/z*): RT = 0.95 min, LCMS34 m/z = 255 [M+1].

[0515] **Paso 1:** Síntesis de (2-metoxi-5-nitrofenil)hidrazina:

[0516] En un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 250 mL se dispuso 2-metoxi-5-nitroanilina (2 g, 11.89 mmol, 1.00 equiv) y cloruro de hidrógeno (16 mL). A esta solución se

añadió $NaNO_2$ (904 mg, 13.10 mmol, 1.10 equiv) a -10 °C, y la mezcla resultante se agitó durante 1 h. A esta solución se añadió $SnCl_2 \cdot 2\ H_2O$ (5.45 g, 24.15 mmol, 2.20 equiv) disuelto en HCl. La solución resultante se agitó durante 30 min a -25 °C.. Los sólidos se recogieron por filtración. Los sólidos de la solución se disolvieron en hidróxido de potasio (25%). Esto dio como resultado 1.3 g (60%) del compuesto del título en forma de un sólido rojo.

[0517] LC-MS: (ES, *m/z*): TR = 0.34 min, LCMS45: m/z = 184.07 [M+1]. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.79 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 7.55 (dd, *J* = 8.8, 2.9 Hz, 1H), 6.97 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.65 (s, 1H), 4.17 (s, 2H), 3.90 (s, 3H).

[0518] **Paso 2:** Síntesis de 1-(2-metoxi-5-nitrofenil)-1H,4H,5H,6H,7H-pirazolo[4,3-c]piridina-5-carboxilato de terc.-butilo:

[0519] En un matraz de fondo redondo de 50 mL se dispuso (2-metoxi-5-nitrofenil)hidrazina (200 mg, 1.09 mmol, 1.00 equiv), HOAc (197 mg, 3.28 mmol, 3.00 equiv), (3E)-3-[(dimetilamino)metilideno]-4-oxopiperidina-1-carboxilato de terc.-butilo (278 mg, 1.09 mmol, 1.00 equiv) y metanol (10 mL). La solución resultante se agitó durante 3 h a 65 °C en un baño de aceite. La mezcla resultante se concentró en vacío. La solución resultante se diluyó con 10 mL de H_2O. La solución resultante se extrajo con 3 x 20 mL de clorometano y las capas orgánicas se combinaron. El residuo se aplicó sobre una columna

de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (20%B). Esto dio como resultado 240 mg (59%) del compuesto del título como un sólido amarillo.

[0520] LC-MS: (ES, *m/z*): RT = 1.43 min, LCMS31 m/z = 375.16 [M+1].

[0521] **Paso 3:** Síntesis de 1-(5-amino-2-metoxifenil)-1H,4H,5H,6H,7H-pirazolo[4,3-c]piridina-5-carboxilato de terc.-butilo:

[0522] En un matraz de fondo redondo de 50 mL se dispuso 1-(2-metoxi-5-nitrofenil)-1H,4H,5H,6H,7H-pirazolo[4,3-c]piridina-5-carboxilato de terc.-butilo (200 mg, 0.53 mmol, 1.00 equiv), metanol (20 mL), Ni Raney, hidrógeno. La solución resultante se agitó durante 1 h a 20 °C. Los sólidos se filtraron. La mezcla resultante se concentró en vacío. Esto dio como resultado 130 mg (71%) de como un aceite amarillo.

[0523] LC-MS: (ES, *m/z*): RT = 1.00 min, LCMS33: m/z = 345.16 [M+1].

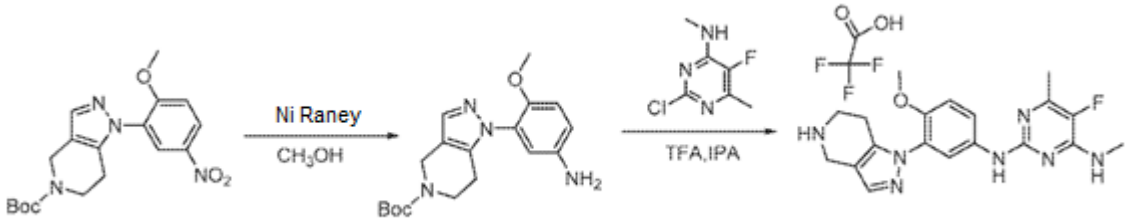
[0524] **Paso 4:** Síntesis de 5-fluoro-2-N-(4-metoxi-3-[2H,4H,5H,6H,7H-pirazolo[4,3-c]piridin-2-il]fenil)-4-N,6-dimetilpirimidina-2,4-diamina:

[0525] En un matraz de fondo redondo de 50 mL se dispuso 2-(5-amino-2-metoxifenil)-2H,4H,5H,6H,7H-pirazolo[4,3-c]piridina-5-carboxilato de terc.-butilo (110 mg, 0.32 mmol, 1.00 equiv), ácido trifluoroacético (180.7 mg, 1.60 mmol, 5.00 equiv), IPA (5 mL) y 2-cloro-5-fluoro-N,6-

dimetilpirimidin-4-amina (56 mg, 0.32 mmol, 1.00 equiv). La solución resultante se agitó durante 2 h a 80 °C en un baño de aceite. La mezcla resultante se concentró en vacío. El producto bruto (110 mg) se purificó mediante HPLC preparativa de resolución instantánea; fase móvil, H_2O(TFA):CH_3CN increasing to H_2O(TFA):CH_3CN=20% en el espacio de 20 min; detector, UV 254 nm. Esto dio como resultado 18.3 mg (12%) del compuesto del título en forma de un sólido amarillo claro.

Ejemplo 14: Síntesis de Compuesto 28

[0526] **Síntesis de 5-fluoro-2-N-(4-metoxi-3-[1H,4H,5H,6H,7H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]fenil)-4-N,6-dimetilpirimidina-2,4-diamina ácido trifluoroacético:**



[0527] **Paso 1:** Síntesis de 1-(5-amino-2-metoxifenil)-1H,4H,5H,6H,7H-pirazolo[4,3-c]piridina-5-carboxilato de terc.-butilo:

[0528] En un matraz de fondo redondo de 50 mL se dispuso 1-(2-metoxi-5-nitrofenil)-1H,4H,5H,6H,7H-pirazolo[4,3-c]piridina-5-carboxilato de terc.-butilo (200 mg, 0.53 mmol, 1.00 equiv), metanol (20 mL), Ni Raney e hidrógeno. La solución resultante se agitó durante 1 h a 20 °C.. Los sólidos se filtraron. La mezcla resultante se concentró en

vacío. Esto dio como resultado 130 mg (71%) de 1-(5-amino-2--metoxifenil)-1H,4H,5H,6H,7H-pirazolo[4,3-c]piridina-5-carboxilato de terc.-butilo en forma de un aceite amarillo.

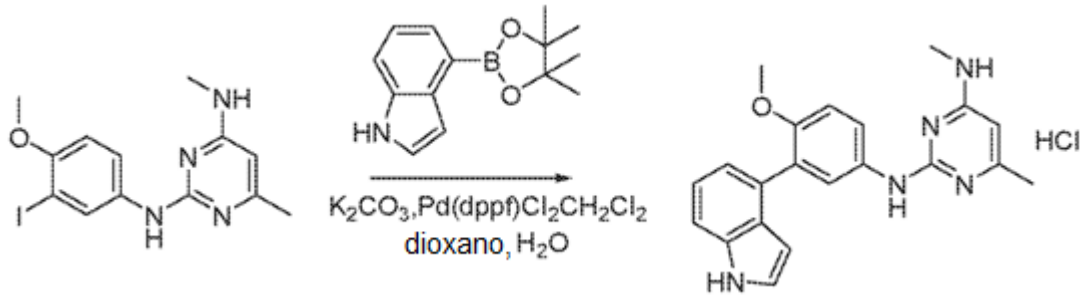
[0529] LC-MS: (ES, m/z): RT = 0.99 min, LCMS15: m/z = 345.19 [M+1].

[0530] **Paso 2:** Síntesis de 5-fluoro-2-N-(4-metoxi-3-[1H,4H,5H,6H,7H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]fenil)-4-N,6-dimetilpirimidina-2,4-diamina:

[0531] En un matraz de fondo redondo de 50 mL se dispuso 1-(5-amino-2-metoxifenil)-1H,4H,5H,6H,7H-pirazolo[4,3-c]piridina-5-carboxilato de terc.-butilo (100 mg, 0.29 mmol, 1.00 equiv), IPA (10 mL), 2-cloro-5-fluoro-N,6-dimetilpirimidin-4-amina (50.9 mg, 0.29 mmol, 1.00 equiv), ácido trifluoroacético (98.5 mg, 0.87 mmol, 3.00 equiv). La solución resultante se agitó durante 2 h a 80 °C en un baño de aceite. La mezcla resultante se concentró en vacío. El producto bruto se purificó mediante HPLC preparativa; fase móvil, agua (TFA al 0.05%) y ACN (ACN al 5.0% hasta 73.0% en 7 min), detector, UV 254/220 nm. Esto dio como resultado 78.6 mg (54%) del compuesto del título como un sólido amarillo claro.

Ejemplo 15: Síntesis de Compuesto 33

[0532] **Síntesis de hidrocloruro de 2-N-[3-(1H-indol-4-il)-4-metoxifenil]-4-N,6-dimetilpirimidina-2,4-diamina:**

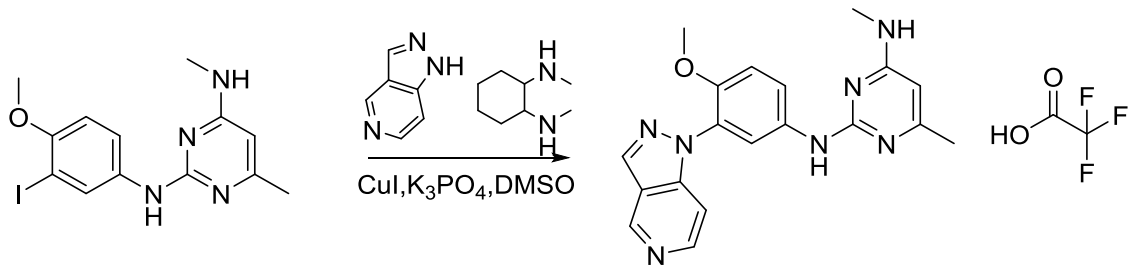


[0533] Síntesis de 2-N-[3-(1H-indol-4-il)-4-metoxifenil]-4-N,6-dimetilpirimidina-2,4-diamina:

[0534] En un matraz de fondo redondo de 30 mL se dispuso 2-N-(3-yodo-4-metoxifenil)-4-N,6-dimetilpirimidina-2,4-diamina (300 mg, 0.81 mmol, 1.00 equiv), dioxano (10 mL), agua (3 mL), carbonato de potasio (336 mg, 2.43 mmol, 3.00 equiv), Pd(dppf)Cl2CH2Cl2 (66 mg) y 4-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indol (295 mg, 1.21 mmol, 1.50 equiv). La solución resultante se agitó durante 3 h a 80 °C. El producto bruto se purificó mediante HPLC preparativa; Fase móvil A: Agua/HCl al 0.05%, Fase móvil B: ACN. Esto dio como resultado 44.1 mg (14%) del compuesto del título en forma de un sólido.

Ejemplo 16: Síntesis de Compuesto 35

[0535] **Síntesis de 2-N-(4-metoxi-3-[1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]fenil)-4-N,6-dimetilpirimidina-2,4-diamina; ácido trifluoroacético:**

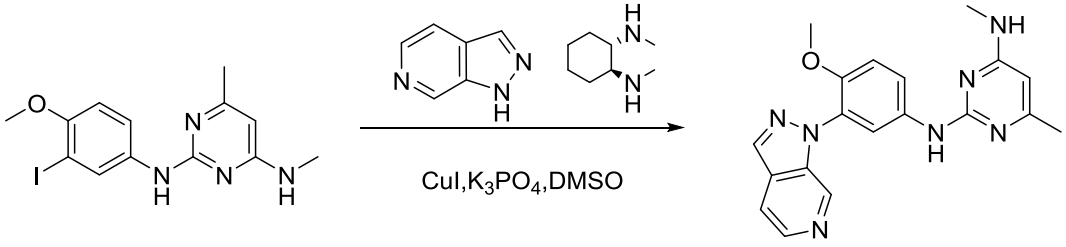


[0536] Síntesis de 2-N-(4-metoxi-3-[1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]fenil)-4-N,6-dimetilpirimidina-2,4-diamina:

[0537] En un matraz de fondo redondo de 30 mL se dispuso 2-N-(3-yodo-4-metoxifenil)-4-N,6-dimetilpirimidina-2,4-diamina (300 mg, 0.81 mmol, 1.00 equiv), DMSO (4 mL), CuI (61 mg, 0.32 mmol, 0.40 equiv), K_3PO_4 (516 mg, 2.43 mmol, 3.00 equiv), 1H-pirazolo[4,3-c]piridina (385 mg, 3.23 mmol, 3.99 equiv) y 1-N,2-N-dimetilciclohexano-1,2-diamina (92 mg, 0.65 mmol, 0.80 equiv). La solución resultante se agitó durante 12 h a 120 °C. El producto bruto se purificó mediante HPLC preparativa; Fase móvil A: Agua/TFA al 0.05%, Fase móvil B: ACN. Esto dio como resultado 102.7 mg (27%) del compuesto del título en forma de un sólido blanco.

Ejemplo 17: Síntesis de Compuesto 36

[0538] **Síntesis de 2-N-(4-metoxi-3-[1H-pirrolo[2,3-c]piridin-1-il]fenil)-4-N,6-dimetilpirimidina-2,4-diamina:**



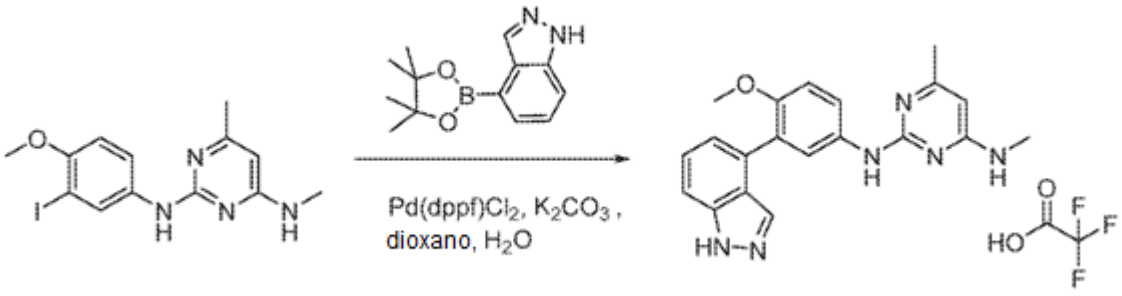
[0539] Síntesis de 2-N-(4-metoxi-3-[1H-pirrolo[2,3-c]piridin-1-il]fenil)-4-N,6-dimetilpirimidina-2,4-diamina:

[0540] En un matraz de fondo redondo de 20 mL, purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se dispuso 1H-pirrolo[2,3-c]piridina (289 mg, 2.45 mmol, 3.02 equiv), CuI (61.6 mg, 0.32 mmol, 0.40 equiv), K_3PO_4 (516 mg, 2.43 mmol,

3.00 equiv), DMSO (5 mL), 2-N-3-yodo-4-metoxifenil)-4-N,6-dimetilpirimidina-2,4-diamina (300 mg, 0.81 mmol, 1.00 equiv) y (1R,2R)-1-N,2-N-dimetilciclohexano-1,2-diamina (92.1 mg, 0.65 mmol, 0.80 equiv). La solución resultante se agitó durante 1 noche a 100° C. El producto bruto se purificó mediante HPLC preparativa; fase móvil, agua 10 mmol/L NH_4HCO_3) y ACN (ACN al 25.0% hasta 31.0% en 12 min), detector, UV 254/220 nm. Esto dio como resultado 114.5 mg (39%) del compuesto del título en forma de un sólido blanco.

Ejemplo 18: Síntesis de Compuesto 37

[0541] **Síntesis de 2-N-[3-(1H-indazol-4-il)-4-metoxifenil]-4-N,6-dimetilpirimidina-2,4-diamina;ácido trifluoroacético:**



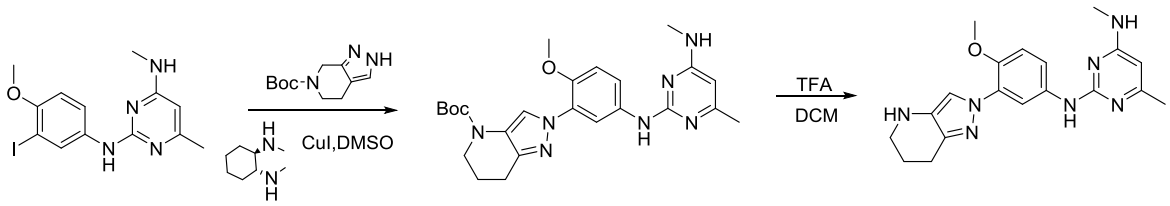
[0542] Síntesis de 2-N-[3-(1H-indol-4-il)-4-metoxifenil]-4-N,6-dimetilpirimidina-2,4-diamina:

[0543] En un tubo de 20 mL sellado, purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno se dispuso 2-N-(3-yodo-4-metoxifenil)-4-N,6-dimetilpirimidina-2,4-diamina (200 mg, 0.54 mmol, 1.00 equiv), 4-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indazol (224 mg, 0.92 mmol, 1.70 equiv),carbonato de potasio (224 mg, 1.62 mmol, 3.00 equiv), dioxano (10 mL),agua

(2 mL) y $Pd(dppf)Cl_2CH_2Cl_2$ (49 mg, 0.07 mmol, 0.10 equiv). La solución resultante se agitó durante 1 noche a 80 °C en un baño de aceite y luego se concentró en vacío. La solución resultante se extrajo con 3x80 mL de acetato de etilo y se combinaron las fases orgánicas. La mezcla resultante se lavó con 3x50 mL de agua y 2x50 mL de salmuera. La mezcla se secó con sulfato de sodio anhidro. La mezcla resultante se concentró al vacío. El producto bruto se purificó mediante HPLC preparativa; fase móvil; Fase móvil A: Agua/TFA al 0.05%, Fase móvil B: ACN; detector, 254 nm. Esto dio como resultado 37.8 mg (15%) del compuesto del título como un sólido blanquecino.

Ejemplo 19: Síntesis de Compuesto 56

[0544] **Síntesis de hidrocloruro de N2-(4-metoxi-3-(4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-b]piridin-2-il)fenil)-N4,6-dimetilpirimidina-2,4-diamina:**



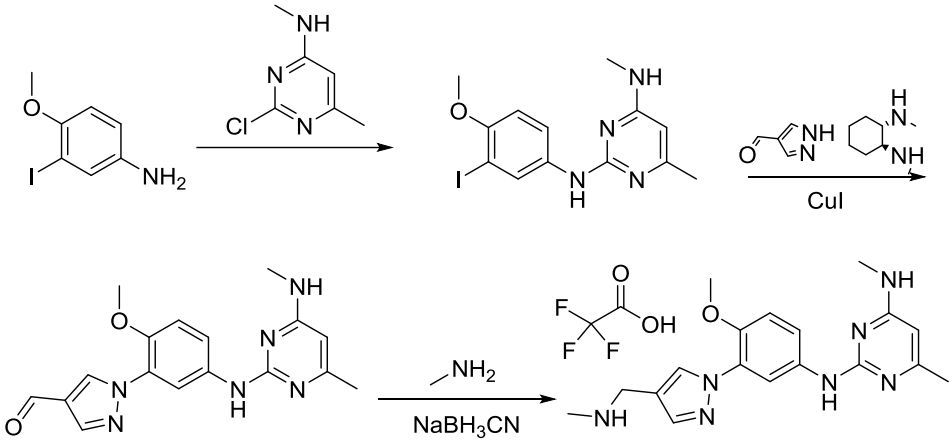
[0545] Síntesis de N2-(4-metoxi-3-(4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-b]piridin-2-il)fenil)-N4,6-dimetilpirimidina-2,4-diamina:

[0546] En un matraz de fondo redondo de 25 mL se dispuso 2-(2-metoxi-5-((4-metil-6- (metilamino)pirimidin-2-il)amino)fenil)-2,5,6,7-tetrahidro-4H-pirazolo[4,3-b]piridina-4-carboxilato de terc.-butilo (100 mg, 0.21 mmol,

1.00 equiv), ácido trifluoroacético (73 mg, 0.65 mmol, 3.00 equiv) y diclorometano (5 mL). La solución resultante se agitó durante 24 h a 25 °C. La mezcla resultante se concentró en vacío. El residuo se aplicó sobre una columna de gel de sílice con H_2O (TFA al 0.05%):ACN (1:1). Esto dio como resultado 16.1 mg (9%) del compuesto del título en forma de un sólido amarillo claro.

Ejemplo 20: Síntesis de Compuesto 108

[0547] **Síntesis de N2-(4-metoxi-3-(4-((metilamino)metil)-1H-pirazol-1-il)fenil)-N4,6-dimetilpirimidina-2,4-diamina:**



[0548] **Paso 1:** Síntesis de 2-N-(3-yodo-4-metoxifenil)-4-N,6-dimetilpirimidina-2,4-diamina:

[0549] En un matraz de fondo redondo de 500 mL se dispuso 3-yodo-4-metoxianilina (20 g, 80.31 mmol, 1.00 equiv), IPA (240 mL), ácido trifluoroacético (17.6 g, 155.70 mmol, 2.00 equiv), 2-cloro-N,6-dimetilpirimidin-4-amina (12.7 g, 80.58 mmol, 1.00 equiv). La solución resultante se agitó durante 2 h

a temperatura ambiente. Los sólidos se recogieron por filtración. Esto dio como resultado 26 g (87%) del compuesto del título en forma de un sólido pardo.

[0550] Datos analíticos: LC-MS: (ES, *m/z*): RT = 1.058 min; LCMS33: m/z = 371 [M+1]. **2**

[0551] **Paso 2:** Síntesis de 1-(2-metoxi-5-[[4-metil-6-(metilamino)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1H-pirazol-4-carbaldehído:

[0552] En un matraz de fondo redondo de 50 mL se dispuso 2-N-(3-yodo-4-metoxifenil)-4-N,6-dimetilpirimidina-2,4-diamina (1 g, 2.70 mmol, 1.00 equiv), Tol (10 mL), CuI (154 mg, 0.81 mmol, 0.30 equiv), K3PO4 (1.72 g, 8.10 mmol, 3.00 equiv), 1H-pirazol-4-carbaldehído (262 mg, 2.73 mmol, 1.00 equiv), (1R,2R)-1-N,2-N-dimetilciclohexano-1,2-diamina (230 mg, 1.62 mmol, 0.60 equiv). La solución resultante se agitó durante 24 h a 140 °C. El residuo se aplicó sobre una columna de gel de sílice con ACN (1:50-1:10). Las fracciones recogidas se combinaron y se concentraron al vacío. Esto dio como resultado 550 mg (60%) del compuesto del título como un sólido blanquecino.

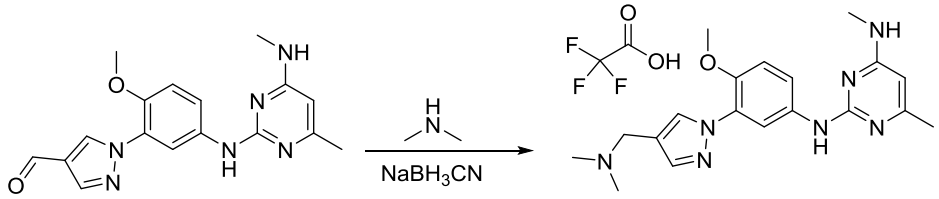
[0553] Datos Analíticos: LC-MS: (ES, *m/z*): TR = 0.981 min; LCMS33: m/z = 339 [M+1].^{1}H RMN (300 MHz, Metanol-d_4) δ 9.91 (s, 1H), 8.77 (d, *J* = 0.6 Hz, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.58 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.17 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 5.82 (s, 1H), 3.91 (s, 3H), 2.89 (s, 3H), 2.18 (s, 3H).

[0554] **Paso 3:** Síntesis de N2-(4-metoxi-3-(4-((metilamino)metil)-1H-pirazol-1-il)fenil)-N4,6-dimetilpirimidina-2,4-diamina:

[0555] En un matraz de fondo redondo de 25 mL se dispuso 1-(2-metoxi-5-[[4-metil-6-(metilamino)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1H-pirazol-4-carbaldehído (140 mg, 0.41 mmol, 1.00 equiv), $NaBH_3CN$ (5 g, 79.57 mmol, 192.30 equiv), metanol (233 mg, 7.27 mmol, 6.00 equiv), metanamina (104 mg, 3.35 mmol, 4.00 equiv). La solución resultante se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró en vacío. El producto bruto se purificó por HPLC preparativa con las siguientes condiciones (2#-Análisis HPLC-SHIMADZU(HPLC-10)): Columna, XSelect CSH Prep C18 OBD Columna,, 19*250 mm,5 um; fase móvil, Water(TFA al 0.05%) y ACN (ACN al 10.0% hasta 30.0% in 7 min); Detector, uv 254/220 nm. Esto dio como resultado 47.5 mg (25%) del compuesto del título en forma de una sal del ácido trifluoroacético en forma de un sólido blanco.

Ejemplo 21: Síntesis de Compuesto 109

[0556] **Síntesis de N2-(3-(4-((dimetilamino)metil)-1H-pirazol-1-il)-4-metoxifenil)-N4,6-dimetilpirimidina-2,4-diamina:**

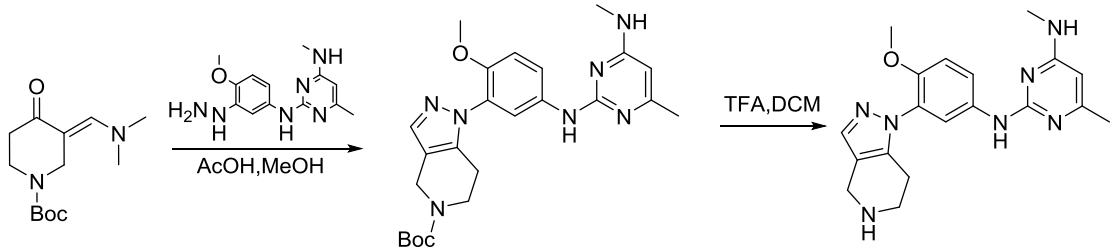


[0557] **Paso 1:** Síntesis de N2-(3-(4-((dimetilamino)metil)-1H-pirazol-1-il)-4-metoxifenil)-N4,6-dimetilpirimidina-2,4-diamina:

[0558] En un matraz de fondo redondo de 25 mL se dispuso 1-(2-metoxi-5-[[4-metil-6-(metilamino)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1H-pirazol-4-carbaldehído (160 mg, 0.47 mmol, 1.00 equiv), $NaBH_3CN$ (5 g, 79.57 mmol, 168.27 equiv), metanol (240 mg, 7.49 mmol, 4.00 equiv), dimetilamina (119 mg, 2.64 mmol, 4.00 equiv). La solución resultante se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró en vacío. El producto bruto se purificó por HPLC preparativa con las siguientes condiciones (2#-Análisis HPLC-SHIMADZU(HPLC-10)): Columna, XSelect CSH Prep C18 OBD Columna,, 19*250 mm,5 um; fase móvil, Water(TFA al 0.05%) y ACN (ACN al 15.0% hasta 35.0% in 7 min); Detector, uv 254/220 nm. Esto dio como resultado 89.2 mg (39%) del compuesto del título en forma de la sal del ácido trifluoroacético en forma de un sólido blanco.

Ejemplo 22: Síntesis de Compuesto 113:

[0559] **Síntesis de N2-(4-metoxi-3-(4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)fenil)-N4,6-dimetilpirimidina-2,4-diamina:**



[0560] **Paso 1:** Síntesis de 1-(2-metoxi-5-[[4-metil-6-(metilamino)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1H, 4H, 5H, 6H, 7H-pirazolo[4,3-c]piridina-5-carboxilato de terc.-butilo:

[0561] En un matraz de fondo redondo de 100 mL se dispuso (3E)-3-[(dimetilamino)metilideno]-4-oxopiperidina-1-carboxilato de terc.-butilo (500 mg, 1.87 mmol, 1.00 equiv), AcOH (225 mg, 3.75 mmol, 2.00 equiv), metanol (10 mL), 2-N-(3-hidrazinil-4-metoxifenil)-4-N,6-dimetilpirimidina-2,4-diamina (580 mg, 1.87 mmol, 1.00 equiv). La solución resultante se agitó durante 15 h a 65 °C en un baño de aceite. La mezcla resultante se concentró en vacío. El residuo se aplicó sobre una columna de gel de sílice con H_2O (TFA al 0.05%):ACN (1:1). Esto dio como resultado 300 mg (26%) de como un aceite amarillo.

[0562] Datos Analíticos: LC-MS: (ES, *m/z*): TR = 1.18 min, LCMS 33: *m/z* = 466 [M+1].

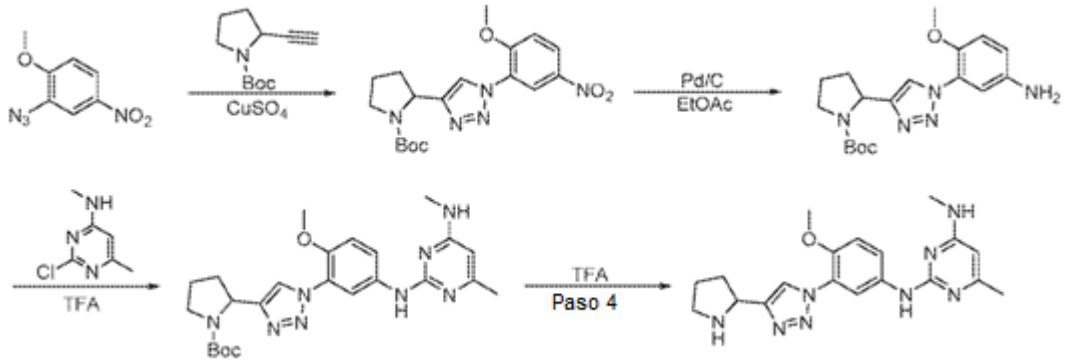
[0563] **Paso 2:** Síntesis de N2-(4-metoxi-3-(4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)fenil)-N4,6-dimetilpirimidina-2,4-diamina:

[0564] En un matraz de fondo redondo de 50 mL se dispuso 1-(2-metoxi-5-[[4-metil-6-(metilamino)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1H,4H,5H,6H,7H-pirazolo[4,3-c]piridina-5-carboxilato de terc.-butilo (300 mg, 0.64 mmol, 1.00 equiv), ácido trifluoroacético (290 mg, 1.92 mmol, 3.00 equiv) y diclorometano (10 mL). La solución resultante se agitó durante 24 h a 25 °C. La mezcla resultante se concentró en vacío. El

residuo se aplicó sobre una columna de gel de sílice con H_2O (NH_4HCO_3 al 0,05%):ACN (3:1).Esto dio como resultado 16.5 mg (7%) del compuesto del título en forma de un sólido amarillo claro.

Ejemplo 23: Síntesis de Compuesto 137:

[0565] **Síntesis de N2-[4-metoxi-3-[4-(pirrolidin-2-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil]-N4,6-dimetilpirimidina-2,4 -diamina:**



[0566] **Paso 1:** Síntesis de 2-[1-(2-metoxi-5-nitrofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]pirrolidina-1-carboxilato de terc.-butilo:

[0567] En un matraz de fondo redondo de 100 mL se dispuso 2-azido-1-metoxi-4-nitrobenceno (1 g, 5.15 mmol, 1.00 equiv), terc.-butanol (10 mL), agua (20 mL), dioxo(sulfonilimino)cobre (80 mg, 0.50 mmol, 0.10 equiv), 2-etinilpirrolidina-1-carboxilato de terc.-butilo (1.1 g, 5.53 mmol, 1.10 equiv). La solución resultante se agitó durante 3 h a 80 °C en un baño de aceite. La solución resultante se extrajo con 20 mL de acetato de etilo y las fases orgánicas se combinaron y concentraron en vacío. Esto dio como resultado

550 mg (25%) del compuesto del título en forma de un sólido amarillo.

[0568] Datos Analíticos: LC-MS: (ES, m/z): RT = 1.12 min, LCMS53: m/z = 390 [M+1].

[0569] **Paso 2:** Síntesis de 2-[1-(5-amino-2-metoxifenil)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]pirrolidina-1-carboxilato de terc.-butilo:

[0570] En un matraz de fondo redondo de 25 mL se dispuso 2-[1-(2-metoxi-5-nitrofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]pirrolidina-1-carboxilato de terc.-butilo (50 mg, 0.13 mmol, 1.00 equiv), paladio sobre carbono (10 mg) y acetato de etilo (2 mL). La solución resultante se agitó durante 12 h a 25 °C. Los sólidos se filtraron. La mezcla resultante se concentró en vacío. Esto dio como resultado 30 mg (62%) del compuesto del título en forma de un sólido amarillo.

[0571] Datos Analíticos: LC-MS: (ES, *m/z*): TR = 1.02 min, LCMS 33: *m/z* = 360 [M+1].

[0572] **Paso 3:** Síntesis de carboxilato de 2-[1-(2-metoxi-5-[[4-metil-6-(metilamino)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]pirrolidina-1- carboxilato de terc.-butilo:

[0573] En un matraz de fondo redondo de 50 mL se dispuso 2-[1-(5-amino-2-metoxifenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]pirrolidina-1-carboxilato de terc.-butilo (400 mg, 1.21 mmol, 1.00 equiv), ácido trifluoroacético (400 mg, 3.64 mmol,

3.00 equiv), IPA (10 mL), 2-cloro-N,6-dimetilpirimidin-4-amina (174 mg, 1.20 mmol, 1.00 equiv). La solución resultante se agitó durante 2 h a 80 °C en un baño de aceite. Los sólidos se recogieron por filtración. La mezcla resultante se concentró en vacío. Esto dio como resultado 200 mg (36%) del compuesto del título en forma de un sólido rosa.

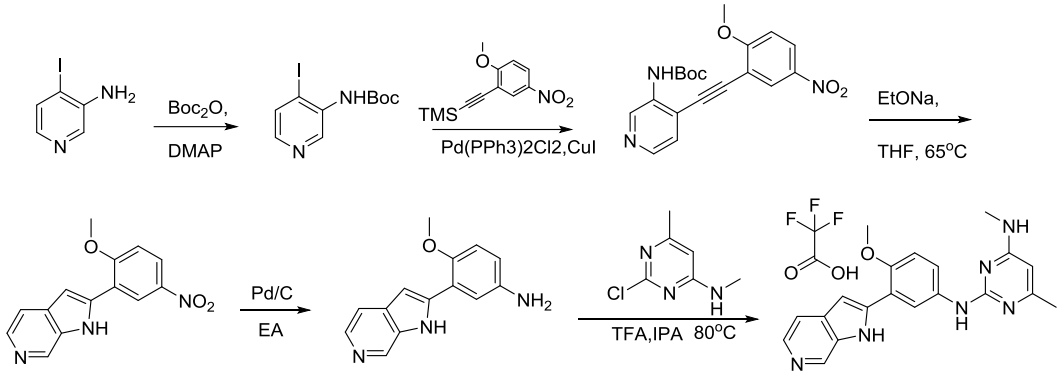
[0574] Datos Analíticos: LC-MS: (ES, *m/z*): TR = 1.32 min, LCMS 27: *m/z* = 481 [M+1].

[0575] **Paso 4:** Síntesis de 2-[1-(2-metoxi-5-nitrofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]pirrolidina-1-carboxilato de terc.-butilo:

[0576] En un matraz de fondo redondo de 50 mL se dispuso 2-[1-(2-metoxi-5-[[4-metil-6-(metilamino)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]pirrolidina-1-carboxilato de terc.-butilo (200 mg, 0.42 mmol, 1.00 equiv), ácido trifluoroacético (200 mg, 1.27 mmol, 3.00 equiv) y diclorometano (8 mL). La solución resultante se agitó durante 24 h a 25 °C. La mezcla resultante se concentró al vacío. El producto bruto se purificó por HPLC preparativa con las siguientes condiciones (2#-Análisis HPLC-SHIMADZU(HPLC-10)): Columna, XSelect CSH Prep C18 OBD Columna,, 5 um 19*150 mm; fase móvil, Agua (TFA al 0.05%) y ACN (ACN al 5.0% hasta 20.0% en 8 min); Detector, UV 254/220 nm. Esto dio como resultado 21.8 mg del compuesto del título en forma de la sal del ácido trifluoroacético en forma de un sólido blanco.

Ejemplo 24: Síntesis de Compuesto 157:

[0577] **Síntesis de N2-(4-metoxi-3-[1H-pirrolo[2,3-c]piridin-2-il]fenil)-N4,6-dimetilpirimidina-2,4-diamina:**



[0578] **Paso 1:** Síntesis de N-(4-yodopiridin-3-il)carbamato de terc.-butilo:

[0579] En un matraz de fondo redondo de 100 mL se dispuso 4-yodopiridin-3-amina (2 g, 9.09 mmol, 1.00 equiv), Boc_2O (2.4 g, 11.00 mmol, 1.21 equiv), 4-dimetilaminopiridina (1 g, 8.19 mmol, 0.90 equiv) y diclorometano (50 mL). La solución resultante se agitó durante 1 h durante la noche a la temperatura ambiente.. La solución resultante se extrajo con acetato de etilo y las capas orgánicas se combinaron y concentraron en vacío. El residuo se aplicó sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1: 10). Esto dio como resultado 1.9 g (65%) del compuesto del título en forma de un sólido blancuzco.

[0580] Datos Analíticos: LC-MS: (ES, *m/z*): RT = 0.719 min, LCMS45 *m/z* = 321 [M+1].

[0581] **Paso 2:** Síntesis de N-[4-[2-(2-metoxi-5-nitrofenil)etinil]piridin-3-il]carbamato de terc.-butilo:

[0582] En un matraz de fondo redondo de 50 mL purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno se dispuso N-(4-yodopiridin-3-il)carbamato de terc.-butilo (700 mg, 2.19 mmol, 1.00 equiv), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (144 mg, 0.21 mmol, 0.09 equiv), CuI (83 mg, 0.44 mmol, 0.20 equiv), TEA (1.1 g, 10.87 mmol, 4.97 equiv), DMSO (5 mL) y [2-(2-metoxi-5-nitrofenil)etinil]trimetilsilano (544 mg, 2.18 mmol, 1.00 equiv). La solución resultante se agitó durante 4 h a 50 °C. La solución resultante se extrajo con acetato de etilo y se combinaron las fases orgánicas. Esto dio como resultado 420 mg (52%) del compuesto del título en forma de un sólido amarillo.

[0583] Datos Analíticos: LC-MS: (ES, *m/z*): RT 0.880 = min, LCMS45: *m/z* = 370 [M+1].

[0584] **Paso 3:** Síntesis de 2-(2-metoxi-5-nitrofenil)-1H-pirrolo[2,3-c]piridina:

[0585] En un matraz de fondo redondo de 10 mL purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno se dispuso N-[4-[2-(2-metoxi-5-nitrofenil)etinil]piridin-3-il]carbamato de terc.-butilo (30 mg, 0.08 mmol, 1.00 equiv), EtONa (11 mg) y etanol (2 mL). La mezcla de reacción final se irradió con irradiación de microondas durante 2 h a 65 °C. El producto bruto se utilizó en la siguiente reacción sin purificación adicional.

[0586] Datos Analíticos: LC-MS: (ES, *m/z*): RT = 1.715 min, LCMS30 *m/z* = 270 [M+1].

[0587] **Paso 4:** Síntesis de 4-metoxi-3-[1H-pirrolo[2,3-c]piridin-2-il]anilina:

[0588] En un matraz de fondo redondo de 50 mL de 3 bocas se dispuso 2-(2-metoxi-5-nitrofenil)-1H-pirrolo[2,3-c]piridina (109 mg, 0.40 mmol, 1.00 equiv), acetato de etilo (20 mL), paladio sobre carbono (30 mg) e hidrógeno. La solución resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. Los sólidos se filtraron. La mezcla resultante se concentró en vacío. Esto dio como resultado 100 mg del compuesto del título en forma de un sólido pardo.

[0589] Datos Analíticos: LC-MS: (ES, *m/z*): RT = 1.041min, LCMS31 *m/z* = 270 [M+1].

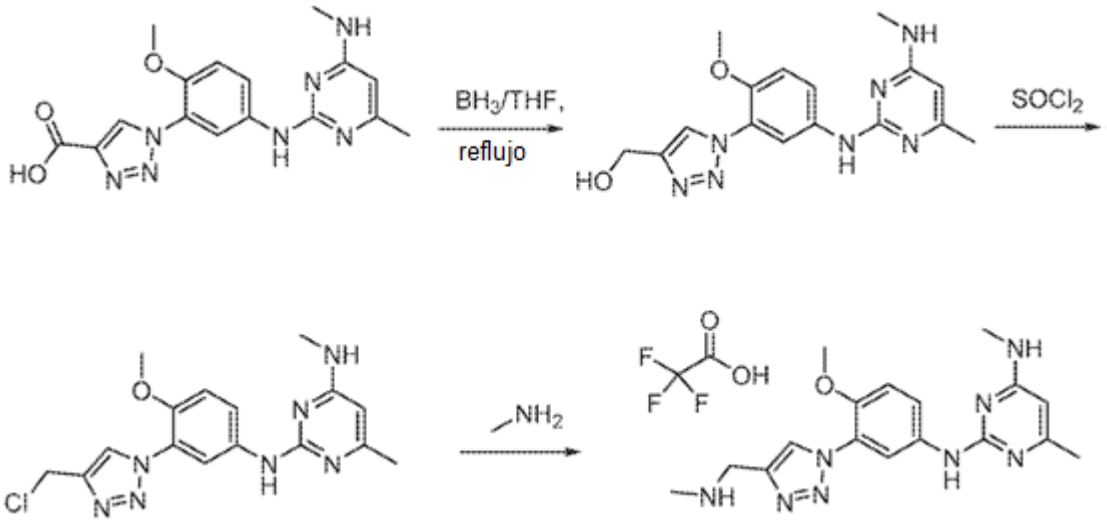
[0590] **Paso 5:** Síntesis de N2-(4-metoxi-3-[1H-pirrolo[2,3-c]piridin-2-il]fenil)-N4,6-dimetilpirimidina-2,4-diamina:

[0591] En un matraz de fondo redondo de 40 mL se dispuso 4-metoxi-3-[1H-pirrolo[2,3-c]piridin-2-il]anilina (100 mg, 0.42 mmol, 1.00 equiv), IPA (15 mL, 1.09 equiv), ácido trifluoroacético (156 mg, 1.38 mmol, 3.30 equiv) y 2-cloro-N,6-dimetilpirimidin-4-amina (71.6 mg, 0.45 mmol, 3.30 equiv). La solución resultante se agitó durante 3 h a 80 °C en un baño de aceite. El producto bruto (100 g) se purificó por HPLC preparativa con las siguientes condiciones (2#-Análisis HPLC-SHIMADZU(HPLC-10)): Columna, XSelect CSH Prep C18 OBD Columna,, 19*250 mm,5 um; fase móvil, Water(TFA al 0.05%) y ACN (ACN al

10.0% hasta 35.0% in 7 min); Detector, UV 254/220 nm. Se obtuvieron 19.2 mg de producto y se concentraron en vacío. Esto dio como resultado 19.2 mg (10%) del compuesto del título en forma de la sal del ácido trifluoroacético en forma de un sólido blancuzco.

Ejemplo 25: Síntesis de Compuesto 159:

[0592] **Síntesis de N2-(4-metoxi-3-(4-((metilamino)metil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-N4,6-dimetilpirimidina-2,4-diamina:**



[0593] **Paso 1:** Síntesis de [1-(2-metoxi-5-[[4-metil-6-(metilamino)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]metanol:

[0594] En un matraz de fondo redondo de 50 mL se dispuso ácido 1-(2-metoxi-5-[[4-metil-6-(metilamino)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico (700 mg, 1.97 mmol, 1.00 equiv) y BH_3/THF (15 mL). La solución resultante se agitó durante 20 h a 20 °C. La mezcla

resultante se concentró en vacío. La reacción se enfrió luego bruscamente mediante la adición de 5 mL de El residuo se aplicó sobre una columna de gel de sílice con metanol/H_2O (TFA al 0.05%) (1:1). Esto dio como resultado 350 mg (52%) del compuesto del título como un sólido blanquecino.

[0595] Datos Analíticos: LC-MS: (ES, *m/z*): TR = 0.856 min; LCMS53: *m/z* = 342[M+1]. ^{1}H RMN (300 MHz, Metanol-*d*4) δ 8.42 – 8.28 (m, 2H), 7.58 (d, *J* = 9.0Hz, 1H), 7.33 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 6.01 (c, *J* = 0.9 Hz, 1H), 4.78 (d, *J* = 0.7 Hz, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.01 (s,3H), 2.44 – 2.28 (m, 3H).

[0596] **Paso 2:** Síntesis de 2-N-[3-[4-(clorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]-4-metoxifenil]-4-N,6-dimetilpirimidina-2,4-diamina:

[0597] En un matraz de fondo redondo de 100 mL se dispuso [1-(2-metoxi-5-[[4-metil-6-(metilamino)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]metanol (200 mg, 0.59 mmol, 1.00 equiv), diclorometano (40 mL), cloruro de tionilo (346 mg, 5.00 equiv) y N,N-dimetilformamida (2 gotas). La solución resultante se agitó durante 1 h a 20 °C. La solución resultante se diluyó con 30 mL de H_2O. La solución resultante se extrajo con 3 x 80 mL de diclorometano y las capas orgánicas se combinaron y se concentraron en vacío. Esto dio como resultado 137 mg (65%) del compuesto del título como un sólido blancuzco.

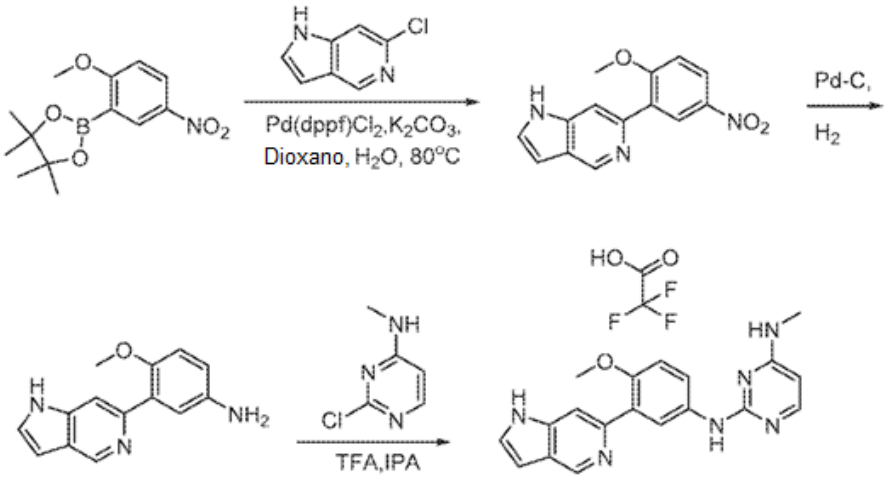
[0598] Datos Analíticos: LC-MS: (ES, *m/z*): TR = 0.994 min; LCMS15: *m/z* = 360[M+1].

[0599] **Paso 3:** Síntesis de N2-(4-metoxi-3-(4-((metilamino)metil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-N4,6-dimetilpirimidina-2,4-diamina:

[0600] En un matraz de fondo redondo de 50 mL se dispuso 2-N-[3-[4-(clorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]-4-metoxifenil]-4-N,6-dimethipirimidina-2,4-diamina (137 mg, 0.38 mmol, 1.00 equiv), hidrocloruro de metanamina (127 mg, 1.88 mmol, 5.00 equiv), carbonato de potasio (420 mg, 3.04 mmol, 8.00 equiv) y ACN (15 mL). La solución resultante se agitó durante 2 horas a 20° C. Los sólidos se filtraron. La mezcla resultante se concentró en vacío. El producto bruto se purificó por HPLC preparativa con las siguientes condiciones (2#-Análisis HPLC-SHIMADZU(HPLC-10)): Columna, XSelect CSH Prep C18 OBD Columna,, 5 um 19*150 mm; fase móvil, Agua (TFA al 0.05%) y ACN (ACN al 5.0% hasta 20.0% en 7 min); Detector, UV 254/220 nm. Esto dio como resultado 62.8 mg (35%) del compuesto del título en forma de la sal del ácido trifluoroacético en forma de un sólido blanco.

Ejemplo 26: Síntesis de Compuesto 175:

[0601] **Síntesis de N2-(4-metoxi-3-[1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-il]fenil)-N4-metilpirimidina-2,4-diamina:**



[0602] **Paso 1:** Síntesis de 6-(2-metoxi-5-nitrofenil)-1H-pirrolo[3,2-c]piridina:

[0603] En un matraz de fondo redondo de 30 mL purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno se dispuso 6-cloro-1H-pirrolo[3,2-c]piridina (500 mg, 3.28 mmol, 1.00 equiv), 2-(2-metoxi-5-nitrofenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (1.1 g, 3.94 mmol, 1.20 equiv), $Pd(dppf)Cl_2$ (270 mg, 0.37 mmol, 0.11 equiv), carbonato de potasio (1.36 g, 9.84 mmol, 3.00 equiv), Dioxano (10 mL) y agua (1 mL). La solución resultante se agitó durante 4 h a 80 °C en un baño de aceite. La solución resultante se extrajo con 3x30 mL de acetato de etilo y se combinaron las fases orgánicas. El residuo se aplicó sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (60%). Esto dio como resultado 280 mg (bruto) del compuesto del título en forma de un sólido amarillo.

[0604] Datos Analíticos: LC-MS: (ES, *m/z*): RT = 0.543 min, LCMS30: m/z = 270 [M+1].

[0605] **Paso 2:** Síntesis de 4-metoxi-3-[1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-il]anilina:

[0606] En un matraz de fondo redondo de 50 mL purgado y mantenido con una atmósfera inerte de H2 se dispuso 6-(2-metoxi-5-nitrofenil)-1H-pirrolo[3,2-c]piridina (280 mg, 1.04 mmol, 1.00 equiv), metanol (5 mL) y paladio sobre carbono (190 mg). La solución resultante se agitó durante 2 h a 20 °C. Los sólidos se filtraron. Esto dio como resultado 190 mg (76%) del compuesto del título en forma de un sólido pardo.

[0607] Datos Analíticos: LC-MS: (ES, *m/z*): TR = 0.702 min, LCMS15: m/z = 240 [M+1]. ^{1}H RMN (300 MHz, Metanol-d_4) δ 8.82 (d, *J* = 1.1 Hz, 1H), 7.74 (t, *J* = 1.0 Hz, 1H), 7.41 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.04 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 6.95 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 6.67 (s, 1H), 3.75 (s, 3H).

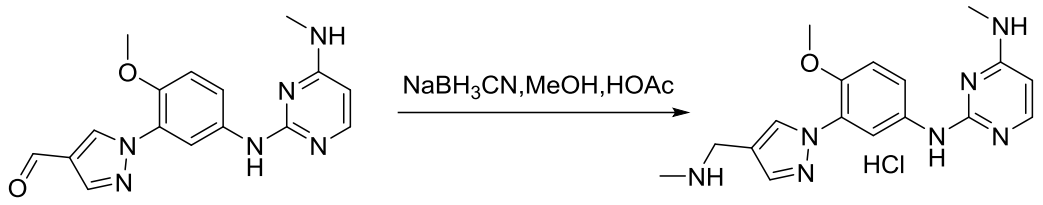
[0608] **Paso 3:** Síntesis de N2-(4-metoxi-3-[1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-il]fenil)-N4-metilpirimidina-2,4-diamina:

[0609] En un matraz de fondo redondo de 50 mL se dispuso 4-metoxi-3-[1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-il]anilina (180 mg, 0.75 mmol, 1.00 equiv), 2-cloro-N-metilpirimidin-4-amina (107 mg, 0.75 mmol, 0.99 equiv), ácido trifluoroacético (171.7 mg, 1.52 mmol, 2.02 equiv) e IPA (5 mL). La solución resultante se agitó durante 2 h a 80 °C en un baño de aceite. El producto bruto se purificó por HPLC preparativa con las siguientes condiciones: Columna: X Select C18, 19 * 250 mm, 5

um; fase móvil A: agua/TFA al 0.05%, fase móvil B: ACN; caudal: 25 mL/min; Gradiente: 25% de B a 64% de B en 15 min. Esto dio como resultado 67.8 mg (20%) del compuesto del título en forma de la sal del ácido trifluoroacético en forma de un sólido blanco.

Ejemplo 27: Síntesis de Compuesto 181:

[0610] **Síntesis de N2-(4-metoxi-3-(4-((metilamino)metil)-1H-pirazol-1-il)fenil)-N4-metilpirimidina-2,4-diamina:**



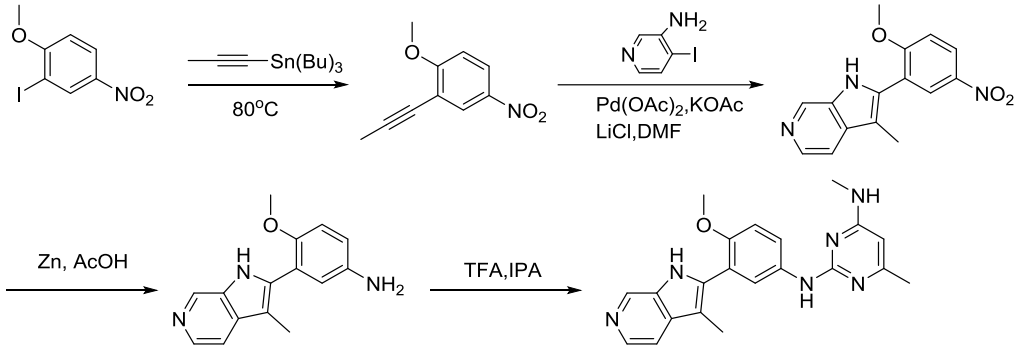
[0611] **Paso 1:** Síntesis de N2-(4-metoxi-3-(4-((metilamino)metil)-1H-pirazol-1-il)fenil)-N4-metilpirimidina-2,4-diamina :

[0612] En un matraz de fondo redondo de 25 mL se dispuso 1-(2-metoxi-5-[[4-(metilamino)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1H-pirazol-4-carbaldehído (80 mg, 0.25 mmol, 1.00 equiv), metanol (2 mL), metanamina (34 mg, 1.09 mmol, 2.00 equiv) y se agitó durante 15 min. Luego $NaBH_3CN$ (93 mg, 1.48 mmol, 6.00 equiv) y ácido acético (0.002 mL). La solución resultante se agitó durante 2 h a 25 °C. El producto bruto se purificó por HPLC preparativa con las siguientes condiciones (2#-Análisis HPLC-SHIMADZU(HPLC-10)): Columna, XSelect CSH Prep C18 OBD Columna, 5 um, 19*150 mm; fase móvil, CH_3CN: Agua

(HCl al 0.05%) = 1/9; Detector, UV 254/220 nm. Esto dio como resultado 36.6 mg (37%) del compuesto del título en forma de la sal hidrocloruro en forma de un sólido blanco.

Ejemplo 28: Síntesis de Compuesto 200:

[0613] **Síntesis de N2-(4-metoxi-3-(3-metil-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-2-il)fenil)-N4,6-dimetilpirimidina-2,4-diamina:**



[0614] **Paso 1:** Síntesis de 1-metoxi-4-nitro-2-(prop-1-in-1-il)benceno:

[0615] En un matraz de fondo redondo de 100 mL purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno se dispuso 2-yodo-1-metoxi-4-nitrobenceno (2.8 g, 10.03 mmol, 1.00 equiv), tributil(prop-1-in-1-il)estannano (5 g, 15.19 mmol, 1.51 equiv), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (200 mg, 0.28 mmol, 0.03 equiv) y dioxane (30 mL). La solución resultante se agitó durante toda la noche a 80°C. Los sólidos se filtraron. La solución resultante se extrajo con acetato de etilo y se combinaron las fases orgánicas. El residuo se aplicó sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (5%). Esto dio como resultado 1.06 g (55%) del compuesto del título.

[0616] **Paso 2:** Síntesis de 2-(2-metoxi-5-nitrofenil)-3-metil-1H-pirrolo[2,3-c]piridina:

[0617] En un matraz de fondo redondo de 20 mL purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno se dispuso 1-metoxi-4-nitro-2-(prop-1-in-1-il)benceno (500 mg, 2.62 mmol, 1.00 equiv), 4-yodopiridin-3-amina (1.1 g, 5.00 mmol, 1.91 equiv), $Pd(OAc)_2$ (110 mg, 0.49 mmol, 0.19 equiv), KOAc (750 mg, 7.64 mmol, 2.92 equiv), LiCl (0.11 g) y N,N-dimetilformamida (10 mL). La solución resultante se agitó durante toda la noche a 100°C. El producto bruto se purificó por HPLC preparativa con las siguientes condiciones (2#-Análisis HPLC-SHIMADZU(HPLC-10)): Columna, fase móvil, Detector, Xbridge C18 OBD 19*150 mm. Esto dio como resultado 167 mg (23%) del compuesto del título.

[0618] **Paso 3:** Síntesis de 4-metoxi-3-(3-metil-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-2-il]anilina:

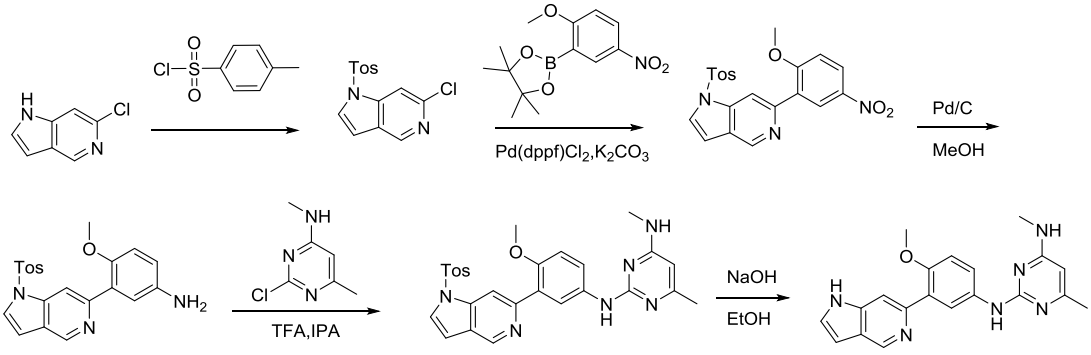
[0619] En un vial de 20 mL se dispuso 2-(2-metoxi-5-nitrofenil)-3-metil-1H-pirrolo[2,3-c]piridina (150 mg, 0.53 mmol, 1.00 equiv), Zn (300 mg) y AcOH (8 mL). La solución resultante se agitó durante 2 h a 25 °C. Los sólidos se filtraron. La mezcla resultante se concentró en vacío. Esto dio como resultado 115 mg (86%) del compuesto del título en forma de un sólido amarillo.

[0620] **Paso 4:** Síntesis de N2-(4-metoxi-3-(3-metil-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-2-il)fenil)-N4,6-dimetilpirimidina-2,4-diamina:

[0621] En un vial de 20 mL purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno se dispuso 4-metoxi-3-[3-metil-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-2-il]anilina (100 mg, 0.39 mmol, 1.00 equiv), 2-cloro-N,6-dimetilpirimidin-4-amina (50 g, 317.26 mmol, 803.61 equiv), ácido trifluoroacético (150 g, 1.33 mol, 3361.19 equiv) e IPA (8 mL). La solución resultante se agitó durante 1 h a 80 °C. La mezcla resultante se concentró en vacío. Esto dio como resultado 22 mg (11%) del compuesto del título en forma de la sal fluoruro de trifluoroacetilo.

Ejemplo 29: Síntesis de Compuesto 206:

[0622] **Síntesis de N2-(4-metoxi-3-[1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-il]fenil)-N4,6-dimetilpirimidina-2,4-diamina:**



[0623] Paso 1: Síntesis de 6-cloro-1-tosil-1H-pirrolo[3,2-c]piridina:

[0624] En un matraz de fondo redondo de 50 mL se dispuso 6-cloro-1H-pirrolo[3,2-c]piridina (500 mg, 3.28 mmol, 1.00 equiv), tetrahidrofurano (20 mL), hidruro de sodio (473

mg, 19.71 mmol, 6.00 equiv), cloruro de 4-metilbenceno-1-sulfonilo (937 mg, 4.91 mmol, 1.50 equiv). La solución resultante se agitó durante 4 h a 80 °C. La solución resultante se extrajo con 200 mL de acetato de etilo y las fases orgánicas se combinaron y concentraron en vacío. Esto dio como resultado 900 mg (bruto) del compuesto del título que se utilizó sin purificación adicional.

[0625] Paso 2: Síntesis de 6-(2-metoxi-5-nitrofenil)-1-tosil-1H-pirrolo[3,2-c]piridina:

[0626] En un matraz de fondo redondo de 50 mL purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno se dispuso 6-cloro-1-[(4-metilbenceno)sulfonil]-1H-pirrolo[3,2-c]piridina (500 mg, 1.63 mmol, 1.00 equiv), 2-(2-metoxi-5-nitrofenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (1094.1 mg, 3.92 mmol, 2.40 equiv), $Pd(dppf)Cl_2$ (676.5 mg, 0.92 mmol, 3.00 equiv), carbonato de potasio (133.3 mg, 0.96 mmol, 0.10 equiv), agua (20 mL) y dioxano (2 mL). La solución resultante se agitó durante 3 h a 80 °C. La mezcla resultante se concentró en vacío. El residuo se aplicó a una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (2:3). Esto dio como resultado 600 mg (bruto) del compuesto del título.

[0627] Paso 3: Síntesis de 4-metoxi-3-(1-tosil-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-il)anilina:

[0628] En un vial de 50 mL se dispuso 6-(2-metoxi-5-nitrofenil)-1-[(4-metilbenceno)sulfonil]-1H-pirrolo[3,2-

c]piridina (400 mg, 0.94 mmol, 1.00 equiv), paladio sobre carbono (200 mg), metanol (20 mL) e hidrógeno. La solución resultante se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. Los sólidos se filtraron. La mezcla resultante se concentró en vacío. Esto dio como resultado 250 mg (bruto) del compuesto del título.

[0629] Paso 4: Síntesis de N2-(4-metoxi-3-(1-tosil-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-il)fenil)-N4,6-dimetilpirimidina-2,4-diamina:

[0630] En un matraz de fondo redondo de 50 mL se dispuso 4-metoxi-3-[1-[(4-metilbenceno)sulfonil]-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-il]anilina (200 mg, 0.51 mmol, 1.00 equiv), 2-cloro-N,6-dimetilpirimidin-4-amina (80 mg, 0.51 mmol, 1.00 equiv), ácido trifluoroacético (147 mg, 1.30 mmol, 2.00 equiv) e IPA (10 mL). La solución resultante se agitó durante 5 h a 80 °C. La mezcla resultante se concentró en vacío. Esto dio como resultado 250 mg (96%) del compuesto del título.

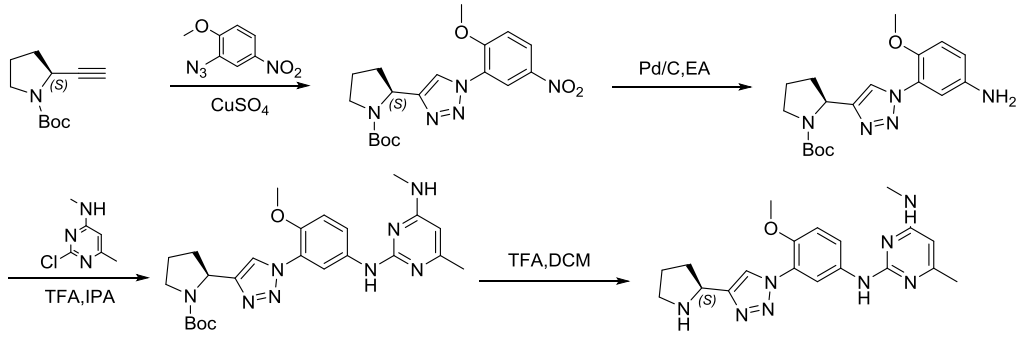
[0631] Paso 5: Síntesis de N2-(4-metoxi-3-[1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-il]fenil)-N4,6-dimetilpirimidina-2,4-diamina:

[0632] En un matraz de fondo redondo de 50 mL se dispuso 2-N-(4-metoxi-3-[1-[(4-metilbenceno)sulfonil]-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-il]fenil)-4-N,6-dimetilpirimidina-2,4-diamina (200 mg, 0.39 mmol, 1.00 equiv), hidróxido de sodio (156 mg, 3.90 mmol, 10.00 equiv) y etanol (20 mL). La solución

resultante se agitó durante 3 h a 80 °C.. La mezcla resultante se concentró en vacío. El residuo se aplicó a una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:1). El producto bruto se purificó por HPLC preparativa con las siguientes condiciones (2#-Análisis HPLC-SHIMADZU(HPLC-10)): Columna, XBridge Shield RP18 OBD Columna, 30*150 mm,5 um; fase móvil, Agua (10 mmol/L NH_4HCO_3) y ACN (ACN al 30.0% hasta 43.0% en 7 min); Detector, UV 254220 nm. Esto dio como resultado 24 mg (17%) del compuesto del título como un sólido blanco.

Ejemplo 30: Síntesis de Compuesto 212:

[0633] **Síntesis de (S)-N2-[4-metoxi-3-[4-(pirrolidin-2-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil]-N4,6-dimetilpirimidina-2,4-diamina:**



[0634] Paso 1: Síntesis de (S)-2-[1-(2-metoxi-5-[[4-metil-6-(metilamino)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]pirrolidina-1- carboxilato de terc.-butilo:

[0635] En un vial de 20 mL se dispuso (S)-2-(1-(5-amino-2-metoxifenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)pirrolidina-1-carboxilato de terc.-butilo (preparado como para el compuesto 137, partiendo de (S)-2-etinilpirrolidina-1-carboxilato de

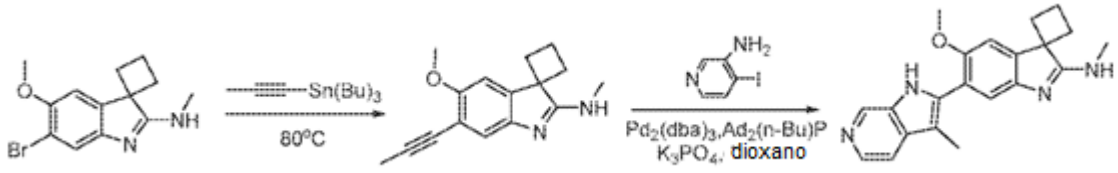
terc.-butilo, 1 g, 2.78 mmol, 1.00 equiv), 2-cloro-N,6-dimetilpirimidin-4-amina (525 mg, 3.33 mmol, 1.20 equiv), ácido trifluoroacético (958 mg, 8.47 mmol, 3.05 equiv) e IPA (9 mL). La solución resultante se agitó durante 1 h a 80 °C. Los sólidos se recogieron por filtración. Esto dio como resultado 800 mg (60%) del compuesto del título.

[0636] Paso 2: Síntesis de (S)-N2-[4-metoxi-3-[4-(pirrolidin-2-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil]-N4,6-dimetilpirimidina-2,4 -diamina:

[0637] En un vial de 20 mL se dispuso (2S)-2-[1-(2-metoxi-5-[[4-metil-6-(metilamino)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]pirrolidina-1-carboxilato de terc.-butilo (200 mg, 0.42 mmol, 1.00 equiv), ácido trifluoroacético (3 mL) y diclorometano (3 mL). La solución resultante se agitó durante 1 h a 25 °C. La mezcla resultante se concentró en vacío. Esto dio como resultado 57.8 mg (37%) del compuesto del título.

Síntesis de Compuesto 238

[0638] **Síntesis de 5'-metoxi-N-metil-6'-(3-metil-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-2-il)espiro[ciclobutano-1,3'-indol]-2'-amina:**



[0639] Paso 1: Síntesis de 5'-metoxi-N-metil-6'-(prop-1-in-1-il)espiro[ciclobutano-1,3'-indol]-2'-amina:

[0640] En un vial de 20 mL purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno se dispuso 6-cromo-5-etoxi-N-metilespiro[ciclobutano-1,3-indol]-2-amina (300 mg, 1.02 mmol, 1.00 equiv), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (142 mg, 0.20 mmol, 0.20 equiv), dioxano (8 mL), y tributil(prop-1-in-1-il)estannano (500 mg, 1.52 mmol, 1.49 equiv). La solución resultante se agitó durante toda la noche a 80°C. La solución resultante se extrajo con acetato de etilo y se combinaron las fases orgánicas. El residuo se aplicó sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo/hexano (30%). Esto dio como resultado 193 mg (75%) del compuesto del título.

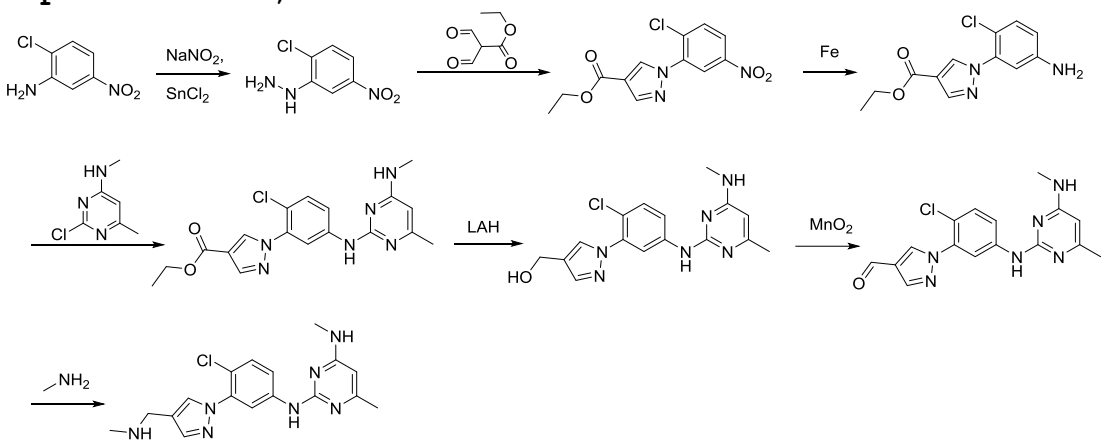
[0641] Paso 2: Síntesis de 5'-metoxi-N-metil-6'-(3-metil-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-2-il)espiro[ciclobutano-1,3'-indol]-2'-amina:

[0642] En un vial de 20 mL purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno se dispuso 5-etoxi-N-metil-6-prop-1-in-1-il)espiro[ciclobutano-1,3-indol]-2-mina (50 mg, 0.20 mmol, 1.00 equiv), $Pd_2(dba)_3$ (40 mg, 0.04 mmol, 0.22 equiv), $Ad_2(n\text{-}Bu)P$ (38 mg), K_3PO_4 (80 mg, 0.38 mmol, 1.92 equiv), dioxano (5 mL) y 4-yodopiridin-3-amina (90 mg, 0.41 mmol, 2.08 equiv). La solución resultante se agitó durante toda la noche a 120°C. La solución resultante se extrajo con acetato de etilo y se combinaron las fases orgánicas. Esto dio como resultado 29.7 mg (33%) del compuesto del título en forma de

la sal del ácido trifluoroacético en forma de un sólido amarillo.

Síntesis de Compuesto 262:

[0643] **Síntesis de N2-(4-cloro-3-(4-((metilamino)metil)-1H-pirazol-1-il)fenil)-N4,6-dimetilpirimidina-2,4-diamina:**



[0644] Paso 1: 1 Síntesis de (2-cloro-5-nitrofenil)hidrazina:

[0645] En un matraz de fondo redondo de 250 mL se dispuso 2-cloro-5-nitroanilina (3 g, 17.38 mmol, 1.00 equiv), cloruro de hidrógeno (60 mL), $NaNO_2$ (1.5 g, 21.74 mmol, 1.25 equiv) y $SnCl_2$ (10 g, 52.74 mmol, 3.03 equiv). La solución resultante se agitó durante 1.5 h a 0 °C en un baño de hielo/sal. Los sólidos se recogieron por filtración. Esto dio como resultado 8 g (crudo) del compuesto del título en forma de un sólido amarillo.

[0646] Paso 2: Síntesis de 1-(2-cloro-5-nitrofenil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo:

[0647] En un matraz de fondo redondo de 100 mL se dispuso (2-cloro-5-nitrofenil)hidrazina (1 g, 5.33 mmol, 1.00 equiv), etanol (40 mL) y 2-formil-3-oxopropanoato de metilo (760 mg, 5.34 mmol, 1.00 equiv). La mezcla de reacción final se irradió con irradiación de microondas durante 2 h a 80 °C. Los sólidos se filtraron. La mezcla resultante se concentró en vacío. Esto dio como resultado 600 mg (bruto) del compuesto del título que se utilizó sin purificación adicional.

[0648] Datos Analíticos: 1H RMN (300 MHz, Metanol-d4) δ 8.69 (d, J = 0.6 Hz, 1H), 8.52 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.39 (c, J = 2.7 Hz, 1H), 8.20 (d, J = 0.6 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 4.37 (c, J = 7.2 Hz, 2H).

[0649] Paso 3: Síntesis de 1-(5-amino-2-clorofenil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo:

[0650] En un matraz de fondo redondo de 100 mL se dispuso 1-(2-cloro-5-nitrofenil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (900 mg, 3.04 mmol, 1.00 equiv), Fe (900 mg, 5.00 equiv), NH_4Cl (900 mg, 15.13 mmol, 5.00 equiv) y etanol/H2O (15 mL). La solución resultante se agitó durante 2 h a 80 °C en un baño de aceite. Los sólidos se filtraron. El residuo se aplicó sobre una columna de gel de sílice con H_2O (NH_4HCO_3 al 0,05%):ACN (1:1). Esto dio como resultado 600 mg (67%) del compuesto del título.

[0651] Paso 4: Síntesis de 1-(2-cloro-5-((4-metil-6-(metilamino)pirimidin-2-il)amino)fenil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo:

[0652] En un matraz de fondo redondo de 100 mL se dispuso 1-(5-amino-2-clorofenil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (532 mg, 2.00 mmol, 1.00 equiv), ácido trifluoroacético (458 mg, 4.05 mmol, 2.00 equiv), IPA (15 mL) y 2-cloro-N,6-dimetilpirimidin-4-amina (316 mg, 2.01 mmol, 1.00 equiv). La solución resultante se agitó durante 2 h a 60 °C en un baño de aceite. Los sólidos se recogieron por filtración. La mezcla resultante se concentró en vacío. Esto dio como resultado 500 mg (61%) del compuesto del título en forma de un sólido amarillo.

[0653] Paso 5: Síntesis de 1-(2-cloro-5-((4-metil-6-(metilamino)pirimidin-2-il)amino)fenil)-1H-pirazol-4-il)metanol:

[0654] En un matraz de fondo redondo de 100 mL purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno se dispuso 1-(2-cloro-5-[[4-metil-6-(metilamino)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (500 mg, 1.29 mmol, 1.00 equiv), LAH (450 mg, 11.86 mmol, 9.00 equiv) y tetrahidrofurano (30 mL). La solución resultante se agitó durante 2 h a 25 °C. La reacción se enfrió luego bruscamente mediante la adición de. La solución resultante se extrajo con 2x30 mL de acetato de etilo y las capas orgánicas se combinaron

y concentraron en vacío. Esto dio como resultado 300 mg (61%) del compuesto del título.

[0655] Paso 6: Síntesis de 1-(2-cloro-5-((4-metil-6-(metilamino)pirimidin-2-il)amino)fenil)-1H-pirazol-4-carbaldehído:

[0656] En un matraz de fondo redondo de 50 mL se dispuso [1-(2-cloro-5-[[4-metil-6-(metilamino)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1H-pirazol-4-il]metanol (500 mg, 1.45 mmol, 1.00 equiv), MnO_2 (500 mg, 5.75 mmol, 3.97 equiv) y diclorometano (10 mL). La solución resultante se agitó durante 14 h a 40 °C en un baño de aceite. Los sólidos se filtraron. La mezcla resultante se concentró en vacío. Esto dio como resultado 300 mg (54%) del compuesto del título.

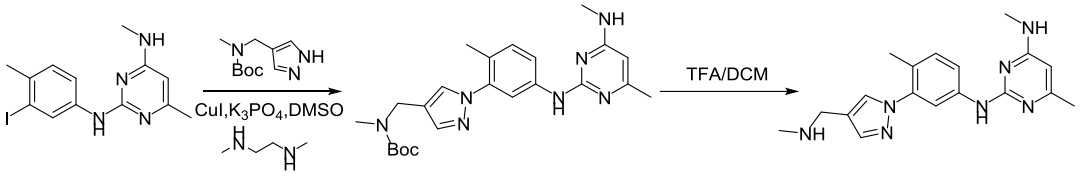
[0657] Paso 7: Síntesis de N2-(4-cloro-3-(4-((metilamino)metil)-1H-pirazol-1-il)fenil)-N4,6-dimetilpirimidina-2,4-diamina:

[0658] En un matraz de fondo redondo de 50 mL se dispuso 1-(2-cloro-5-[[4-metil-6-(metilamino)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1H-pirazol-4-carbaldehído (300 mg, 0.88 mmol, 1.00 equiv), $NaBH_3CN$ (150 mg, 2.59 mmol, 3.00 equiv), metanol (10 mL), AcOH (0.01 mL) y metanamina (300 mg, 4.46 mmol, 5.00 equiv). La solución resultante se agitó durante 12 h a 25 °C. La mezcla resultante se concentró en vacío. El producto bruto se purificó por HPLC preparativa con las siguientes condiciones (2#-Análisis HPLC-SHIMADZU(HPLC-10)): Columna, XSelect CSH

Prep C18 OBD Columna,, 5 um, 19*150 mm; fase móvil, Agua (TFA al 0.05%) y ACN (ACN al 5.0% hasta 15.0% en 12 min); Detector, UV 254/220 nm. Esto dio como resultado 88.8 mg (22%) del compuesto del título en forma de la sal del ácido trifluoroacético en forma de un sólido blanco.

Síntesis de Compuesto 286:

[0659] **Síntesis de N4,6-dimetil-N2-(4-metil-3-(4-((metilamino)metil)-1H-pirazol-1-il)fenil)pirimidina-2,4-diamina:**



[0660] Paso 1: Síntesis de ((1-(2-metil-5-((4-metil-6-(metilamino)pirimidin-2-il)amino)fenil)-1H-pirazol-4-il)metil)carbamato de terc.-butilo:

[0661] En un tubo sellado de 20 mL se dispuso 2-N-(3-yodo-4-metilfenil)-4-N,6-dimetilpirimidina-2,4-diamina (100 mg, 0.28 mmol, 1.00 equiv), N-metil-N-(1H-pirrol-3-ilmetil)carbamato de terc.-butilo (62 mg, 0.29 mmol, 1.04 equiv), CuI (11 mg, 0.06 mmol, 0.20 equiv), K_3PO_4 (178 mg, 0.84 mmol, 2.97 equiv), metil[2-(metilamino)etil]amina (10 mg, 0.11 mmol, 0.40 equiv) y DMSO (8 mL). La solución resultante se agitó durante toda la noche a 120°C. La solución resultante se diluyó con H_2O. La solución resultante se extrajo con acetato de etilo y se combinaron las fases orgánicas. La solución resultante se lavó con H_2O. La mezcla se secó con sulfato de

sodio anhidro y se concentró en vacío. Esto dio como resultado 100 mg (81%) del compuesto del título.

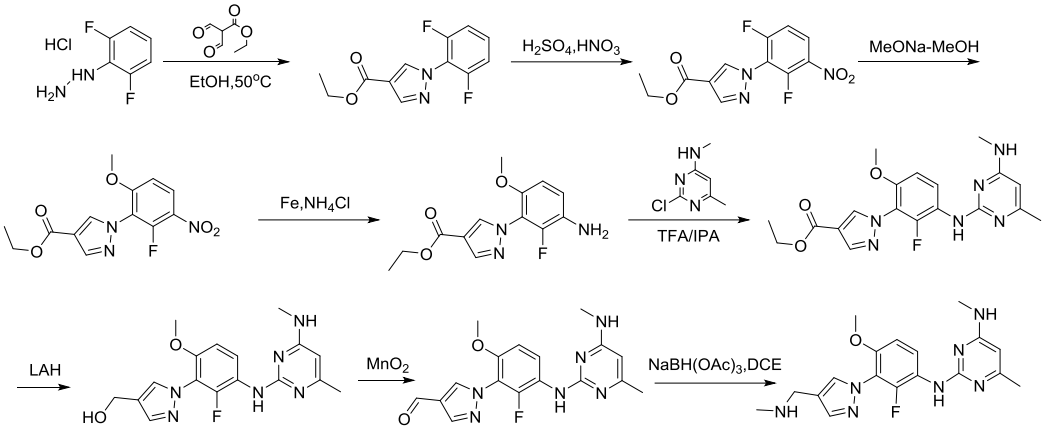
[0662] Datos Analíticos: LC-MS: (ES, m/z): RT = 0.815 min, m/z = 438 [M+1].

[0663] Paso 2: Síntesis de N4,6-dimetil-N2-(4-metil-3-(4-((metilamino)metil)-1H-pirazol-1-il)fenil)pirimidina-2,4-diamina:

[0664] En un matraz de fondo redondo de 25 mL se dispuso N-metil-N-[[1-(2-metil-5-[[4-metil-6-(metilamino)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1H-pirrol-3-il]metil]carbamato de terc.-butilo (100 mg, 0.23 mmol, 1.00 equiv), ácido trifluoroacético (1 mL) y diclorometano (5 mL). La solución resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró en vacío. El producto bruto se purificó por HPLC preparativa con las siguientes condiciones (2#-Análisis HPLC-SHIMADZU(HPLC-10)): Columna, XSelect CSH Prep C18 OBD Columna,, 5 um 19*150 mm; fase móvil, Agua (TFA al 0.05%) y ACN (ACN al 5.0% hasta 23.0% en 12 min); Detector, UV 254/220 nm. Esto dio como resultado 41.7 mg (40%) del compuesto del título en forma de la sal del ácido trifluoroacético en forma de un sólido amarillo claro.

Síntesis de Compuesto 317:

[0665] **Síntesis de N2-(2-fluoro-4-metoxi-3-(4-((metilamino)metil)-1H-pirazol-1-il)fenil)-N4,6-dimetilpirimidina-2,4-diamina:**



[0666] Paso 1: Síntesis de 1-(2,6-difluorofenil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo:

[0667] En un matraz de fondo redondo de 100 mL se dispuso (2,6-difluorofenil)hidrazina (1 g, 6.94 mmol, 1.00 equiv), etanol (12 mL) y 2-formil-3-oxopropanoato de etilo (1.2 g, 8.33 mmol, 1.20 equiv). La solución resultante se agitó durante 2 h a 50 °C en un baño de aceite. El disolvente se separó en vacío. El residuo se aplicó sobre una columna de gel de sílice con PE/EA 50/1. Las fracciones recogidas se combinaron y se concentraron en vacío. Esto dio como resultado 1.18 g (67%) del compuesto del título.

[0668] Datos Analíticos: LC-MS: (ES, m/z): RT = 1.269 min; LCMS53: m/z = 253 [M+1]+.

[0669] Paso 2: Síntesis de 1-(2,6-difluoro-3-nitrofenil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo:

[0670] En un matraz de fondo redondo de 50 mL de 3 bocas se dispuso 1-(2,6-difluorofenil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (1.1 g, 4.36 mmol, 1.00 equiv), H2SO4 (5 mL), HNO_3 (2 mL) se añadió gota a gota a 0 °C con un baño de

agua/hielo. La solución resultante se agitó durante 4 h a 25 °C. La solución resultante se extrajo con 3x20 mL de acetato de etilo y se combinaron las fases orgánicas. Se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró en vacío. El residuo se aplicó sobre una columna de gel de sílice con PE/EA 3/1. Las fracciones recogidas se combinaron y se concentraron en vacío. Esto dio como resultado 1 g (77%) del compuesto del título.

[0671] Datos Analíticos: LC-MS: (ES, m/z): RT = 1.264 min; LCMS15: m/z = 298 [M+1]+.

[0672] Paso 3: Síntesis de 1-(2-fluoro-6-metoxi-3-nitrofenil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo:

[0673] En un matraz de fondo redondo de 100 mL se dispuso 1-(2,6-difluoro-3-nitrofenil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (1 g, 3.36 mmol, 1.00 equiv), metanol (20 mL), solución de metóxido de sodio en metanol (m/z = 35%, 0.5 ml, 1.0 equiv) se añadió gota a gota a 0 °C. La solución resultante se agitó durante 2 h a 0 oC. Después, la mezcla resultante se enfrió bruscamente mediante NH_4Cl (ac.) 10ml, se extrajo mediante EA 20 ml*3, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró en vacío. El residuo se aplicó sobre una columna de gel de sílice con PE/EA 10/1. Las fracciones recogidas se combinaron y se concentraron en vacío. Esto dio como resultado 500 mg (48%) del compuesto del título como un aceite amarillo.

[0674] Paso 4: Síntesis de 1-(3-amino-2-fluoro-6-metoxifenil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo:

[0675] En un matraz de fondo redondo de 50 mL se dispuso 1-(2-fluoro-6-metoxi-3-nitrofenil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (500 mg, 1.62 mmol, 1.00 equiv), etanol (10 mL), agua (3 mL), Fe (453 mg, 8.08 mmol, 5 equiv) y NH_4Cl (857 mg, 16.02 mmol, 9.91 equiv). La solución resultante se agitó durante 2 h a 80 oC en un baño de aceite. Los sólidos se filtraron. El disolvente resultante se concentró en vacío. Lo resultante se extrajo con 3x20 mL de acetato de etilo y las capas orgánicas se combinaron, secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron en vacío. Esto dio como resultado 400 mg (89%) del compuesto del título.

[0676] Paso 5: Síntesis de 1-(2-fluoro-6-metoxi-3-((4-metil-6-(metilamino)pirimidin-2-il)amino)fenil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo:

[0677] En un matraz de fondo redondo de 50 mL se dispuso 1-(3-amino-2-fluoro-6-metoxifenil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (400 mg, 1.43 mmol, 1.00 equiv), 2-cloro-N,6-dimetilpirimidin-4-amina (270 mg, 1.71 mmol, 1.20 equiv), IPA (20 mL) y ácido trifluoroacético (3 mL). La solución resultante se agitó durante 3 h a 80 °C en un baño de aceite. La mezcla resultante se dejó enfriar a t.a. Luego se filtró y el sólido se recogió. Esto dio como resultado 500 mg (87%) del compuesto del título.

[0678] Paso 6: Síntesis de 1-(2-fluoro-6-metoxi-3-((4-metil-6-(metilamino)pirimidin-2-il)amino)fenil)-1H-pirazol-4-il)metanol:

[0679] En un matraz de fondo redondo de 50 mL se dispuso 1-(2-fluoro-6-metoxi-3-[[4-metil-6-(metilamino)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (400 mg, 1.00 mmol, 1.00 equiv), tetrahidrofurano (10 mL), LAH (114 mg, 3.00 mmol, 3.01 equiv) se añadió por tandas. La solución resultante se agitó durante 1 h a 25 °C. La reacción se enfrió luego bruscamente mediante la adición de 114 mg de agua. Luego se añadieron 114 mg de NaOH (ac., m/z = 15%) y 342 mg de agua, 20 ml de EA Se agitó a t.a. durante 30 min. Los sólidos se filtraron, la solución resultante se secó sobre Na2SO4 anhidro y se concentró en vacío. Esto dio como resultado 300 mg (84%) del compuesto del título.

[0680] Paso 7: Síntesis de 1-(2-fluoro-6-metoxi-3-((4-metil-6-(metilamino)pirimidin-2-il)amino)fenil)-1H-pirazol-4-carbaldehído:

[0681] En un matraz de fondo redondo de 50 mL se dispuso [1-(2-fluoro-6-metoxi-3-[[4-metil-6-(metilamino)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1H-pirazol-4-il]metanol (300 mg, 0.84 mmol, 1.00 equiv), cloroformo (15 mL) y MnO_2 (730 mg, 8.40 mmol, 10.03 equiv). La solución resultante se agitó durante 8 h a 70 °C en un baño de aceite. Los sólidos

se filtraron. La mezcla resultante se concentró en vacío. Esto dio como resultado 200 mg (67%) del compuesto del título.

[0682] Paso 8: Síntesis de N2-(2-fluoro-4-metoxi-3-(4-((metilamino)metil)-1H-pirazol-1-il)fenil)-N4,6-dimetilpirimidina-2,4-diamina:

[0683] En un matraz de fondo redondo de 50 mL se dispuso 1-(2-fluoro-6-metoxi-3-[[4-metil-6-(metilamino)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1H-pirazol-4-carbaldehído (100 mg, 0.28 mmol, 1.00 equiv), DCE (10 mL), metanamina (200 mg, 6.44 mmol, 22.95 equiv) y STAB (180 mg, 0.85 mmol, 3.03 equiv). La solución resultante se agitó durante 2 h a 25 °C. La mezcla resultante se concentró en vacío. El producto bruto se purificó por HPLC preparativa con las siguientes condiciones (2#-SHIMADZU(HPLC-01)): Columna, XSelect Prep C18 OBD Columna,, 19*150 mm,5 um; fase móvil, Agua (TFA al 0.05%) y ACN (ACN al 5.0% hasta 23.0% en 10 min); Detector, UV 220/254 nm. Esto dio como resultado 66.5 mg (49%) del compuesto del título.

[0684] Otros compuestos se sintetizaron de manera similar y los datos de caracterización se enumeran en la Tabla 2 que figura a continuación.

Tabla 2

Comp. n°	**Datos**

1	LC-MS: (ES, *m/z*): TR = 0.958 min, LCMS 33: *m/z* = 366 [M+1]. ^{1}H-RMN:(400 MHz, Metanol-d_4) δ 8.18 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.54 – 7.51 (m, 1H), 7.12 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 5.82 (s, 1H), 4.02 (s, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.24 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 2.94 – 2.83 (m, 5H), 2.19 (s, 3H).
2	LC-MS: (ES, *m/z*): TR = 1.504min, LCMS 33: *m/z* =380 [M+1]. ^{1}H RMN: (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8.22 – 8.10 (m, 2H), 7.59 – 7.50 (m, 1H), 7.28 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 6.02 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 4.47 (s, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.88 – 3.52 (m, 2H), 3.20 – 3.16(m, 2H), 3.10 (s, 3H), 3.03 (s, 3H), 2.32 (d, *J* = 2.4 Hz, 3H).
3	LC-MS: (ES, *m/z*): TR = 1.022 min, LCMS 33: *m/z* = 380.2 [M+1]. ^{1}H RMN (300 MHz, Metanol-d_4) δ 8.15 (d, J = 3.9 Hz, 2H), 7.53 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 7.28 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 6.02 (d, *J* = 0.8 Hz, 1H), 4.62 (s, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.82 (s, 1H), 3.77 (s, 1H), 3.17 – 2.94 (m, 8H), 2.32 (d, *J* = 0.9 Hz, 3H).
4	LC-MS: (ES, *m/z*): TR=1.06min, LCMS28, m/z=394.2 [M+1]. ^{1}H RMN (400 MHz, Metanol-d4) δ 8.26 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 8.12 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 7.74 – 7.65 (m, 1H), 7.26 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 6.66 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 5.99 (d, *J* = 1.1 Hz, 1H), 4.48 (s, 2H), 3.93 (d, *J* = 5.7 Hz, 3H), 3.65 (s, 2H), 3.30 (d, *J*

	= 7.4 Hz, 2H), 3.02 (s, 3H), 2.34 – 2.29 (m, 3H), 2.21 – 2.11 (m, 2H), 2.10 – 1.99 (m, 2H).
5	LC-MS: (ES, *m/z*): TR =1.020 min, LCMS28, m/z =394.2 [M+1]· ^{1}H RMN (400 MHz, Metanol-d4) δ 8.47 (s, 1H), 8.20 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.61 – 7.51 (m, 1H), 7.30 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 6.02 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 4.41 (s, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.64 – 3.56 (m, 2H), 3.30 – 3.18 (m, 2H), 3.02 (s, 3H), 2.33 (d, *J* = 1.0 Hz, 3H), 2.20 (d, *J* = 7.9 Hz,2H), 2.12 – 2.01 (m, 2H).
6	LC-MS: (ES, *m/z*): TR = 0.963 min, LCMS27: *m/z* = 380.1 [M+1]. ^{1}H RMN (300 MHz, Metanol-d_4) δ 8.08 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.54 (s, 2H), 6.98 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 5.79 (d, *J* = 0.8 Hz, 1H), 4.12 (t, *J* = 5.7 Hz, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.71 (s, 2H), 2.99 – 2.93 (m, 2H), 2.91 (d, *J* = 8.0 Hz, 3H), 2.54 (s, 3H), 2.18 (s, 3H).
7	LC-MS: (ES, *m/z*): TR = 0.901 min, LCMS15: *m/z* = 366.2 [M+1]. ^{1}H RMN (300 MHz, Metanol-d_4) δ 8.06 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.56 – 7.53 (m, 2H), 6.98 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 5.79 (d, *J* = 0.8 Hz, 1H), 4.07 – 4.03 (m, 4H), 3.91 (s, 3H), 3.28 – 3.18 (m, 2H), 2.89 (s, 3H), 2.18 (s, 3H).
8	LC-MS: (ES, *m/z*): TR = 2.985 min, LCMS 07: *m/z* = 367 [M+1]. ^{1}H RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8.23 (d,

	J = 2.7 Hz, 1H), 7.64 (d, *J* = 9.0, 2.8 Hz, 1H), 7.27 – 7.19 (m, 1H), 6.06 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H), 4.74 (s, 2H), 4.63 (t, *J* = 5.7 Hz, 2H), 3.94 (d, *J* = 5.6 Hz, 5H), 2.99 (d, *J* = 3.1 Hz, 3H), 2.42 (s, 3H), 2.32 (s, 3H).
9	LC-MS: (ES, *m/z*): TR=1.696 min, LCMS 07, *m/z*=381 [M+1]. ^{1}H RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8.30 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.61 (d, *J* = 9.0, 2.7 Hz, 1H), 7.21 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 5.99 (d, *J* = 1.1 Hz, 1H), 4.64 – 4.52 (m, 4H), 3.93 (d, *J* = 7.8 Hz, 3H), 3.82 (d, *J* = 5.7 Hz, 2H), 3.11 (s, 3H), 3.02 (s, 3H), 2.31 (d, *J* = 0.9 Hz, 3H).
10	LC-MS: (ES, *m/z*): TR = 0.863 min, LCMS 07: *m/z* = 380 [M+1]. ^{1}H RMN (300 MHz, Metanol-d_4) δ 7.81 – 7.63 (m, 3H), 7.30 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 6.01 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 4.34 (s, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.46 – 3.42 (m, 2H), 3.04 – 3.01 (m, 8H), 2.30 (s, 3H).
11	LC-MS: (ES, *m/z*): TR=1.039 min, LCMS 28, m/z=326 [M+1]. ^{1}H RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8.39 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 7.75 (dd, *J* = 9.0, 2.7 Hz, 1H), 7.31 (dd, *J* = 16.7, 9.0 Hz, 1H), 6.04 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 4.06 (s, 3H), 3.01 (s, 3H), 2.61 (s, 3H), 2.33 (s, 3H).
12	LC-MS: (ES, *m/z*): TR = 1.175 min; LCMS53: m/z = 311 [M+1]. ^{1}H RMN (300 MHz, Metanol-d_4) δ 8.03 (s,

	2H), 7.92 (s, 1H), 7.48 (d, *J* = 8.8Hz, 1H), 6.99 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 5.80 (s, 1H), 3.89 (s, 3H), 2.92 (s, 3H), 2.18 (s, 3H).
13	LC-MS: (ES, *m/z*): TR=1.531 min, LCMS28, *m/z*=352 [M+1]. ^{1}H RMN (300 MHz, Metanol-d_4) δ 8.10 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.58 (dd, *J* = 8.9, 2.7 Hz, 1H), 7.21 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.58 (s, 1H), 6.01 (s, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.01 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.225 – 2.137 (m, 1H), 1.181 – 1.116 (m, 2H), 1.06 – 0.94 (m, 2H).
14	LC-MS: (ES, *m/z*): TR = 1.463 min, LCMS07: m/z = 351 [M+1]. ^{1}H RMN: (400 MHz, Metanol-d_4): δ 8.23 – 7.98 (m, 1H), 7.83 – 7.77(m, 1H), 7.53 (d, *J* = 8.9, 1H), 7.45 (d, *J* = 0.8 Hz, 1H), 7.10 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 5.80 (d, *J* = 0.8 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 2.88 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 1.83 – 1.77 (m, 1H), 1.09 – 0.71 (m, 2H), 0.70 – 0.39 (m, 2H).
15	LC-MS: (ES, *m/z*): TR = 1.30 min, LCMS 28: *m/z* = 311 [M+1]. ^{1}H RMN: (300 MHz, Metanol-d_4) δ 8.21 – 8.12 (m, 1H), 8.06 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 7.78 – 7.67 (m, 1H), 7.50 (dd, *J* = 8.9, 2.7 Hz, 1H), 7.28 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 6.57 – 6.47 (m, 1H), 6.28 – 5.98 (m, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.00 (s, 3H), 2.44 – 2.28 (m, 3H).

19	LC-MS: (ES, *m/z*): TR = 1.407 min, LCMS28: *m/z* = 367.1 [M+1]. ^{1}H RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8.53 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 8.34 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 5.85 (d, *J* = 0.8 Hz, 1H), 3.94 (d, *J* = 2.1 Hz, 5H), 3.12 (t, *J* = 5.9 Hz, 2H), 2.87 (s, 3H), 2.67 (t, *J* = 5.9 Hz, 2H), 2.19 (s, 3H).
21	LC-MS: (ES, *m/z*): TR = 0.834 min, LCMS 07: *m/z* = 367 [M+1]. ^{1}H RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ 7.89 – 7.76 (m, 2H), 7.31 (d, *J* = 15.3, 9.0 Hz, 1H), 6.06 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H), 4.77 (d, *J* = 2.0 Hz, 2H), 4.34 (t, *J* = 5.7 Hz, 2H), 3.96 (d, *J* = 2.8 Hz, 3H), 3.78 (d, *J* = 6.5, 4.9 Hz, 2H), 2.99 (d, *J* = 4.5 Hz, 3H), 2.43 (d, *J* = 0.9 Hz, 1H), 2.33 (d, *J* = 1.0 Hz, 3H).
22	LC-MS: (ES, *m/z*): TR = 0.992min LCMS 33: m/z =366 [M+1]. ^{1}H RMN (300 MHz, Metanol-d_4) δ 8.18 – 8.07 (m, 2H), 7.50 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.29 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 6.04 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 4.44 (d, *J* = 6.9 Hz, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.55 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H), 3.11 – 2.95 (m, 5H), 2.45 – 2.29 (m, 3H).
23	LC-MS: (ES, *m/z*): TR=0.963min, LCMS31, m/z=340.4 [M+1]. ^{1}H RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8.38 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.29 (s, 1H), 6.02 (s, 1H), 4.16 (s, 2H), 3.96 (d, *J* = 1.6 Hz, 3H), 3.01 (d, *J* = 2.4 Hz, 3H), 2.32

	(s, 3H).
24	LC-MS: (ES, *m/z*):TR = 1.357 min; LCMS07: *m/z* = 340 [M+1]. ^{1}H RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ 7.88 – 7.70 (m, 3H), 7.51 – 7.15 (m, 1H), 6.79 – 6.53(m, 1H), 6.21 (s, 1H), 4.10 (s, 2H), 3.89 (s, 3H), 2.86(s, 3H), 2.55 (s, 3H).
26	LC-MS: (ES, *m/z*): TR=2.978min, LCMS31, m/z=365.4[M+1]. ^{1}H RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ 7.70 – 7.58 (m, 2H), 7.45 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 7.29 – 7.17 (m, 1H), 6.00 (d, *J* = 1.1 Hz, 1H), 3.85 (d, *J* = 5.1 Hz, 3H), 2.96 (d, *J* = 3.6 Hz, 3H), 2.64 – 2.57 (m, 2H), 2.51 – 2.44 (m, 2H), 2.31 (d, *J* = 1.0 Hz, 3H), 1.88 – 1.75 (m, 4H).
27	LC-MS: (ES, *m/z*): TR = 0.99min, LCMS28: m/z = 384.19 [M+1]. 1H RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8.18 (s, 1H), 8.12 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 7.51 (dd, *J* = 8.9, 2.8 Hz, 1H), 7.27 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 4.39 (s, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.62 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H), 3.18 – 3.02 (m, 5H), 2.36 (d, *J* = 2.9 Hz, 3H).
28	LC-MS: (ES, *m/z*): TR = 0.99min, LCMS15: m/z = 384.19 [M+1]. 1H RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ 7.77 – 7.71 (m, 2H), 7.68 (s, 1H), 7.35-7.2 (m, 1H), 4.36 (s, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.55 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H), 3.05 (s, 3H), 2.94 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H), 2.37 (d, *J* = 2.9 Hz, 3H).

30	LC-MS: (ES, *m/z*): TR=0.929 min,LCMS28, *m/z*=380 [M+1]. ^{1}H RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8.00 (dd, *J* = 9.0, 2.7 Hz, 1H), 7.53 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 7.27 (dd, *J* = 20.3, 9.1 Hz, 1H), 6.01 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 4.90 – 4.73 (m, 2H), 4.35 – 4.23 (m, 1H), 4.20 – 4.05 (m, 1H), 3.89 (d, *J* = 5.1 Hz, 4H), 3.75 – 3.63 (m, 1H), 2.98 (d, *J* = 2.8 Hz, 3H), 2.35 – 2.27 (m, 6H).
31	LC-MS: (ES, *m/z*): TR=1.221 min, LCMS 07, *m/z*=381 [M+1]. ^{1}H RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8.02 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.81 (d, *J* = 8.2 Hz, 0H), 7.42 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 6.07 (s, 1H), 5.05 – 4.99 (m, 3H), 4.64 (d, *J* = 12.0 Hz, 2H), 4.01 (d, *J* = 8.4 Hz, 6H), 3.28 (d, *J* = 5.0 Hz, 4H), 3.00 (s, 3H), 2.35 (s, 3H).
32	LC-MS: (ES, *m/z*): TR = 1.81 min, LCMS 33: *m/z* = 366.2 [M+1]. ^{1}H RMN (300 MHz, Metanol-d_4) δ 7.87 – 7.68 (m, 3H), 7.35 – 7.25 (m, 1H), 6.05 – 5.98 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.61 – 3.50 (m, 2H), 2.98 (s, 3H), 2.73 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H), 2.32 (d, *J* = 1.2 Hz, 3H), 2.19 (d, *J* = 6.3 Hz, 2H).
33	LC-MS: (ES, *m/z*): TR=1.375min, LCMS15, m/z=360.2 [M+1].^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.38 (s, 1H), 11.16 (s, 1H), 10.22 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 7.63 – 7.52 (m, 2H), 7.43 – 7.29 (m, 2H), 7.25 – 7.07 (m,

	2H), 7.04 – 6.95 (s, 1H), 6.20 (s, 1H), 6.01 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 3.72 (s, 3H), 2.85 (d, *J* = 4.6 Hz, 3H), 2.25 (s, 3H).
35	LC-MS: (ES, *m/z*): TR=0.966min, LCMS15, m/z=362.2 [M+1]. ^{1}H RMN (400 MHz, Metanol-d4) δ 9.58 (s, 1H), 8.93 – 8.88 (m, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.11 – 8.05 (m, 1H), 7.88 – 7.75 (m, 2H), 7.42 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 6.06 – 6.00 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.00 (s, 3H), 2.33 (d, *J* = 0.9 Hz, 3H).
36	LC-MS: (ES, *m/z*): TR=1.045 min, LCMS28, m/z=362 [M+1]. ^{1}H RMN (300 MHz, Metanol-d_4) δ 8.75 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 8.38 (d, *J* = 0.8 Hz, 1H), 8.28 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.87 (dd, *J* = 5.7, 1.3 Hz, 1H), 7.68 (dd, *J* = 9.0, 2.7 Hz, 1H), 7.23 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 5.80 (s, 1H), 3.80 (s, 3H), 2.82 (s, 3H), 2.16 (s, 3H).
37	LC-MS: (ES, *m/z*): TR=1.274min LCMS 15, *m/z* =361 [M+1]. ^{1}H RMN (400 MHz, Metanol-d4) δ 7.85 (s, 1H), 7.67 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 7.62 – 7.39 (m, 3H), 7.26 – 7.13 (m, 2H), 5.98 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 2.94 (s, 3H), 2.30 (s, 3H).
38	LC-MS: (ES, m/z): TR = 1.077 min, LCMS 07: m/z = 363 [M+1]. 1H RMN (400 MHz, Metanol-d4) δ 9.37 – 9.16 (m, 1H), 8.97 – 8.77 (m, 1H), 8.46 (d, J = 4.9, 2.7 Hz, 1H), 8.35 – 8.21 (m, 1H), 7.72 – 7.49

	(m, 1H), 7.33 – 7.21 (m, 1H), 6.07 – 5.91 (m, 1H), 3.97 (d, J = 12.7, 5.6, 2.5 Hz, 3H), 2.98 (d, J = 17.2, 8.0, 4.1 Hz, 3H), 2.35 – 2.24 (m, 3H).
39	LC-MS: (ES, m/z): TR=1.358 min,LCMS45, m/z=376 [M+1]. 1H RMN (300 MHz, Metanol-d4) δ 9.35 (s, 1H), 8.27 (s, 2H), 8.02 (dd, J = 9.0, 2.7 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 6.25 – 5.94 (m, 1H), 3.87 (d, J = 2.1 Hz, 3H), 2.96 (s, 3H), 2.60 (s, 3H), 2.46 – 2.23 (m, 3H).
40	LC-MS: (ES, m/z): TR = 1.028 min, LCMS 28: m/z = 361 [M+1]. 1H RMN (400 MHz, Metanol-d4) δ 9.75 (s, 1H), 9.69 (s, 1H), 8.67 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 8.41 – 8.21(m, 1H), 8.12 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.72 (dd, J = 9.1, 2.7 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 5.97 - 6.31 (m, 1H), 4.07 (s, 3H), 3.09 (s, 3H), 2.35 (d, J = 1.0 Hz, 3H).
41	LC-MS: (ES, m/z): TR=1.041 min,LCMS28, m/z=362 [M+1]. 1H RMN (300 MHz, Metanol-d4) δ 9.18 (t, J = 1.1 Hz, 1H), 8.82 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.09 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 7.77 (dd, J = 6.1, 1.4 Hz, 1H), 7.66 (dd, J = 9.0, 2.7 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 5.82 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 2.91 (s, 3H), 2.18 (s, 3H).
42	LC-MS: (ES, m/z): TR = 0.847 min; LCMS48: m/z = 361 [M+1]. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 11.58 (s, 1H),

	8.85 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.93 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.87 – 7.76 (m, 1H), 7.56 – 7.38 (m, 2H), 7.01 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 6.88 (s, 1H), 6.55 – 6.41 (m, 1H), 5.74 (s, 1H), 3.75 (s, 3H), 2.81 (d, J = 4.5 Hz, 3H), 2.11 (s, 3H).
43	LC-MS: (ES, m/z): TR = 1.243 min; LCMS53: m/z = 367 [M+1]. 1H RMN (300 MHz, Metanol-d4) δ 8.14 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.52 – 7.50 (m, 1H), 7.13 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 5.85 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 4.76 (d, J = 1.0 Hz, 2H), 4.00 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 3.86 (s, 3H), 2.95 – 2.92 (m, 3H), 2.88 – 2.80 (m, 2H), 2.20 (s, 3H).
45	LC-MS: (ES, m/z): TR = 0.911 min, LCMS15: m/z = 280 [M+1]. 1H RMN (300 MHz, Metanol-d4) δ 8.49 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.52 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.20 – 7.10 (m, 2H), 6.90-6.85 (m, 1H), 5.82 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 4.05 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 2.91 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 2.04 (s, 3H).
47	LC-MS: (ES, m/z): TR = 0.997 min; LCMS53: m/z = 362 [M+1]. 1H RMN (300 MHz, Metanol-d4) δ 8.91 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 8.70 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.32 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 5.84 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 4.09 (s, 3H), 2.94 (s, 3H), 2.21 (s, 3H).

48	LC-MS: (ES, m/z): TR=1.092 min; m/z = 361 [M+1]. 1H RMN (300 MHz, Metanol-d4) δ 8.85 – 8.71 (m, 1H), 8.18 – 8.09 (m, 1H), 7.78 – 7.42 (m, 3H), 6.91 (d, J = 6.5 Hz, 2H), 5.66 (s, 1H), 3.86 (d, J = 2.3 Hz, 3H), 2.85 – 2.69 (m, 3H), 2.12 – 1.97 (m, 3H).
50	LC-MS: (ES, m/z):TR = 0.652 min; LCMS45: m/z = 367 [M+1]. 1H RMN (300 MHz, Metanol-d4) δ 8.73 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.39 – 8.27 (m, 2H), 6.02 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 4.38 (d, J = 1.1 Hz, 2H), 4.08 (s, 3H), 3.61 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.11 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 3.03 (s, 3H), 2.32 (s, 3H).
54	LC-MS: (ES, m/z): TR =0.397 min, LCMS53: m/z = 382 [M+1]. 1H RMN (400 MHz, Metanol-d4) δ 7.87 – 7.63 (m, 2H), 7.27 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.01 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 4.19 (d, J = 3.2 Hz, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.83 – 3.42 (m, 2H), 3.11 (s, 5H), 2.98 (d, J = 2.7 Hz, 3H), 2.44 – 2.29 (m, 3H).
56	LC-MS: (ES, *m/z*): TR = 0.966min; LCMS 33: m/z =366 [M+1]. ^{1}H RMN (300 MHz, Metanol-d_4) δ 8.48 (s, 1H), 8.24 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 7.52 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 7.31 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 6.05 (d, *J* = 0.9 Hz, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.63 – 3.53 (m, 2H), 3.10 (s, 3H), 3.00 – 2.85 (m, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.30 – 2.24 (m, 2H).
57	LC-MS: (ES, m/z): TR = 0.935 min, LCMS53: m/z =

	381.3 [M+1]. 1H RMN (300 MHz, Metanol-d4) δ 8.67 (s, 1H), 8.35 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 5.85 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 4.02 (s, 3H), 3.74 (s, 2H), 3.06 – 2.88 (m, 7H), 2.61 (s, 3H), 2.20 (s, 3H).
60	LC-MS: (ES, m/z): TR =1.116 min, LCMS 28: m/z = 364 [M+1]. 1H RMN (400 MHz, Metanol-d4) δ 9.33 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 8.96 – 8.88 (m, 2H), 8.47 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.30 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 6.06 (s, 1H), 4.14 (s, 3H), 3.03 (s, 3H), 2.34 (s, 3H).
61	LC-MS: (ES, m/z): TR=0.992 min,LCMS28, m/z=369 [M+1]. 1H-RMN: δ 9.08 (s, 1H), 8.24 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.68 (dd, J = 9.0, 2.7 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 6.01 (c, J = 0.8 Hz, 1H), 4.54 (s, 2H), 4.00 (s, 3H), 3.02 (d, J = 3.4 Hz, 9H), 2.32 (d, J = 1.0 Hz, 3H).
62	LC-MS: (ES, m/z): TR = 0.97min, LCMS28: m/z = 370.17 [M+1]. 1H RMN (400 MHz, Metanol-d4) δ 9.25-9.2 (m, 1H), 8.81 – 8.57 (m, 1H), 8.54 – 8.35 (m, 1H), 6.34 – 6.00 (m, 1H), 4.60-4.55 (m, 2H), 4.16-4.13 (m, 3H), 3.05-2.96 (m, 9H), 2.57 – 2.26 (m, 3H).
65	LC-MS: (ES, m/z): TR = 1.412 min; LCMS07: m/z = 381 [M+1]. 1H RMN (400 MHz, Metanol-d4) δ 8.57 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 6.12 (s, 1H),

	4.73 – 4.25 (m, 2H), 4.12 (s, 3H), 3.93 – 3.42 (m, 2H), 3.24 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.18 – 2.95(m, 6H), 2.67 – 2.36 (m, 3H).
66	LC-MS: (ES, m/z): TR = 0.974 min, LCMS33: m/z = 369.3 [M+1]. 1H RMN (400 MHz, Metanol-d4) δ 8.71 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.68 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 6.03 (s, 1H), 4.58 (s, 2H), 3.99 (s, 3H), 3.08 – 2.99 (m, 9H), 2.34 (s, 3H).
67	LC-MS: (ES, m/z): TR=1.008 min,LCMS28, m/z=381 [M+1]. 1H RMN (400 MHz, Metanol-d4) δ 9.04 (s, 1H), 8.18 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.75 (dd, J = 8.9, 2.3 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.02 (s, 1H), 4.62 (s, 2H), 4.36 (t, J = 8.2 Hz, 4H), 4.00 (s, 3H), 3.04 (s, 3H), 2.58 (s, 2H), 2.33 (s, 3H).
68	LC-MS: (ES, m/z): TR=1.766 min,LCMS28, m/z=399 [M+1]. 1H RMN (400 MHz, Metanol-d4) δ 9.05 (s, 1H), 8.18 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.74 (dd, J = 9.0, 2.6 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.03 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 5.63 – 5.30 (m, 1H), 4.81 – 4.66 (m, 4H), 4.59 – 4.46 (m, 2H), 4.00 (s, 3H), 3.04 (s, 3H), 2.33 (s, 3H).
69	LC-MS: (ES, m/z): TR = 0.933 min; LCMS07: m/z = 422 [M+1]. 1H RMN (300 MHz, DMSO-d6) δ 8.93 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.63 (d, J = 8.7

	Hz, 1H), 7.07 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.92 (s, 1H), 5.75 (s, 1H), 4.60 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 4.50 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.65 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 3.37 (s, 2H), 2.84 (d, J = 4.5 Hz, 3H), 2.70 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 2.58 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 2.10 (s, 3H).
70	LC-MS: (ES, m/z): TR= 0.999 min; LCMS33: m/z = 394 [M+1]. 1H RMN (300 MHz, Metanol-d4) δ 8.17 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.61 – 7.48 (m, 1H), 7.11 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 5.82 (s, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.73 (s, 2H), 3.26 – 2.82 (m, 7H), 2.82 – 2.7 (m, 2H), 2.18 (s, 3H), 1.25 (t, J = 7.2 Hz, 3H).
73	LC-MS: (ES, m/z): TR = 1.663 min, LCMS15: m/z = 369.2 [M+1]. 1H RMN (300 MHz, Metanol-d4) δ 8.49 (s, 1H), 7.75 – 7.65 (m, 1H), 7.29 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 6.05 – 5.98 (m, 1H), 4.49 (s, 2H), 4.08 (s, 3H), 3.01 (s, 9H), 2.32 (d, J = 0.9 Hz, 3H).
74	LC-MS: (ES, m/z): TR = 0.992 min; LCMS33: m/z = 369 [M+1]. 1H RMN (300 MHz, Metanol-d4) δ 8.86 – 8.52 (m, 2H), 8.49 – 8.19 (m, 1H), 8.05 – 7.73 (m, 1H), 6.15 – 5.79 (m, 1H), 4.34 (s, 2H), 4.11 (s, 3H), 3.02 (d, J = 5.1 Hz, 3H), 2.90 (s, 6H), 2.33 (d, J = 1.0 Hz, 3H).
75	LC-MS: (ES, m/z): TR = 1.161 min, LCMS 33: m/z = 408.2 [M+1]. 1H RMN (300 MHz, Metanol-d4) δ 7.74 –

	7.70 (m, 2H), 7.58 – 7.50 (m, 1H), 7.33 – 7.28 (m, 1H), 6.01 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.56 (d, J = 3.3 Hz, 2H), 3.96 – 3.75 (m, 5H), 2.97 (d, J = 7.2 Hz, 3H), 2.79 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 2.32 (t, J = 5.8 Hz, 3H), 2.22 (s, 3H).
76	LC-MS: (ES, m/z): TR = 1.462 min; LCMS28: m/z = 382 [M+1]. 1H RMN (400 MHz, Metanol-d4) δ 7.73 – 7.61 (m, 3H), 7.45 –7.15 (m, 1H), 6.45 – 6.40 (m, 1H), 5.81(s, 1H), 4.24 (s, 2H), 3.95 (s, 3H), 2.97 (s, 3H), 2.44 (s, 3H),1.97 –1.73 (m, 3H).
77	LC-MS: (ES, m/z): TR=1.290 min, LCMS 07, m/z=467 [M+1]. 1H-RMN (400 MHz, Metanol-d4) δ 7.87 – 7.75 (m, 2H), 7.22 (d, J = 9.2, 2.5 Hz, 1H), 5.98 – 5.97 (m, 0H), 5.96 (s, 1H), 4.868 (s, 2H), 3.98 (d, J = 6.2, 4.5 Hz, 2H), 3.93 – 3.82 (m, 5H), 2.94 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 1.54 (s, 10H).
78	LC-MS: (ES, m/z): TR=1.426 min,LCMS28, m/z=366 [M+1]. 1H RMN (300 MHz, Metanol-d4) δ 8.05 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.94 – 7.69 (m, 1H), 7.34 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 6.01 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 4.42 (s, 2H), 4.07 (d, J = 5.9 Hz, 3H), 3.65 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.13 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.97 (s, 3H),2.32 (s, 3H).
79	LC-MS: (ES, m/z): TR=0.923 min,LCMS28, m/z=380 [M+1]. 1H RMN (300 MHz, Metanol-d4) δ 8.07 (d, J =

	2.6 Hz, 1H), 7.86 (dd, J = 9.0, 2.6 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 6.01 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 4.50 (s, 2H), 4.07 (d, J = 5.8 Hz, 3H), 3.72 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.16 (d, J = 14.2 Hz, 5H), 2.98 (d, J = 4.6 Hz, 3H), 2.32 (d, J = 1.0 Hz, 3H).
81	LC-MS: (ES, m/z): TR = 5.04 min, HPLC 07, m/z = 393.2 [M+1]. 1H RMN (400 MHz, Metanol-d4) δ 7.69 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.50 (dd, J = 8.9, 2.7 Hz, 1H), 7.04 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 6.47 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 5.81 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.49 (t, J = 1.5 Hz, 2H), 2.87 (s, 3H), 2.76 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 2.61 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 2.52 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 2.01 (d, J = 1.0 Hz, 3H).
82	LC-MS: (ES, m/z): TR = 1.045 min, LCMS33: m/z = 406.2 [M+1]. 1H RMN (300 MHz, Metanol-d4) δ 8.17 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.54 – 7.50 (m, 1H), 7.10 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 5.80 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.77 (d, J = 0.9 Hz, 2H), 3.06 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.90 – 2.84 (m, 5H), 2.17 (s, 3H), 2.04 – 1.91 (m, 1H), 0.67 – 0.48 (m, 4H).
83	LC-MS: (ES, m/z): TR=1.021 min,LCMS28, m/z=380 [M+1]. 1H RMN (300 MHz, Metanol-d4) δ 8.29 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.47 (dd, J = 8.9, 2.8 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 6.84 (s, 1H), 5.97 (s, 1H), 4.65 (s, 2H), 4.52 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 3.92 (d, J

	= 3.6 Hz, 5H), 3.15 (s, 3H), 3.02 (s, 3H), 2.30 (s, 3H).
84	LC-MS: (ES, m/z): TR=1.015 min,LCMS28, m/z=366 [M+H]. 1H RMN (300 MHz, Metanol-d4) δ 8.25 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.47 (dd, J = 8.9, 2.8 Hz, 1H), 7.18 – 7.07 (m, 1H), 6.85 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 6.01 – 5.94 (m, 1H), 4.58 (d, J = 0.9 Hz, 2H), 4.53 – 4.43 (m, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.88 – 3.79 (m, 2H), 3.02 (s, 3H), 2.29 (d, J = 1.0 Hz, 3H).
86	LC-MS: (ES, m/z): TR = 2.172 min, LCMS27: m/z = 426.1 [M+1]. 1H RMN (400 MHz, Metanol-d4) δ 9.16 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 5.94 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 4.73 – 4.70 (m, 2H), 4.50 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 4.07 (s, 3H), 3.78 – 3.70 (m, 4H), 2.35 (s, 7H), 2.21 (s, 3H).
87	LC-MS: (ES, m/z): TR =1.376 min, LCMS07: m/z = 451 [M+1]. 1H RMN (300 MHz, Metanol-d4) δ 8.17 (s, 1H), 7.84 (s, 1H),7.56 – 7.51(m, 1H) 7.11 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 5.82 (s, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.68 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 3.59 (s, 2H), 2.95 – 2.80 (m, 4H), 2.64 (s, 3H), 2.51 (s, 3H), 2.44 – 2.40 (m, 2H), 2.16 (s, 3H).
88	LC-MS: (ES, m/z): TR = 1.24 min, LCMS 33: m/z = 492 [M+1]. 1H RMN (300 MHz, Metanol-d4) δ 8.20 – 8.13 (m, 2H), 7.39 – 7.38 (m, 1H), 7.27 (d, J = 9.0 Hz,

	1H), 6.03 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 4.62 (s, 1H), 4.34 (s, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.82 (t, J = 8.2 Hz, 3H), 3.65 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 3.52 (d, J = 5.4 Hz, 3H), 3.31 (s, 2H), 3.16 – 3.14 (m, 4H), 2.68 (s, 3H), 2.34 (d, J = 0.9 Hz, 3H).
93	LC-MS: (ES, m/z): TR=1.268 min,LCMS28, m/z=362 [M+H]. 1H RMN (300 MHz, DMSO-d6) δ 9.18 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.81 – 8.66 (m, 2H), 7.88 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.96 (s, 1H), 5.76 (s, 1H), 3.89 (s, 3H), 2.91 (s, 3H), 2.12 (s, 3H).
94	LC-MS: (ES, m/z): TR=2.462 min, LCMS31, m/z=396 [M+1]. 1H RMN (300 MHz, Metanol-d4) δ 8.11 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 14.9 Hz, 1H), 7.44 (dd, J = 8.9, 2.7 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 6.00 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 4.43 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 3.93 (d, J = 5.6 Hz, 3H), 3.00 (d, J = 15.7 Hz, 3H), 2.44 – 2.28 (m, 3H), 2.13 (d, J = 0.9 Hz, 3H), 1.99 (s, 3H).
95	LC-MS: (ES, m/z):TR = 1.113 min; LCMS07: m/z = 382 [M+1]. 1H-RMN (400 MHz, Metanol-d4) δ 8.19 – 8.05 (m, 2H), 7.49 – 7.39 (m, 1H), 7.51 – 7.13(m, 1H), 6.61 – 6.29 (m, 1H), 5.85 (s, 1H), 4.61 – 4.33 (m, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.04 (s, 3H), 2.54 – 2.19 (m,

	3H), 2.01 (s, 3H).
96	LC-MS: (ES, m/z):TR = 3.599 min; LCMS07: m/z = 396 [M+1]. 1H RMN (400 MHz, Metanol-d4) δ 8.23 – 8.06 (m, 2H), 7.57 – 7.43 (m, 1H), 7.45 – 7.06 (m, 1H), 6.48 – 6.36 (m, 1H), 5.87 (s, 1H), 4.63 (s, 2H), 3.97 – 3.89 (m, 3H), 3.21 – 2.87 (m, 6H), 2.51 – 2.17 (m, 6H).
99	LC-MS: TR= 1.04 min, LCMS 28: m/z = 376 [M+1]. 1H-RMN: (Metanol-d4, ppm): δ 9.83 (s, 1H), 8.66 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 8.15 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.73 (dd, J = 9.0, 2.7 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.04 (s, 1H), 4.06 (s, 3H), 3.16 (s, 3H), 3.09 (s, 3H), 2.34 (d, J = 0.9 Hz, 3H).
100	LC-MS: (ES, m/z): TR= 2.13 min, LCMS 28: m/z = 392 [M+1]. 1H-RMN: (Metanol-d4, ppm): δ 9.09 (s, 1H), 8.46 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.85 – 7.74 (m, 1H), 7.62 (dd, J = 9.0, 2.7 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.25 (dd, J = 6.6, 1.0 Hz, 1H), 6.02 (s, 1H), 4.25 (s, 3H), 4.01 (s, 3H), 3.05 (s, 3H), 2.33 (s, 3H).
102	LC-MS: (ES, m/z): TR=1.124 min, LCMS45, m/z=382 [M+1]. 1H RMN (300 MHz, Metanol-d4) δ 8.08 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.61 (dd, J = 8.9, 2.9 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.00 (s, 1H), 4.38 (s, 2H),

	3.94 (s, 3H), 2.98 (d, J = 7.9 Hz, 9H), 2.31 (s, 3H), 2.22 (d, J = 0.8 Hz, 3H).
103	LC-MS: (ES, m/z): TR = 2.178 min, LCMS15: m/z = 382 [M+1]. 1H RMN (300 MHz, Metanol-d4) δ 8.58 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 8.24 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.47–7.42 (m, J = 5.1 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.03 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 3.97 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 3.03 (s, 3H), 2.88 (s, 3H), 2.49 (s, 3H), 2.32 (d, J = 0.9 Hz, 3H).
104	LC-MS: (ES, m/z): TR = 1.16min, LCMS33: m/z = 368.18 [M+1]. 1H RMN (400 MHz, Metanol-d4) δ 8.87-8.54 (m, 1H), 8.29 – 7.91 (m, 2H), 7.65-7.4 (m, 1H), 7.39-7.12 (m, 1H), 6.35-5.65 (m, 1H), 4.12-3.85 (m, 3H), 2.95-3.18 (m, 3H), 2.92 (s, 3H), 2.49-2.25 (m, 3H).
105	LC-MS: (ES, m/z): TR = 0.11min, LCMS28: m/z = 396.21 [M+1]. 1H RMN (300 MHz, Metanol-d4) δ 7.89 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.70 (dd, J = 9.0, 2.7 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 5.83 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 2.92 (s, 3H), 2.87 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 2.19 (s, 3H).
106	LC-MS: (ES, m/z): TR=0.99min, LCMS28: m/z=382.23 [M+1]. 1H RMN (400 MHz, Metanol-d4) δ 7.85 (s, 1H), 7.70 (dd, J = 9.0, 2.8 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 5.82 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 3.76 (d, J = 8.2

	Hz, 5H), 2.86 (s, 3H), 2.52 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.17 (d, J = 7.9 Hz, 6H).
108	LC-MS: (ES, m/z): TR = 0.942 min; LCMS53: m/z = 354 [M+1]. 1H RMN (300 MHz, Metanol-d4) δ 8.40 (s, 1H), 8.25 – 8.15 (m, 1H), 7.81 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.00 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 4.21 (d, J = 2.1 Hz, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.00 (s, 3H), 2.74 (s, 3H), 2.31 (s, 3H).
109	LC-MS: (ES, m/z): TR = 0.948; LCMS53: m/z = 368 [M+1]. 1H RMN (300 MHz, Metanol-d4) δ 8.46 (s, 1H), 8.21 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.56 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 6.00 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 4.34 (s, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.01 (s, 3H), 2.90 (s, 6H), 2.31 (d, J = 0.9 Hz, 3H).
113	LC-MS: (ES, m/z): TR = 0.85 min, LCMS 27: m/z = 366.0 [M+1]. 1H RMN (300 MHz, Metanol-d4) δ 7.89 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.12 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 5.81 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 3.91 (s, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.08 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 2.86 (s, 3H), 2.61 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 2.18 (s, 3H).
116	LC-MS: (ES, m/z): TR=1.637 min, LCMS28, m/z=397 [M+1]. 1H RMN (400 MHz, Metanol-d4) δ 8.40 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 6.74 (s, 1H), 4.16 – 4.07 (m, 2H), 3.99 (s, 3H), 3.83 – 3.72 (m, 4H),

	3.47-3.53 (m, 1H), 3.01 (s, 3H), 2.36 (s, 6H), 1.99 – 1.77 (m, 4H).
117	LC-MS: (ES, m/z): TR = 1.659 min; LCMS07: m/z = 369 [M+1]. 1H RMN (300 MHz, Metanol-d4) δ 8.74 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 7.64 (d, J =2.7 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 5.71 (s, 1H), 3.91 (s, 3H), 2.98 (s, 3H), 2.90 (s, 3H), 2.18 (s, 3H).
119	LC-MS: (ES, m/z): TR = 1.22 min, LCMS 33: m/z = 362 [M+1]. 1H RMN (300 MHz, Metanol-d4) δ 8.67 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.54 – 8.45 (m, 1H), 8.04 – 7.88 (m, 2H), 7.75 – 7.51 (m, 2H), 7.37 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 6.01 (c, J = 0.9 Hz, 1H), 3.87 (d, J = 5.7 Hz, 3H), 2.97 (d, J = 7.2 Hz, 3H), 2.32 (d, J = 1.2 Hz, 3H).
121	LC-MS: (ES, m/z): TR = 1.568 min, LCMS15: m/z = 381.2 [M+1]. 1H RMN (400 MHz, Metanol-d4) δ 8.64 (s, 1H), 8.36 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.69 – 7.67 (m, 1H), 7.36 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 6.03 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 4.62 (s, 2H), 4.30 – 4.28 (m, 4H), 3.98 (s, 3H), 3.03 (s, 3H), 2.65 – 2.45 (m, 2H), 2.33 (s, 3H).
122	LC-MS: (ES, m/z): TR=0.912 min, LCMS 28, m/z =313.2 [M+1]. 1H RMN (400 MHz, Metanol-d4) δ 8.80 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.02 (s, 1H), 4.48 (s, 2H), 4.13 (s, 3H), 3.20 (s, 3H), 2.85 (s, 3H), 2.76 (s, 3H).

125	LC-MS: (ES, m/z): TR=0.957 min, LCMS 28, m/z =339.1 [M+1]. 1H RMN (400 MHz, Metanol-d4) δ 8.79 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.01 (s, 1H), 5.07 – 4.99 (m, 1H), 4.12 (s, 3H), 3.61 – 3.46 (m, 2H), 3.20 (s, 3H), 2.76 (s, 3H), 2.66 – 2.54 (m, 1H), 2.51 – 2.32 (m, 2H), 2.31 – 2.17 (m, 1H).
134	LC-MS: (ES, m/z): TR=2.426 min, LCMS34, m/z=382 [M+1]. 1H RMN (300 MHz, DMSO-d6) δ 10.52 (s, 1H), 8.85 (c, J = 4.6 Hz, 1H), 8.24 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.84-8.87 (m, 1H), 7.98-7.95 (m, 1H), 7.46 (dd, J = 8.9, 2.7 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.02 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 2.90 (d, J = 4.6 Hz, 3H), 2.74 (d, J = 4.7 Hz, 3H), 2.25 (s, 6H).
136	LC-MS: (ES, m/z): TR = 1.66 min, LCMS 15: m/z = 395.2 [M+1]. 1H RMN (300 MHz, Metanol-d4) δ 8.72 (s, 1H), 8.36 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.03 (c, J = 0.9 Hz, 1H), 4.74 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 3.98 (s, 4H), 3.40 (t, J = 9.6 Hz, 1H), 3.03 (d, J = 5.1 Hz, 6H), 2.75 – 2.51 (m, 2H), 2.33 (d, J = 0.9 Hz, 5H).
137	LC-MS: (ES, m/z): TR = 1.06 min, LCMS 33: m/z = 381 [M+1]. 1H RMN (300 MHz, Metanol-d4) δ 8.65 – 8.55 (m, 1H), 8.32 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.80 – 7.60 (m, 1H), 7.36 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.03 (c, J = 0.9 Hz, 1H), 5.04 – 4.92 (m, 1H), 3.96 (d, J = 7.2 Hz, 3H),

	3.57 – 3.43 (m, 2H), 3.03 (s, 3H), 2.67 – 2.13 (m, 7H).
138	LC-MS: (ES, m/z): TR=0.910 min, LCMS 07, m/z=383 [M+1]. 1H RMN (400 MHz, Metanol-d4) δ 8.04 (s, 1H), 7.75 (d, J = 9.0, 2.8 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 5.83 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.48 (s, 2H), 2.85 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 2.08 (s, 6H).
139	LC-MS: (ES, m/z): TR=0.976 min, LCMS 27, m/z=383 [M+1]. 1H RMN (400 MHz, Metanol-d4) δ 8.02 (s, 1H), 7.75 (d, J = 9.0, 2.8 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 5.83 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.68 (s, 2H), 2.85 (s, 3H), 2.36 (s, 6H), 2.24 (s, 3H), 2.18 (s, 3H).
143	LC-MS: (ES, m/z): TR = 1.694 min; LCMS15: m/z = 397 [M+1]. 1H RMN (300 MHz, Metanol-d4) δ 8.42 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.61 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 5.82 (s, 1H), 3.88 (d, J = 5.7 Hz, 5H), 2.89 (s, 3H), 2.61 (c, J = 7.2 Hz, 4H), 2.18 (s, 3H), 1.16 (t, J = 7.2 Hz, 6H).
144	LC-MS: (ES, m/z): TR = 1.381 min, LCMS27: m/z = 375.0 [M+1]. 1H RMN (300 MHz, Metanol-d4) δ 8.57 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 8.22 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.63 – 7.46 (m, 3H), 7.34 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.28 – 7.17 (m, 1H), 6.05 – 5.97 (m, 1H), 3.97 (s, 3H),

	3.00 (s, 3H), 2.47 – 2.37 (m, 3H), 2.31 (d, J = 0.9 Hz, 3H).
145	LC-MS: (ES, m/z): TR = 2.711 min, LCMS33: m/z = 401.2 [M+1]. 1H RMN (300 MHz, Metanol-d4) δ 8.47 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.63 – 7.60 (m, 1H), 7.56 – 7.53 (m, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.19 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.13 – 7.10 (m, 1H), 5.81 (s, 1H), 3.87 (s, 3H), 2.88 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 2.06 – 1.96 (m, 1H), 1.04 – 0.88 (m, 2H), 0.83 – 0.68 (m, 2H).
146	LC-MS: (ES, m/z): TR = 1.094 min, LCMS32: m/z = 361.3 [M+1]. 1H RMN (300 MHz, Metanol-d4) δ 8.73 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 8.28 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 7.78 – 7.75 (m, 1H), 7.75 – 7.53 (m, 2H), 7.45 – 7.29 (m, 2H), 7.14 – 7.12 (m, 1H), 6.03 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.03 (s, 3H), 2.34 (d, J = 1.0 Hz, 3H).
148	LC-MS: (ES, m/z): TR = 1.737 min, LCMS33: m/z = 441.1 [M+1]. 1H-RMN: (CDCl3, ppm): 1H RMN (300 MHz, Metanol-d4) δ 8.74 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.00 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 7.63 – 7.58 (m, 2H), 7.49 – 7.31 (m, 2H), 6.02 (s, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.03 (s, 3H), 2.33 (s, 3H).
151	LC-MS: (ES, m/z): TR=1.085 min,LCMS28, m/z=376 [M+1]. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 9.74 (s, 1H),

	9.60 (s, 1H), 8.52 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 8.24 – 8.12 (m, 1H), 7.61 (dd, J = 9.1, 2.8 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 6.03 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 3.93 (s, 3H), 2.96 (s, 3H), 2.59 (s, 3H), 2.24 (s, 3H).
155	LC-MS: (ES, m/z): TR = 1.028 min; LCMS27: m/z = 375 [M+1]. 1H RMN (400 MHz, Metanol-d4) δ 7.76 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.58 – 7.46 (m, 2H), 7.54 – 7.23 (m, 1H), 7.18 – 6.89 (m, 1H), 5.80 (s, 1H), 3.78 (s, 3H), 2.90 (s, 3H), 2.60 (s, 3H), 2.19 (s, 3H).
156	LC-MS: (ES, m/z): TR=1.58min, LCMS28: m/z=374.19 [M+1]. 1H RMN (400 MHz, Metanol-d4) δ 7.63 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.50 – 7.31 (m, 3H), 7.19 – 7.00 (m, 2H), 6.29 – 5.75 (m, 1H), 3.88 – 3.78 (m, 3H), 3.02 – 2.91 (m, 3H), 2.5 – 2.36 (m, 3H), 2.28 (d, J = 1.0 Hz, 3H).
157	LC-MS: (ES, m/z): TR =1.125 min, LCMS28: m/z = 361 [M+1]. 1H RMN (300 MHz, Metanol-d4) δ 8.98 (s, 1H), 8.20 (d, J = 6.7 Hz, 2H), 8.08 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.45 – 7.33 (m, 2H), 6.05 (s, 1H), 4.14 (s, 3H), 3.00 (s, 3H), 2.35 (s, 3H).
158	LC-MS: (ES, m/z): TR = 1.090 min; LCMS28: m/z = 375 [M+1]. 1H RMN (400 MHz, Metanol-d4) δ 9.14 (s, 1H), 8.42 (d, J = 6.8, 1.0 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 6.8, 0.8 Hz, 1H), 7.85 (dd, J = 9.0, 2.7 Hz, 1H), 7.69 – 7.54 (m, 1H), 7.36 – 7.18 (m, 1H), 7.14 –

	7.05 (m, 1H), 6.32 – 5.95 (m, 1H), 3.95 – 3.79 (m, 3H), 3.83 (s, 3H), 3.24 – 3.07 (m, 3H), 2.39 – 2.26 (m, 3H).
159	LC-MS: (ES, m/z): TR = 1.879 min; LCMS33: m/z = 355 [M+1]. 1H RMN (400 MHz, Metanol-d4) δ 8.62 (s, 1H), 8.38 – 8.31 (m, 1H), 7.67 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 6.06 – 6.01 (m, 1H), 4.45 (s, 2H), 3.98 (d, J = 0.8 Hz, 3H), 3.03 (s, 3H), 2.83 (s, 3H), 2.34 (d, J = 0.9 Hz, 3H).
160	LC-MS: (ES, m/z): TR = 1.420 min, LCMS 07: m/z = 382 [M+1]. 1H-RMN (400 MHz, Metanol-d4) δ 8.46 (s, 1H), 8.21 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.50 – 7.46(m, 1H), 7.29 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.04 (s, 1H), 4.32 (s, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.05 (s, 3H), 2.92 (s, 6H), 2.44 – 2.31 (m, 6H).
161	LC-MS: (ES, m/z): TR=1.016 min,LCMS28, m/z=367 [M+1]. 1H RMN (300 MHz, Metanol-d4) δ 8.26 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.50 – 7.40 (m, 1H), 7.19 – 7.03 (m, 2H), 5.99 (c, J = 0.7 Hz, 1H), 4.41 (d, J = 2.3 Hz, 2H), 3.96 (d, J = 9.6 Hz, 6H), 3.03 (s, 3H), 2.82 (s, 3H), 2.30 (s, 3H).
163	LC-MS: (ES, m/z): TR = 1.501 min; LCMS53: m/z = 316 [M+1]. 1H RMN (300 MHz, Metanol-d4) δ 8.18 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.08 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.01 (s, 0H), 3.88 (s, 3H), 3.73 (s, 2H), 3.57 (d, J = 1.3

	Hz, 3H), 3.27 (s, 0H), 3.04 (s, 3H), 2.34 (s, 6H).
164	LC-MS: (ES, m/z): TR=0.932 min, LCMS27, m/z=369 [M+1]. 1H RMN (400 MHz, Metanol-d4) δ 8.43 (s, 1H), 8.28 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.63 (dd, J = 9.0, 2.7 Hz, 1H), 7.20 (dd, J = 9.1, 2.9 Hz, 1H), 5.83 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 3.98-4.03 (m, 1H), 3.90 (d, J = 1.8 Hz, 3H), 2.91 (s, 3H), 2.38 (d, J = 1.5 Hz, 3H), 2.19 (s, 3H), 1.53 (d, J = 6.8 Hz, 3H).
165	LC-MS: TR = 1.077min; m/z= 423.2 [M+1]. 1H RMN (400 MHz, Metanol-d4) δ 8.77 (s, 1H), 8.36 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.67 (dd, J = 9.0, 2.7 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.17 – 6.02 (m, 1H), 5.46 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.03 (s, 3H), 2.73 (s, 3H), 2.34 (s, 3H).
166	LC-MS: (ES, m/z): TR = 1.526 min, LCMS 33, m/z = 383 [M+1]. 1H RMN (400 MHz, Metanol-d4) δ 8.62 (s, 1H), 8.29 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.69 (dd, J = 9.0, 2.7 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 6.03 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.03 (s, 3H), 2.63 (s, 3H), 2.33 (d, J = 1.0 Hz, 3H), 1.86 (s, 6H).
169	LC-MS: (ES, m/z): TR= 0.95 min, LCMS 33: m/z = 353 [M+1]. 1H-RMN: (Metanol-d4, ppm): δ 7.84 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.63 – 7.53 (m, 2H), 7.26 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.92 (s, 1H), 6.19 (d, J = 7.3 Hz, 1H),

	4.38 (s, 2H), 4.02 (s, 3H), 3.05 – 2.85 (m, 9H).
170	LC-MS: (ES, m/z): TR= 0.95 min, LCMS 27: m/z = 354 [M+1]. 1H-RMN: (Metanol-d4, ppm): δ 8.10 (s, 1H), 7.77 – 7.58 (m, 4H), 7.34 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.21 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 4.33 (s, 2H), 3.93 (s, 3H), 2.97 (d, J = 20.4 Hz, 9H).
171	LC-MS: (ES, m/z): TR = 0.875 min, LCMS07, m/z = 355.10 [M+1]. 1H RMN (400 MHz, Metanol-d4) δ 8.75 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.65 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.39 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.22 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 4.59 (s, 2H), 3.99 (s, 3H), 3.05 (s, 3H), 2.99 (s, 6H).
172	LC-MS: (ES, m/z): TR = 0.907 min, LCMS27: m/z = 355.0 [M+1]. 1H RMN (400 MHz, Metanol-d4) δ 8.40 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.65 – 7.60 (m, 1H), 7.21 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 5.95 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 3.98 – 3.90 (m, 5H), 2.92 (s, 3H), 2.76 (c, J = 7.2 Hz, 2H), 1.20 (t, J = 7.2 Hz, 3H).
173	LC-MS: (ES, m/z): TR = 1.015 min, LCMS28: m/z = 381.2 [M+1]. 1H RMN (400 MHz, Metanol-d4) δ 8.66 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.68 – 7.60 (m, 2H), 7.40 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 6.23 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 4.49 (s, 2H), 4.00 (s, 3H), 3.11 – 3.02 (m, 5H), 1.24 – 1.12 (m, 1H), 0.82 – 0.72 (m, 2H), 0.51 – 0.42 (m, 2H).

174	LC-MS: (ES, m/z): TR = 0.953 min, LCMS28: m/z = 348.1 [M+1]. 1H RMN (300 MHz, Metanol-d4) δ 9.11 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.30 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.90 (t, J = 1.2 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 7.70 – 7.65 (m, 1H), 7.09 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 5.90 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 2.89 (s, 3H).
175	LC-MS: (ES, m/z): TR = 1.621 min, LCMS15: m/z = 347.2 [M+1]. 1H RMN (300 MHz, Metanol-d4) δ 9.14 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 8.11 – 8.02 (m, 1H), 7.93 – 7.73 (m, 3H), 7.63 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.11 – 7.09 (m, 1H), 6.20 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.00 (s, 3H).
176	LC-MS: (ES, m/z): TR = 2.222 min, LCMS15: m/z = 338.2 [M+1]. 1H RMN (400 MHz, Metanol-d4) δ 8.21 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.65 – 7.53 (m, 2H), 7.34 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.20 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.04 (s, 3H), 2.08 – 2.01 (m, 1H), 1.09 – 0.98 (m, 2H), 0.93 – 0.84 (m, 2H).
177	LC-MS: (ES, m/z): TR = 1.828 min; LCMS28: m/z = 354 [M+1]. 1H RMN (400 MHz, Metanol-d4) δ 8.46 – 8.36 (m, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.71 – 7.56 (m, 2H), 7.40 – 7.27 (m, 1H), 6.20 (dd, J = 7.3, 1.9 Hz, 1H), 5.10 (dd, J = 8.5, 5.9 Hz, 2H), 4.99 – 4.90 (m, 2H), 4.55 (tt, J = 8.5, 7.0 Hz, 1H), 4.03 –

	3.91 (m, 3H), 3.08 (s, 3H).
178	LC-MS: (ES, m/z): TR = 1.214 min, LCMS27: m/z = 346.0 [M+1]. 1H RMN (400 MHz, Metanol-d4) δ 7.71 (s, 2H), 7.61 – 7.46 (m, 3H), 7.28 – 7.18 (m, 2H), 7.03 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 6.51 – 6.41 (m, 1H), 5.91 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 2.92 (s, 3H).
179	LC-MS: (ES, m/z): TR = 0.790 min; LCMS33: m/z = 301 [M+1]. 1H RMN (300 MHz, Metanol-d4) δ 8.32 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 4.24 (s, 2H), 4.01 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 3.18 (s, 3H), 2.77 (s, 3H).
181	LC-MS: (ES, m/z): TR = 1.839 min; LCMS33: m/z = 340 [M+1]. 1H RMN (300 MHz, Metanol-d4) δ 8.46 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.87 (d, J = 2.1Hz, 1H), 7.61 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.51–7.48 (m, 1H), 7.34 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 6.21 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.23 (s, 2H), 3.99 (s, 3H), 3.04 (s, 3H), 2.76 (s, 3H).
182	LC-MS: (ES, m/z): TR = 1.47 min, LCMS 31: m/z = 356 [M+1]. 1H RMN (300 MHz, Metanol-d4) δ 8.72 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.38 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 6.08 – 6.01 (m, 1H), 4.23 (s, 2H), 4.12 (s, 3H), 3.02 (s, 3H), 2.76 (s, 3H), 2.34 (s, 3H).
184	LC-MS: (ES, m/z): TR = 1.503 min, LCMS 33, m/z =382.3 [M+1]. 1H RMN (400 MHz, Metanol-d4) δ 8.68

	(s, 1H), 8.44 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 6.98 (s, 1H), 4.25 (s, 2H), 4.19 – 4.10 (m, 5H), 3.86 – 3.75 (m, 2H), 3.68 (t, J = 11.8 Hz, 1H), 3.20 (s, 3H), 2.77 (s, 3H), 2.08 – 1.81 (m, 5H).
185	LC-MS: (ES, m/z): TR = 1.019 min, LCMS07: m/z = 354 [M+1]. 1H RMN (300 MHz, Metanol-d4) δ 8.47 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.90 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 7.52–7.48 (m, 1H), 7.34–7.31 (m, 1H), 6.21 (d, J = 2.7Hz, 1H), 4.23 (s, 2H), 3.99 (d, J = 1.5 Hz, 3H), 3.22 – 2.18 (m, 5H), 1.37-1.34 (m, 3H).
186	LC-MS: (ES, m/z): TR = 0.871 min, LCMS33: m/z = 312.2 [M+1]. 1H RMN (400 MHz, Metanol-d4) δ 8.04 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.14 (s, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.85 (s, 2H), 2.76 – 2.65 (m, 2H), 2.62 – 2.40 (m, 6H), 2.36 – 2.28 (m, 1H).
187	LC-MS: (ES, m/z): TR = 1.320 min; LCMS53: m/z = 326 [M+1]. 1H RMN (300 MHz, Metanol-d4) δ 8.40 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 4.21 (s, 2H), 4.03 (s, 3H), 3.22 (s, 3H), 2.84 - 2.78 (m, 5H), 2.74 - 2.62 (m, 3H), 2.37 - 2.32 (m, 1H).
188	LC-MS: (ES, m/z): TR = 0.981 min, LCMS15: m/z = 381.2 [M+1]. 1H RMN (300 MHz, Metanol-d4) δ 8.66 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.89 (s, 1H),

	6.05 (s, 1H), 4.74 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 4.11 (s, 3H), 3.50 – 3.39 (m, 2H), 3.00 (s, 3H), 2.57 – 2.38 (m, 1H), 2.36 – 2.15 (m, 6H).
191	LC-MS: (ES, m/z): TR=1.01min, LCMS28: m/z=381.21 [M+1]. 1H RMN (400 MHz, Metanol-d4) δ 8.40 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.62 (dd, J = 9.0, 2.7 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 5.95 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 3.92 – 3.86 (m, 5H), 3.43 – 3.33 (m, 1H), 2.92 (s, 3H), 2.28-2.18 (m, 2H), 1.92 – 1.65 (m, 4H).
192	LC-MS: (ES, m/z): TR= 0.96 min, LCMS 28: m/z = 353 [M+1]. 1H-RMN: (Metanol-d4, ppm):δ 8.60 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 4.99 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 4.05 (s, 3H), 3.62 – 3.41 (m, 2H), 3.25 (s, 3H), 2.95 – 2.84 (m, 2H), 2.84 – 2.62 (m, 4H), 2.67 – 2.16 (m, 4H).
193	LC-MS: (ES, m/z): TR= 0.86 min, LCMS 07: m/z = 339 [M+1]. 1H-RMN: (Metanol-d4, ppm):δ 8.59 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 4.98 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 4.05 (s, 3H), 3.60 – 3.43 (m, 2H), 2.96 – 2.81 (m, 2H), 2.79 – 2.63 (m, 3H), 2.59 – 2.53 (m,1H), 2.49 – 2.16 (m, 4H).
194	LC-MS: (ES, m/z): TR= 0.94 min, LCMS 28: m/z = 339 [M+1]. 1H-RMN: (Metanol-d4, ppm): δ 8.59 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 4.98 (t, J = 7.9 Hz,

	1H), 4.05 (s, 3H), 3.60 – 3.43 (m, 2H), 2.98 – 2.82 (m, 2H), 2.79 – 2.51 (m, 4H), 2.49 – 2.16 (m, 4H).
195	LC-MS: (ES, m/z): TR= 0.87 min, LCMS 07: m/z = 339 [M+1]. 1H-RMN: (Metanol-d4, ppm): δ 8.58 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 4.98 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 4.05 (s, 3H), 3.60 – 3.43 (m, 2H), 2.96 – 2.81 (m, 2H), 2.79 – 2.63 (m, 3H), 2.67 – 2.51 (m, 1H), 2.49 – 2.32 (m, 3H), 2.35 – 2.16 (m, 1H).
196	LC-MS: (ES, m/z): TR=0.938 min, LCMS07, m/z=409 [M+1]. 1H RMN (400 MHz, Metanol-d4) δ 8.80 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.21 (d, J = 18.4 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.05 (s, 1H), 5.08 – 4.98 (m, 1H), 4.16 – 4.12 (m, 4H), 4.05 (s, 1H), 3.78 – 3.85 (m, 2H), 3.67 – 3.74 (m, 1H), 3.58 – 3.47 (m, 2H), 3.21 (d, J = 2.0 Hz, 3H), 2.69 – 2.57 (m, 1H), 2.49 – 2.23 (m, 3H), 2.05 – 1.97 (m, 2H), 1.84 – 1.93 (m, 2H).
199	LC-MS: (ES, m/z): TR=1.128 min,LCMS28, m/z=379 [M+1]. 1H RMN (300 MHz, Metanol-d4) δ 8.75 (dd, J = 2.5, 1.1 Hz, 1H), 8.30 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 8.11 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 7.68 (dd, J = 9.0, 2.7 Hz, 1H), 7.59 (dd, J = 5.7, 1.1 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 5.85 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 4.00 (s, 3H), 2.92 (s, 3H), 2.22 (s, 3H).
200	LC-MS: (ES, m/z): TR=1.180 min, LCMS28: m/z=375

	[M+1]. 1H RMN (400 MHz, Metanol-d4) δ 8.90 (t, J = 0.8 Hz, 1H), 8.20 (dd, J = 6.5, 0.8 Hz, 1H), 8.10 (dd, J = 6.5, 0.8 Hz, 1H), 7.87 (dd, J = 9.0, 2.7 Hz, 1H), 7.83 – 7.70 (m, 1H), 7.33 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.02 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 3.95 (s, 3H), 2.96 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.33 (d, J = 1.0 Hz, 3H).
201	LC-MS: (ES, m/z): TR=4.116min, HPLC06: m/z =362 [M+1]. 1H RMN (400 MHz, Metanol-d4) δ 9.05 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.25 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.82 (dd, J = 9.0, 2.7 Hz, 1H), 7.44 – 7.28 (m, 2H), 6.03 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 4.13 (s, 3H), 3.01 (s, 3H), 2.34 (s, 3H).
202	LC-MS: (ES, m/z): TR= 1.00 min, LCMS53: m/z = 319 [M+1]. 1H-RMN: (Metanol-d4, ppm):δ 8.97 (s, J = 0.9 Hz, 1H), 8.30 – 8.05 (m, 2H), 7.75 (s, 1H), 7.70 (s, 1H) 7.39 (s, 1H), 4.22 (s, 3H), 2.97 – 2.84 (m, 2H), 2.81 – 2.64 (m, 3H), 2.49 – 2.35 (m, 1H).
203	LC-MS: (ES, m/z): TR=0.579 min, LCMS 07, m/z = 362 [M+1]. 1H RMN (400 MHz, Metanol-d4) δ 9.02 (s, 1H), 8.64 – 8.56 (m, 2H), 8.23 (d, J = 6.5, 0.8 Hz, 1H), 8.15 – 8.08 (m, 1H), 7.52 (s, 1H), 6.07 (s, 1H), 4.25 (s, 3H), 2.98 (s, 3H), 2.36 (s, 3H).
204	LC-MS: (ES, m/z): TR=0.579 min, LCMS 07, m/z = 362 [M+1]. 1H RMN (400 MHz, Metanol-d4) δ 9.02 (s, 1H),

	8.64 – 8.56 (m, 2H), 8.23 (d, J = 6.5, 0.8 Hz, 1H), 8.15 – 8.08 (m, 1H), 7.52 (s, 1H), 6.07 (s, 1H), 4.25 (s, 3H), 2.98 (s, 3H), 2.36 (s, 3H).
205	LC-MS: (ES, m/z): TR=0.787 min, LCMS 07: m/z=324 [M+1]. 1H RMN (400 MHz, Metanol-d4) δ 8.65 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.02 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 6.81 (s, 1H), 6.23 (s, 1H), 4.03 (s, 3H), 3.97 (d, 1H), 3.12 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 2.86 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 2.01 (d, 2H), 1.42 (t, J = 5.9 Hz, 2H).
206	LC-MS: (ES, m/z): TR = 1.018 min, LCMS27: m/z = 361.0 [M+1]. 1H RMN (300 MHz, DMSO-d6) δ 11.45 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.34 – 8.30 (m, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.76 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.48 – 7.40 (m, 1H), 7.00 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 6.83 (s, 1H), 6.57 (s, 1H), 5.73 (s, 1H), 3.78 (s, 3H), 2.83 (d, J = 4.5 Hz, 3H), 2.09 (s, 3H).
207	LC-MS: (ES, m/z): TR = 0.781 min, LCMS28: m/z = 375 [M+1]. 1H RMN (300 MHz, Metanol-d4) δ8.95 (s, 1H), 8.00 – 7.74 (m, 3H), 7.42 – 7.27 (m, 1H), 6.84 – 6.77 (m, 1H), 6.06 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 3.97 (d, J = 3.3 Hz, 3H), 2.99 (s, 3H), 2.63 (d, J = 1.1 Hz, 3H), 2.35 (d, J = 1.0 Hz, 3H).
208	LC-MS: (ES, m/z): TR=0.739 min, LCMS 07: m/z=324 [M+1]. 1H RMN (400 MHz, Metanol-d4) δ 8.65 (s, 1H),

	8.30 (s, 1H), 8.02 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 6.81 (s, 1H), 6.23 (s, 1H), 4.03 (s, 4H), 3.97 (d, 2H), 3.12 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 2.86 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 2.01 (d, 2H).
209	LC-MS: (ES, m/z): TR = 1.079 min, LCMS 28: m/z = 308 [M+1]. 1H RMN (400 MHz, Metanol-d4) δ 9.14 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.89 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.15 – 7.09 (m, 1H), 4.01 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.20 (s, 3H).
210	LC-MS: (ES, m/z): TR = 1.000 min, LCMS28: m/z = 362 [M+1]. 1H RMN (400 MHz, Metanol-d4) δ 9.29 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.98 – 7.84 (m, 2H), 7.39 – 7.27 (m, 1H), 6.21 – 6.02 (m, 1H), 3.97 (s, 3H), 2.99 (s, 3H), 2.43 (s, 1H), 2.54 – 2.15 (m, 2H).
212	LC-MS: (ES, m/z): TR=0.941 min, LCMS07, m/z=381 [M+1]. 1H RMN (400 MHz, Metanol-d4) δ 8.42 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.63 (dd, J = 9.0, 2.7 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 5.83 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 4.38 (t, J = 6.9 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.22 – 3.11 (m, 1H), 3.07 – 2.96 (m, 1H), 2.91 (s, 3H), 2.38 – 2.24 (m, 1H), 2.19 (s, 3H), 2.09 – 1.89 (m, 3H).
213	LC-MS: (ES, m/z): TR=0.952 min, LCMS07, m/z=381 [M+1]. 1H RMN (400 MHz, Metanol-d4) δ 8.41 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.63 (dd, J = 9.0, 2.7 Hz, 1H), 7.19

	(d, J = 9.0 Hz, 1H), 5.83 (s, 1H), 4.37 (t, J = 6.9 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.16 – 3.19 (m, 1H), 3.07 – 2.96 (m, 1H), 2.91 (s, 3H), 2.38 – 2.24 (m, 1H), 2.19 (s, 3H), 2.08 – 1.89 (m, 3H).
214	LC-MS: (ES, m/z): TR= 1.10 min, LCMS28: m/z = 333 [M+1]. 1H-RMN: (Metanol-d4, ppm):δ 9.16 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.90 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.13 (dd, J = 3.4, 0.8 Hz, 1H), 4.04 (s, 3H), 3.26 (s, 3H), 2.97 – 2.40 (m, 6H).
215	LC-MS: (ES, m/z): TR=1.107 min, LCMS28: m/z=333 [M+1]. 1H RMN (400 MHz, Metanol-d4) δ 8.73 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.57 (dd, J = 5.6, 1.1 Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 6.95 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 4.08 (s, 3H), 3.06 (s, 3H), 2.71 – 2.57 (m, 2H), 2.60 – 2.44 (m, 3H), 2.30 (tc, J = 9.7, 5.6, 4.8 Hz, 1H).
216	LC-MS: (ES, m/z): TR=1.148 min, LCMS28: m/z=367 [M+1]. 1H RMN (400 MHz, Metanol-d4) δ 8.71 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 8.16 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.58 (dd, J = 5.6, 1.1 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.06 (s, 3H), 2.74 – 2.62 (m, 2H), 2.64 – 2.43 (m, 3H), 2.35 – 2.22 (m, 1H).
217	LC-MS: (ES, m/z): TR=2.121 min, LCMS28: m/z=351[M+1]. 1H RMN (300 MHz, Metanol-d4) δ 9.05 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.26 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 8.12

	(dd, J = 6.6, 0.8 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 1.4 Hz, 2H), 4.19 (s, 3H), 3.25 (s, 3H), 2.93 – 2.62 (m, 5H), 2.48 – 2.35 (m, 1H).
218	LC-MS: (ES, m/z): TR = 2.136 min, LCMS53: m/z = 376.3 [M+1]. 1H RMN (300 MHz, Metanol-d4) δ 7.70 (s, 1H), 7.55 – 7.51 (m, 1H), 7.27 – 7.24 (m, 1H), 7.16 – 7.15 (m, 1H), 7.09 – 6.98 (m, 1H), 7.01 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 5.79 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.34 – 3.16 (m, 2H), 2.88 (s, 3H), 2.17 (s, 3H).
219	LC-MS: (ES, m/z): TR = 0.969 min, LCMS33: m/z = 377.3 [M+1]. 1H RMN (300 MHz, Metanol-d4) δ 8.43 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.86 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.34 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 6.02 (s, 1H), 3.96 (s, 3H), 2.97 (s, 3H), 2.33 (s, 3H).
220	LC-MS: (ES, m/z): TR = 0.977 min, LCMS07: m/z = 391.2 [M+1]. 1H RMN (300 MHz, Metanol-d4) δ 8.86 (s, 1H), 8.54 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.49 – 7.41 (m, 2H), 6.87 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.72 (s, 1H), 5.85 (s, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.37 (s, 3H), 2.97 (s, 3H), 2.21 (s, 3H).
221	LC-MS: (ES, m/z): TR = 1.022 min, LCMS33: m/z = 379.2 [M+1]. 1H RMN (300 MHz, Metanol-d4) δ 9.23 (s, 1H), 8.03 – 7.98 (m, 3H), 7.24 – 7.18 (m, 2H), 6.05 (s, 1H), 3.94 (s, 3H), 2.94 (s, 3H), 2.34 (s,

	3H).
222	LC-MS: (ES, m/z): TR = 0.926min, LCMS33: m/z = 384 [M+1]. 1H RMN (400 MHz, Metanol-d4) δ 8.61 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.79 (s, 2H), 6.92 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 5.86 (s, 1H), 3.90 (s, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.44 (s, 3H), 2.95 (s, 3H), 2.54 (s, 3H), 2.20 (s, 3H).
223	LC-MS: (ES, m/z): TR =1.757 min, LCMS53: m/z = 361 [M+1]. 1H RMN (300 MHz, Metanol-d4) δ 8.49 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.05 – 7.98 (m, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.65 – 7.53 (m, 2H), 7.09 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 6.69 – 6.60 (m, 1H), 5.83 (s, 1H), 3.83 (s, 3H), 2.92 (s, 3H), 2.21 (s, 3H).
225	LC-MS: (ES, m/z): TR = 1.022 min, LCMS33: m/z = 352.2 [M+1]. 1H RMN (300 MHz, Metanol-d4) δ 8.43 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.10 – 8.02 (m, 1H), 7.69 – 7.66 (m, 1H), 7.05 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.95 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 5.79 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 2.94 (s, 3H), 2.89 (s, 3H), 2.17 (s, 3H).
227	LC-MS: (ES, m/z): TR=0.875 min, LCMS07: m/z=326 [M+1]. 1H RMN (400 MHz, Metanol-d4) δ 8.65 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 6.81 (s, 1H), 4.03 (s, 4H), 3.97 (d, 2H), 3.12 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 2.86 (t, J = 6.3 Hz, 3H), 2.01 (d, 2H), 1.86 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 1.42 (t, J = 6.3 Hz, 2H).
228	LC-MS: (ES, m/z): TR=0.668 min, LCMS30: m/z=375

	[M+1]. 1H RMN (300 MHz, Metanol-d4) δ 7.66 (dd, J = 8.9, 2.8 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 6.57 (dd, J = 3.2, 1.0 Hz, 1H), 5.83 – 5.75 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 2.85 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 2.18 (s, 3H).
229	LC-MS: (ES, m/z): TR = 1.203 min, LCMS28: m/z = 379 [M+1]. 1H RMN (400 MHz, Metanol-d4) δ 9.24 (s, 1H), 8.02 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.96 – 7.84 (m, 2H), 7.78 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.03 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 3.96 (s, 2H), 2.99 (s, 2H), 2.36 – 2.31 (m, 2H).
230	LC-MS: (ES, m/z): TR=1.055 min, LCMS33, m/z=366 [M+1]. 1H RMN (400 MHz, Metanol-d4) δ 8.05 (s, 1H), 7.67 (dd, J = 8.9, 2.8 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 6.69 (s, 1H), 5.80 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 2.93 (d, J = 16.2 Hz, 6H), 2.48 (s, 3H), 2.18 (s, 3H).
231	LC-MS: (ES, m/z): TR = 0.926 min, LCMS15: m/z = 323 [M+1]. 1H RMN (400 MHz, Metanol-d4) δ 8.96 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.45 (d, J = 2.7 Hz,1H), 7.01 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 6.54 – 6.46 (m, 2H), 3.94 (m, 3H), 3.84 – 3.74 (m, 1H), 3.55 – 3.45 (m, 2H), 3.27 – 3.17 (m, 2H), 2.35 – 2.24 (m, 2H), 1.85 – 1.69 (m, 2H).

232	LC-MS: (ES, m/z): TR = 1.356 min, LCMS15: m/z = 363 [M+1]. 1H RMN (400 MHz, Metanol-d4) δ 8.92 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.76 – 7.71 (m, 1H), 7.11 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.82 (s, 1H), 3.91 (s, 3H), 2.92 (s, 3H), 2.19 – 2.05 (m, 4H), 1.20 – 1.13 (m, 4H).
233	LC-MS: (ES, m/z): TR = 1.215 min, LCMS15 m/z = 363 [M+1]. 1H RMN (400 MHz, Metanol-d4) δ 9.01 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.95 – 7.87 (m, 1H), 7.81 – 7.62 (m, 1H), 7.33 – 7.21 (m, 1H), 6.23 – 5.97 (m, 1H), 3.97 – 3.90 (d, J = 6.0 Hz, 3H), 3.02 – 2.96 (m, 3H), 2.45 – 2.29 (m, 3H), 2.20 – 2.11 (m, 1H), 1.41 – 1.30 (m, 2H), 1.14 – 1.04 (m, 2H).
234	LC-MS: (ES, m/z): TR = 0.98 min, LCMS27: m/z = 361.9 [M+1]. 1H RMN (300 MHz, Metanol-d4) δ 9.14 – 9.02 (m, 2H), 8.44 (s, 1H), 8.10 (t, J = 1.2 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.66 (c, J = 2.7 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 5.82 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 3.94 (s, 3H), 2.95 (s, 3H), 2.19 (s, 3H).
235	LC-MS: (ES, m/z): TR = 2.256 min, LCMS15: m/z = 363 [M+1]. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.79 – 11.73(m, 2H), 10.27 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.54 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 6.01 (s, 1H), 3.88 (s, 3H), 2.93 (d, J = 4.0 Hz, 3H), 2.26 (s,

	3H).
236	LC-MS: (ES, m/z): TR = 0.942 min, LCMS34: m/z = 325 [M+1]. 1H RMN (400 MHz, Metanol-d4) δ 8.73 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.57 – 7.51(m, 1H), 6.44 – 6.37(m, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.63 – 3.51(m, 1H), 3.27 – 3.15 (m, 2H), 2.88 – 2.82 (m, 2H), 2.19 – 2.07 (m, 2H), 2.05 – 1.95(m, 1H), 1.59 – 1.44 (m, 2H), 1.28 – 1.16 (m, 2H), 0.99 – 0.86 (m, 2H).
238	LC-MS: (ES, m/z): TR=1.313 min, LCMS28, m/z=347 [M+1]. 1H RMN (400 MHz, Metanol-d4) δ 8.93 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 8.21 (dd, J = 6.5, 0.8 Hz, 1H), 8.09 (dd, J = 6.6, 0.8 Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 4.03 (s, 3H), 3.25 (s, 3H), 2.94 – 2.80 (m, 2H), 2.78 – 2.63 (m, 3H), 2.43 (s, 4H).
241	LC-MS: (ES, m/z): TR = 3.62 min, HPLC05: m/z = 345 [M+1]. 1H RMN (300 MHz, Metanol-d4) δ 9.01 (c, J = 0.9 Hz, 1H), 8.25 (c, J = 6.6 Hz, 1H), 8.14 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 7.94 – 7.80 (m, 2H), 7.49 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.19 – 7.10 (m, 1H), 6.07 – 6.00 (m, 1H), 2.99 (s, 3H), 2.52 (s, 3H), 2.34 (s, 3H).
242	LC-MS: (ES, m/z): TR = 0.971 min, LCMS15: m/z = 335 [M+1]. 1H RMN (400 MHz, Metanol-d4) δ 8.91 (d, J = 2.2Hz, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.26 – 8.35(m, 2H), 7.82 – 7.87 (m, 1H), 7.55 – 7.39 (m, 3H), 5.88 (s, 1H), 2.95 (s, 3H), 2.22 (s, 3H).

243	LC MS: (ES, m/z): TR=0.810 min, LCMS28: m/z=307 [M+1]. 1H RMN (400 MHz, Metanol-d4) δ 9.02 (s, 1H), 8.30 (m, 2H), 8.16 – 8.06 (m, 1H), 7.12 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 6.97 (s, 1H), 4.12 (s, 1H), 3.54 (d, J = 12.1 Hz, 2H), 3.21 (s, J = 12.5 Hz, 2H), 2.53 (d, J = 12.3 Hz, 3H), 2.36 – 2.27 (m, 2H), 1.85 (s, 2H).
244	LC-MS: (ES, m/z): TR = 1.08 min, LCMS 33: m/z = 363[M+1]. 1H RMN (400 MHz, Cloroformo-d) δ 8.85 (s, 1H), 8.83 – 8.24 (m, 2H), 8.09 (s, 1H), 7.61 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 5.84 (s, 1H), 2.89 (s, 3H), 2.83 (c, J = 9.0 Hz, 2H), 2.20 (s, 3H), 1.24 (t, J = 0.9 Hz, 3H).
245	LC-MS: (ES, m/z): TR=1.122 min, LCMS28: m/z=370 [M+1]. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 11.18 (s, 1H), 9.42 – 9.35 (m, 2H), 9.10 (dd, J = 5.9, 1.0 Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.06 (dd, J = 5.9, 2.7 Hz, 1H), 7.93 – 7.85 (m, 1H), 7.42 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.06 (s, 1H), 5.84 (s, 1H), 2.78 (d, J = 4.7 Hz, 3H), 2.14 (s, 3H).
246	LC-MS: (ES, m/z): TR=1.341 min, LCMS28: m/z=375 [M+1]. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.62 (s, 1H), 9.33 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.97 (dd, J = 8.9, 2.6 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 8.8

	Hz, 1H), 7.32 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 7.05 (s, 1H), 5.84 (s, 1H), 2.79 (d, J = 4.6 Hz, 3H), 2.14 (s, 3H).
247	LC-MS: (ES, m/z): TR=0.760 min, LCMS07: m/z=308 [M+1]. 1H RMN (400 MHz, Metanol-d4) δ 8.65 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.02 (d, J = 9.1 Hz, 2H), 7.51 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 6.81 (s, 1H), 4.23 (s, 1H), 4.03 (s, 2H), 3.97 (d, 2H), 3.12 (d, J = 7.5 Hz, 5H), 2.86 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 2.01 (d, 1H).
248	LC-MS: (ES, m/z): TR = 1.183 min, LCMS33: m/z = 370 [M+1]. 1H RMN (400 MHz, Metanol-d4) δ 9.00 (dd, J = 4.8, 1.4 Hz, 1H), 8.66 – 8.58 (m, 1H), 8.16 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.79 (dd, J = 9.1, 4.8 Hz, 1H), 7.71 (dd, J = 8.8, 2.7 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.07 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 3.02 (s, 3H), 2.35 (d, J = 1.0 Hz, 3H).
249	LC-MS: (ES, m/z): TR = 1.181 min, LCMS28: m/z = 359 [M+1]. 1H RMN (400 MHz, Metanol-d4) δ 8.25 (s, 1H), 7.79 – 7.68 (m, 2H), 7.38 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.15 (s, 1H), 5.88 (s, 1H), 2.92 (s, 3H), 2.21 (s, 3H).
250	LC-MS: (ES, m/z): TR =1.274 min, LCMS27: m/z = 368 [M+1]. 1H RMN (300 MHz, Metanol-d4) δ 8.23 (s, 1H), 7.78 – 7.64 (m, 3H), 7.45 – 7.32 (m, 3H), 7.24 – 7.11 (m, 1H), 5.87 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 2.91 (s, 3H), 2.21 (s, 3H).

251	LC-MS: (ES, m/z): TR = 1.04 min, LCMS27: m/z = 369.9 [M+1]. 1H RMN (300 MHz, Metanol-d4) δ 9.52 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.47 – 8.35 (m, 2H), 8.29 – 8.22 (m, 1H), 7.77 (c, J = 2.7 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 5.88 (s, 1H), 2.90 (s, 3H), 2.21 (s, 3H).
252	LC-MS: (ES, m/z): TR= 1.36 min, LCMS28: m/z = 375 [M+1]. 1H-RMN: (Metanol-d4, ppm): 8.86 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.06 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.69 (dd, J = 8.8, 2.7 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.07 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 3.01 (s, 3H), 2.34 (s, 3H).
253	LC-MS: (ES, m/z): TR=2.424 min, LCMS07: m/z=358.7 [M+1]. 1H RMN (400 MHz, Metanol-d4) δ 8.26 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 8.05 (dd, J = 13.5, 1.9 Hz, 2H), 7.69 (dd, J = 8.8, 2.7 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.07 (s, 1H), 3.01 (s, 3H), 2.34 (s, 3H).
254	LC-MS: (ES, m/z): TR= 1.10 min, LCMS28: m/z = 371 [M+1]. 1H-RMN: (Metanol-d4, ppm): 8.68 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 8.07 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.98 – 7.85 (m, 1H), 7.60 – 7.49 (m, 2H), 6.06 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.01 (s, 3H), 2.35 (s, 3H).
255	LC-MS: (ES, m/z): TR=2.004 min, LCMS28: m/z=365 [M+1]. 1H RMN (400 MHz, Metanol-d4) δ 9.24 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 8.13 – 8.05 (m, 2H), 8.01 (d, J = 2.7

	Hz, 1H), 7.94 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 7.76 – 7.64 (m, 1H), 7.17 (dd, J = 3.4, 0.9 Hz, 1H), 6.07 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 2.99 (d, J = 7.7 Hz, 3H), 2.38 – 2.33 (m, 3H).
256	LC-MS: (ES, m/z): TR=1.716 min, LCMS53: m/z=345 [M+1]. 1H RMN (400 MHz, Metanol-d4) δ 9.19 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 7.96 (t, J = 0.8 Hz, 1H), 7.93 – 7.87 (m, 2H), 7.85 – 7.78 (m, 1H), 7.49 (dd, J = 15.3, 8.4 Hz, 1H), 7.15 (dd, J = 3.4, 0.9 Hz, 1H), 6.23 – 6.03 (m, 1H), 2.97 (d, J = 3.5 Hz, 3H), 2.46 – 2.26 (m, 6H).
257	LC-MS: (ES, m/z): TR=1.342 min, LCMS53: m/z=292 [M+1]. 1H RMN (400 MHz, Metanol-d4) δ 9.20 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.16 (dd, J = 3.4, 0.9 Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.20 (s, 3H), 2.42 (d, J = 0.6 Hz, 3H).
258	LC-MS: (ES, m/z): TR = 0.91 min, LCMS 27: m/z = 370 [M+1]. 1H RMN (300 MHz, Metanol-d4) δ 8.68 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 8.25 (s, 1H), 7.74 (c, J = 2.7 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.23 (t, J = 4.9 Hz, 1H), 5.87 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 2.90 (s, 3H), 2.21 (s, 3H).
259	LC-MS: (ES, m/z): TR = 1.02 min, LCMS 53: m/z = 369.9 [M+1]. 1H RMN (300 MHz, Metanol-d4) δ 8.92 –

	8.85 (m, 1H), 8.70 (c, J = 5.7 Hz, 1H), 8.33 (c, J = 5.7 Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.77 (c, J = 2.7 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 5.88 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 2.90 (s, 3H), 2.21 (s, 3H).
260	LC-MS: (ES, m/z): TR = 1.797 min, LCMS31: m/z = 381.2 [M+1]. 1H RMN (300 MHz, Metanol-d4) δ 8.33 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 7.77 – 7.73 (m, 1H), 7.38 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.14 (s, 1H), 5.84 (s, 1H), 3.36 (s, 2H), 2.86 (s, 3H), 2.18 (s, 3H).
261	LC-MS: (ES, m/z): TR = 0.969 min, LCMS33: m/z = 377.3 [M+1]. 1H RMN (300 MHz, Metanol-d4) δ 8.43 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.86 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.34 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 6.02 (s, 1H), 3.96 (s, 3H), 2.97 (s, 3H), 2.33 (s, 3H).
262	LC-MS: (ES, m/z): TR = 1.03 min, LCMS 27: m/z = 358 [M+1]. 1H RMN (300 MHz, Metanol-d4) δ 8.32 – 8.15 (m, 2H), 7.95 – 7.86 (m, 1H), 7.77 (c, J = 8.7 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.07 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 4.24 (s, 2H), 3.02 (s, 3H), 2.76 (s, 3H), 2.35 (d, J = 0.9 Hz, 3H).
263	LC-MS: (ES, m/z): TR= 1.04 min, LCMS28: m/z = 224 [M+1]. 1H-RMN: (Metanol-d4, ppm):δ 9.07 – 9.00 (m, 1H), 8.26 (dd, J = 6.5, 0.8 Hz, 1H), 8.14 (dd, J = 6.4, 0.8 Hz, 1H), 7.52 – 7.37 (m, 2H), 7.28 (dd, J

	= 8.2, 2.4 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 2.49 (s, 3H).
264	LC-MS: (ES, m/z): TR=0.970 min, LCMS 27: m/z =225.0 [M+1]. 1H RMN (400 MHz, Metanol-d4) δ 8.95 (s, 1H), 8.22 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 8.10 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.08 – 7.02 (m, 2H), 6.91 (dd, J = 8.3, 2.7 Hz, 1H), 2.41 (s, 3H).
266	LC-MS: (ES, m/z): TR=1.137 min, LCMS 07: m/z= 280 [M+1]. 1H RMN (400 MHz, Metanol-d4) δ 8.82 (s, 1H), 7.45 (d, J = 9.0, 2.8 Hz, 2H), 6.91 (d, J = 9.1 Hz, 2H), 6.73 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 4.61 (s, 2H), 2.21 (s, 3H).
267	LC-MS: (ES, m/z): TR=0.74min, LCMS33: m/z=210.15 [M+1]. 1H RMN (300 MHz, Metanol-d4) δ 8.75 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.47 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.13 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.67 (dd, J = 5.6, 1.1 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 2.70 – 2.42 (m, 3H).
268	LC-MS: (ES, m/z): TR=0.659 min, LCMS 07, m/z=210 [M+H]. 1H RMN (400 MHz, Metanol-d4) δ 8.95 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.40 (d, 1H), 6.72 (s, 1H), 2.35 (s, 3H).
271	LC-MS: (ES, m/z): TR = 1.849 min, LCMS33: m/z =370 [M+1]. 1H RMN (300 MHz, Metanol-d4) δ 9.26 (s, 1H), 8.53 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 8.32 (d, J = 6.4 Hz, 1H),

	7.93 – 7.90 (m, 2H), 7.57 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.04 (s, 1H), 2.99 (s, 3H), 2.47 – 2.34 (m, 6H).
273	LC-MS: (ES, m/z): TR = 1.428 min, LCMS53: m/z = 231 [M+1]. 1H RMN (300 MHz, Metanol-d4) δ 8.87 (s, 1H), 8.17 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 2.61 (s, 3H).
274	LC-MS: (ES, m/z): TR = 1.806 min, LCMS53: m/z = 344 [M+1]. 1H RMN (300 MHz, Metanol-d4) δ 7.91 (s, 1H), 7.62 – 7.50 (m, 2H), 7.44 – 7.34 (m, 1H), 7.21 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.16 – 7.04 (m, 1H), 7.07 – 6.95 (m, 1H), 6.52 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 5.81 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 2.89 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 2.19 (s, 3H).
275	LC-MS: (ES, m/z): TR = 1.062 min, LCMS28: m/z = 231 [M+1]. 1H RMN (300 MHz, Metanol-d4) δ 8.91 – 8.84 (m, 1H), 8.26 – 8.15 (m, 1H), 8.08 – 8.97 (m, 1H), 7.06 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 2.55 (s, 3H).
276	LC-MS: (ES, m/z): TR = 0.975 min, LCMS33: m/z = 365.3 [M+1]. 1H RMN (300 MHz, Metanol-d4) δ 7.52 – 7.40 (m, 2H), 7.36 – 7.20 (m, 3H), 5.98 (s, 1H), 3.21 – 3.18 (m, 2H), 2.97 (s, 3H), 2.31 – 2.19 (m, 6H), 1.34 – 1.29 (m, 3H).
278	LC-MS: (ES, m/z): TR=1.130 min, LCMS28: m/z=292 [M+1]. 1H RMN (400 MHz, Metanol-d4) δ 9.04 – 8.98 (m, 1H), 8.26 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 8.15 (d, J = 6.5

	Hz, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.13 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.20 (s, 3H), 2.62 (s, 3H).
279	LC-MS: (ES, m/z): TR=1.948 min, LCMS 27: m/z =346.0 [M+1]. 1H RMN (400 MHz, Metanol-d4) δ 8.93 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 8.36 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 8.21 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.77 – 7.71 (m, 1H), 7.67 (dd, J = 5.6, 1.1 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.83 (s, 1H), 2.87 (s, 3H), 2.48 (s, 3H), 2.19 (s, 3H).
280	LC-MS: (ES, m/z): TR=2.2min, LCMS33: m/z=355.15 [M+1]. 1H RMN (400 MHz, Metanol-d4) δ 8.85 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.58 (dd, J = 8.3, 2.4 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.03 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 3.002-2.98(m, 3H), 2.5-2.42 (m, 3H), 2.33 (s, 3H).
282	LC-MS: (ES, m/z): TR=2.054 min, LCMS28: m/z=346 [M+1]. 1H RMN (300 MHz, Metanol-d4) δ 9.28 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 8.84 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 8.32 – 8.21 (m, 2H), 7.74 – 7.62 (m, 2H), 7.35 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 5.85 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 2.84 (s, 3H), 2.18 (d, J = 7.7 Hz, 6H).
284	LC-MS: (ES, m/z): TR=1.313 min, LCMS28: m/z=347 [M+1]. 1H RMN (400 MHz, Metanol-d4) δ 8.93 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 8.21 (dd, J = 6.5, 0.8 Hz, 1H), 8.09

	(dd, J = 6.6, 0.8 Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 4.03 (s, 3H), 3.25 (s, 3H), 2.94 – 2.80 (m, 2H), 2.78 – 2.63 (m, 3H), 2.43 (s, 4H).
285	LC-MS: (ES, m/z): TR = 0.942 min; LCMS53: m/z = 354 [M+1]. 1H RMN (300 MHz, Metanol-d4) δ 8.40 (s, 1H), 8.25 – 8.15 (m, 1H), 7.81 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.00 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 4.21 (d, J = 2.1 Hz, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.00 (s, 3H), 2.74 (s, 3H), 2.31 (s, 3H).
286	LC-MS: (ES, m/z): TR=1.290 min, LCMS 28: m/z =338.1 [M+1]. 1H RMN (400 MHz, Metanol-d4) δ 8.10 – 8.07 (m, 1H), 7.90 – 7.86 (m, 1H), 7.80 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.75 – 7.62 (m, 1H), 7.47 – 7.39 (m, 1H), 6.25 – 6.02 (m, 1H), 4.24 (s, 2H), 2.98 (d, J = 1.4 Hz, 3H), 2.77 (d, J = 2.4 Hz, 3H), 2.44 – 2.30 (m, 3H), 2.23 (d, J = 6.9 Hz, 3H).
287	LC-MS: (ES, m/z): TR=2.288 min, LCMS 07: m/z=350 [M+1]. 1H RMN (400 MHz, Metanol-d4) δ 9.53 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.13 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 5.81 (s, 1H), 2.93 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 2.17 (s, 3H).
288	LC-MS: (ES, m/z): TR=1.107 min, LCMS28: m/z=333 [M+1]. 1H RMN (400 MHz, Metanol-d4) δ 8.73 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.57 (dd, J

	= 5.6, 1.1 Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 6.95 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 4.08 (s, 3H), 3.06 (s, 3H), 2.71 – 2.57 (m, 2H), 2.60 – 2.44 (m, 3H), 2.30 (tc, J = 9.7, 5.6, 4.8 Hz, 1H).
289	LC-MS: (ES, m/z): TR=1.313 min, LCMS28, m/z=347 [M+1]. 1H RMN (400 MHz, Metanol-d4) δ 8.93 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 8.21 (dd, J = 6.5, 0.8 Hz, 1H), 8.09 (dd, J = 6.6, 0.8 Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 4.03 (s, 3H), 3.25 (s, 3H), 2.94 – 2.80 (m, 2H), 2.78 – 2.63 (m, 3H), 2.43 (s, 4H).
292	LC-MS: (ES, m/z): TR= 1.39 min, LCMS28: m/z = 386 [M+1]. 1H-RMN: (Metanol-d4, ppm): δ 8.33 – 8.24 (m, 2H), 7.68 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 7.48 (dd, J = 8.8, 2.8 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.82 – 6.74 (m, 1H), 6.01 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.11 (s, 3H), 2.32 (d, J = 1.0 Hz, 3H).
293	LC-MS: (ES, m/z): TR= 1.01 min, LCMS33: m/z = 432 [M+1]. 1H-RMN: (Metanol-d4, ppm): δ 8.03 – 7.75 (m, 4H), 7.32 (dd, J = 12.6, 8.9 Hz, 1H), 7.19 (dd, J = 3.4, 0.9 Hz, 1H), 6.02 (s, 1H), 5.00 (s, 2H), 3.97 (d, J = 4.7 Hz, 3H), 2.98 (s, 3H), 2.34 (d, J = 0.9 Hz, 3H), 2.07 (s, 3H).
294	LC-MS: (ES, m/z): TR=0.98min, LCMS33:m/z=333.17 [M+1]. 1H RMN (400 MHz, Metanol-d4) δ 8.75 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.69 (t, J = 1.2 Hz, 1H), 8.20 (d, J

	= 3.3 Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.30 (s, 1H), 6.94 (dd, J = 3.3, 1.0 Hz, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.25 (s, 3H), 2.9-2.82 (m, 2H), 2.75-2.62 (m, 3H), 2.48 – 2.34 (m, 1H).
295	LC-MS: (ES, m/z): TR=0.90min, LCMS33: m/z=308.16 [M +1]. 1H RMN (400 MHz, Metanol-d4) δ 8.73 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.16 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 6.92 (dd, J = 3.3, 0.9 Hz, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 3.19 (s, 3H).
296	LC-MS: (ES, m/z): TR= 1.30 min, LCMS07: m/z = 390 [M+1]. 1H RMN (300 MHz, Metanol-d4) δ 8.11 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 8.02 – 7.86 (m, 2H), 7.74 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 7.32 – 7.18 (m, 1H), 7.01 (dd, J = 3.4, 1.0 Hz, 1H), 6.00 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 4.75 (s, 2H), 3.95 (s, 3H), 2.99 (s, 3H), 2.33 (d, J = 0.9 Hz, 3H).
297	LC-MS: (ES, m/z): TR=1.163 min, LCMS28, m/z=296 [M+1]. 1H RMN (300 MHz, Metanol-d4) δ 8.84 (t, J = 0.8 Hz, 1H), 8.15 (dd, J = 6.5, 0.8 Hz, 1H), 8.02 (dd, J = 6.5, 0.7 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.29 (dd, J = 8.4, 1.9 Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 2.20 (s, 3H).

298	LC-MS: (ES, m/z): TR=1.138 min, LCMS28, m/z=311 [M+1]. 1H RMN (300 MHz, Metanol-d4) δ 8.80 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 8.14 (dd, J = 6.5, 0.8 Hz, 1H), 8.01 (dd, J = 6.5, 0.8 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.05 (dd, J = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 3.93 (s, 3H), 2.83 (s, 3H), 2.42 (s, 3H).
299	LC-MS: (ES, m/z): TR=1.56min, LCMS33: m/z=353.18 [M+1]. 1H RMN (400 MHz, Metanol-d4) δ 8.26 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.57 (dd, J = 8.3, 2.4 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.04 (s, 1H), 4.14 (s, 3H), 3.00 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 2.33 (s, 3H).
300	LC-MS: (ES, m/z): TR=0.941 min, LCMS07: m/z=347 [M+1]. 1H-RMN-PH-EPI-K-1211-200: 1H RMN (400 MHz, Metanol-d4) δ 8.31 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.13 (s, 1H), 6.87 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.21 (s, 3H), 2.87 (d, J = 9.1 Hz, 2H), 2.65 (d, J = 10.3 Hz, 3H), 2.57 (s, 3H), 2.33 (s, J = 10.3 Hz, 1H).
301	LC-MS: TR = 0.623 min, LCMS 32: m/z = 282 [M+1]. 1H RMN (400 MHz, Metanol-d4) δ 8.92 (s, 1H), 8.20 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 8.09 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 7.73 – 7.61 (m, 2H), 7.41 – 7.28 (m, 1H), 4.26 (s, 2H), 3.96 (s, 3H), 2.76 (s, 3H), 2.43 (s, 3H).

302	LC-MS: (ES, m/z): TR = 1.029 min, LCMS53: m/z = 352 [M+1]. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 10.42 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.00 – 7.75 (m, 2H), 7.41 – 7.32 (m, 2H), 7.07 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.93 (s, 1H), 5.77 (s, 1H), 3.65 (s, 3H), 2.79 (d, J = 4.0 Hz, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.12 (s, 3H).
306	LC-MS: (ES, m/z): TR = 0.856 min, LCMS27: m/z = 352 [M+1]. 1H RMN (300 MHz, Metanol-d4) δ 8.10 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.79 – 7.69 (m, 1H), 7.06 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 6.45 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 5.81 (s, 1H), 3.83 (s, 3H), 2.97 (s, 3H), 2.89 (s, 3H), 2.19 (s, 3H).
307	LC-MS: (ES, m/z): TR = 0.868 min, LCMS07: m/z = 360 [M+1]. 1H RMN (300 MHz, Metanol-d4) δ 8.47 – 8.43 (m, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.14 – 7.11 (m, 1H), 5.88 (d, J = 1.2Hz, 1H), 3.74 (s, 2H), 2.88 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 2.19 (s, 3H).
308	LC-MS: (ES, m/z): TR= 1.94 min, LCMS07: m/z = 376 [M+1]. 1H-RMN: (Metanol-d4, ppm): δ 8.22 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 2.5 Hz, 2H), 7.30 (dd, J = 3.3, 0.8 Hz, 1H), 4.06 (s, 3H), 3.25 (s, 3H), 2.87 (s, 2H), 2.68 (d, J = 8.6 Hz, 3H), 2.41 (d, J = 13.8 Hz, 1H).
309	LC-MS: TR = 1.014 min, LCMS 07: m/z = 376 [M+1]. 1H RMN (400 MHz, Metanol-d4) δ 9.14 (s, 1H), 8.03

	(s, 1H), 7.88 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.11 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 4.37 (s, 2H), 4.04 (s, 3H), 3.03 – 2.85 (m, 2H), 2.79 – 2.65 (m, 3H), 2.48 – 2.34 (m, 1H).
310	LC-MS: (ES, m/z): TR=1.063 min, LCMS28: m/z=337 [M+1]. 1H RMN (400 MHz, Metanol-d4) δ 8.73 (s, 1H), 8.08 (dd, J = 6.6, 0.8 Hz, 1H), 7.95 – 7.88 (m, 1H), 7.41 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.52 – 6.44 (m, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.85 – 3.73 (m, 1H), 3.47 – 3.52 (m, 2H), 3.18 – 3.25 (m, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.30 (dd, J = 14.7, 3.8 Hz, 2H), 1.72 – 1.82 (m, 2H).
317	LC-MS: (ES, m/z): TR= 1.68 min, LCMS07: m/z = 372 [M+1]. 1H-RMN: (Metanol-d4, ppm): δ 8.04 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.82 – 7.65 (m, 1H), 7.18 – 7.12 (m, 1H), 6.03 (s, 1H), 4.23 (s, 2H), 3.88 (s, 3H), 2.94 (s, 3H), 2.76 (s, 3H), 2.32 (s, 3H).
386	LC-MS: (ES, m/z): TR = 0.784 min, LCMS28: m/z = 375 [M+1]. 1H RMN (300 MHz, Metanol-d4) δ 9.09 (s, 1H), 8.01 – 7.98 (m, 1H), 7.94 – 7.74 (m, 2H), 7.64 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.41 – 7.27 (m, 1H), 6.07 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 3.97 (d, J = 3.3 Hz, 3H), 2.99 (s, 3H), 2.53 (d, J = 1.2 Hz, 3H), 2.39 – 2.32 (m, 3H).

Ejemplo 20: Ensayos de bioactividad

[0685] MATERIALES Y EQUIPO:

[0686] Se utilizó EHMT2 913-1193 humana purificada recombinante (55 µM) sintetizada por Viva para todos los experimentos. Los péptidos de histonas biotinilados fueron sintetizados por Biopeptide y purificados por HPLC hasta >95% de pureza. Las placas Flashplates con estreptavidina y los sellos se compraron de PerkinElmer y las placas de polipropileno de 384 pocillos con fondo en V procedieron de Greiner. La *S*-adenosilmetionina marcada con ^{3}H (^{3}H-SAM) se obtuvo de American Radiolabeled Chemicals con una actividad específica de 80 Ci/mmol. SAM no marcada y *S*-adenosilhomocisteína (SAH) se obtuvieron de American Radiolabeled Chemicals y Sigma-Aldrich, respectivamente. Las placas Flashplates se lavaron en un Biotek ELx-405 con Tween al 0.1%. Las placas de 384 pocillos Flashplates y las placas de unión de filtro de 96 pocillos se leyeron en un lector de microplacas TopCount (PerkinElmer). Las diluciones en serie de los compuestos se realizaron en un Freedom EVO (Tecan) y se transfirieron en forma de puntos a placas de ensayo utilizando un Matrix PlateMate de Thermo Scientific (Thermo Scientific). Se añadieron cócteles de reactivos con Multidrop Combi (Thermo Scientific).

[0687] La línea celular MDA-MB-231 se adquirió de ATCC (Manassas, VA, EE.UU.). El medio RPMI/Glutamax, la penicilina-estreptomicina, el suero bovino fetal inactivado térmicamente y D-PBS se adquirieron de Life Technologies (Grand Island, NY,

EE. UU.). El tampón de bloqueo Odyssey, anticuerpo de cabra anti-IgG (H+L) de ratón 800CW y escáner infrarrojo Odyssey de Licor se adquirieron de Licor Biosciences, Lincoln, NE, EE. UU. El anticuerpo monoclonal de ratón H3K9me2 (n.° cat. 1220) se adquirió de Abcam (Cambridge, MA, EE. UU.). Paraformaldehído al 16% se adquirió de Electron Microscopy Sciences, Hatfield, PA, EE. UU.). Las células MDA-MB-231 se mantuvieron en medio de crecimiento completo (RPMI complementado con un suero bovino fetal al 10% v/v inactivado por calor) y se cultivaron a 37 ° C bajo 5% de CO_2. UNC0638 se adquirió de Sigma-Aldrich (St. Louis, MO, EE. UU.).

[0688] Diversos ensayos biológicos *In vitro* o *in vivo* pueden ser adecuados para detectar el efecto de los compuestos de la presente divulgación. Estos ensayos biológicos i*n vitro* o *in vivo* pueden incluir, pero no se limitan a, ensayos enzimáticos de actividad, ensayos de desplazamiento de movilidad electroforética, ensayos de gen indicador, ensayos *in vitro* de viabilidad celular, y los ensayos descritos en la presente.

[0689] **Procedimiento general para ensayo enzimático con EHMT2 sobre sustratos de péptidos de histonas.** Se generaron curvas de 10 puntos de los compuestos de prueba en un Freedom EVO (Tecan) utilizando diluciones en serie con un factor de 3 en DMSO, comenzando en 2.5 mM (la concentración superior final del compuesto fue 50 µM y el DMSO fue un 2%). Se transfirió en

forma de un punto una alícuota de 1 µL de las series de dilución del inhibidor a una placa de polipropileno de 384 pocillos con fondo en V (Greiner) utilizando una Matrix PlateMate de Thermo Scientific (Thermo Scientific). El control de la inhibición del 100% consistió en una concentración final 1 mM del producto inhibidor S-adenosilhomocisteína (SAH, Sigma-Aldrich). Los compuestos se incubaron durante 30 minutos con 40 µL por pocillo de EHMT2 0.031 nM (EHMT2 913-1193 humana purificada recombinante, Viva) en tampón de ensayo 1X (Bicina 20 mM [pH 7.5], 0.002% de Tween 20, 0.005% de gelatina de piel bovina y TCEP 1 mM). Se añadieron 10 µL por pocillo de mezcla del sustrato que comprendía tampón de ensayo, ^{3}H-SAM (*S*-adenosilmetionina marcada con ^{3}H, American Radiolabeled Chemicals, actividad específica de 80 Ci/mmol), SAM no marcada (American Radiolabeled Chemicals) y un péptido que representaban los residuos 1-15 de la histona H3 que contenía biotina C-terminal (ligado a una lisina con un grupo terminal amida C-terminal, sintetizado por Biopeptide y purificado por HPLC hasta una pureza superior a un 95%) para iniciar la reacción (ambos sustratos estuvieron presentes en la mezcla de reacción final con sus valores de K_m respectivos, un formato de ensayo denominado “condiciones equilibradas”). Las reacciones se incubaron durante 60 minutos a temperatura ambiente y se desactivaron con 10 µL por pocillo de SAM no marcada 400 µM, a continuación se transfirieron a una placa

Flashplate con estreptavidina de 384 pocillos (PerkinElmer) y después de 60 minutos se lavaron con Tween al 0.1% en un dispositivo para lavar pocillos ELx-405 de Biotek. Las placas de 384 pocillos Flashplates se leyeron en un lector de microplacas TopCount (PerkinElmer).

[0690] **Procedimiento general para el ensayo de inmunoelectrotransferencia en células MDA-MB-231 HEK9me2.** El compuesto (100 nL) se añadió directamente a una placa con células de 384 pocillos. Las células MDA-MB-231 (ATCC) se sembraron en medio de ensayo (RPMI/Glutamax complementado con un 10% v/v de suero bovino fetal inactivado térmicamente y un 1% de penicilina/estreptomicina, Life Technologies) con una concentración de 3000 células por pocillo en una placa de cultivo celular de 384 pocillos recubierta con poli-D-lisina con 50 µL por pocillo. Las placas se incubaron a 37 °C, 5% de CO_2 durante 48 horas (BD Biosciences 356697). Las placas se incubaron a temperatura ambiente durante 30 minutos y a continuación se incubaron a 37 °C, 5% de CO_2 durante 48 horas más. Después de la incubación, se añadieron 50 µL por pocillo de paraformaldehído al 8% (Electron Microscopy Sciences) en PBS a las placas y se incubaron a temperatura ambiente durante 20 minutos. Las placas se transfirieron a un dispositivo para lavar placas 406 de Biotek y se lavaron 2 veces con 100 µL por pocillo de tampón de lavado (1X PBS que contenía un 0.3% de Triton X-100 (v/v)). A continuación, se añadieron 60 µL por

pocillo de tampón de bloqueo Odyssey (Licor Biosciences) a cada placa y se incubaron durante 1 hora a temperatura ambiente. Se eliminó el tampón de bloqueo y se añadieron 20 µL de anticuerpo primario monoclonal α-H3K9me2 (Abcam) diluido 1:800 en tampón Odyssey con un 0.1% de Tween 20 (v/v) y las placas se incubaron durante toda la noche (16 horas) a 4 °C. Las placas se lavaron 5 veces con 100 µL por pocillo de tampón de lavado. A continuación, se añadieron 20 µL por pocillo de anticuerpo secundario (anticuerpo de mono anti-IgG de ratón (H+L) 800CW 1:500 (Licor Biosciences), DRAQ5 1:1000 (Cell Signaling Technology) en tampón Odyssey con un 0.1% de Tween 20 (v/v)) y se incubó durante 1 hora a temperatura ambiente. Las placas se lavaron 5 veces con 100 µL de tampón de lavado por pocillo y a continuación 2 veces con 100 µL de agua por pocillo. Se dejó que las placas se secaran a temperatura ambiente y luego se tomaron imágenes en un escáner de infrarrojos Licor Odyssey (Licor Biosciences) que midió la intensidad integrada a longitudes de onda de 700 nm y 800 nm. Se barrieron los canales 700 y 800.

[0691] **Cálculo del % de inhibición.** Primero, se determinó la relación para cada uno de los pocillos por $\left(\frac{\text{valor H3K9me2 800 nm}}{\text{valor DRAQ5 700 nm}}\right)$.

[0692] Cada placa incluyó catorce pocillos de control de tratamiento solamente con DMSO (inhibición mínima), así como también catorce pocillos de control (pocillos de fondo) para

la inhibición máxima tratados con compuesto de control UNC0638 (pocillos de fondo).

[0693] Se calculó el promedio de los valores de la proporción para cada pocillo y se utilizó para determinar la inhibición porcentual para cada pocillo de prueba en la placa. El compuesto de control se diluyó en serie con un factor de tres en DMSO para obtener un total de 10 concentraciones de prueba, empezando en 1 µM. La inhibición porcentual se calculó como: Porcentaje de inhibición = $100-\left(\left(\frac{\text{(Relación Muestra Ensayo Individual)-(Relación Media Fondo)}}{\text{(Relación Inhibición Mínima)-(Relación Media Fondo)}}\right)*100\right)$

[0694] Se generaron curvas de CI_{50} utilizando pocillos triplicados por concentración de compuesto. La CI_{50} es la concentración de compuesto a la cual se inhibe la metilación medida en un 50%, como se interpola a partir de las curvas de dosis-respuesta. Los valores de CI_{50} se calcularon utilizando una regresión no lineal (modelo de ajuste de pendiente variable-cuatro parámetros) con la siguiente fórmula:

$$\%\ \text{inhibición} = \text{Inferior} + \left(\frac{\text{Superior-Inferior}}{(1+(CI_{50}/[I])^{n})}\right)$$

, en que *Superior* ss fija a 100% e *Inferior* se fija en 0%, [I] = concentración de inhibidor, CI_{50} = concentración inhibidora semi-máxima y *n* = Pendiente de Hill.

[0695] Loa valores de CI_{50} se enumeran en la Tabla 3 que figura a continuación ("A" significa CI_{50} <100 nM; "B" significa CI_{50} que oscila entre 100 nM y 1 µM; "C" significa

CI_{50} que oscila entre >1 µM y10 µM; "D" significa CI_{50} >10 µM; "-" o "ND" significa no determinado).

Tabla 3

Compuesto n.°	**EHMT2 PEP (CI50 µM)**	**EHMT1 PEP (CI50 µM)**	**EHMT2 ICW (CI50 µM)**
1	A	A	B
2	A	A	B
3	C	B	D
4	C	C	C
5	C	B	C
6	D	D	D
7	C	B	C
8	D	C	D
9	D	D	D
10	B	B	B
11	D	D	D
12	D	D	D
13	C	B	C
14	C	B	C
15	D	D	D
19	C	C	C
21	D	D	D
22	D	C	D
23	A	A	C
24	C	C	D

Compuesto n.°	**EHMT2 PEP (CI50 µM)**	**EHMT1 PEP (CI50 µM)**	**EHMT2 ICW (CI50 µM)**
26	D	C	D
27	B	B	C
28	C	C	C
30	D	D	D
31	D	D	D
32	D	D	D
33	D	D	D
35	C	C	C
36	D	C	D
37	D	D	D
38	D	C	D
39	D	D	D
40	B	A	B
41	D	C	D
42	D	D	D
43	D	C	D
45	D	D	D
47	C	C	D
48	B	A	C
49	D	D	D
50	B	B	D
54	D	D	D
56	D	C	D

Compuesto n.°	**EHMT2 PEP (CI50 µM)**	**EHMT1 PEP (CI50 µM)**	**EHMT2 ICW (CI50 µM)**
57	C	B	C
60	D	C	C
61	D	C	D
62	D	C	D
65	D	C	D
66	B	A	B
67	D	C	D
68	D	D	D
69	D	D	D
70	B	B	C
73	D	C	D
74	B	A	B
75	D	D	D
76	D	D	D
77	D	D	D
78	C	C	D
79	C	C	D
81	C	C	C
82	B	B	C
83	D	D	D
84	C	C	C
86	D	D	D
87	B	A	B

Compuesto n.°	**EHMT2 PEP (CI50 µM)**	**EHMT1 PEP (CI50 µM)**	**EHMT2 ICW (CI50 µM)**
88	B	B	D
93	D	C	D
94	D	C	D
95	D	D	D
96	D	D	D
99	C	C	C
100	D	D	C
102	C	B	C
103	D	D	D
104	D	C	D
105	D	D	D
106	D	D	D
108	A	A	A
109	A	A	A
113	A	A	B
116	C	C	C
117	D	D	D
119	D	C	D
121	B	B	B
122	C	B	C
125	B	A	B
134	D	D	D
136	B	B	B

Compuesto n.°	**EHMT2 PEP (CI50 µM)**	**EHMT1 PEP (CI50 µM)**	**EHMT2 ICW (CI50 µM)**
137	A	A	B
138	D	D	D
139	D	D	D
143	B	B	C
144	C	C	D
145	D	D	D
146	D	B	C
148	C	B	C
151	B	B	B
155	D	D	D
156	D	D	C
157	A	A	B
158	B	A	B
159	A	A	B
160	A	A	B
161	C	B	C
163	C	C	C
164	B	B	B
165	D	D	D
166	D	C	D
169	C	B	C
170	B	A	B
171	A	A	B

Compuesto n.°	**EHMT2 PEP (CI50 µM)**	**EHMT1 PEP (CI50 µM)**	**EHMT2 ICW (CI50 µM)**
172	B	B	C
173	C	A	C
174	D	D	C
175	A	A	B
176	C	B	C
177	D	C	D
178	D	D	D
179	B	B	C
181	A	A	B
182	B	A	B
184	B	B	C
185	B	B	C
186	A	A	B
187	A	A	B
188	B	B	C
191	C	B	D
192	A	A	B
193	A	A	B
194	A	A	B
195	B	B	C
196	B	B	C
199	A	A	C
200	A	A	A

Compuesto n.°	**EHMT2 PEP (CI50 µM)**	**EHMT1 PEP (CI50 µM)**	**EHMT2 ICW (CI50 µM)**
201	C	C	D
202	A	A	C
203	C	B	C
204	C	C	D
205	D	C	D
206	A	A	A
207	A	A	B
208	C	C	D
209	C	B	D
210	C	A	C
212	A	A	B
213	B	A	B
214	A	A	B
215	A	A	B
216	A	A	B
217	A	A	B
218	D	D	C
219	C	B	D
220	D	C	D
221	B	A	B
222	B	A	B
223	A	A	B
225	C	A	C

Compuesto n.°	**EHMT2 PEP (CI50 µM)**	**EHMT1 PEP (CI50 µM)**	**EHMT2 ICW (CI50 µM)**
227	C	C	D
228	A	A	B
229	B	A	B
230	B	A	C
231	C	C	D
232	D	C	C
233	C	B	C
234	D	B	C
235	D	D	D
236	D	D	D
237	A	A	B
238	A	A	A
239	D	D	D
240	D	C	D
241	A	A	B
242	D	D	D
243	C	B	D
244	D	D	D
245	D	D	D
246	C	B	C
247	C	C	D
248	D	C	D
249	C	B	C

Compuesto n.°	**EHMT2 PEP (CI50 µM)**	**EHMT1 PEP (CI50 µM)**	**EHMT2 ICW (CI50 µM)**
250	D	C	D
251	C	B	C
252	C	B	C
253	D	C	D
254	D	D	D
255	A	A	B
256	A	A	B
257	C	B	C
258	C	B	C
259	D	C	D
260	C	B	D
261	C	B	D
262	A	A	A
263	D	D	D
264	D	D	D
266	D	D	D
267	D	D	D
268	D	D	D
269	A	A	B
270	D	D	D
271	C	C	D
273	D	D	D
274	D	C	D

Compuesto n.°	**EHMT2 PEP (CI50 µM)**	**EHMT1 PEP (CI50 µM)**	**EHMT2 ICW (CI50 µM)**
275	D	D	D
276	C	C	C
278	A	A	B
279	A	A	C
280	D	C	D
282	A	A	A
284	A	A	A
285	A	A	A
286	A	A	A
287	C	B	C
288	A	A	B
289	A	A	A
291	C	C	C
292	B	A	B
293	B	A	C
294	A	A	C
295	C	B	C
296	B	A	C
297	D	D	D
298	D	D	D
299	D	C	D
300	B	A	B
301	C	C	D

Compuesto n.°	**EHMT2 PEP (CI50 µM)**	**EHMT1 PEP (CI50 µM)**	**EHMT2 ICW (CI50 µM)**
302	D	D	D
303	C	C	D
304	B	B	D
305	B	C	D
306	C	C	D
307	A	A	B
308	C	B	D
309	C	B	D
310	C	C	D
311	D	D	D
312	D	D	D
313	B	B	C
314	A	A	B
315	B	B	C
316	A	A	B
317	A	A	A
318	B	B	B
319	A	A	A
320	A	A	B
321	A	A	A
322	A	A	B
323	A	A	B
324	B	B	C

Compuesto n.°	**EHMT2 PEP (CI50 µM)**	**EHMT1 PEP (CI50 µM)**	**EHMT2 ICW (CI50 µM)**
325	A	A	B
326	A	A	A
327	A	A	A
328	A	A	A
329	A	A	A
330	A	A	A
331	A	A	B
332	A	A	ND
333	A	A	ND
334	A	A	ND
386	A	A	A

[0696] La invención se puede realizar en otras formas específicas sin apartarse del espíritu o las características esenciales de esta. Por lo tanto, las realizaciones anteriores se han de considerar en todos los aspectos ilustrativas más que limitantes de la invención descrita en la presente. Por tanto, el alcance de la invención está indicado por las reivindicaciones adjuntas en lugar de por la descripción anterior, y se pretende que todos los cambios que se encuentran dentro del significado y rango de equivalencia de las reivindicaciones estén abarcados por esta.

Se hace constar que con relación a esta fecha, el mejor método conocido por la solicitante para llevar a la práctica

la citada invención, es el que resulta claro de la presente descripción de la invención.